

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS
DE LA CIRROSIS HEPÁTICA**

Y

**ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS
CON EL DAÑO HEPÁTICO EN PACIENTES
COINFECTADOS POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL VIRUS
DE LA HEPATITIS C.**

TESIS DOCTORAL

JOSÉ FRANCISCO PASCUAL PAREJA

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN.....	2
1.1 Evolución de la morbilidad y mortalidad de la población infectada por el VIH e importancia relativa de la hepatopatía crónica.....	2
1.2 Concepto y diagnóstico de cirrosis.....	7
1.2.1 Concepto de cirrosis.....	7
1.2.2 Diagnóstico de cirrosis.....	8
1.2.2.1 Biopsia hepática.....	8
1.2.2.2 Marcadores no invasivos de fibrosis hepática.....	9
1.3 Cirrosis y VIH.....	11
1.3.1 Coinfección por VIH y VHC.....	12
1.3.1.1 Epidemiología.....	12
1.3.1.2 Infección VIH e historia natural de la infección por VHC.....	13
1.3.2 Coinfección por VIH y VHB.....	15
1.3.2.1 Epidemiología.....	15
1.3.2.2 Infección VIH e historia natural de la infección por VHB.....	15
1.3.2.3 Infección oculta del VHB.....	17
1.3.3 Alcohol y cirrosis.....	18
1.4 Factores histológicos asociados a la progresión de la fibrosis hepática en el paciente coinfectado por VIH y VHC.....	19
1.4.1 Inflamación y fibrosis.....	19
1.4.1.1 Conceptos.....	19

1.4.1.2 Inflamación y coinfección por VIH y VHC.....	20
1.4.2 Esteatosis y fibrosis.....	21
1.4.2.1 Conceptos.....	21
1.4.2.2 Esteatosis e infección por VIH.....	22
1.4.2.2.1 Epidemiología.....	22
1.4.2.2.2 Etiopatogenia.....	23
1.4.2.2.3 Comparación de la esteatosis en paciente mono infectado por VHC y coinfectado por VIH y VHC.....	26
1.4.2.2.4 Esteatosis y asociación con fibrosis.....	27
1.5 Estrategias para evitar el desarrollo de cirrosis en el paciente VIH.....	28
1.5.1 Tratamiento del VHC en pacientes con infección por el VIH y la influencia sobre la fibrosis.....	28
1.5.2 Tratamiento antirretroviral y fibrosis.....	31
1.5.2.1 Tratamiento antirretroviral en el paciente coinfectado por VIH y VHC.....	31
1.5.2.1.1 Introducción.....	31
1.5.2.1.2 Tratamiento antirretroviral e influencia en la fibrosis en el paciente coinfectado por VIH y VHC.....	31
1.5.2.1.3 Hepatotoxicidad secundario a tratamiento antirretroviral e influencia en la fibrosis en el paciente coinfectado por el VIH y el VHC.....	33
1.5.2.2 Tratamiento antirretroviral en pacientes coinfectados por VIH y VHB.....	34
1.5.3 Otras estrategias.....	35
2 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	36
2.1 Justificación.....	37

2.2 Hipótesis.....	39
2.3 Objetivos.....	40
3 MATERIAL Y MÉTODOS.....	41
3.1 Diseño del estudio.....	42
3.2 Pacientes estudiados, criterios de inclusión y exclusión y ámbito del estudio.....	42
3.3 Recogida de datos.....	45
3.4 Variables del estudio.....	47
3.5 Metodología estadística.....	60
4 RESULTADOS.....	64
4.1 Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (muestra 1).....	65
4.1.1 Características generales de la muestra.....	65
4.1.2 Prevalencia de la coinfección por el VHC, el VHB y el VHD.....	70
4.1.3 Tratamiento del VHC.....	72
4.1.4 Tratamiento antirretroviral.....	73
4.1.5 Hepatotoxicidad por antirretrovirales.....	75
4.2 Factores de asociación con daño hepático (fibrosis avanzada, esteatosis y actividad necroinflamatoria) en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C (muestra 2).....	76
4.2.1 Características generales de la muestra.....	76
4.2.2 Datos del laboratorio.....	79

4.2.3 Datos histológicos de las biopsia hepáticas.....	80
4.2.4 Tratamiento antirretroviral.....	83
4.2.5 Factores de asociación con fibrosis avanzada.....	84
4.2.5.1 Análisis univariante.....	84
4.2.5.2 Modelo multivariante de factores de asociación con fibrosis avanzada incorporando las variables independientes histológicas.....	87
4.2.5.3 Modelo multivariante de factores de asociación con fibrosis avanzada sin incorporar las variables independientes histológicas.....	88
4.2.6 Factores de asociación con actividad inflamatoria.....	89
4.2.6.1 Análisis univariante.....	89
4.2.6.2 Modelo multivariante de factores de asociación con actividad necroinflamatoria ≥ 3 incorporando las variables independientes histológicas.....	91
4.2.6.3 Modelo multivariante de factores de asociación con actividad necroinflamatoria ≥ 3 sin incorporar las variables histológicas.....	92
4.2.7 Factores asociados con esteatosis.....	93
4.2.7.1 Análisis univariante.....	93
4.2.7.2 Modelo multivariante de factores de asociación con la presencia de esteatosis incorporando las variables independientes histológicas.....	94
4.2.7.3 modelo multivariante de factores de asociación con la presencia de esteatosis sin incorporar las variables independientes histológicas.....	95
4.2.8 Factores asociados con esteatosis moderada-intensa.....	96
4.2.8.1 Análisis univariante.....	96
4.2.8.2 Modelo multivariante de factores de asociación con la presencia de esteatosis moderada-severa incorporando las variables independientes histológicas.....	97

4.2.8.3 modelo multivariante de factores de asociación con la presencia de esteatosis moderada-severa sin incorporar las variables independientes histológicas.....	98
5 DISCUSIÓN.....	99
6 CONCLUSIONES.....	128
7 BIBLIOGRAFÍA.....	131

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla1: Sistema de Scheuer de clasificación de hepatitis crónicas.....	59
Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en pacientes con infección por el VIH (muestra 1).	
Tabla 2: Distribución de los pacientes por hospital.....	65
Tabla 3: Distribución de los pacientes según el criterio de selección.....	66
Tabla 4: Cirrosis descompensadas en la visita basal: Tipo de descompensación.....	66
Tabla 5: Características basales.....	67
Tabla 6: Factores de riesgo para la infección del VIH.....	67
Tabla 7: Características inmunológicas y virológicas de la muestra.....	70
Tabla 8: Coinfección por el VHC y el VHB.....	71
Tabla 9: Coinfección por el VHD.....	72
Tabla 10: Respuesta al tratamiento del VHC.....	72
Tabla 11: Pautas de tratamiento frente al VHC.....	73
Tabla 12: Antirretrovirales pautados.....	73
Tabla 13: Pautas de TARGA empleadas.....	74
Tabla 14: Control inmunológico y virológico en cirróticos compensados y descompensados.....	74
Tabla 15: Fármacos empleados en los regimenes de tratamiento antirretroviral que se asociaron a hepatotoxicidad.....	75
Factores de asociación con daño hepático (fibrosis avanzada, esteatosis y actividad necroinflamatoria) en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis c (muestra 2).	
Tabla 16: Características basales.....	76
Tabla 17: Estudio serológico del VHB.....	78
Tabla 18: Datos del laboratorio.....	80

Tabla 19: Actividad necroinflamatoria y esteatosis.....	81
Tabla 20: Tipos de regimen de TARGA históricos.....	83
Tabla 21. Tratamiento históricos con antirretrovirales y tiempo de exposición.....	83
Tabla 22: Tratamiento antirretroviral y tiempo de exposición en el momento de la biopsia.....	84
Tabla 23: Pautas de TARGA empleadas en el momento de la biopsia.....	84
Tabla 24: Análisis univariante de los factores de asociación con fibrosis avanzada.....	85
Tabla 25: Relación de exposición previa a indinavir con la utilización de TARGA como única forma de terapia antirretroviral.....	86
Tabla 26: Análisis multivariante de factores de asociación con fibrosis avanzada, incorporando variables histológicas.....	87
Tabla 27: Análisis multivariante de factores de asociación con fibrosis avanzada, sin incorporar variables histológicas.....	88
Tabla 28: Análisis univariante de los factores de asociación con actividad necroinflamatoria.....	89
Tabla 29: Relación entre TARGA y toma de 3TC.....	90
Tabla 30: Análisis multivariante de los factores de asociación con actividad necroinflamatoria ≥ 3 incorporando las variables independientes histológicas.....	91
Tabla 31: Análisis multivariante de los factores de asociación con actividad necroinflamatoria ≥ 3 sin incorporar las variables independientes histológicas.....	92
Tabla 32: Análisis univariante de los factores de asociación con la presencia de esteatosis.....	93
Tabla 33: Análisis multivariante de los factores de asociación con la presencia de esteatosis incorporando las variables independientes histológicas.....	94

Tabla 34: Análisis multivariante de los factores de asociación con la presencia de esteatosis sin incorporar las variables independientes histológicas.....	95
Tabla 35: Análisis univariante de los factores de asociación con la presencia de esteatosis moderada-severa.....	96
Tabla 36: Análisis multivariante de los factores de asociación con la presencia de esteatosis moderada-severa incorporando las variables independientes histológicas.....	97
Tabla 37: Análisis multivariante de los factores de asociación con la presencia de esteatosis moderada-severa sin incorporar las variables independientes histológicas.....	98

ÍNDICE DE FIGURAS.

Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en pacientes con infección por el VIH (muestra 1).

Figura 1: Año de inicio del uso de drogas por vía parenteral.....	68
Figura 2: Estadios del CDC de la infección VIH.....	69
Figura 3: Distribución de genotipos del VHC.....	71

Factores de asociación con daño hepático (fibrosis avanzada, esteatosis y actividad necroinflamatoria) en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis c (muestra 2).

Figura 4: Distribución de genotipos del VHC.....	79
Figura 5: Número de pacientes según el grado de fibrosis.....	80
Figura 6: Relación de fibrosis y actividad necroinflamatoria.....	82
Figura 7: Relación de fibrosis y esteatosis.....	82
Figura 8: Fibrosis y grado de esteatosis.....	82
Figura 9: Curva ROC del modelo análisis multivariante de factores de asociación con fibrosis avanzada incorporando variables histológicas.....	87
Figura 10: Curva ROC del modelo análisis multivariante de factores de asociación con fibrosis avanzada sin incorporar variables histológicas.....	88
Figura 11: Curva ROC del modelo análisis multivariante de factores de asociación con actividad necroinflamatoria ≥ 3 incorporando variables histológicas.....	91
Figura 12: Curva ROC del modelo análisis multivariante de factores de asociación con actividad necroinflamatoria ≥ 3 sin incorporar variables histológicas.....	92
Figura 13: Curva ROC del modelo análisis multivariante de factores de asociación con la presencia de esteatosis incorporando las variables histológicas.....	94
Figura 14: Curva ROC del modelo análisis multivariante de factores de asociación con la presencia de esteatosis sin incorporar las variables histológicas.....	95

Figura 15: Curva ROC del modelo análisis multivariante de factores de asociación con la presencia de esteatosis moderada-severa incorporando las variables histológicas.....97

Figura 16: Curva ROC del modelo análisis multivariante de factores de asociación con la presencia de esteatosis moderada-severa sin incorporar las variables histológicas.....98

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

3TC: Lamivudina.

ABC: Abacavir.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ADVP: Adicción a drogas por vía parenteral.

AntiHBc: Anticuerpos frente al antígeno del core del VHB.

AntiHBs: Anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB.

AntiVHD: Anticuerpos frente al virus de la hepatitis delta.

AZT: Zidovudina.

ddC: Zalcitavina.

ddI: Didanosina.

d4T: Estavudina.

EFV: Efavirenz.

EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica.

FTC: Emtricitabina.

GOT: Aspartato aminotransferasa.

GPT: Alanina aminotransferasa.

gr: Gramo.

HBsAg: Antígeno de superficie del VHB.

IDV: Indinavir.

IMC: Índice de masa corporal.

INR: Índice de razón normalizada.

IP: Inhibidores de la proteasa.

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos.

ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

LPV/RTV: Lopinavir/Ritonavir.

mL: Mililitro.

NEL: Nelfinavir.

NVP: Nevirapina.

PCR: Polimerase chain reaction.

RIQ: Riesgo intercuantil.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

SIDA: Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida.

TAC: Tomografía axial computerizada.

TAR: Tratamiento antirretroviral.

TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad.

TDF: Tenofovir.

UI: Unidades internacionales.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

VHD: Virus de la hepatitis D.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Con la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) la supervivencia del paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha aumentado drásticamente en la última década. Este aumento de la supervivencia ha originado un cambio profundo en la morbilidad y las causas de mortalidad de los pacientes infectados por el VIH, lo que ha hecho que diferentes autores empleen la terminología de era pre-TARGA y era post-TARGA. El espectro clínico de las complicaciones del paciente infectado por el VIH se ha diversificado. Complicaciones de la infección por VIH tales como la ateromatosis, la toxicidad mitocondrial, la osteoporosis y la cirrosis que eran infrecuentes en la literatura médica al comienzo de la epidemia han aumentado claramente su frecuencia en los últimos años. El objetivo de nuestro estudio es una de estas complicaciones: la cirrosis hepática.

1.1 EVOLUCIÓN DE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE LA POBLACIÓN INFECTADA POR VIH E IMPORTANCIA RELATIVA DE LA HEPATOPATÍA CRÓNICA.

Con la utilización de la terapia antirretroviral combinada, incluyendo un inhibidor de la proteasa, Palella (1) demostró en 1998 una reducción drástica de la mortalidad en los pacientes con CD4 menores de 100 células/ μ L (de un 29,4 por 100 personas-año en 1995 hasta un 8.8 por 100 personas-año en 1997). Esta reducción de la mortalidad con la introducción de la TARGA era consecuencia de un mejor control virológico del VIH, que ocasionaba un incremento en las cifras de

CD4 y como consecuencia una recuperación inmunológica que conllevó una disminución de las enfermedades oportunistas.

Debido al incremento de la supervivencia del paciente infectado por el VIH, han ido apareciendo otras complicaciones que precisaban de un mayor tiempo de evolución para su desarrollo. De entre estas nuevas complicaciones, la enfermedad hepática crónica ha asumido un gran protagonismo que ha sido puesto de manifiesto con reiteración en numerosos estudios (2-21).

El aumento de la morbilidad y mortalidad por causas hepáticas en la población infectada por VIH está asociado a la alta prevalencia de la coinfección por los virus de las hepatitis B y C, que varían según el mecanismo de adquisición de la infección por VIH, y al consumo excesivo de alcohol, principalmente en los pacientes con antecedentes o consumo activo de drogas por vía parenteral (2, 3,4).

En estudios anteriores a la introducción de TARGA ya se ponía en evidencia la importancia de la enfermedad hepática en el paciente infectado por VIH. Darby (5), en un estudio sobre mortalidad en la población hemofílica, describió que un 7% de las muertes en pacientes infectados por VIH ocurridas entre 1985-1992 eran debidas a enfermedad hepática y cáncer de hígado, relacionando este hecho con la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC).

En el estudio de mortalidad de Puoti (6), realizado en Brescia (Italia) entre los años 1987 y 1995, en el que se incluyeron pacientes en su mayoría adictos a drogas por vía parenteral (78%) con un 80% de prevalencia de anticuerpos frente al VHC, se objetivó que un 12% de la mortalidad intrahospitalaria estaba relacionada con el fallo hepático. En dicho estudio la positividad frente al

antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (VHB) y la historia de abuso de alcohol, estaban independientemente asociados con la mortalidad por enfermedad hepática.

En el estudio de Bica (7) sobre causas de mortalidad intrahospitalaria en población VIH, realizado en Boston, comparando muestras de pacientes seguidos en periodos diferentes (1991, 1996 y 1998-9) encontraron que la enfermedad hepática terminal era la causa principal de muerte desde que se instauró la terapia TARGA, interpretando este hecho como debido al aumento de la supervivencia que posibilitaba el desarrollo de otras enfermedades asociadas tales como la cirrosis por VHB y VHC.

En un estudio multicéntrico francés de mortalidad (8) durante el año 2000, en el que participaban 185 departamentos implicados en el manejo del paciente infectado por VIH, se demostró que la enfermedad hepática (11%) representaba la segunda causa de muerte detrás del SIDA (47%). En los pacientes coinfectados por el VHC la primera causa de muerte fue la enfermedad hepática (31%) seguido del SIDA (29%). Sin embargo si la infección era por el VHB, este orden se invertía, siendo la principal causa de mortalidad el SIDA (38%) seguido de la enfermedad hepática (22%).

Pineda y colaboradores (16) en un estudio prospectivo multicéntrico, desarrollado entre enero de 1997 y junio del 2005 que incluyó pacientes coinfectados por VIH y VHC que comenzaron con TARGA, comunicaron una mortalidad global de un 6,82%. La causa más importante de muerte fue la enfermedad hepática (43%). La mortalidad asociada a enfermedad hepática fue dos veces más frecuente que la producida por SIDA y hasta 11 veces más frecuente que la asociada a enfermedad cardiovascular, otra entidad cada vez más prevalente en el paciente infectado por el VIH. Los factores asociados a la presencia de mortalidad por fallo hepático eran:

edad mayor de 33 años, ausencia de terapia frente al VHC, coinfección por el VHD, escaso incremento de los CD4 con la introducción del TARGA, diagnóstico previo de cirrosis y antecedentes de encefalopatía hepática.

En la población que ha adquirido la infección VIH mediante contacto homosexual no protegido también se ha demostrado un aumento de la mortalidad por enfermedad hepática crónica como refleja un estudio realizado en San Francisco (9). En dicho trabajo se registró un aumento progresivo de las muertes por enfermedades no definitivas de SIDA, siendo la enfermedad hepática crónica la responsable de un 4,3% (67/1573) de las muertes en 1994 frente a un 12,9% (58/448) en 1998. Este aumento específico de mortalidad hepática después de la introducción de TARGA también se demostró en otro estudio (10) en población homosexual, donde además se demostró que los coinfectados por el VIH y el VHB tenían hasta 8 veces más probabilidad de morir por enfermedad hepática que aquellos infectados sólo por el VIH, y casi 19 veces más que los infectados sólo por el VHB.

Es interesante que los estudios más actuales sobre morbilidad y mortalidad en población infectada por VIH han mostrado una estabilización e incluso descenso de los ingresos hospitalarios y de las muertes asociadas a enfermedad hepática terminal (11-14).

El estudio de Lichterfeld (11) realizado en pacientes hemofílicos coinfectados por VIH y VHC, encontró un aumento paulatino de la incidencia de muertes por hepatopatía hasta alcanzar la cima entre los años 1991-1996. Este hecho según el autor reflejaba el tiempo acumulado de la infección por VHC, que lleva al desarrollo de una cirrosis en un periodo de 10 a 20 años. La mayoría de los pacientes de su cohorte se infectaron por el VHC entre los años 1980-83. Desde 1997 la incidencia de muertes por enfermedad hepática declinó, atribuyéndose esta disminución a

una mejora en el cuidado del paciente coinfectado por VIH y VHC, incluyendo la introducción de TARGA en dichos cuidados.

El estudio de mortalidad Mortavic 2001 realizado en Francia comparó una cohorte de pacientes antes y después de la era TARGA. Los autores demostraron una disminución de la mortalidad global desde 1995 a 2001 (8.15% *versus* 1.05%; $P < 0.01$) con un incremento de la proporción de muertes atribuibles a cirrosis y/o hepatocarcinoma (1995, 1.5%; 1997, 6.6%; 2001, 14.3%; $P < 0.01$). En el año 2001, el 95% de los fallecidos por enfermedad hepática terminal estaban coinfectados por VHC. Este incremento de la mortalidad por causa hepática es interpretado por los autores como consecuencia de un aumento de la supervivencia del paciente VIH, por efecto del TARGA, y a una alta prevalencia de consumo de alcohol en este grupo de población (8). Una actualización del estudio Mortavic realizada en 2003 (12) mostró una estabilización de las muertes por causa hepática (12,6%) respecto al año 2001, siendo las causas fundamentales la hepatopatía crónica por VHC (92%) y el consumo de alcohol (92%).

En los estudios de Martín-Carbonero y col. (13-14) realizados en España, también se demostró un aumento progresivo de la morbilidad y de la mortalidad en relación a la enfermedad hepática crónica entre los años 1996 y 2002, con una mejoría en 2004. Los ingresos por descompensación hepática se incrementaron desde un 9,1% en 1996 hasta un 26% en 2002, disminuyendo después a un 11% en 2004. Igualmente, la mortalidad intrahospitalaria pasó del 9% en 1996, hasta el 59% en 2001, para disminuir más tarde al 20% en 2004. Esta mejoría de la morbimortalidad de los pacientes cirróticos experimentada en los últimos años, pudiera explicarse por un conjunto de razones: en primer lugar por un probable beneficio del TARGA en la supervivencia del paciente infectado por VIH con hepatopatía crónica por VHC o VHB; en segundo lugar, por el aumento del número de antirretrovirales y el mejor conocimiento sobre su uso,

disminuyendo el empleo de los antirretrovirales más hepatotóxicos y, finalmente, por el empleo más frecuente de la terapia anti-VHC.

Varios de los trabajos discutidos apoyan que el TARGA (2,15) es beneficioso para la supervivencia del paciente VIH coinfectado tanto por VHC como por VHB. Qurishi en 2002, comunicó una incidencia de mortalidad por hepatopatía de 0,45; 0,69 y 1,7 por 100 personas-año en pacientes con TARGA, con tratamiento antirretroviral que incluía uno o dos fármacos y sin tratamiento antirretroviral respectivamente (15).

Tomando en su conjunto los datos de estos estudios podríamos concluir que la terapia antirretroviral de gran actividad ha reducido la morbi-mortalidad asociada al SIDA, a la vez que ha permitido la aparición de las complicaciones de la hepatitis crónica, transformándola en una de las primeras causas de morbi-mortalidad en esta población. Según el antecedente de conducta de riesgo para la infección por el VIH ha tomado mayor protagonismo la coinfección por el VHC o por el VHB. El mejor conocimiento de la hepatotoxicidad asociada al tratamiento antirretroviral, el uso de TARGA y el favorable efecto del tratamiento de la hepatitis B y C podrían ser las causas de la estabilización de dicha morbi-mortalidad en los últimos años (17-21).

1.2 CONCEPTO Y DIAGNÓSTICO DE CIRROSIS.

1.2.1. CONCEPTO DE CIRROSIS

La cirrosis, clásicamente, se define como una entidad histopatológica que se acompaña de un espectro de manifestaciones clínicas características. Los hallazgos patológicos cardinales son un

daño crónico e irreversible del parénquima hepático acompañado de fibrosis extensa y de la formación de nódulos de regeneración (22).

Aunque se ha demostrado en múltiples modelos de animales y humanos que la fibrosis hepática puede ser considerada un proceso potencialmente bidireccional y por lo tanto reversible, actualmente no existen datos definitivos que nos permitan afirmar que la cirrosis hepática establecida sea un proceso reversible (23-25).

1.2.2. DIAGNÓSTICO DE CIRROSIS

1.2.2.1 Biopsia hepática

La biopsia hepática es la prueba *Gold Standard* para el diagnóstico de cirrosis. A pesar de que se ha objetivado un error de estadiaje que oscila entre un 10-30% se considera el método ideal para el estadiaje tanto de la fibrosis hepática como de la actividad necroinflamatoria en la evaluación de las hepatitis crónicas (26-29). El error de estadiaje ha sido interpretado como un error de muestreo por la distribución heterogénea de la fibrosis o debido a una variabilidad entre los observadores (30-34).

Con el objeto de disminuir la variabilidad intra- e inter-observador de la biopsia hepática, se han desarrollado numerosos sistemas semicuantitativos que estudian el daño hepático. Entre estos sistemas los más utilizados son: el índice de Knodell (35), una modificación del mismo establecida por Ishac y colaboradores (36), el índice METAVIR (37) y el de Scheuer (38). La reproducibilidad

del estadiaje de la fibrosis es buena cuando se utilizan estos índices, especialmente en la infección por VHC (39).

Otras limitaciones de la biopsia hepática (40) serían: una morbilidad y mortalidad en torno a 1 de cada 1.000 y 1 de cada 10.000 respectivamente, la escasa aceptación de la realización por parte del paciente, el elevado coste al requerir ingreso hospitalario y, finalmente, el tratarse de un estudio no dinámico (41). De ahí que cada vez se estén desarrollando más modelos predictivos de fibrosis con fin de evitar la biopsia hepática.

1.2.2.2. Marcadores no invasivos de fibrosis hepática

Diferentes modelos predictivos de fibrosis se han estudiado principalmente en el paciente mono infectado por el VHC, y posteriormente se han aplicado al paciente coinfectado por el VIH y el VHC: índice GOT/GPT, índice APRI (GOT y plaquetas), índice de Forns (edad, δ -GT, colesterol, y plaquetas), Fibrotest (α 2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína-A1, δ -glutamyltranspeptidasa y bilirrubina total), Bonacini (cociente GPT/GOT, plaquetas e INR), European Liver Fibrosis (propéptido III del colágeno, TIMP-1 y ácido hialurónico), el Fibrospect (α 2-macroglobulina, TIMP-1 y ácido hialurónico) o el SHASTA (GOT, albúmina y ácido hialurónico) (42-46).

Hay que tener en cuenta que muchos de los marcadores serológicos de fibrosis no se miden de rutina en la práctica clínica. Por otro lado al ser la infección por el VIH una enfermedad caracterizada por una inmunoadactivación crónica, muchos de estos marcadores pudieran verse afectados por la propia infección por VIH; al igual que influenciados por la terapia antirretroviral

(aumento de la bilirrubina por atazanavir, aumento de la GGT por los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos o aumento del colesterol en relación a inhibidores de las proteasa) (47-49).

El índice de Bonacini (45) ha sido validado en población infectada por el VHC por Saadeh y colaboradores (42). Éste índice se calcula mediante la suma de tres parámetros, y sus valores oscilan entre 0 y 11. Los parámetros se miden de la forma siguiente:

a) recuento de plaquetas ($10^9/L$): $>340 = 0$; $280-340 = 1$; $220-270 = 2$; $160-219 = 3$; $100-159 = 4$; $40-99 = 5$; $<40 = 6$.

b) cociente GPT/GOT: $>1.7 = 0$; $1.2-1.7 = 1$; $0.6-1.19 = 2$; $<0.6 = 3$.

c) INR: $< 1.1 = 0$; $1.1-1.4 = 1$; $>1.4 = 2$.

El consumo de alcohol no se consideró un criterio de exclusión al calcular el índice de Bonacini. Saadeh (42) y colaboradores, en una muestra con una prevalencia de cirrosis del 29%, objetivó que, en pacientes mono infectados por VHC, un índice mayor de 7 tenía una sensibilidad para detectar cirrosis de 14,7%, con una especificidad del 100% y con un valor predictivo positivo del 100%. Sin embargo, Macias y colaboradores, en una muestra de 263 pacientes coinfectados por VIH y VHC con una prevalencia de cirrosis del 15%, detectaron que un índice mayor de 7 tenía una sensibilidad del 43%, con una especificidad del 83% y con un valor predictivo positivo (VPP) del 31% para el diagnóstico de cirrosis (43).

Las técnicas de imagen cada vez están tomando más protagonismo en el diagnóstico de fibrosis. Entre ellas destaca la elastografía transitoria que es una técnica ecográfica que correlaciona la rigidez hepática y el estadio de fibrosis (50). La elastografía no proporciona información sobre la esteatosis y la actividad necroinflamatoria, parámetros histológicos asociados a progresión de fibrosis (51, 52).

Se ha propuesto que los modelos predictivos de fibrosis podrían permitir reducir la indicación de biopsia entre un 30 y un 55% para decidir el tratamiento del VHC (42,47). Algunos de estos modelos demuestran una aceptable discriminación entre ausencia de fibrosis y fibrosis avanzada; sin embargo, son menos precisos en distinguir los estadios de fibrosis intermedia (42, 47-49, 52, 53).

1.3 CIRROSIS Y VIH

Aunque Klatzman (54) en 1984 definió el tropismo y el efecto citopático del VIH-1 en los linfocitos T humanos mediado por el receptor CD4, posteriormente se describieron otras células como los macrófagos que poseían receptores CD4 y que jugaban un papel en la propagación y patogenia de la enfermedad. Se han descrito a lo largo de los años diversos tipos celulares sin receptores CD4 susceptibles de ser infectados y mantener la replicación de VIH-1, tanto in vitro como in vivo (55).

Cao demostró en 1992 que el VIH-1 podía replicarse en el hígado de la mayoría de los pacientes con SIDA, detectándose antígenos de VIH-1 y mRNA en el interior de los hepatocitos y en las células de Kupffer (56). Vlahakis (57) comunicó que los hepatocitos humanos expresaban el correceptor de quimiocinas CXCR4 y que el VIH podía inducir la apoptosis de los hepatocitos a través de la unión con dicho correceptor, sin necesidad de infectar las células. La infección por el VIH de las células de Kupffer y las células sinusoidales endoteliales y sus consecuencias biológicas son desconocidas (56, 58, 59). No obstante, las células de Kupffer se han implicado en la activación de las células hepáticas estrelladas que juegan un papel crítico en la fibrogenesis (23).

Recientemente Tuyama ha comunicado que el VIH es capaz de infectar y de replicarse en las células hepáticas estrelladas promoviendo su activación y aumentando la producción de colágeno y de alfa-SMA, proteína asociada a la fibrosis. La activación de las células estrelladas y el aumento de producción de colágeno también sucedían cuando estas células estaban expuestas a proteínas de envoltura del VIH, gp 120 (60). Bruno demostró también que la exposición a la proteína de envoltura gp120 procedente de cepas de VIH CCR5-trópicas provocaba la activación de las células estrelladas y la mayor producción de colágeno y citocinas proinflamatorias (61).

Basándose en los estudios anteriormente comentados, es posible que el VIH pudiera tener un papel directo en la fibrogénesis hepática; como se expondrá a continuación, hay varios factores asociados a la infección por el VIH que favorecen el desarrollo de la cirrosis hepática en estos pacientes. No obstante, no hay estudios que analicen de manera global estos factores en los pacientes infectados por el VIH y diagnóstico de cirrosis.

1.3.1. COINFECCIÓN POR VIH Y VHC

1.3.1.1 Epidemiología

Existe un solapamiento de la infección por el VHC y el VIH que varía según el factor de riesgo para la adquisición del VIH. En EEUU se estima que un 30% de los infectados por el VIH están coinfectados por el VHC (62), siendo este porcentaje del 60% en España (63). Sin embargo, la prevalencia de la coinfección es del 80-90% en pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) y/o hemofílicos. Aunque ambos virus comparten vías de contagio (exposición percutánea

de sangre, relaciones sexuales y transmisión materno-fetal); la transmisibilidad de cada uno de los virus es diferente según la vía de contagio

El VHC es aproximadamente 10 veces más infeccioso que el VIH a través de la exposición accidental percutánea con sangre (64), por lo que es lógico que la incidencia de la infección crónica por VHC sea mayor que la de la infección por VIH en los pacientes ADVP (65) y que la infección por VHC ocurra antes que la infección por VIH (66). Por el contrario el VIH es mucho más transmisible que el VHC por vía sexual. En un estudio de 162 mujeres parejas de hemofílicos coinfectados por el VIH y el VHC, se objetivó una prevalencia de infección por el VIH del 13% frente a un 3% por el VHC (67). La transmisión sexual del VHC es poco común, pero pudiera ser más frecuente en personas con parejas coinfectadas por el VIH y el VHC (68). La prevalencia de coinfección VIH-VHC en varones homosexuales y/o bisexuales es de un 3 a un 15% (63,69-71).

Sin tratamiento antirretroviral la infección por el VIH ocurre entre un 20 y un 30% de los hijos de las madres infectadas por el VIH, siendo éste porcentaje de entre un 2 y 5% para la infección por VHC (72-4). La incidencia de transmisión del VHC de madre a hijo se incrementa si la madre esta coinfectada por el VIH (73,75).

1.3.1.2 Infección VIH e historia natural de la infección por VHC

La infección por el VIH modifica la historia natural de la infección por el VHC en diferentes aspectos de su evolución.

La infección por el VHC se cronifica en alrededor de un 80-85% de los pacientes monoinfectados. La coinfección por el VIH disminuye el porcentaje de aclaramiento del RNA del

VHC después de una infección aguda (76-8). En un estudio se demostró que las personas adictas a drogas por vía parenteral, con una continua exposición al VHC, eran capaces de mantener viremias del VHC no detectables hasta que adquirían la infección por el VIH, momento en el que se detectaba una infección persistente del VHC (79). También se ha descrito que la infección por el VIH incrementa los niveles de viremia del VHC (80-4).

Hay estudios que demuestran que la coinfección por VIH aumenta la prevalencia de cirrosis (85-91), disminuyendo el tiempo desde el presunto contagio de la infección por VHC hasta el desarrollo de cirrosis (88,92). Por otro lado, estudios realizados en la “era del TARGA” demuestran que la infección por el VIH no constituye un factor de asociación de fibrosis en pacientes infectados por el VHC cuando éstos tienen un buen control inmunológico y/o virológico (93-94). Varios factores han sido relacionados con la fibrosis hepática en los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH (69,87,89,95-106), destacando el consumo de alcohol, la inmunosupresión, la edad avanzada en el momento de infección por el VHC y los años de evolución de la infección del VHC.

Eyster (107), en 1992, ya objetivó como la coinfección por VIH y VHC en una muestra de hemofílicos, estaba asociada al desarrollo de descompensación hepática y mortalidad. En el estudio de Eyster destacaba que un 90% de los pacientes tenían criterios de SIDA. En estudios posteriores se ha objetivado que la inmunosupresión producida por el virus y no la presencia de éste, es realmente el factor de riesgo independiente de descompensación hepática y mortalidad (108-110). También se ha demostrado que la coinfección por el VIH acorta la supervivencia de los pacientes cirróticos después de su primera descompensación (111-113).

1.3.2. COINFECCIÓN POR VIH Y VHB

1.3.2.1 Epidemiología:

El VHB comparte las vías de transmisión con el VIH. Aproximadamente tres de cada cuatro pacientes infectados por el VIH en España han tenido exposición al virus de la hepatitis B, teniendo un 5% una infección crónica por VHB (63).

La hepatitis crónica B en el paciente VIH aparece de forma aislada cuando el mecanismo de contagio es por vía sexual, o bien, en forma de múltiple hepatitis cuando la vía de contagio ha sido el consumo de drogas por vía parenteral. La prevalencia de hepatitis viral múltiple (VHB/VHC, VHB/VHD y VHB/VHD/VHC) en el paciente infectado por el VIH está por debajo del 3% en los países desarrollados (49). En nuestro medio, se ha demostrado que la forma de hepatitis múltiple más común en pacientes con antecedentes de ADVP es la triple infección por los virus de la hepatitis C, B y D (114). En todas las personas que están coinfectadas por el VIH y el VHC se deberían estudiar la concurrencia de infección por VHB. Los pacientes sin datos de infección previa por el VHB deben de ser vacunados a pesar de que haya una menor respuesta en pacientes infectados por el VIH (68,115).

1.3.2.2 Infección VIH e historia natural de la infección por VHB

Al igual que ocurre con el VHC, la coinfección con el VIH modifica la historia natural de la infección por el VHB (116).

La infección aislada por VHB cuando se adquiriere en la edad adulta cronifica en un 2% de los pacientes (115). Los pacientes VIH presentan un mayor porcentaje de cronificación de la infección después de una hepatitis aguda por el VHB (15,117-119). Además, los pacientes coinfectados presentan un mayor índice de replicación del VHB, hecho que está relacionado con el descenso de CD4 (120-122).

Hay datos contradictorios en los estudios realizados sobre el impacto del VIH en la evolución de la hepatitis B hacia la cirrosis (121-129). Estas discrepancias podrían estar relacionadas con las diferencias en prevalencia de los genotipos y mutaciones del VHB, grado de inmunosupresión, prevalencia de cofactores asociados a daño hepático (alcohol, VHD, VHC) y periodo del estudio (pre o postTARGA).

El daño hepático producido por el VHB es inmunomodulado y está asociado a la capacidad replicativa del virus. Un mayor riesgo de progresión hepática debería ser particularmente considerado en pacientes con HBV-DNA o HBeAg positivo (130). En pacientes coinfectados por ambos virus sin datos de replicación del VHB el riesgo sería prácticamente nulo (122).

Se ha demostrado un mayor porcentaje de descompensaciones en pacientes coinfectados por VIH y VHB (2, 121, 127) que en pacientes mono infectados por VHB. Thio en un estudio de 5.293 homosexuales, objetivó que los pacientes coinfectados por ambos virus tenían un mayor riesgo de mortalidad relacionada con enfermedad hepática avanzada que aquellos mono infectados por cualquiera de los virus, relacionando este hecho con la presencia de cifras más bajas de CD4 nadir (15). Estos datos fueron confirmados por Bonacini en otro estudio (2).

La coinfección por VHC y VHB disminuye la replicación de ambos virus, siendo más marcada en el VHB. Se cree que esta interferencia es debida a que la proteína del core del VHC se une al DNA del VHB suprimiendo la expresión de los genes de VHB y su replicación (49-114).

1.3.2.3. Infección oculta del VHB

La infección oculta del VHB se define por la detección de DNA del virus en suero o tejido hepático en pacientes con HBsAg negativo. En muchas ocasiones, la hepatitis B oculta se acompaña del patrón serológico denominado “anticore aislado”; éste se define por la presencia de anti-HBc positivo siendo los anti-HBs y el HBsAg negativos (131).

En el estudio multicéntrico de GESIDA (63) sobre la prevalencia de las coinfecciones por los virus de las hepatitis, se objetivó una prevalencia del patrón serológico anticore aislado de entre un 25 y un 31%, siendo este porcentaje mayor en los pacientes exADVP o coinfectados por el VHC.

El status de anticore aislado puede expresar cuatro situaciones diferentes: 1) una infección pasada en donde los antiHBs no se desarrollaron o disminuyeron hasta niveles no detectables, 2) el periodo ventana de una infección aguda, 3) un falso positivo o 4) una infección oculta (132).

Los datos sobre la prevalencia de la infección oculta del VHB en pacientes con anticore aislado son muy dispares, habiéndose descrito valores desde 0,6% hasta 89,5% (133-137). Estas diferencias de prevalencia pudieran ser debidas a la ausencia de métodos diagnósticos

homogenizados o la diferencia en cuanto al porcentaje de pacientes en tratamiento antirretroviral o de coinfección por VHC.

Pirota, en un estudio de seguimiento de los patrones serológicos de la hepatitis B en los pacientes infectados por VIH, objetivó que sólo uno de los 42 pacientes con patrón de anticore aislado desarrolló antigenemia HBs (138). En este mismo estudio se encontró una asociación entre la presencia de dicho patrón serológico con la presencia de mayor lesión histológica. Otros estudios no han demostrado ninguna asociación entre la presencia de hepatitis B oculta y mayor daño hepático en pacientes infectados por VHC (139-141) ni en coinfectados por el VHC y VIH (142).

1.3.3. ALCOHOL Y CIRROSIS

El consumo excesivo de alcohol es la principal causa de cirrosis en la población general de la mayoría de los países desarrollados, si bien en muchas ocasiones se encuentra asociado a la presencia de hepatopatía crónica de origen vírico (143).

En la población infectada por el VIH el consumo de alcohol se encuentra asociado al uso de drogas ilegales y al antecedente de consumo de drogas por vía parenteral, y por lo tanto a la presencia de hepatitis C crónica (144-147).

El consumo excesivo de alcohol se ha demostrado como factor de asociación con mayor progresión de fibrosis tanto en el paciente mono infectado por VHC o por VHB (148-151), como en el paciente coinfectado por VIH y por VHC o VHB (87, 95, 96,99-101, 121).

El consumo activo de alcohol podría también influir indirectamente en la progresión de fibrosis en el paciente infectado por el VIH, debido a que es un factor predictivo negativo de respuesta al tratamiento del VHC. Por otro lado el consumo de alcohol podría aumentar la incidencia de hepatotoxicidades por antirretrovirales y es un factor de asociación con la esteatosis hepática (152-153).

1.4 FACTORES HISTOLÓGICOS ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN EL PACIENTE COINFECTADO POR VIH Y VHC.

1.4.1 INFLAMACIÓN Y FIBROSIS

1.4.1.1. Conceptos

La lesión sobre cualquier tejido desencadena una cascada de eventos cuyo objetivo final es la reparación. Cuando la lesión sobre un tejido se produce de forma repetitiva, como en el caso de las enfermedades hepáticas crónicas, se ocasiona una inflamación mantenida que finalizará en la formación de tejido fibrótico. El proceso de la inflamación y de la fibrogénesis es complejo e intervienen diversos tipos celulares y mediadores celulares, variando dependiendo de la noxa que produzca la lesión hepática, y en donde también influye un polimorfismo genético que podría explicar la variedad individual (23,25, 155, 156).

1.4.1.2. Inflamación y coinfección por VIH y VHC.

La infección crónica por virus hepatotropos ocasiona inflamación y necrosis de hepatocitos desarrollando a continuación fibrosis y regeneración de hepatocitos (25).

Diversos estudios han mostrado una asociación entre mayor grado de actividad necroinflamatoria con mayor estadio de fibrosis en pacientes coinfectados por VIH y VHC (93, 99, 103, 104, 154 157). Macias y colaboradores en un estudio que incorporaba pacientes coinfectados por VIH y VHC a los que se realizó biopsias hepáticas seriadas, separadas al menos por un año; se demostró como la presencia de inflamación lobular de grado moderado-severo era un factor de asociación con un incremento de un grado o más del estadio de fibrosis (154).

La reducción de la inflamación en los pacientes con hepatopatía crónica es una de las estrategias terapéuticas para reducir la progresión de la fibrosis (25,156), de ahí la importancia de determinar los factores de asociación con mayor actividad necroinflamatoria.

Mehta (103) en un estudio retrospectivo de biopsias hepáticas de pacientes coinfectados por el VIH y el VHC determinó que los factores asociados a la presencia de elevada actividad necroinflamatoria eran el sexo femenino, el abuso de alcohol y la elevación de las cifras de GPT en el momento de la biopsia. La presencia de carga viral del VIH indetectable (< 400copias/ml) y una mayor exposición a TARGA se asociaron a una menor actividad necroinflamatoria. Verma en otro trabajo también objetiva una menor actividad necroinflamatoria en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC que reciben TARGA (99).

1.4.2 ESTEATOSIS Y FIBROSIS.

1.4.2.1. Conceptos

La esteatosis hepática es el acúmulo anormal de grasa en el interior de los hepatocitos. Se describen dos patrones de acumulación de la grasa: un patrón de esteatosis macrovesicular o univacuolar, en el que destaca una gran gota de grasa en el interior del hepatocito que desplaza el núcleo; y un patrón microvesicular, caracterizado por la presencia de múltiples gotas. El patrón microvesicular se ha relacionado con una disfunción mitocondrial de los hepatocitos. Aunque se han propuesto escalas (158) para su medición, tanto en la práctica clínica como en la mayoría de los trabajos la esteatosis se define por métodos semicuantitativos.

La esteatosis hepática se ha relacionado con otros múltiples factores de riesgo tales como la ingesta de alcohol, la obesidad, la diabetes, la desnutrición proteica, el exceso de ingesta de hidratos de carbono, la pérdida rápida de peso, la cirugía bariátrica, la nutrición parenteral, diversas drogas y la infección por VHC (159-160).

El término de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) empleado por Ludwig en 1980 (161) para describir hallazgos histológicos de tipo hepatitis alcohólica en pacientes que no consumían alcohol, es reconocido actualmente como parte del espectro clínico del hígado graso no alcohólico que engloba desde el hígado graso puro, la esteatohepatitis con o sin fibrosis y la cirrosis. Según un conjunto de estudios trasversales (159) incluyendo un total de 673 biopsias, un 66% de los pacientes con esteatohepatitis tenía algún grado de fibrosis en el momento del diagnóstico y en un 25% se objetivaba fibrosis severa (fibrosis septal o cirrosis).

Los criterios histológicos para definir la EHNA no son uniformes. Se ha propuesto (162) que, además de la presencia de esteatosis e inflamación, debe existir daño celular evidenciado por degeneración baloniforme con o sin hialina de Mallory y/o fibrosis perisinusoidal.

La obesidad, especialmente la troncular, la diabetes mellitus tipo 2 y la hiperlipemia, sobre todo la hipertrigliceremia, se han asociado con el hígado graso no alcohólico. Sin embargo, todos estos procesos son manifestaciones de una resistencia a la insulina que, junto al estrés oxidativo, parece que son los factores fundamentales implicados en su patogenia (159, 163,164).

1.4.2.2. Esteatosis e infección por VIH

1.4.2.2.1 Epidemiología

Antes de la utilización del TARGA se han publicado estudios donde se describe una prevalencia de hígado graso hasta de un 50% de los pacientes con SIDA, atribuyendo ésta esteatosis a déficit nutricionales, pérdida de peso brusco o a un consumo abusivo de alcohol (165-167). Hasta el momento, no existe evidencia de que el VIH por si mismo produzca esteatosis.

Trabajos posteriores, desarrollados en la época TARGA, en pacientes coinfectados por el VIH y el VHC objetivan una prevalencia de esteatosis que oscila entre un 40 y un 72% de las biopsias (157, 168-176). Cuando la esteatosis afecta a más de un 30% de los hepatocitos, se clasifica como de intensidad moderada, habiéndose descrito prevalencias que varían entre un 2 y un 48%. Esta dispersión en las prevalencias pudiera ser debida a las diferencias epidemiológicas de cada muestra. Por ejemplo, hay estudios en la población general que analizan la influencia de la

raza sobre la esteatosis, siendo ésta mayor en los hispanos que en la raza caucásiana, y siendo la raza negra la de menor prevalencia (177-178).

1.4.2.2.2. Etiopatogenia

La esteatosis en el paciente VIH parece tener un origen multifactorial, habiéndose descrito varios factores asociados a su presencia como la coinfección por VHC, la resistencia a la insulina, el consumo de alcohol y el tratamiento antirretroviral (157, 168-179).

Se ha planteado que la patogenia de la esteatosis en la hepatitis crónica C es de dos tipos: esteatosis de origen “metabólico”, en especial en los pacientes con genotipo 1, y esteatosis de origen “viral”, en los pacientes con genotipo 3.

Se ha sugerido que el virus de la hepatitis C pudiera interferir en la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Sefarty demostró (180) una asociación significativa entre la hipobetalipoproteinemia, la hipocolesterolemia y el grado de esteatosis, con la infección por genotipo 3 en pacientes mono infectados. En el estudio de Sefarty también se demostró que, sólo aquellos pacientes con una respuesta viral sostenida al tratamiento con interferón, experimentaban un incremento significativo de los niveles de colesterol y apolipoproteínas. Otros trabajos han demostrado una disminución significativa del grado de esteatosis en los pacientes con genotipo 3 que tuvieron respuesta viral sostenida tanto en paciente mono infectados como en coinfectados (181-184).

Una serie de trabajos desarrollados en pacientes mono infectados apoyan también la hipótesis de “esteatosis viral” (185-187); se ha observado una asociación entre el grado de esteatosis y los

niveles de HCV RNA en pacientes infectados por el genotipo 3, aunque otros estudios (188) no han confirmado estos hallazgos. Fujie relacionó el grado de esteatosis con la cantidad de proteína core en el hígado (189). Se ha planteado que la proteína del core del VHC podría inducir daño de la mitocondria (190-193). Estudios in vitro e in vivo apoyan también la implicación directa del VHC en la patogenia de la esteatosis, especialmente con el genotipo 3 (191, 194-198).

En pacientes coinfectados por el VIH y el VHC sólo en dos estudios (169, 175) se ha mostrado asociación entre la esteatosis y la presencia de genotipo 3, mientras que esta asociación no se ha demostrado en otros cinco trabajos (157, 168, 170-172).

Por otro lado varios estudios en pacientes mono infectados (163, 185, 199-203) han demostrado una asociación estadísticamente significativa entre el índice de masa corporal (IMC), los niveles de triglicéridos y de colesterol con el grado de esteatosis, en pacientes con genotipo diferente al 3. Todos estos factores están implicados en la patogenia del hígado graso no alcohólico. Incluso la asociación de estos factores con la esteatosis en pacientes con hepatitis crónica C es más importante que con el grado de consumo de alcohol (200). Varios trabajos han demostrado la asociación epidemiológica entre la infección por el VHC y la diabetes (204-206) incluso en ausencia de cirrosis. Es de sobra conocido que la resistencia a la insulina está implicada en el desarrollo de la diabetes tipo 2. La resistencia a la insulina, según diversos trabajos, puede aparecer de dos maneras distintas en el paciente infectado por VHC. O bien la aparición de la resistencia a la insulina es consecuencia de la esteatosis, que como hemos visto puede ser causada directamente por el VHC, o bien la resistencia a la insulina precede al desarrollo de esteatosis, por efecto directo sobre la vía de señal de la insulina por medio de las proteínas del VHC o a través del factor de necrosis tumoral (204, 207).

Al igual que en los mono infectados por VHC, en los coinfectados por VIH y VHC (157, 168-175, 208, 209) se ha demostrado la asociación de esteatosis con diversos factores implicados en lo que algunos autores han denominado “esteatosis de origen metabólica”: peso, IMC, hiperglucemia, hipertrigliceremia, edad. Agarwall demostró la asociación entre la intensidad de la esteatosis y el índice de HOMA de resistencia a la insulina (174) en el paciente coinfectado.

La prevalencia del síndrome metabólico en los pacientes VIH es similar a los no infectados, sin embargo hay una asociación estadísticamente significativa de la presencia de dicho síndrome con la exposición a inhibidores de la proteasa, y con la exposición a d4T y lopinavir/ritonavir cuando son analizados los fármacos de manera independiente (210). El tratamiento con inhibidores de la proteasa ha sido asociado con lipodistrofia, hiperlipidemia y resistencia a la insulina (211). La lipodistrofia también ha sido asociada con los análogos a los nucleósidos, especialmente con d4T (212-213). En modelos de lipodistrofia en animales la ausencia de grasa a nivel subcutáneo se acompaña de acumulación de grasa y resistencia a la insulina en órganos insulín-sensibles como el hígado y músculo esquelético (214). Riddle ha descrito un aumento de la inducción de biosíntesis de lípidos en el hígado en ratones expuestos a ritonavir (215). Sutinen (214) demostró un aumento de la grasa hepática mediante espectroscopia por resonancia magnética de protón en pacientes con lipodistrofia asociada a TARGA respecto a pacientes con TARGA sin lipodistrofia. Este incremento estaba significativamente correlacionado con características de resistencia a la insulina. Aunque todos los resultados anteriores sugieren un papel de los inhibidores de la proteasa en el desarrollo de la esteatosis, en ninguno de los estudios de factores de asociación con esteatosis se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa con la exposición a dichos fármacos; únicamente se ha descrito con la lipodistrofia (157).

Gaslightwala (170) encontró una asociación estadísticamente significativa en el análisis multivariante entre el uso de terapia antirretroviral durante más de 4 años y la presencia de esteatosis, aunque no encontró ninguna asociación con ninguna familia de antirretrovirales ni fármaco en concreto.

La inhibición de la ADN gamma-polimerasa mitocondrial por los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos ha sido asociada a disfunción mitocondrial, originando un acúmulo intracelular de ácidos grasos no esterificados y un incremento de los niveles de lactato (216). Estudios in vitro revelan que los análogos a nucleósidos tienen diferente afinidad por la gamma polimerasa, $ddC \geq ddI \geq d4T \gg 3TC > TDF > AZT > ABC$. Estos hallazgos son congruentes con el incremento de incidencia de acidosis láctica y esteatosis con los denominados dideoxynucleósidos (ddI y d4T) (217). En dos estudios se ha confirmado la asociación de esteatosis con d4T (168,172) y ddI (172).

1.4.2.2.3. *Comparación de la esteatosis en paciente mono infectado por VHC y coinfectado por VIH y VHC.*

Existen tres estudios (170, 171,176) que comparan la esteatosis en dos grupos de población; coinfectados por el VIH y el VHC y mono infectados por el VHC. Gaslightwala y col. (170) encuentra un mayor porcentaje en la población coinfectada, tanto de esteatosis (72,1% frente a 52%, $p < 0,001$) como de esteatosis moderada-severa (48,1% frente a 20,2%, $p < 0,001$). En el análisis multivariante de regresión logística la coinfección tenía una asociación claramente significativa con la aparición de esteatosis (OR de 3,21 con un IC al 95% de 1,84 a 5,6) y de esteatosis $> 33\%$ (OR de 5,63 con un IC al 95% de 3,05 a 10,36).

Los resultados del estudio de Gaslightwala no han sido reproducidos en otro estudio (171). Monto y colaboradores (171) describieron una cohorte de 372 mono infectados VHC y 92 coinfectados VIH-VHC en la que la prevalencia de esteatosis era menor en los coinfectados que en los mono infectados (47% versus 59%). En el estudio multivariante de asociación con esteatosis no se demostró una asociación estadísticamente significativa entre esteatosis e infección por VIH. En el estudio de Monto hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en cuanto a valores de IMC, edad, duración de infección por VHC, porcentaje de diabéticos, consumo de alcohol y porcentaje de pacientes con genotipo 3. Factores que se han asociado a la presencia de esteatosis y que eran más prevalentes en el grupo de mono infectados por VHC, por lo que podrían justificar la mayor presencia de esteatosis en el grupo de pacientes mono infectados por VHC.

Recientemente Castera (176) ha comunicado, de acuerdo a lo descrito por Gaslightwala (170) una mayor prevalencia de esteatosis en pacientes coinfectados que en pacientes mono infectados, siendo además la esteatosis con más frecuencia de tipo mixta o microvacuolar respecto a los pacientes mono infectados por VHC, en donde predomina la de tipo macrovacuolar.

1.4.2.2.4. *Esteatosis y la asociación con fibrosis*

Al igual que en el paciente mono infectado (185, 201, 218, 219) por VHC, varios estudios han demostrado una asociación estadísticamente significativa en pacientes coinfectados por VIH y VHC entre la presencia de esteatosis y la presencia de fibrosis avanzada (157, 168-172) aunque hay que destacar que la mayoría de los trabajos han estudiado esta relación únicamente mediante análisis univariante.

En dos trabajos (157, 103) se ha estudiado la esteatosis como variable independiente en un análisis multivariante de regresión logística de factores determinantes de fibrosis. Mehta (103) demostró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de esteatosis (OR 2,5, IC al 95% de 1,2 a 4,9) y fibrosis, ($F \geq 3$ de Metavir). Marks (157) obtuvo en el análisis multivariante una tendencia ($p = 0,1$) entre la intensidad de fibrosis y la intensidad de esteatosis. Tras repetir el estudio multivariante excluyendo siete pacientes con cirrosis establecida, encontraron una asociación significativa entre fibrosis e intensidad de la esteatosis (OR, 2,14; $p 0,025$). Hay otros estudios en mono infectados por VHC que también demuestran una disminución de la presencia de esteatosis y de la intensidad de ésta en presencia de cirrosis establecida (220, 221). Se ha hipotetizado que la disminución de la esteatosis en los pacientes con cirrosis establecida pudiera ser debido a un aporte insuficiente de nutrientes o alteración de la circulación intrahepática (220).

1.5. ESTRATEGIAS PARA EVITAR EL DESARROLLO DE CIRROSIS EN EL PACIENTE VIH

1.5.1 TRATAMIENTO DEL VHC EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH Y LA INFLUENCIA SOBRE LA FIBROSIS

En pacientes con hepatitis crónica por VHC actualmente se recomienda el tratamiento del VHC ante cualquier evidencia de fibrosis o inflamación en la biopsia hepática. Sin embargo la necesidad y la indicación de biopsia hepática en pacientes coinfectados por VIH y VHC es en la actualidad un asunto controvertido (153, 222-225). En pacientes con genotipo-1 ó 4, si se dispone de información histológica, el tratamiento pudiera diferirse en los casos de ausencia de fibrosis o

presencia de fibrosis grado 1, si se estuviera dispuesto a realizarse una segunda biopsia de seguimiento. En pacientes con genotipo 2 ó 3, en muchas ocasiones se decide realizar tratamiento sin estudio histológico previo, debido al alto porcentaje de respuesta.

Ensayos clínicos aleatorizados en pacientes coinfectados por VIH y VHC usando interferón pegilado α y ribavirina (181, 226, 227), han demostrado unas tasas de respuesta viral sostenida (viremia del VHC negativa después de 6 meses de finalizar el tratamiento) en porcentajes que van desde un 14 a un 29% en pacientes con genotipo 1 ó 4 y desde un 44 a un 73% en pacientes con genotipos 2 ó 3.

Los pacientes con respuesta viral sostenida al tratamiento anti-VHC presentan una mejoría de la actividad necroinflamatoria de la enfermedad hepática (181, 226) y una menor progresión de la fibrosis (154,181). Además, otros trabajos demuestran una mejora del índice total de actividad necroinflamatoria hepática (226, 228) y del estadiaje de fibrosis (228) en pacientes tratados con peginterferón y ribavirina, independientemente de si produce una respuesta viral sostenida. Esto último se podría explicar por el efecto intrínseco antiinflamatorio de este tratamiento, demostrado por una reducción de citoquinas profibrogénicas tales como el factor de crecimiento transformado (TGF β 1), el ácido hialurónico y el procolágeno III (229). No obstante, se plantea que el beneficio histológico pudiera ser temporal en los no respondedores, objetivándose una mejoría histológica sólo si se realiza la segunda biopsia en un periodo breve de tiempo tras terminar el tratamiento; no demostrándose un beneficio histológico cuando se realiza el estudio más tarde (230-233).

Solamente aquellos pacientes que presentan una reducción de la viremia del VHC de más de dos logaritmos en la semana 12 deberían continuar el tratamiento si el objetivo del tratamiento es obtener una respuesta viral sostenida. Se ha planteado la posibilidad de continuar tratamiento frente

al VHC independientemente de la respuesta viral, en pacientes con mayor daño hepático para enlentecer la progresión de la enfermedad hepática (230, 234, 235). Recientemente se han comunicado los resultados de dos ensayos clínicos de mantenimiento de tratamiento con interferón pegilado en pacientes monoinfectados por el VHC con ausencia de respuesta viral sostenida al tratamiento del VHC (233, 236). En el estudio de Kaiser (233) se objetivaba mejoría de la fibrosis hepática, no demostrándose este beneficio histológico en el estudio de Di Bisceglie (236). Es de destacar que el estudio de Di Bisceglie incorpora más pacientes que el estudio de Kaiser (1050 frente a 182) y el seguimiento es mayor (3,5 años frente a 18 meses). Los dos estudios (233, 236) coinciden en que el tratamiento de mantenimiento con interferón pegilado en pacientes sin respuesta viral sostenida no reduce la incidencia de descompensación hepática, de hepatocarcinoma y de muertes por enfermedad hepática.

Varios estudios ponen en evidencia que menos de un 30% de los pacientes coinfectados son seleccionados para tratamiento del VHC y que finalmente sólo se prescribe en un 10% de los casos (237-240). Los principales criterios de exclusión son cifras bajas de CD4, plaquetas, hemoglobina o neutrófilos, enfermedades psiquiátricas, enfermedades asociadas, cirrosis descompensada, consumo abusivo de alcohol u otras drogas, seguimiento inadecuado o previsible mala adherencia al tratamiento. Las principales razones de no iniciar el tratamiento anti-VHC son: temor frente a los efectos secundarios, problemas sociales o laborales, planificación de embarazo o pacientes con genotipo 1 y grado leve de fibrosis (237-239).

Actualmente se están realizando ensayos clínicos en pacientes monoinfectados por VHC con nuevos fármacos, englobados en dos grandes grupos: los inhibidores de la polimerasa del VHC (241) y los inhibidores de la proteasa del VHC (242-244). Su uso en coinfectados es probable que se retrase durante años y que, probablemente, se administren en conjunto con interferón (235).

1.5.2 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y FIBROSIS.

1.5.2.1. Tratamiento antirretroviral en el paciente coinfectado por VIH y VHC

1.5.2.1.1. Introducción

El papel del tratamiento antirretroviral en la progresión de la fibrosis en el paciente coinfectado por el VIH y el VHC es objeto de discusión. Por una parte, si la inmunosupresión se ha demostrado como factor asociado a fibrosis avanzada, la mejora de la inmunidad celular asociada al TARGA debería disminuir la progresión de la fibrosis. Por otra parte, el síndrome de reconstitución inmune, la hepatotoxicidad y la esteatosis asociada a la terapia antirretroviral se han mencionado como posible factores asociados a progresión de fibrosis.

1.5.2.1.2 Tratamiento antirretroviral e influencia en la fibrosis en el paciente coinfectado por VIH y VHC.

Aunque en varios estudios (69, 88, 95, 106) no se ha demostrado una asociación de la terapia antirretroviral con la evolución de la fibrosis, hay trabajos que apuntan hallazgos interesantes.

Verma (99) no encontró diferencias significativas en cuanto a la presencia de fibrosis avanzada en pacientes monoinfectados por el VHC y coinfectados que habían iniciado directamente terapia con TARGA. Mariné-Barjoan (89) encuentra un mayor retraso del inicio de TARGA en

pacientes con fibrosis avanzada. Verma y Mariné-Barjoan recomiendan el inicio más temprano de TARGA en pacientes coinfectados, ya que la restauración inmune podría enlentecer la progresión de la enfermedad hepática.

Cuatro estudios han mostrado una asociación entre regímenes de TARGA que incorporan inhibidores de la proteasa (IPs) y un menor grado de progresión de la fibrosis (89, 100,102, 105). Sin embargo otros estudios no han demostrado esta asociación con los IPs o han obtenido un efecto contrario (95, 96, 101, 245).

También existen trabajos que han sugerido un efecto perjudicial del tratamiento antirretroviral sobre la evolución de la fibrosis. Macias (105) y Mariné-Barjoan (89) muestran una probable asociación del tratamiento con d4T con la fibrosis y Maida (246) describe una probable asociación entre una mayor exposición a ddI con mayor grado de fibrosis. No obstante determinar qué fármaco es responsable del beneficio o daño hepático es una cuestión polémica debido a que las terapias antirretrovirales se deben usar en combinación y a que muy a menudo los pacientes han tenido una exposición previa a múltiples fármacos. Son necesarios estudios prospectivos adecuadamente diseñados para determinar el papel de los antirretrovirales sobre el hígado.

Por último, se han descrito casos de aumento de la progresión de la fibrosis o desarrollo de descompensaciones hepáticas en pacientes tratados con TARGA (247) en relación a procesos de restauración inmune y/o hepatotoxicidad (248,249).

1.5.2.1.3 Hepatotoxicidad secundario a tratamiento antirretroviral e influencia en la fibrosis en el paciente coinfectado por el VIH y el VHC.

Se han descrito cuatro mecanismos de hepatotoxicidad asociados a la exposición de tratamiento antirretroviral: daño mitocondrial en los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos, reacciones de hipersensibilidad (nevirapina, efavirenz y abacavir), lesión hepática directa cuando se usan dosis altas de ritonavir y por último, las elevaciones de las enzimas hepáticas en relación a un fenómeno de reconstitución inmune en pacientes coinfectados por los virus de las hepatitis vírica (217, 250-254).

Una elevación significativa de las enzimas hepáticas (> 5 veces los niveles normales o más de 2.5 veces los niveles basales) se ha objetivado hasta en un 10% de las personas que inician un nuevo régimen antirretroviral (250), resolviéndose esta elevación en muchas ocasiones incluso con el mantenimiento de los fármacos antirretrovirales.

La incidencia de hepatotoxicidad en pacientes coinfectados por VIH y VHC resulta hasta tres veces mayor que en pacientes sin infección por VHC (251). Además, en los pacientes coinfectados el riesgo de hepatotoxicidad es mayor si existe fibrosis avanzada o cirrosis (255).

En el estudio de Qurishi (15) se demostró una mejora de la mortalidad hepática en los pacientes tratados con TARGA a pesar que un 14% de los pacientes tratados desarrolló una hepatotoxicidad severa. Por otra parte, Rancinan demostró que los pacientes que experimentaron un incremento en los niveles de GOT por encima de 200UI/l después de iniciar la terapia antirretroviral, tenían un mayor riesgo de mortalidad (256). Aunque es de destacar que en el estudio de Rancinan un 76,5% de los pacientes recibió un régimen antirretroviral compuesto por dos análogos a nucleósidos y el resto, un tratamiento combinado con un IP, siendo la elevación de las transaminasas más frecuente en los pacientes que fueron tratados con dos análogos.

Macias y colaboradores (102) demostraron que el uso de regímenes de TARGA que incluían nevirapina, se asociaban con un mayor grado de fibrosis, interpretándolo como un efecto de la hepatotoxicidad acumulada de dicho fármaco, aunque este hecho fue rebatido por el mismo autor posteriormente (105).

Por otro lado Mehta (103) encontró que los pacientes que habían tenido una elevación resuelta de enzimas hepáticas secundaria a antirretrovirales, no tenían mayor probabilidad de tener fibrosis en puente o cirrosis, aunque sí la tenían aquellos con niveles de transaminasas persistentemente elevados, precedidos o no de hepatitis asociada a TAR.

No hay estudios prospectivos que establezcan una asociación entre hepatotoxicidad y mayor riesgo de fibrosis. No obstante hay trabajos que orientan a un posible papel perjudicial de determinados antirretrovirales respecto al riesgo de progresión de fibrosis hepática. En el momento actual no se pueden hacer recomendaciones generales sobre pautas de tratamiento antirretroviral en los pacientes coinfectados por VIH y VHC.

1.5.2.2. Tratamiento antirretroviral en pacientes coinfectados por VIH y VHB.

El TARGA podría tener un efecto beneficioso sobre la infección del VHB en pacientes VIH positivos, mediado por un lado por la mejoría de la respuesta inmune específica y no específica y por otro lado, la disminución de la activación aberrante de citoquinas proinflamatorias y de la disregulación del sistema inmune que se produce en la infección avanzada por el VIH (257).

Además de lo mencionado, al menos tres antirretrovirales son potentes inhibidores de la replicación del VHB: lamivudina, tenofovir y emtricitabina (142, 258-262), aunque la supresión de la replicación del VHB depende en última instancia del sistema inmune del paciente (258, 263). A pesar de que es frecuente una persistente replicación residual, la prolongada supresión de la replicación del VHB conlleva una mejora histológica, la disminución o normalización de las transaminasas y además previene la progresión a cirrosis (116, 258, 263, 264).

1.5.3. OTRAS ESTRATEGIAS

Como hemos discutido con anterioridad el consumo de alcohol se asocia a mayor progresión de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados por VHC y/o VHB, de ahí la importancia de insistir en la abstinencia absoluta de alcohol en estos pacientes (148, 153).

Como se ha mencionado también previamente la esteatosis y la actividad necroinflamatoria se asocian a mayor progresión de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados por el VIH y el VHC. Las estrategias terapéuticas encaminadas a disminuir la esteatosis y la actividad necroinflamatoria en pacientes coinfectados por VIH y VHC pudieran tener un beneficio sobre la progresión de la fibrosis hepática. Se han estudiado diversos tratamientos con fármacos antioxidantes, sensibilizadores de insulina, hepatoprotectores e hipolipemiantes que producen una reducción de la actividad necroinflamatoria y de la esteatosis en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y monoinfectados por VHC (265-271). Son necesarios ensayos clínicos que demuestren la eficacia de estos fármacos en pacientes infectados por VIH.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN

En la década de los años 80, la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) fue el principal mecanismo de contagio de la infección por VIH en España. Diversos estudios han demostrado que, en España, la prevalencia de la coinfección por el VHC es del 70-90%, entre los pacientes con antecedentes de ADVP.

La coinfección por el VIH modifica la historia natural de la infección por el VHC. Se cree que el elevado riesgo de cirrosis en pacientes coinfectados es debido fundamentalmente a la inmunosupresión secundaria al VIH que podría acortar el intervalo hasta el de desarrollo de cirrosis y aumentar la prevalencia de cirrosis en los pacientes coinfectados por VIH y VHC.

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) al aumentar drásticamente la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH, ha permitido que se pusiera de manifiesto un aumento de la morbilidad y de la mortalidad relacionadas con las complicaciones de la hepatopatía crónica, en nuestro medio causada principalmente por la coinfección por el VHC.

En los pacientes coinfectados por VIH y VHC, actualmente se recomienda el tratamiento anti-VHC en pacientes seleccionados. Los pacientes que presentan una respuesta viral sostenida tras recibir tratamiento anti-VHC presentan una mejoría de la actividad de la enfermedad hepática y una menor progresión de la fibrosis. Desafortunadamente diversos estudios han demostrado que menos de un 30% de los pacientes coinfectados son considerados candidatos para tratamiento anti-VHC y que

finalmente este tratamiento sólo se prescribe a un 10% de los coinfectados. Del total de pacientes coinfectados que han recibido tratamiento anti-VHC en ensayos clínicos, los porcentajes de respuesta viral sostenida son relativamente bajos: 14-29% en pacientes con genotipo 1 ó 4 y 44 -73% con genotipos 2 ó 3.

Diversos estudios han sugerido que el TARGA aumenta la supervivencia de los pacientes hepatópatas coinfectados por el VIH y el VHC, aunque el beneficio de diferentes tipos de TARGA sobre la lesión hepática es más discutido. Mientras que por un lado la mejora inmunitaria inducida por TARGA podría ser beneficiosa frente al riesgo de progresión de la fibrosis hepática, algunos tipos de TARGA podrían incrementar las lesiones hepáticas debido a toxicidad directa sobre el hígado y/o desarrollo de esteatosis.

Otro aspecto muy interesante del estudio de la progresión de la hepatopatía en pacientes coinfectados es la asociación entre la actividad necroinflamatoria y la esteatosis demostrada en biopsias y el grado de fibrosis. Estudios en mono infectados por el VHC y en coinfectados por el VIH y el VHC han demostrado una asociación entre mayor grado de actividad necroinflamatoria y mayor grado de fibrosis. La asociación entre esteatosis y mayor grado de fibrosis, si bien ha sido demostrada en pacientes mono infectados por el VHC, carece de suficientes trabajos que permitan afirmar esta asociación en el paciente coinfectado.

Dado que el tratamiento frente al VHC se prescribe solo a una minoría de pacientes coinfectados y que también es reducido el número de coinfectados que presentan una respuesta viral sostenida al tratamiento anti-VHC, es muy importante

conocer cuales son los factores relacionados con la progresión del daño hepático (inflamación, esteatosis y fibrosis) en el paciente coinfectado. De igual forma resulta de alto interés científico analizar las características clínicas y biológicas de los pacientes en los que la lesión hepática ya ha avanzado hasta el grado de cirrosis. Mediante el conocimiento de los mecanismos relacionados con la progresión del daño hepático y mediante el estudio de los pacientes en los que este daño hepático ha alcanzado el grado de cirrosis podremos diseñar estrategias preventivas adecuadas.

2.2 HIPÓTESIS

Por tanto, las hipótesis de este trabajo son:

- 1 La coinfección por el VHC es la causa fundamental de la cirrosis en los pacientes infectados por el VIH en nuestro medio.
- 2 El TARGA tiene un efecto beneficioso sobre la histopatología hepática en pacientes coinfectados por el VIH y el VHC.
- 3 La presencia de esteatosis tiene una asociación positiva con la presencia de fibrosis en las biopsias de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC.

2.3 OBJETIVOS

En una cohorte de pacientes cirróticos infectados por el VIH:

1 Conocer la prevalencia de la coinfección por el VHC.

2 Conocer la proporción de pacientes que son tratados con antirretrovirales, la tolerabilidad de los mismos y la respuesta inmunológica y virológica.

En una muestra de pacientes coinfectados por VIH y VHC:

3 Estimar el beneficio del TARGA sobre la histopatología hepática.

4 Determinar el grado de asociación entre los tres parámetros histológicos: fibrosis, actividad necroinflamatoria y esteatosis.

5 Analizar los factores de asociación con los parámetros histopatológicos: fibrosis, actividad necroinflamatoria y esteatosis.

PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y METODOS

Para alcanzar los objetivos principales del estudio se analizaron dos muestras diferentes de pacientes.

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio transversal o de prevalencia correspondiente a la muestra 1.

Estudio retrospectivo (caso-control) no apareado correspondiente a la muestra 2.

3.2 PACIENTES ESTUDIADOS, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO.

Muestra 1:

Criterios de inclusión y ámbito del estudio:

Los pacientes incluidos en esta muestra corresponden a la visita basal de los incorporados en el estudio: “*Historia natural de la cirrosis hepática en pacientes infectados por el VIH*” (Estudio Gesida y FIPSE 36465/03).

El estudio Gesida y FIPSE 36465/03 es una cohorte prospectiva de pacientes infectados por el VIH diagnosticados de cirrosis hepática, con seguimiento protocolizado y activo de tres años de duración. Los objetivos principales del estudio son dos: primero, conocer la historia natural de la cirrosis hepática en pacientes

infectados por el VIH y segundo, comparar la supervivencia de la cirrosis hepática compensada frente a la descompensada en pacientes infectados por el VIH. Es un estudio nacional y multicéntrico que incluye 9 centros: Hospital La Paz de Madrid, H. Doce de Octubre de Madrid, H. Ramón y Cajal de Madrid, H. Gregorio Marañón de Madrid, H. Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, H. Universitario de Valencia, H. Can Ruti de Barcelona, H. Clinic y Provincial de Barcelona y H. Donosti de San Sebastián.

Para ser incluidos en el estudio los pacientes debían estar en seguimiento en las consultas externas monográficas de VIH en los anteriores centros sanitarios y haber consentido participar por escrito una vez explicados los fines del estudio.

Los criterios diagnósticos de cirrosis fueron:

- *Diagnóstico histológico*: biopsia hepática confirmatoria de fibrosis avanzada o cirrosis. Cada hospital utiliza un determinado índice de gradación y estadiaje de lesión hepática, por lo que se incluyeron aquellos pacientes con un índice de Knodell > 4 o un índice de Metavir o Scheuer ≥ 3 o un índice de Ishak ≥ 4 .
- *Diagnóstico altamente probable de cirrosis*: pacientes que hayan experimentado alguna de las siguientes complicaciones mayores de la cirrosis: varices esofágicas, descompensación hidrópica o encefalopatía. La fecha de la primera descompensación tenía que ser posterior al uno de enero del 2003.
- *Diagnóstico probable de cirrosis*: pacientes con infección crónica por VHC o por VHB o pacientes con consumo excesivo de alcohol (consumo diario de alcohol de más de 80 gramos/día durante 5 años) o más de una de éstas condiciones que presenten un índice de Bonacini >7 (45). Debido al alto valor que toma el recuento

de plaquetas en éste índice, se excluía aquellos pacientes con sospecha clínica de trombopenia secundaria al VIH.

El periodo de reclutamiento de pacientes fue desde julio del 2004 hasta julio del 2005.

Muestra 2:

Criterios de inclusión y ámbito del estudio:

Se incluyeron los pacientes infectados por el VIH en seguimiento por la Unidad de VIH del Hospital Universitario La Paz que presentaban infección crónica por el VHC (detección del ARN viral del VHC en suero mediante PCR cualitativa), a los cuales se les realizó biopsia hepática entre marzo de 1997 y diciembre del 2004 y que no presentaban ninguno de los siguientes criterios de exclusión. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para la realización de la biopsia hepática según protocolo clínico asistencial y su consentimiento informado específico para la utilización de sus datos en investigación con garantías de confidencialidad sobre datos personales.

Criterios de exclusión:

- 1 Haber recibido tratamiento previo frente a la infección por el VHC.
- 2 Presentar infección crónica por el VHB (antígeno de superficie positivo en suero o positividad, mediante técnicas inmunohistoquímicas, del antígeno de superficie o central del virus de la hepatitis B en tejido hepático).

- 3 Tener el antecedente de un factor de riesgo para el contagio de la infección del VHC diferente a la adicción a drogas por vía parenteral o transfusión de hemoderivados, ya que no permite calcular la fecha aproximada de infección de VHC.
- 4 Tejido hepático de tamaño pequeño o de mala calidad para determinar el daño hepático, según criterio del anatómo-patólogo.
- 5 Hepatopatía de origen tumoral, autoinmune, biliar o vascular, presencia de granulomas o presencia de depósitos de hierro que sugiera hemocromatosis.
- 6 Pacientes con mala adherencia a la consulta o mal cumplimiento terapéutico.
- 7 Imposibilidad para la recogida de datos por historias clínicas incompletas.

La indicación de biopsia hepática era determinar la evolución de la hepatopatía para plantear tratamiento frente al VHC.

Un total de 39 pacientes de la muestra estaban incorporados también en la muestra 1.

3.3 RECOGIDA DE DATOS.

Muestra 1:

Las variables eran recogidas retrospectivamente de las historias clínicas y durante la entrevista realizada al paciente en la visita clínica que motivó su inclusión.

Un investigador responsable en cada centro complementaba un cuaderno de recogida de datos protocolizado y homogéneo para todos los centros.

Se realizó una monitorización en cada centro a los 4 meses del cierre de periodo de reclutamiento para asegurar que la recogida de datos fuera la adecuada. Se excluyeron los pacientes que no cumplían los criterios de inclusión.

Los datos de los cuadernos de recogida de datos eran enviados al centro coordinador, Hospital La Paz e introducidos en una base de Microsoft Office Access diseñada para tal fin.

El doctorando de la presente tesis fue el investigador responsable de la recogida de datos de los pacientes del Hospital Universitario La Paz, colaborando junto a otro investigador en la monitorización de los centros y en la introducción de los datos en la base de datos.

Muestra 2:

Las variables fueron recogidas retrospectivamente de las historias clínicas.

En el caso de la falta de alguno de los datos eran recopilados, siempre que fuera posible, mediante entrevista personal con el paciente por su médico habitual en la siguiente consulta clínica.

Los datos fueron introducidos en una base de datos Microsoft Office Excel diseñada para tal fin.

El doctorando de la presente tesis fue el investigador responsable de la selección de los pacientes según los criterios de inclusión y exclusión comentados y de la recogida de datos de los pacientes y de la introducción de los mismos en la base de datos.

3.4 VARIABLES DEL ESTUDIO.

Muchas de las variables fueron utilizadas en las dos muestras. No obstante debido a que las características de los pacientes y los objetivos diferían en ambas muestras, otras variables sólo fueron consideradas en una de las muestras.

Muestra 1:

Variables sobre las características epidemiológicas:

- *Sexo.*
- *Fecha de nacimiento.*
- *Fecha de inclusión del paciente en el estudio.*
- *Edad, en el momento de inclusión en el estudio.*
- *Abuso histórico de alcohol.* Consumo histórico de alcohol de más de 80 gramos de alcohol al día durante más de 5 años. Variable dicotómica (sí/no).

Variables relativas a la infección por el VIH.

- *Factor de riesgo de la infección por VIH.* Esta variable fue dividida en las siguientes categorías: ADVP, transfusión de sangre o hemoderivados, relaciones

homosexuales no protegidas, relaciones heterosexuales no protegidas y otras (cuando era desconocido o diferente a las categorías anteriores).

- *Fecha de diagnóstico de VIH.*
- *Años desde diagnóstico de VIH.* Años desde fecha de diagnóstico de VIH hasta fecha de diagnóstico de cirrosis.
- *Estadio CDC* de la infección por el VIH (272).
- *Criterios de SIDA:* cualquier estadio C y/o estadio 3 de la CDC.
- *Valor nadir de CD4,* valor más bajo presentado por el paciente (células/ μ L). Los valores de CD4 coincidiendo con interferón o quimioterapia fueron ignorados.
- *Valor cenit de CD4,* valor más alto presentado por el paciente (células/ μ L).
- *Carga viral de VIH más alta presentada por el paciente:* carga viral VIH más alta que se ha registrado durante el seguimiento del paciente en consulta.
Expresada en número de copias de ARN-VIH mediante las técnica de PCR cuantitativa.
- *Valor de CD4 en la visita basal* (células/ μ L).
- *Carga viral de VIH en la visita basal.* Se determina por b-DNA (branched DNA, Bayer) o por PCR cuantitativa.
- *Carga viral de VIH indetectable en la visita basal,* cuando la carga viral es inferior a 50 copias de ARN-VIH/mL medido por b-DNA (branched DNA) o inferior a 400 copias de ARN-VIH/mL si es medido por técnica de PCR cuantitativa. Variable dicotómica (sí/no).

Variables relativas al tratamiento antirretroviral.

La Terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) se define como la combinación de al menos dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) más un inhibidor de la proteasa (IP), un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) o abacavir. Se recogieron las pautas de tratamiento antirretroviral que estaban recibiendo en el momento de la inclusión en el estudio. No se recopilaron tratamientos previos ni tiempos de exposición.

- *Tratamiento con TARGA previo.* Terapia antirretroviral de gran actividad en el en algún momento. Variable dicotómica (sí/no).
- *Tratamiento antirretroviral actual.* Exposición a cualquier tratamiento antirretroviral en el momento de la inclusión del estudio. Variable dicotómica (sí/no).
- *Tratamiento con TARGA actual.* Terapia antirretroviral de gran actividad en el en el momento de la inclusión del estudio. Variable dicotómica (sí/no).
- *Tratamiento actual con Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos.* Exposición a algún antirretroviral de dicha familia: abacavir (ABC), didanosina (ddI), lamivudina (3TC), estavudina (D4T), zalcitabina (ddC), zidovudina (AZT), tenofovir (TDF) y emtricitabina (FTC). Variable dicotómica (sí/no).
- *Tratamiento actual con inhibidores de la transcripasa inversa no análogos a nucleósidos o nucleótidos.* Exposición a algún antirretroviral de dicha familia: efavirenz (EFV) y nevirapina (NVP). Variable dicotómica (sí/no).
- *Tratamiento actual con Inhibidores de la proteasa.* Exposición a algún antirretroviral de dicha familia: indinavir (IDV), nelfinavir (NEL), ritonavir (RTV) en dosis plenas o booster (100mg/12h), lopinavir (LPV), saquinavir

(SQV), atazanavir (ATZ), amprenavir (AMP), fosamprenavir (FAMP), tipranavir (TIP). Variable dicotómica (sí/no).

- *Tratamiento actual con un inhibidor de la fusión:* Exposición a T-20. Variable dicotómica (sí/no).
- *Tratamiento actual con cada fármaco antirretroviral.* Variable dicotómica (sí/no) para cada fármaco antirretroviral.
- *Antecedente de hepatotoxicidad.* Se recopiló en cada paciente los antecedentes de hepatotoxicidad secundarios a tratamiento antirretroviral. Se registró la pauta de tratamiento antirretroviral que estaba recibiendo el paciente en el momento que se diagnosticó la hepatotoxicidad y si dicho diagnóstico había motivado un cambio de medicación. Se consideraron tanto la hepatotoxicidad sintomática como la detectada únicamente por control analítico.

Se clasificó la hepatotoxicidad en leve, moderada o severa. Cifras de bilirrubina, de GOT o GPT menores de 5, comprendidas entre 5 y 10, y mayores de 10 respecto al límite superior definían la intensidad de la hepatotoxicidad como leve, moderada o severa.

- *Fecha de diagnóstico de la hepatotoxicidad.*

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

- *Edad en el momento de la infección por VHC.* Estableciéndose como la fecha de inicio al consumo de drogas por vía parenteral (ADVP) o de la primera transfusión de sangre o hemoderivados. Se estima que un paciente con antecedentes a ADVP e infección o exposición al VHC se infecta entre los seis y doce meses posteriores al inicio del consumo de drogas por vía intravenosa

(273).

- *Años de evolución de la infección por VHC.* Se establece como los años transcurridos desde la fecha de inicio del consumo de drogas por vía parenteral (ADVP) o de la primera transfusión de sangre o hemoderivados hasta la fecha de inclusión en el estudio.
- *Genotipo viral de VHC,* determinación por hibridación reversa con sondas específicas.
- *Carga viral de VHC,* cualitativa y cuantitativa determinada mediante PCR.
- *Estudio serológico del VHC.* Se dividió en las siguientes categorías:
 - . *no exposición:* los anticuerpos frente al VHC fueron negativos
 - . *infección resuelta:* cuando los anticuerpo frente al VHC son positivos con carga viral persistentemente negativa (dos determinaciones negativas en un espacio de tiempo mayor de seis meses) o respuesta viral sostenida a tratamiento del VHC.
 - . *infección crónica:* anticuerpos frente al VHC positivos con carga viral del VHC cualitativa positiva.
- *Tratamiento del VHC.* Variable dicotómica (sí/no).
- *Respuesta al tratamiento del VHC:* Variable dividida en las siguientes categorías:
 - . *no respuesta:* carga viral del VHC positiva después de suspender o terminar el tratamiento.
 - . *aún en tratamiento:* continúa tratamiento en el momento de inclusión en el estudio.
 - . *fin de tratamiento:* carga viral del VHC negativa al final del tratamiento.

. *respuesta viral sostenida*: carga viral del VHC negativa 6 meses después de finalizar el tratamiento del VHC.

- *Tipo de tratamiento empleado para el tratamiento de VHC.*
 - . interferón regular
 - . interferón pegilado
 - . ribavirina.
- *Estudio serológico del VHB*, dividido en varias categorías determinadas por la presencia o la ausencia de anticuerpos frente al antígeno del core del VHB (antiHBc), de anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB (antiHBs) y del antígeno de superficie (HBsAg) en el suero de los pacientes.
 - . *no exposición*: antiHBc – y antiHBs –.
 - . *infección resuelta*: antiHBc + y antiHBs +.
 - . *infección crónica*: HBsAg+.
 - . *postvacuna*: antiHBc – y antiHBs + después de aplicar la vacuna frente a VHB.
 - . *anticore aislado*: antiHBc +, antiHBs – y HBgAg-.

- *Estudio serológico del VHD*, dividido en las siguientes categorías.
 - . *no exposición*: antiVHD totales -.
 - . *infección pasada o no replicativa*: antiVHD totales + con IgM antiVHD -.
 - . *infección crónica replicativa*: IgM anti VHD +.

Variables en relación a la hepatopatía:

- *Gravedad de la hepatopatía*: se estableció según los estadios de Child-Pugh (274).

- *Primera descompensación hepática.* Se registró la primera complicación que motivó el diagnóstico de cirrosis descompensada: ascitis, encefalopatía hepática, sangrado por varices esofágicas, peritonitis bacteriana espontánea o síndrome hepatorenal.

Muestra 2:

Variables sobre las características epidemiológicas:

- *Sexo.*
- *Fecha de nacimiento.*
- *Edad,* en el momento que se realizó la biopsia hepática.
- *Peso* en el momento de la biopsia, expresado en kilogramos.
- *Abuso histórico de alcohol.* Consumo histórico de alcohol de más de 50 gramos de alcohol al día durante más de 5 años. Variable dicotómica (sí/no).
- *Consumo actual de alcohol,* en el momento de la biopsia. Esta variable se dividió en 4 categorías: *nunca* (no consumo previo de alcohol), *no consumo de alcohol en los 6 meses previos* a la realización de la biopsia hepática (aunque si había consumido con anterioridad), *< 50 gramos de alcohol al día* (consumo de alcohol de forma habitual en cantidades menores a esa cifra) y *> 50 gramos de alcohol al día* (consumo de alcohol mayores a esa cifra).

Variables relativas a la infección por el VIH.

- *Factor de riesgo de la infección por VIH.* Esta variable fue dividida en las siguientes categorías: ADVP o transfusión de sangre o hemoderivados.
- *Fecha de diagnóstico de VIH.*

- *Años desde diagnóstico de VIH.* Años desde fecha de diagnóstico de VIH hasta fecha de realización de biopsia.
- *Estadio CDC* de la infección por el VIH.
- *Criterios de SIDA:* cualquier estadio C y/o estadio 3.
- *Valor nadir de CD4,* valor más bajo presentado por el paciente (células/ μ L).
- *Valor cenit de CD4,* valor más alto presentado por el paciente (células/ μ L).
- *Carga viral de VIH más alta presentada por el paciente:* carga viral VIH más alta que se ha registrado durante el seguimiento del paciente en consulta.

Expresada en número de copias de ARN-VIH por mL, mediante las técnica de PCR cuantitativa.

- *Valor de CD4 en el momento de la biopsia* (células/ μ L).
- *Carga viral de VIH en el momento de la biopsia.* Se determina por b-DNA (branched DNA, Bayer) o por PCR cuantitativa.
- *Carga viral de VIH indetectable en el momento de la biopsia,* cuando la carga viral es inferior a 50 copias de ARN-VIH/mL medido por b-DNA (branched DNA) o inferior a 400 copias de ARN-VIH/mL si es medido por técnica de PCR cuantitativa.

Variables relativas al tratamiento antirretroviral.

Se recogieron tanto las pautas de tratamiento en el momento de la realización de la biopsia hepática como las previas. Se empleó el término “tratamiento histórico” para describir antecedentes de exposición a antirretrovirales pudiendo continuar o no dicha exposición en el momento de la biopsia. El término “tratamiento actual” se refiere a exposición a tratamiento antirretroviral en el momento de la biopsia hepática. Se recopilaron los tiempos de exposición de cada fármaco antirretroviral desde el momento

que se pautaron hasta el momento en que se retiraron o hasta la fecha de la realización de la biopsia, en el caso que continuaran recibéndolo. Para que un paciente se considerara expuesto a un fármaco, el tiempo de exposición mínimo debía de ser de 30 días.

La Terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) se define como la combinación de al menos dos análogos a nucleósidos más un inhibidor de la proteasa, un no análogo a nucleósido o abacavir.

- *Tratamiento antirretroviral histórico.* Exposición previa a cualquier tratamiento antirretroviral. Variable dicotómica (sí/no).
- *Tiempo de exposición histórico a tratamiento antirretroviral.* Tiempo de exposición en días a cualquier fármaco antirretroviral.
- *Tratamiento con TARGA histórico.* Variable dicotómica (sí/no).
- *Tratamiento histórico sólo con TARGA,* cuando un paciente nunca ha recibido monoterapias o biterapias con antirretrovirales. Variable dicotómica (sí/no).
- *Fecha de inicio del primer TARGA.*
- *Meses desde contagio de VHC hasta inicio de TARGA.*
- *Tiempo de exposición a terapia antirretroviral previo al inicio de TARGA.*
Definido como el tiempo expresado en días que un paciente ha recibido monoterapia o biterapia con antirretrovirales previo al inicio de TARGA.
- *Tiempo de exposición histórico a TARGA.* Tiempo de exposición en días a terapia bajo regimen de TARGA.

- *Tipo de regimen de TARGA históricos:* Esta variable se dividió en diferentes categorías según las principales familias de antirretrovirales que formaban parte del TARGA o de los TARGAS que habían recibido.
 - expuesto a ITIAN.
 - expuesto a ITIAN y ITINN.
 - expuestos a ITIAN e IP.
 - expuesto a fármacos de las tres familias anteriores.
- *Tratamiento histórico con ITIAN.* Exposición en algún momento a algún antirretroviral de dicha familia. Variable dicotómica (sí/no).
- *Tratamiento histórico con ITINN.* Exposición en algún momento a algún antirretroviral de dicha familia. Variable dicotómica (sí/no).
- *Tratamiento histórico con IP.* Exposición en algún momento a algún antirretroviral de dicha familia. Variable dicotómica (sí/no).
- *Tratamiento histórico con cada fármaco antirretroviral.* Variable dicotómica (sí/no) para cada fármaco.
- *Tiempo histórico de exposición con cada fármaco antirretroviral.* Tiempo expresado en días.
- *Tratamiento antirretroviral actual.* Exposición a cualquier tratamiento antirretroviral en el momento de la biopsia. Variable dicotómica (sí/no).
- *Tratamiento con TARGA actual.* Terapia antirretroviral de gran actividad en el momento de la biopsia. Variable dicotómica (sí/no).
- *Tiempo de exposición a TARGA actual.* En los pacientes que estaban recibiendo TARGA en el momento de la biopsia, se definió esta variable como el tiempo de exposición en días de forma continuada de dicho régimen terapéutico. Si

previamente habían recibido TARGA y lo habían suspendido totalmente o temporalmente no se tenía en cuenta dicha exposición.

- *Tratamiento actual con ITIAN*. Exposición a algún antirretroviral de dicha familia. Variable dicotómica (sí/no).
- *Tratamiento actual con ITINN*. Exposición a algún antirretroviral de dicha familia. Variable dicotómica (sí/no).
- *Tratamiento actual con IP*. Exposición a algún antirretroviral de dicha familia. Variable dicotómica (sí/no).
- *Tratamiento actual con cada fármaco antirretroviral*. Variable dicotómica (sí/no) para cada fármaco.
- *Tiempo de exposición actual con cada fármaco antirretroviral*. Tiempo de exposición, expresado en días, de cada fármaco antirretroviral que está recibiendo en el momento de la biopsia.

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

- *Edad en el momento de la infección por el VHC*.
- *Años de evolución de la infección por VHC*. Se establece como los años transcurridos desde la fecha de inicio del consumo de drogas por vía parenteral (ADVP) o de la primera transfusión de sangre o hemoderivados hasta la fecha que se realizó la biopsia hepática.
- *Genotipo viral de VHC*, determinación por hibridación reversa con sondas específicas.
- *Carga viral de VHC*, cualitativa y cuantitativa determinada mediante PCR.

- *Estudio serológico de el VHB*, dividido en varias categorías determinadas por la presencia o la ausencia de anticuerpos frente al antígeno del core del VHB (antiHBc), de anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB (antiHBs).

. *no exposición*: antiHBc – y antiHBs –.

. *infección resuelta*: antiHBc + y antiHBs +.

. *postvacuna*: antiHBc – y antiHBs + tras aplicar la vacuna frente a VHB.

. *Anticore aislado*: antiHBc +, antiHBs –.

Variables relativas a la biopsia hepática.

Las biopsias hepáticas fueron evaluadas por un solo patólogo que no conocía los datos clínicos y biológicos relativos al paciente. En todas las muestras se descartó mediante inmunohistoquímica la presencia de infección por el VHB. Las variables que se recogieron de cada muestra hepática fueron:

- *Fecha de realización de la biopsia.*
- *Grado de fibrosis según Scheuer* (Tabla 1).
- *Grado de actividad según Scheuer* (Tabla 1).
- *Grado de esteatosis.* Esta variable se dividió en diferentes grados según el porcentaje de hepatocitos que presentaban vesículas con grasa.

. *grado 0*: no presencia de esteatosis.

. *grado 1*: presencia de grasa en <10% de los hepatocitos

. *grado 2*: presencia de grasa de 10-30% de los hepatocitos.

. *grado 3*: presencia de grasa de 31-60% de los hepatocitos.

. *grado 4*: presencia de grasa en más del 60% de los hepatocitos.

Actividad necroinflamatoria		
Grado	Actividad	Actividad lobulillar
0	No	No
1	Inflamación portal	Inflamación sin
2	Necrosis erosiva	Necrosis focal
3	Necrosis erosiva	Necrosis focal
4	Necrosis erosiva	Necrosis en puentes
Estadio		
0	Fibrosis	
0	No fibrosis	
1	Fibrosis portal	
2	Fibrosis septal con arquitectura intacta	
3	Fibrosis septal con arquitectura distorsionada	
4	Probable o definitiva cirrosis	

Tabla1: Sistema de Scheuer de clasificación de hepatitis crónicas.

Determinaciones de laboratorio.

Determinados mediante autoanalizadores en torno (± 1 mes) a la fecha de realización de la biopsia

- Hematología: plaquetas y actividad de protrombina (%).
- Bioquímica: triglicéridos, colesterol total, glucosa, GOT, GPT.

3.5 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.

Con fines descriptivos las variables cualitativas se expresaron en forma de frecuencia absoluta y de porcentaje.

Las variables continuas fueron analizadas como medias \pm desviación típica (DE) si eran normalmente distribuidas o como medianas y rangos intercuantiles (RIQ) si la distribución no cumplía los criterios de normalidad.

La normalidad de una distribución se demostró mediante el histograma de frecuencias y la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables continuas fueron comparadas usando el test de la t-Student o el test de la U de Mann-Whitney según la distribución fuera normal o no, respectivamente.

Las variables cualitativas categóricas fueron comparadas usando el test de la chi-cuadrado.

En la muestra 2 se empleó el método estadístico de regresión logística para determinar los factores de asociación con la presencia de fibrosis avanzada, de esteatosis, de esteatosis moderada-severa y de una actividad necroinflamatoria elevada.

- La fibrosis avanzada se definió como un estadio de fibrosis de 3 ó 4 según el sistema de Scheuer.
- La esteatosis se definió como la presencia de cualquier grado de esteatosis diferente al 0.

- La esteatosis moderada-severa se definió como la presencia de esteatosis grado 3 ó 4; es decir, cuando afectaba a más de un 31% de los hepatocitos.
- La actividad necroinflamatoria elevada se definió como un grado 3 ó 4 según el sistema de Scheuer.

En el análisis multivariante se introdujeron las variables que en el análisis univariante tenían un valor de $p < 0.05$ y aquellas variables que aún estando en el límite de la significación estadística tuvieran una asociación plausible o que hubieran aparecido como asociadas en trabajos previos. Las variables continuas independientes eran convertidas a variables dicotómicas usando valores próximos al percentil 75 o 25 o según relevancia clínica. Las variables eran introducidas en el modelo multivariante utilizando el método por pasos hacia adelante de Wald.

En el análisis de factores de asociación a fibrosis avanzada se analizaron las siguientes variables: sexo, edad, peso, grupo de riesgo, diagnóstico de SIDA, consumo histórico de alcohol, consumo actual de alcohol, presencia de serología anticore positivo aislada, edad en el momento de la infección de VHC, años de evolución de la hepatopatía, genotipo del VHC, viremia del VHC, años desde diagnóstico de SIDA, CD4 nadir, CD4 (recuento y %) en el momento de la biopsia, viremia VIH más alta registrada, viremia VIH en el momento de la biopsia, presencia o ausencia de esteatosis, presencia o ausencia de esteatosis >30%, presencia o ausencia de actividad necroinflamatoria ≥ 3 según Scheuer, tratamiento antirretroviral histórico, tiempo de exposición histórico a tratamiento antirretroviral, tratamiento con TARGA histórico, tipo de TARGA, meses desde contagio de VHC hasta inicio de TARGA, meses desde diagnóstico de VIH hasta inicio de TARGA, tratamiento sólo con TARGA, tiempo de

exposición histórico a TARGA, tiempo de exposición a terapia antirretroviral previo al inicio de TARGA , tratamiento histórico con ITIAN, tratamiento histórico con ITINN, tratamiento histórico con IP, tratamiento histórico con cada fármacos antirretrovirales y tiempo de exposición histórico a antirretrovirales.

En el análisis multivariante de regresión logística de factores de asociación con fibrosis avanzada se decidió finalmente no utilizar la exposición individual de cada fármaco, ya que ésta variable estaría contaminada por el hecho de que cada paciente había recibido múltiples fármacos. El estudio del efecto de los antirretrovirales sobre la fibrosis en el análisis multivariante se realizó utilizando únicamente las variables: tratamiento con TARGA histórico, tratamiento sólo con TARGA y tipo de TARGA.

En el análisis de factores de asociación con la presencia de esteatosis, intensidad de esteatosis y actividad necroinflamatoria se analizaron los siguientes variables: sexo, edad, peso, consumo actual de alcohol, presencia de serología anticore positivo aislado, genotipo de VHC, viremia del VHC, CD4 en el momento de la biopsia, carga viral del VIH en el momento de la biopsia, presencia o ausencia de fibrosis avanzada (grado 3-4), presencia o ausencia de actividad necroinflamatoria ≥ 3 según Scheuer o esteatosis (según la variable dependiente), tratamiento antirretroviral actual, tratamiento con TARGA actual, tiempo de exposición a TARGA actual , tratamiento actual con ITIAN, tratamiento actual con ITINN, tratamiento actual con IP y tratamiento actual con cada fármacos antirretrovirales y tiempo de exposición a cada fármaco antirretroviral.

No se utilizaron los tiempos de exposición en el análisis multivariante, pues al introducir en el modelo sólo aquellos pacientes que habían recibido exposición a ese fármaco se disminuía enormemente la “n” del análisis.

Cómo índice de validez de cada modelo multivariante de regresión logística se utilizó el área contenida bajo la curva ROC.

El doctorando de la presente tesis realizó el análisis estadístico con el programa estadístico SPSS versión 11.0 y el asesoramiento de la Unidad de Estadística y Servicio de Medicina Preventiva del Hospital La Paz.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA CIRROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH (Muestra 1).

4.1.1 Características generales de la muestra.

Se reclutaron 373 pacientes en los 9 hospitales que participaron en el estudio.

Hospital	N (%)
Can Ruti	80 (21,4)
Ramón y Cajal	71 (19)
Hospital Donosti	58 (15,5)
La Paz	56 (15)
Gregorio Marañón	41 (11)
Clinic de Barcelona	26 (7)
Doce de Octubre	17 (4,6)
Universitario de Valencia	13 (3,5)
Príncipe de Asturias	11 (2,9)

Tabla 2: Distribución de los pacientes por hospital.

La distribución del número de paciente según el criterio de diagnóstico de cirrosis empleado se muestra en la tabla 3. Un total de 275 pacientes (73,7%) no había presentado anteriormente ningún episodio de descompensación hepática.

Criterio de selección	N(%)
Biopsia hepática	234 (62,7)
Descompensación	98 (26,3)
Bonacini>7	41 (11)

Tabla 3: Distribución de los pacientes según el criterio diagnóstico de cirrosis.

Las diferentes complicaciones que justificaron el diagnóstico de cirrosis descompensada figuran en la tabla siguiente, destacando la ascitis como la forma más frecuente de diagnóstico de cirrosis descompensada (tabla 4). Un total de 34 pacientes presentaron más de una descompensación en el momento del diagnóstico.

Tipo de descompensación hepática	N (%)
Ascitis	81 (83,5)
Encefalopatía hepática	16 (16,5)
Peritonitis bacteriana espontánea	13 (13,4)
Hemorragia por varices esofágicas	12 (12,4)
Hepatocarcinoma	6 (6,2)
Síndrome hepatorenal	4 (4,1)
	Total 132

Tabla 4: Cirrosis descompensadas en la visita basal: Tipo de descompensación.

Se pudo establecer el estadio de Child-Pugh en el 90,6% (338/373) de los pacientes. Un 66% de los pacientes se encontraban en estadio A, un 17,4% en estadio B y un 7,2% en estadio C.

Características demográficas:

Un 88,3% de los pacientes de la muestra eran varones. Aunque la media de edad en años es ligeramente más elevada ($44 \pm 6,1$) en los varones respecto a la de las mujeres, ($42,7 \pm 7,4$), esta diferencia no es estadísticamente significativa, $p= 0,119$. Otras características basales se exponen en la tabla 5.

Variable:	
Sexo femenino. N (%)	81 (21,7)
Edad en años (media \pm DE)	43,7 \pm 6,4
Tiempo en años desde diagnóstico de VIH (mediana.RIQ)	16 (11-19)
Tiempo en años desde diagnóstico de cirrosis(mediana.RIQ)	3 (2-5)

Tabla 5: Características basales.

Nota: DE, desviación estandar. RIQ, riesgo intercuantil.

Factor de riesgo para la transmisión de la infección por el VIH:

El principal factor de riesgo para la infección del VIH fue el antecedente de adicción de drogas por vía parenteral (tabla 6).

Vía de contagio del VIH:	N (%)
ADVP	328 (87,9)
Heterosexual	39 (10,5)
Homo/bisexual	7 (1,9)
Otros	6 (1,6)
Hemoderivados	4 (1,1)

Tabla 6: Factores de riesgo para la infección del VIH.

De los 328 pacientes con antecedentes de ADVP en 298 se registró la fecha de inicio de consumo de drogas por vía parenteral. La media (DS) de la edad al inicio de la adicción a drogas por vía parenteral fue de $19,5 \pm 6,3$ años. El tiempo (mediana y RIQ)

de evolución de la infección por el VHC, estimado por el tiempo transcurrido desde el inicio del consumo de drogas por vía parenteral hasta el diagnóstico de cirrosis fue de 23 (19,7-25) años.

La mediana y el riesgo intercuantil de la distribución del año de inicio de ADVP fueron de 1982 y de (1980-1985) respectivamente (figura 1).

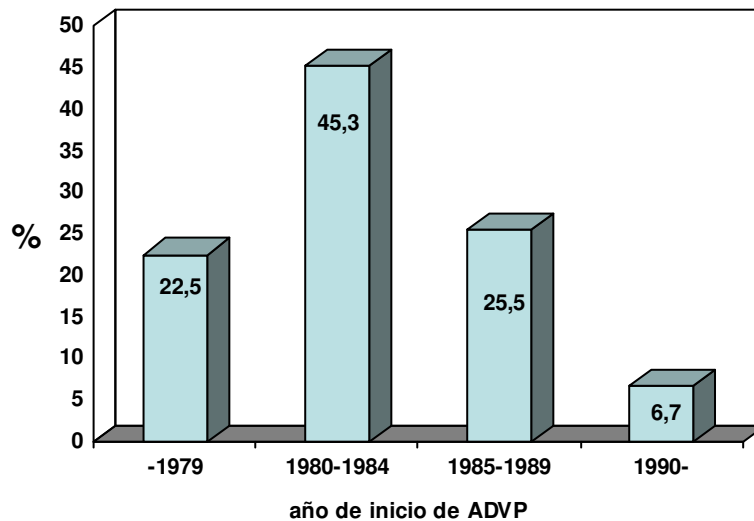


Figura 1: Año de inicio del uso de drogas por vía parenteral.

Hábitos tóxicos:

Un total de 115 (30,8%) pacientes presentaban historia de consumo excesivo de alcohol (>80 gramos de alcohol al día durante más de 5 años). Un 16,4% de los pacientes continuaba consumiendo alguna cantidad de alcohol al inicio del seguimiento.

Estadio de la infección VIH y características inmunológicas y virológicas de la muestra.

Un total de 240 pacientes (64,3%) tenían criterios de SIDA. El porcentaje de pacientes perteneciente a cada estadio según la CDC se expone en la siguiente figura, destacando el C3 por ser el más prevalente.

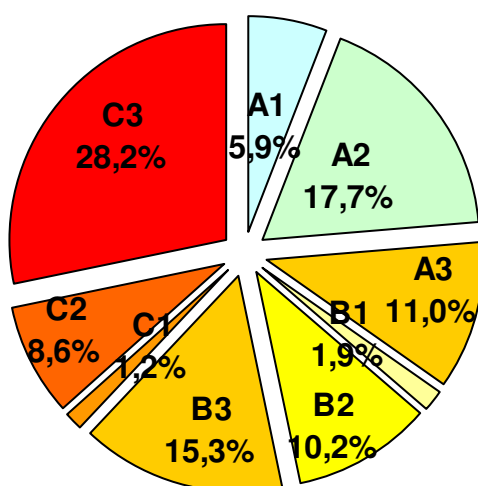


Figura 2: Estadios del CDC de la infección VIH.

Las características inmunológicas y del control virológico de la infección del VIH se exponen en la tabla 7. Sólo un 9% de los pacientes había presentado un nadir de CD4 por encima de 500 células/ μ l frente a un 63,8% (234/367) en los cuales el nadir se encontraba por debajo de 200 células/ μ l. Sin embargo en el momento del inicio del seguimiento de los pacientes en el estudio, un 80,1% (293/366) tenían valores de CD4 por encima de 200 células/ μ l y un 61,5% (219/356) tenían una carga viral del VIH indetectable (< 50 copias de RNA de VIH/ml).

	Mediana (RIQ)
CD4 cenit (células/μL)	611 (422-851)
CD4 nadir (células/μL)	142 (70-255)
Carga viral VIH cenit (copias de RNA-VIH/mL)	63950 (9800-212500)
Carga viral VIH nadir (copias de RNA-VIH/mL)	50 (49-50)
CD4 actual (células/μL)	374 (228-577)
Carga viral actual (copias de RNA-VIH/mL)	50 (49-400)

Tabla 7: Características inmunológicas y virológicas de la muestra.

4.1.2 Prevalencia de la coinfección por VHC, VHB y VHD.

Los datos sobre coinfección por el VHC y el VHB, y demás patrones serológicos correspondientes al momento del inicio del seguimiento de los pacientes se exponen en la tabla 8. Los pacientes catalogados en esta tabla como hepatitis C resuelta, son aquellos que desde el inicio del seguimiento en las consultas especializadas tenían determinaciones de viremia del VHC negativas sin tratamiento previo del VHC y aquellos que habían tenido respuesta viral sostenida al tratamiento del VHC (tabla 10).

La determinación del estado frente a la infección del VHC se completó en todos los pacientes. No se realizó estudio serológico del VHB en 15 pacientes.

En nuestra muestra de pacientes cirróticos la infección crónica por el VHC fue 11 veces más prevalente que la infección crónica por el VHB.

Todos los pacientes menos uno de los que tenían hepatitis B crónica habían estado expuestos al VHC y un 71,4% (20/28) de los expuestos tenían hepatitis C crónica, aunque 3 tuvieron respuesta viral sostenida con el tratamiento frente al VHC.

		N (%)
Hepatitis C	Crónica	319 (85,5)
	Resuelta	50 (13,4)
	No	4 (1,1)
Hepatitis B	Crónica	29 (7,8)
	Core+ aislado	110 (29,5)
	Resuelta	119 (31,9)
	Postvacuna	6 (1,6)
	HBsAg – (no otros datos serológicos)	34 (9,1)
	No	60 (16,1)
	Desconocido	15 (4)

Tabla 8: Coinfección por VHC y VHB.

Un 81,5% (260/319) de los pacientes con hepatitis C crónica en el momento de la inclusión, tenían realizada la determinación del genotipo del VHC. El genotipo más prevalente fue el tipo 1 seguido del tipo 3 (figura 3).

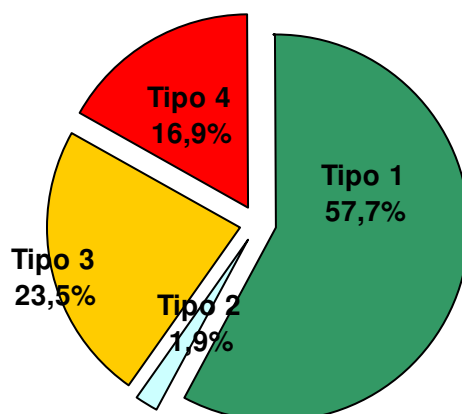


Figura 3: Distribución de genotipos del VHC.

En un 35,5% (19/29) de los pacientes con hepatitis B crónica se realizó estudio serológico de coinfección por el VHD, demostrándose en todos ellos exposición previa a dicho virus. De los pacientes en los que se realizó un estudio serológico de coinfección por el VHD, sólo en un 10,3% fue completo para determinar la capacidad replicativa del VHD (tabla 9).

Serología de VHD	N (%)
No realizada.	19 (65,5)
Ig totales + (resto no disponible)	7 (24,1)
IgM positiva.	2 (6,9)
IgG positivo (IgM negativo)	1 (3,4)

Tabla 9: Coinfección por VHD.

4.1.3 Tratamiento del VHC.

Un 57,5% (206/358) de los pacientes con infección crónica por el VHC habían recibido o estaban recibiendo tratamiento frente a la hepatitis C. En un 75,7% (156/206) el tratamiento del VHC fue posterior al diagnóstico de cirrosis. Las diferentes respuestas al tratamiento están expuestas en la tabla 10.

Tipo de respuesta	N (%)
No respuesta	112 (54,4)
Aún en tratamiento	31 (15)
Fin de tratamiento	24 (11,7)
Viral sostenida	39 (19)

Tabla 10: Respuesta al tratamiento del VHC.

Las diferentes pautas de tratamiento empleadas frente al VHC aparecen en la tabla 11. En 4 pacientes no se recogió éste dato. Un 71,8% (28/39) de los pacientes con

respuesta viral sostenida habían recibido tratamiento con interferón pegilado y ribavirina.

Tipo de tratamiento	N(%)
Interferón pegilado	6(3)
Interferón pegilado+ribavirina	157(77,7)
Interfón regular	12(5,9)
Interferón regular+ribavirina	27(13,4)

Tabla 11: Pautas de tratamiento frente al VHC.

4.1.4 Tratamiento antirretroviral.

Un total de 349 habían recibido TARGA en algún momento. En el periodo de la inclusión en el estudio 318 pacientes (85,3%) recibían TARGA y 4 (1,1%) terapia antirretroviral con dos fármacos en el momento de la inclusión en el estudio. Los fármacos utilizados en los distintos regimenes se exponen a continuación, siendo los más empleados lamivudina, tenofovir, efavirenz y lopinavir/ritonavir.

Antirretrovirales	N (%)
Lamivudina (3TC)	245 (65,7)
Tenofovir (TDF)	147 (39,4)
Abacavir (ABC)	84 (22,5)
Zidovudina (AZT)	79 (21,2)
Didanosina (DDI)	65 (17,4)
Estavudina (D4T)	59 (15,8)
Zalcitavina (DDC)	1 (0,3)
Emtricitabina (FTC)	1 (0,3)
Efavirenz (EFV)	92 (24,7)
Nevirapina (NVP)	46 (12,3)
Ritonavir (dosis booster)	122 (32,7)
Lopinavir	86 (23)
Atazanavir	25 (6,7)
Nelfinavir	22 (5,9)
Saquinavir	12 (3,2)
Indinavir	7 (1,9)
Ritonavir (dosis plena)	7 (1,9)
Amprenavir	4 (1)
Fosamprenavir	4 (1)
Tipranavir	1 (0,3)
T20	6 (1,6)

Tabla 12: Antirretrovirales pautados.

Se registraron hasta 49 pautas diferentes de TARGA, las más utilizadas se presentan en la tabla 13.

<u>Pautas de TARGA</u>	N (%)
TDF-3TC-EFV	36 (9,7)
AZT-ABC-3TC	25 (6,7)
TDF-3TC-LPV/RTV	20 (5,4)
TDF-3TC-NVP	11 (2,9)

Tabla 13: Pautas de TARGA empleadas.

Los pacientes con cirrosis descompensada recibían con menor frecuencia (78,6%) tratamiento antirretroviral que los compensados (87,6%) y aunque había diferencias significativas en cuanto a los valores de los CD4 no había diferencias en cuanto al control virológico del VIH en ambos grupos (tabla 14)

	Cirrosis Descompensada		p
	No	Si	
TARGA N (%)	241 (87,6%)	77 (78,6%)	0,03
CD4 actuales (mediana y RIQ), sólo en pacientes con TARGA	427 (270-620)	261 (170-374)	0,000
Carga viral indetectable N(%), sólo en pacientes con TARGA	162/232 (69,8%)	47/72 (65,3%)	0,467

Tabla 14: Control inmunológico y virológico en cirróticos compensados y descompensados.

4.1.5 Hepatotoxicidad por antirretrovirales.

De los 349 que habían recibido en algún momento TARGA, 24 (6,9%), tenían antecedentes de hepatotoxicidad por antirretrovirales. Todos los pacientes menos uno que habían presentado hepatotoxicidad por antirretrovirales estaban coinfectados por el VHC. En 13 de ellos (54,2%) el antecedente de hepatotoxicidad fue previo al diagnóstico de cirrosis. En 18 pacientes la hepatotoxicidad fue leve, siendo la intensidad moderada e intensa en 4 y 2 pacientes respectivamente. El episodio de hepatotoxicidad hizo cambiar al clínico de pauta de tratamiento antirretroviral en un 75% de los casos. No hubo asociación entre el antecedente de hepatotoxicidad y la presencia de cirrosis descompensada. Los antirretrovirales más frecuentemente implicados en los diferentes regimenes de tratamiento antirretroviral que ocasionaron hepatotoxicidad se encuentran en la tabla 15.

	N (%)
3TC	16 (66,6)
DDI	10 (41,6)
D4T	7 (29,2)
Efavirenz	7 (29,2)
Nevirapina	7 (29,2)
Ritonavir	6 (25)
AZT	5 (20,8)

Tabla 15: Fármacos empleados en los regimenes de tratamiento antirretroviral que se asociaron a hepatotoxicidad.

4.2 FACTORES DE ASOCIACIÓN CON DAÑO HEPÁTICO (FIBROSIS AVANZADA, ESTEATOSIS Y ACTIVIDAD NECROINFLAMATORIA) EN PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (muestra 2) .

4.2.1 Características generales de la muestra.

Características basales:

De los 186 inicialmente incluidos fueron excluidos 23 pacientes por los siguientes criterios: contagio de la infección por VHC por una vía diferente a la adicción a drogas por vía parenteral o transfusión de hemoderivados que no permita estimar la fecha aproximada de la infección de VHC (n = 13); tratamiento previo del VHC antes de la realización de la biopsia hepática (n = 4); mala adherencia al tratamiento antirretroviral (n = 3); cilindro hepático de tamaño insuficiente o de mala calidad para determinar el daño hepático, según criterio del anatómo-patólogo (n = 2) y desconocimiento del genotipo del VHC (n = 1).

Las características basales de la muestra se presentan en la tabla 16. El sexo predominante fue el masculino (76% de los pacientes). La edad media fue 38 años. No hubo diferencias significativas respecto a la edad según el sexo. En todos los pacientes el mecanismo de contagio del VIH y del VHC fue la vía parenteral, teniendo todos los pacientes excepto dos, antecedentes de consumo de drogas por vía parenteral. La

mediana de edad en el momento de contagio de ambos virus, estimada como la fecha de inicio del consumo de drogas por vía parenteral o fecha de transfusión fue de 19 años. La mediana de años de evolución de la infección por VHC, estimada desde la fecha de contagio hasta la realización de biopsia hepática, fue de 20 años. Un 56,4% de los pacientes cumplían criterios de SIDA. Un 14,7% de los pacientes de la muestra tenían historial de consumo excesivo de alcohol. En el momento de realizarse la biopsia un 22,1% consumían alguna cantidad de alcohol.

Sexo Masculino. N (%)		124 (76,1)
Edad (media \pm DE)		38 \pm 4,4
Peso en kg en el momento de la biopsia. Mediana (RIQ)		69,5 (60-76)
Años de evolución de la infección por VHC. Mediana (RIQ)		20 (16-22)
Edad en el momento de infección VHC. Mediana (RIQ)		19 (17-21)
Años desde diagnóstico de VIH (media \pm DE)		10,1 \pm 4,3
Factor de riesgo: ADVP		161 (98,8)
N (%) Hemoderivados		2 (1,2)
Estadio CDC A		67 (41,1)
B		55 (33,7)
C		41 (25,2)
N (%) 1		13 (8)
2		62 (38)
3		88 (54)
Criterio de diagnóstico de SIDA. N (%)		92 (56,4)

Tabla 16a: Características basales.

Consumo histórico de alcohol >50gr/día más de 5 años. N (%)		24 (14,7)
Consumo de alcohol en el momento de la biopsia N (%)	nunca	74 (45,4)
	No consumo en los 6 meses previos a la biopsia	53 (32,5)
	< 50 gr/día	33 (20,2)
	> 50 gr/día	3 (1,8)

Tabla 16b: Características basales.

Estudio serológico del VHB:

Todos los pacientes excepto tres tenían realizado estudio serológico frente al VHB, siendo el patrón de anticore positivo aislado el más prevalente (tabla 17).

Serología de VHB N (%)	core+ aislado	74 (45,4)
	resuelta	49 (30,1)
	no	29 (17,8)
	postvacunación	8 (4,9)

Tabla 17: Estudio serológico del VHB

Estudio virológico del VHC:

Todos los pacientes tenían realizada determinación del genotipo del VHC, siendo el más prevalente el genotipo 1 (figura 4). Tres pacientes estaban coinfectados simultáneamente por los genotipos 1 y 4.

La mediana y el RIQ de la carga viral del VHC fue de 700.000 (385.000-1.350.000) copias de RNA/mL, un 44,2% presentaban una viremia de más de 800.000 copias de RNA/mL.

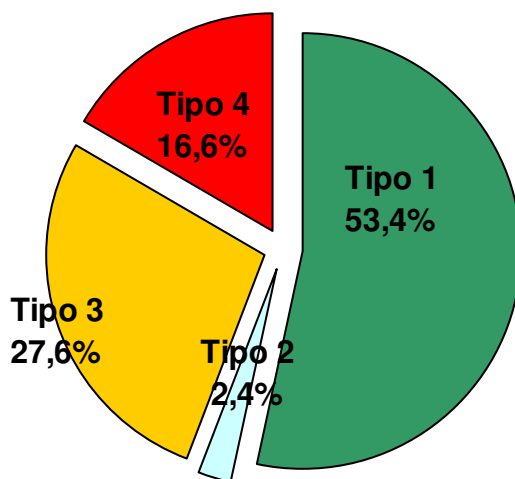


Figura 4: Distribución de genotipos del VHC

4.2.2 Datos de laboratorio.

Los datos analíticos de los pacientes de la muestra se exponen en la tabla 18. Un 29,4% de los pacientes tenían antecedentes de inmunosupresión grave, con cifras de CD4 nadir menores de 100 células/ μ L. Un 74,2% tenía antecedentes de viremias del VIH por encima de 10.000 copias de VIH-ARN /mL En el momento de la biopsia hepática un 48,5% de los pacientes tenían cifras de CD4 por encima de 500 células/ μ L y un 43,6% tenían la carga viral del VIH indetectable (< 50 copias de RNA-VIH/mL). Un 36,8% (60/158) de los pacientes tenían cifras de triglicéridos por encima de 150 mg/dL. En un 11,7% (19/159) las cifras de colesterol estaban por encima de 220 mg/dL. Cinco pacientes tenían criterios de diabetes mellitus (en uno de los casos, tipo 1). Un 79,8% tenían cifras elevadas de GPT (>50 UI/L) y en un 19,6% (32/163) eran mayores de 150 UI/L.

	Mediana (RIQ)
Valor nadir de CD4 (células/ μ L)	180 (85-300)
CD4 en el momento de la biopsia (células/ μ L).	486 (357-650)
% CD4 en el momento de la biopsia.	24 (19-30)
Carga viral VIH más alta (copias ARN-VIH /mL)	50.000 (10.500-220.000)
Carga Viral de VIH en el momento de la biopsia (copias ARN-VIH / mL)	140 (50-1500)
Plaquetas en el momento de la biopsia ($\times 10^3$ / μ L)	185 (139,2-227,2)
Actividad de protrombina en el momento de la biopsia (%)	100 (91,25-114,3)
Triglicéridos en el momento de biopsia (mg/dL)	130,5 (85-185)
Colesterol en el momento de biopsia (mg/dL)	161 (139-192)
Glucosa en el momento de biopsia (mg/dL)	91 (86-97)
GOT en el momento de biopsia (UI/L)	63 (41-107)
GPT en el momento de la biopsia (UI/L)	91 (54-134)

Tabla 18: Datos del laboratorio.

4.2.3 Datos histológicos de las biopsias hepáticas.

En un 3,7% de las biopsias no se objetivaban signos de fibrosis. Un 46% presentaba estadio de fibrosis poco evolucionado, grado 1 según índice de Scheuer. Un 25,1% tenía grado 2 de fibrosis; un 21,5%, grado 3 y un 3,7%, grado 4 (figura 5).

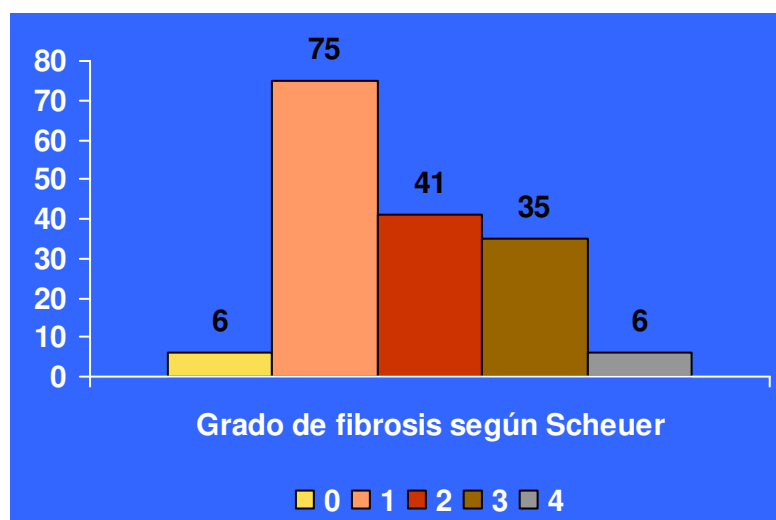


Figura 5: Número de pacientes según el grado de fibrosis.

Un 28,3% de las biopsias hepáticas presentaban signos de actividad necroinflamatoria elevada, grado mayor o igual de 3 según escala de Scheuer (tabla 19).

En un 65% de las biopsias se objetivaba esteatosis hepática, siendo de intensidad moderada-severa (> 30% de los hepatocitos) en un 17,2%. En un 71,7% (76/106) la esteatosis era de tipo macrovacuolar o univacuolar, en un 2,8% (3/106) de tipo microvacuolar y en un 25,5% de tipo mixta (tabla 19). Sólo tres pacientes tenían criterios de esteatohepatitis no alcohólica.

		N (%)
Grado de actividad necro-inflamatoria según Scheuer	0	4 (2,5)
	1	25 (15,3)
	2	88 (54)
	3	42 (25,8)
	4	4 (2,5)
Grado de esteatosis (% de los hepatocitos)	no	57 (35)
	< 10%	16 (9,8)
	10-30%	62 (38)
	31-60%	19 (11,7)
	> 61%	9 (5,5)

Tabla 19: Actividad necroinflamatoria y esteatosis.

El 78% de los pacientes con fibrosis avanzada tenían una elevada actividad necroinflamatoria, frente a un 11,5% de los pacientes sin fibrosis o grado 1 ó 2 de fibrosis. Esta diferencia alcanzó significación estadística con una $p < 0,001$ (figura 6).

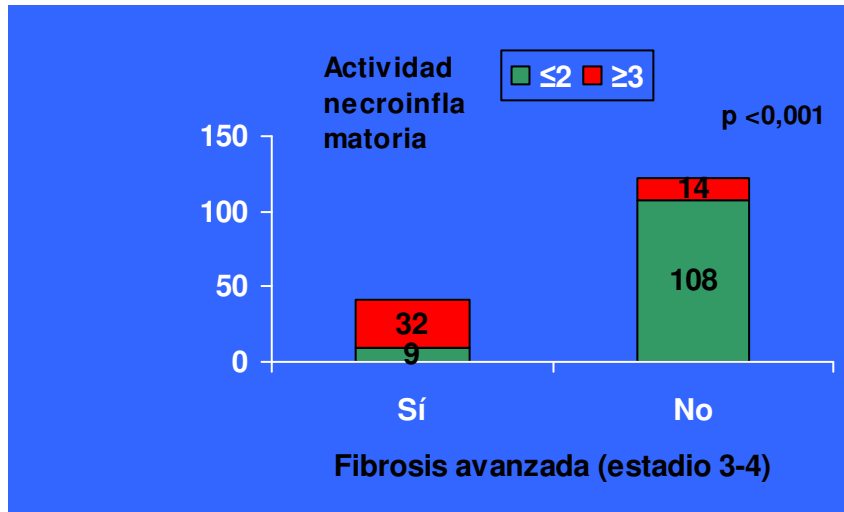


Figura 6: Relación de fibrosis y actividad necroinflamatoria.

Un 87,8% de los pacientes con fibrosis avanzada tenían esteatosis frente a un 57,4% de los que no tenían fibrosis o era de intensidad 1 ó 2, estas diferencias eran estadísticamente significativas, $p = 0.018$. (Figura 7).

La esteatosis moderada o intensa fue también más prevalente en las biopsias que tenían fibrosis avanzada respecto a las que no tenían fibrosis o ésta era de menor intensidad, con un porcentaje del 29,3% y 13,1% respectivamente. Estas diferencias tenían significación estadística, $p < 0,001$. (Figura 8).

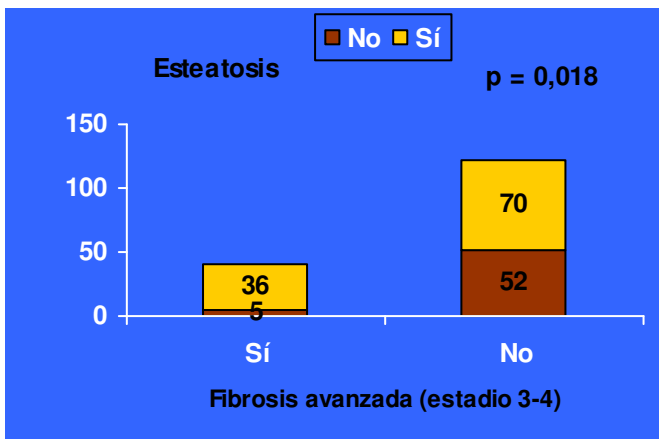


Figura 7: Relación de fibrosis y esteatosis.

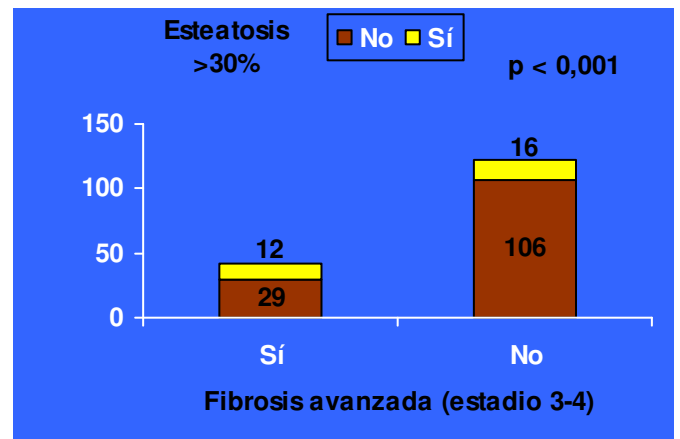


Figura 8: Fibrosis y grado de esteatosis.

4.2.4 Tratamiento antirretroviral.

Un 89% (145/163) de los pacientes habían recibido en algún momento algún fármaco antirretroviral. En un 83,4% (136/163) de los casos los fármacos formaban parte de un régimen TARGA. En un 30,9% (42/136) de los pacientes un TARGA fue el primer tratamiento antirretroviral sin que hubieran recibido previamente mono o biterapias. Los diferentes tipos de régimen TARGA y los antirretrovirales que habían recibido con el tiempo de exposición de cada fármaco se exponen en las tablas 20 y 21.

		N (%)
Tipo de TARGA	ITIAN y IP	62 (45,6)
	Expuesto a las tres familias	58 (42,6)
	ITIAN y ITINN	11 (8,1)
	Sólo ITIAN	5 (3,7)

Tabla 20: Tipos de regimen de TARGA históricos.

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos. ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos. IP: Inhibidores de la proteasa.

	N (%)	Mediana de exposición en días (RIQ)
TARGA	136 (83,4)	1454.5 (1125-1926.5)
Zidovudina	131 (80,4)	1150 (660-1739)
Lamivudina	130 (79,8)	1292 (987,5-1677)
Estavudina	97 (59,5)	1313 (996,5-1716,5)
Didanosina	80 (49,1)	633 (322,5-1248,5)
Zalcitabina	52 (31,9)	369,5 (182,2-668,5)
Abacavir	8 (4,9)	434 (233,5-628,2)
Tenofovir	7 (4,3)	694 (351-700)
Efavirenz	51 (31,3)	586 (371-807)
Nevirapina	33 (20,2)	718 (270-1170)
Nelfinavir	69 (42,3)	695 (420-1184,5)
Indinavir	64 (39,3)	594 (328,5-1007,5)
Saquinavir	53 (32,5)	461 (311,5-976)
Ritonavir (dosis plena)	38 (23,3)	584 (190,5-1140)
Ritonavir (dosis booster)	23 (14,1)	824 (449-1099)
Lopinavir	21 (12,9)	601 (364-952)

Tabla 21. Tratamiento históricos con antirretrovirales y tiempo de exposición.

En el momento de la biopsia hepática un 17,8% (29/163) no recibían tratamiento antirretroviral, un 78,5% (128/163) lo hacían en forma de TARGA y seis pacientes recibían terapia antirretroviral no clasificable como TARGA. Un 45,3% de los pacientes que recibían TARGA tomaban algún antirretroviral de la familia de los ITINN y un 57% recibían algún IP. Los diferentes antirretrovirales que estaban recibiendo en el momento de realizarse la biopsia y su tiempo de exposición se exponen en la tabla 22.

	N (%)	Mediana de exposición en días (RIQ)
TARGA	128 (78,5)	1489,5 (1157-1956,5)
Lamivudina	111 (68,1)	1292 (890-1657)
Zidovudina	65 (39,9)	1244,5 (678,5-1875,5)
Estavudina	55 (33,7)	1440 (1108-1866)
Didanosina	27 (16,6)	1150,5 (783,7-1698,7)
Tenofovir	7 (4,3)	694 (351-700)
Abacavir	7 (4,3)	508 (277-649)
Zalcitabina	4 (2,5)	1510,5 (597,2-2242,2)
Efavirenz	39 (23,9)	661 (405-904)
Nevirapina	17 (10,4)	1026 (613-1299)
Nelfinavir	30 (18,4)	1158,5 (934,2-1372,7)
Lopinavir	21 (12,9)	601 (364-952)
Ritonavir (dosis plenas)	16 (9,8)	1024,5 (602,7-1364,2)
Indinavir	11 (6,7)	1170 (1101-1640)
Saquinavir	7 (4,3)	1080 (1001-1811)

Tabla 22: Tratamiento antirretroviral y tiempo de exposición en el momento de la biopsia.

Se registraron 42 pautas de TARGA, se exponen las más utilizadas, tabla 23.

Pautas de TARGA	N (%)
AZT-3TC-EFV	22 (13,5)
D4T-3TC-NEL	13 (8)
AZT-3TC-NEL	10 (6,1)
AZT-3TC-NVP	8 (4,9)
D4T-3TC-IDV	7 (4,3)
D4T-3TC-EFV	6 (3,7)

Tabla 23: Pautas de TARGA empleadas en el momento de la biopsia..

4.2.5 Factores de asociación con fibrosis avanzada (grado 3-4).

4.2.5.1 Análisis Univariante:

En el análisis univariante la presencia de fibrosis avanzada se asoció significativamente ($p < 0,05$) con los siguientes factores (Tabla 24). El abuso histórico de alcohol tenía una asociación en el límite de la significación estadística.

Variable	n= 163	
	Análisis Univariante	
	OR (95% CI)	p
CD4 nadir<100 (células/μL)	2,77 (1,32-5,82)	0,007
Viremia VIH histórica >10.000 copias de RNA de VIH /mL.	3,6 (1,19-10,89)	0,023
Abuso de alcohol (>50gr al día durante >5 años).	2,43 (0,98-6,02)	0,055
Tratamiento sólo con TARGA.	0,32 (0,11-0,87)	0,027
Tratamiento previo con indinavir.	2,2 (1,07-4,52)	0,044
Tratamiento previo con saquinavir.	0,41 (0,17-0,97)	0,044
Presencia de esteatosis.	5,34 (1,96-14,56)	0,001
Presencia de esteatosis > 30%.	2,74 (1,16-6,43)	0,021
Actividad necroinflamatoria ≥ 3.	27,42 (10,86-69,2)	0,000

Tabla 24: Análisis univariante de los factores de asociación con fibrosis avanzada.

Aunque las variables cuantitativas CD4 nadir y viremia VIH más alta presentada por el paciente estaban asociadas con un nivel de significación estadístico se prefirió recodificarlas en CD4 nadir < 100 células/ μ L y viremia VIH mayor de 10.000 copias de RNA-VIH/mL para facilitar su interpretación por el clínico.

En el estudio de factores de asociación con fibrosis avanzada aunque había asociación estadísticamente significativa con el número de plaquetas, la actividad de

protrombina, los niveles de triglicéridos, de GOT y de glucosa, se decidió no utilizar estos factores en el estudio de regresión logística dada su clara relación fisiopatológica con la cirrosis (275-277) y/o su excasa aplicabilidad clínica por los valores encontrados.

El único antirretroviral cuyo tiempo de exposición tuvo una asociación estadísticamente significativa con la fibrosis avanzada en el estudio univariante fue saquinavir; con una $p = 0,036$. Los pacientes sin fibrosis avanzada tenían una exposición a dicho fármaco menor, con una mediana y RIQ de 394 (301-865) días, respecto a los que tenían fibrosis avanzada, con una mediana y RIQ de 919 (455-1543) días.

Los pacientes con tratamiento previo con indinavir habían estado más expuestos y durante más tiempo a análogos a nucleósidos (mono y biterapias) antes de iniciar un régimen de TARGA (Tabla 25).

		Tratamiento sólo con TARGA. N (%)	p	Mediana de tiempo (días) de exposición a análogos antes que TARGA.	p
Tratamiento previo con indinavir	Sí	11/64 (17,2)	0,044	360 (160-1249)	0,019
	No	31/99 (31,3)		0 (0-1168)	

Tabla 25: Relación de exposición previa con indinavir con la utilización de TARGA como única forma de terapia antirretroviral.

A continuación se exponen los modelos de regresión logística incluyendo las variables según los criterios expuestos en “pacientes y métodos”. Hay dos modelos según contengan o no, las variables independientes de tipo histológico. Cada modelo viene acompañado de una curva ROC, como índice de validación del mismo.

4.2.5.2 Modelo multivariante de factores de asociación con fibrosis avanzada incorporando las variables independientes histológicas.

N=154	B	p	OR I.C. 95,0%
NADIR<100	1,729	0,004	5,63 (1,73-18,3)
Tratamiento sólo con TARGA	-1,709	0,034	0,18 (0,04-0,88)
Actividad necroinflamatoria ≥ 3	3,744	0,000	42,276 (12,83-139,34)
Esteatosis moderada-severa	1,662	0,012	5,27 (1,44-19,21)
Constante	-3,334	0,000	0,036

Tabla 26: Análisis multivariante de factores de asociación con fibrosis avanzada, incorporando variables histológicas.

Si no se introdujera la variable *actividad necroinflamatoria*, la presencia de esteatosis y no la intensidad, sería el factor de asociación estadísticamente significativo.

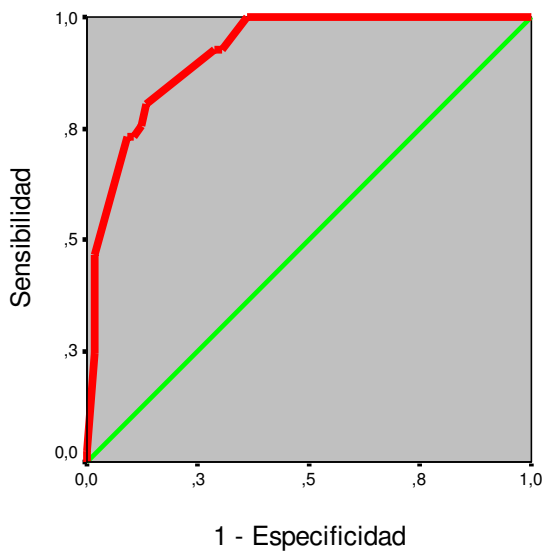


Figura 9: Curva ROC del modelo análisis multivariante de factores de asociación con fibrosis avanzada incorporando variables histológicas.

La curva ROC tiene un área bajo la curva de 0,92 con un intervalo de confianza del 95% que va desde 0,88 a 0,96 con una $p < 0,001$.

4.2.5.3 Modelo multivariante de factores de asociación con fibrosis avanzada sin incorporar las variables independientes histológicas.

N=153	B	p	OR I.C. 95,0%
NADIR CD4<100	,868	0,033	2,38 (1,07-5,3)
Viremia VIH histórica más alta>10000	1,367	0,018	3,92 (1,26-12,24)
Tratamiento sólo con TARGA	-1,397	0,016	0,25 (0,08-0,77)
Constante	-2,222	0,000	0,108

Tabla 27: Análisis multivariante de factores de asociación con fibrosis avanzada, sin incorporar variables histológicas.

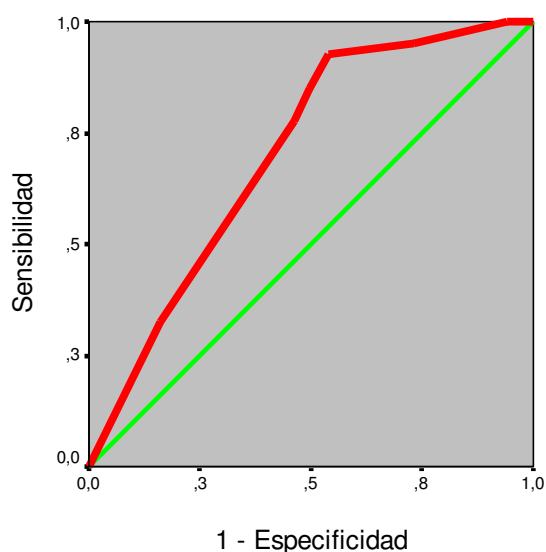


Figura 10: Curva ROC del modelo análisis multivariante de factores de asociación con fibrosis avanzada, incorporando variables histológicas.

El área bajo la curva ROC del modelo de factores de asociación con fibrosis avanzada disminuye al no incorporar las variables independientes histológicas (esteatosis y actividad necroinflamatoria). Éste modelo presenta un área de 0,702 con un IC del 95% que va de 0,62 a 0,79 con una $p < 0,001$.

4.2.6 Factores de asociación con actividad necroinflamatoria:

4.2.6.1 Análisis Univariante:

Los factores que mostraron asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante con una actividad necroinflamatoria elevada, grado ≥ 3 según escala de Scheuer se muestran en la tabla 28.

No había diferencias estadísticamente significativas entre la actividad inflamatoria y la duración de la exposición a cada fármaco antirretroviral ni a TARGA.

No se demostró asociación entre la actividad necroinflamatoria y la intensidad de esteatosis ($p = 0,324$).

Variable	N=163	
	Análisis Univariante	
	OR (95% CI)	p
Consumo actual de alcohol	2,21 (1,01-4,8)	0,045
Fibrosis avanzada 3-4	27,42 (10,86-69,21)	0,000
Esteatosis	4,15 (1,71-10,06)	0,002
Tratamiento actual con TARGA	0,36 (0,16-0,79)	0,011
Tratamiento actual con lamivudina	0,43 (0,21-0,87)	0,02
Tratamiento actual con saquinavir	0,94 (0,89-0,98)	0,09
GPT > 150 en el momento de la biopsia	4,73 (2,09-10,67)	0,000

Tabla 28: Análisis univariante de los factores de asociación con actividad necroinflamatoria.

El tratamiento con TARGA y el tratamiento con 3TC mostraban una asociación estadísticamente significativa, todos los pacientes que estaban recibiendo lamivudina excepto uno lo hacían dentro de un régimen TARGA (Tabla 29).

		Tratamiento actual con lamivudina		OR (IC 95%) p
		No	Sí	
TARGA	No	34 (97,1%)	1 (2,9%)	207,7 (26,74-1614,1) 0,000
	Sí	18 (14,1%)	110 (85,9%)	

Tabla 29: Relación entre TARGA y toma de 3TC.

A continuación se exponen los modelos de regresión logística cuando incluimos las variables según los criterios expuestos en “material y métodos”. Hay dos modelos según incorporen o no, las variables independientes de tipo histológico. Cada modelo viene acompañado de una curva ROC, como índice de validación del mismo.

4.2.6.2 Modelo multivariante de factores de asociación con actividad necroinflamatoria ≥ 3 incorporando las variables independientes histológicas.

N=163	B	Sig.	OR I.C. 95,0%
Fibrosis avanzada	3,515	0,000	33,62 (11,6-97,44)
GPT >150 biopsia	1,362	0,023	3,9 (1,21-12,58)
Tratamiento actual con TARGA	-1,588	0,006	0,2 (0,07-0,63)
Constante	-1,206	0,009	0,299

Tabla 30: Análisis multivariante de los factores de asociación con actividad necroinflamatoria ≥ 3 incorporando las variables independientes histológicas.

Si no se introdujera la variable *fibrosis avanzada*, la presencia de esteatosis sí que sería un factor de asociación estadísticamente significativo en el análisis multivariante.

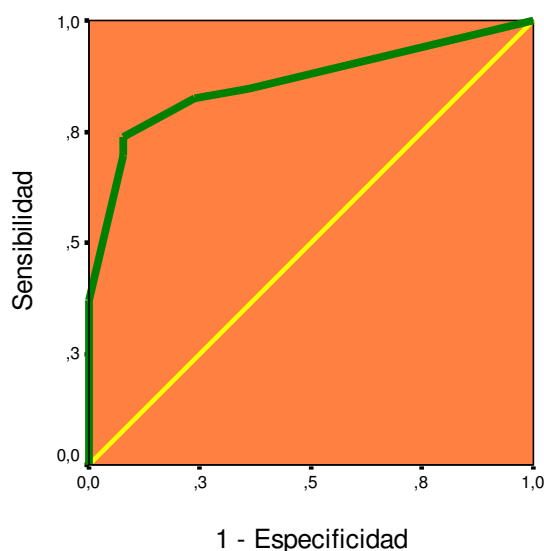


Figura 11: Curva ROC del modelo análisis multivariante de factores de asociación con actividad necroinflamatoria ≥ 3 , incorporando variables histológicas.

La curva ROC tiene un área bajo la curva de 0,86 con un intervalo de confianza del 95% que va desde 0,79 a 0,94 con una $p < 0,001$.

4.2.6.3 Modelo multivariante de factores de asociación con actividad

necroinflamatoria ≥ 3 sin incorporar las variables histológicas.

N=163	B	Sig.	OR I.C. 95,0%
GPT >150 biopsia	1,551	0,000	4,71 (2,05-10,81)
Tratamiento actual con 3TC	-0,842	0,027	0,43 (0,2-0,91)
Constante	-0,76	0,015	0,468

Tabla 31: Análisis multivariante de los factores de asociación con actividad necroinflamatoria ≥ 3 sin incorporar las variables independientes histológicas.

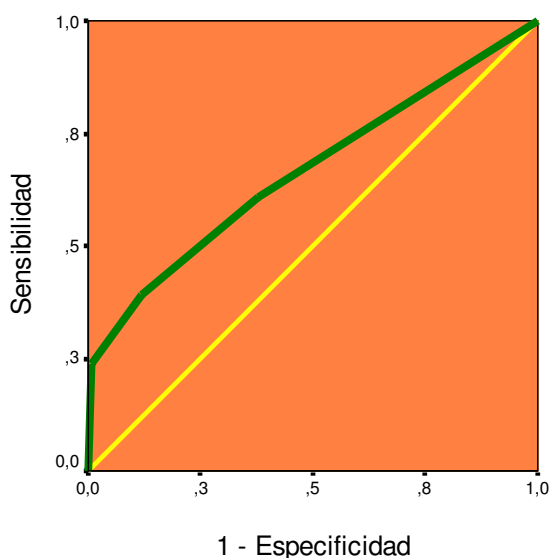


Figura 12: Curva ROC del modelo análisis multivariante de factores de asociación con actividad necroinflamatoria ≥ 3 sin incorporar las variables histológicas.

El área bajo la curva ROC del modelo de factores de asociación con una actividad necroinflamatoria elevada disminuye al no incorporar las variables independientes histológicas (esteatosis y fibrosis avanzada). Éste modelo presenta un área de 0,66 con un IC del 95% que va de 0,57 a 0,77 con una $p = 0,001$.

4.2.7 Factores asociados con esteatosis:

4.2.7.1 Análisis Univariante:

Los factores que mostraron asociación estadísticamente significativa con la presencia de esteatosis en el análisis univariante se exponen en la tabla 32. El tratamiento actual con D4T no tuvo una asociación estadísticamente significativa, con una OR de 1,72 con un IC del 95% de 0,89 a 3,32 con una $p = 0,101$.

<u>Variable</u>	n= 163	
	Análisis Univariante	
	OR (95% CI)	p
Peso > 75 kg	5,47 (2,27-13,17)	< 0,001
Consumo actual de alcohol	5,73 (1,91-17,17)	0,002
Actividad inflamatoria ≥ 3	4,15 (1,71-10,06)	0,002
Fibrosis avanzada	5,34 (1,96-14,53)	0,001
Tratamiento actual con nevirapina	0,33 (0,12-0,92)	0,035
Tratamiento actual con lopinavir/ritonavir	0,27 (0,1-0,71)	0,008

Tabla 32: Análisis univariante de los factores de asociación con la presencia de esteatosis.

El único fármaco antirretroviral incluido en el tratamiento actual que estaban recibiendo los pacientes, en el que se objetiva una asociación estadísticamente significativa entre el tiempo de exposición y la aparición de esteatosis fue el efavirenz. La exposición durante más de 2 años de dicho fármaco se asociaba con la no presencia de esteatosis (OR 7,1 con intervalo de 1,5 a 33,4 con un p de 0,013).

A continuación se exponen los modelos de regresión logística según incluyan o no variables independientes de tipo histológico. Cada modelo viene acompañado de una curva ROC, como índice de validación del mismo.

4.2.7.2 Modelo multivariante de factores de asociación con la presencia de esteatosis incorporando las variables independientes histológicas .

N=163	B	p	OR I.C. 95,0%
Peso > 75 kg	1,854	0,000	6,38 (2,38-17,1)
Consumo actual de alcohol	1,741	0,006	5,7 (1,636-19,9)
Fibrosis avanzada	2,201	0,000	9,03 (2,78-29,4)
Tratamiento actual con D4T	1,127	0,012	3,1 (1,27-7,47)
Tratamiento actual con lopinavir/ritonavir	-1,600	0,008	0,2 (0,06-0,65)
Constante	-,666	0,032	0,514

Tabla 33: *Análisis multivariante de los factores de asociación con la presencia de esteatosis incorporando las variables independientes histológicas.*

Si no se introdujera la variable *fibrosis avanzada*, la actividad inflamatoria sí que sería un factor de asociación estadísticamente significativo en el análisis multivariante.

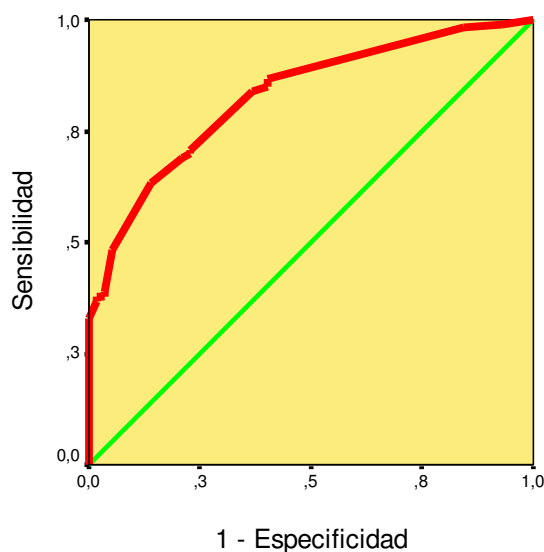


Figura 13: *Curva ROC del modelo análisis multivariante de factores de asociación con la presencia de esteatosis incorporando las variables histológicas.*

La curva ROC tiene un área bajo la curva de 0,83 con un intervalo de confianza del 95% que va desde 0,76 a 0,89 con una $p < 0,001$.

4.2.7.3 Modelo multivariante de factores de asociación con la presencia de esteatosis sin incorporar las variables independientes histológicas.

N=163	B	p	OR I.C. 95,0%
Peso > 75 kg	1,630	0,001	5,1 (2-12,9)
Consumo actual de alcohol	1,709	0,004	5,52 (1,7-17,9)
Tratamiento actual con D4T	,957	0,020	2,6 (1,16-5,85)
Tratamiento actual con lopinavir/ritonavir	-1,134	0,030	0,32 (0,11-0,9)
Constante	-,208	0,440	0,812

Tabla 34: *Análisis multivariante de los factores de asociación con la presencia de esteatosis sin incorporar las variables independientes histológicas.*

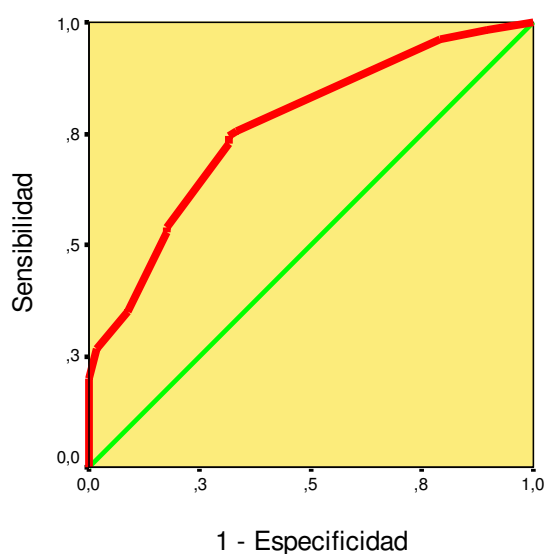


Figura 14: *Curva ROC del modelo análisis multivariante de factores de asociación con la presencia de esteatosis sin incorporar las variables histológicas.*

El área bajo la curva ROC del modelo de factores de asociación con la presencia de esteatosis disminuye al no incorporar la variable independiente histológica, fibrosis avanzada. Éste modelo presenta un área de 0,76 con un IC del 95% que va de 0,69 a 0,84 con una $p < 0,001$.

4.2.8 Factores asociados con esteatosis moderada-intensa.

4.2.8.1 Análisis Univariante:

Los factores que mostraron asociación estadísticamente significativa con la presencia de esteatosis moderada-severa en el análisis univariante se exponen en la tabla 35. La presencia de viremia elevada de VHC (> 1400.000 copias de RNA/mL) mostró una asociación en el límite de la significación.

<u>Variable</u>	N= 163	
	Análisis Univariante	
	OR (95% CI)	p
Peso >77 kg	2,47 (1,04-5,87)	0,04
Consumo actual de alcohol	3,46 (1,45-8,27)	0,005
Genotipo 3	3,35 (1,44-7,79)	0,005
ARN VHC > 1400000 copias/mL	2,33 (0,98-5,55)	0,055
Fibrosis avanzada	2,74 (1,16-6,43)	0,021
Tratamiento actual con lopinavir/ritonavir	0,84 (0,78-0,9)	0,025

Tabla 35: Análisis univariante de los factores de asociación con la presencia de esteatosis moderada-severa.

El único fármaco que tuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,031$) en cuanto al tiempo de la exposición actual en pacientes con esteatosis > 30% fue nelfinavir; con una mediana de exposición (RIQ) de 776 (274-1150) en aquellos con esteatosis $\geq 30\%$ respecto a 1030 (1030-1392) de los que tenían esteatosis < 30%.

A continuación se exponen los modelos de regresión logística según incluyan o no variables independientes de tipo histológico. Cada modelo viene acompañado de una curva ROC, como índice de validación del mismo.

4.2.8.2 Modelo multivariante de factores de asociación con la presencia de esteatosis moderada-severa incorporando las variables independientes histológicas.

N=157	B	Sig.	OR I.C. 95,0%
Consumo actual de alcohol	1,416	0,006	4,12 (1,5-11,32)
Genotipo 3	1,839	0,001	6,29 (2,14-18,5)
ARN VHC > 1400000 copias/mL	1,276	0,018	3,58 (1,24-10,33)
Fibrosis avanzada	1,121	0,024	3,07 (1,16-8,11)
Constante	-3,261	0,000	0,038

Tabla 36: Análisis multivariante de los factores de asociación con la presencia de esteatosis moderada-severa incorporando las variables independientes histológicas.

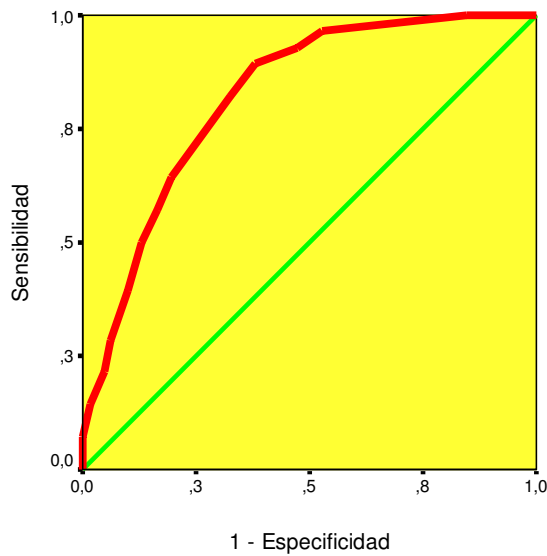


Figura 15: Curva ROC del modelo análisis multivariante de factores de asociación con la presencia de esteatosis moderada-severa incorporando las variables histológicas.

La curva ROC tiene un área bajo la curva de 0,82 con un intervalo de confianza del 95% que va desde 0,75 a 0,89 con una $p < 0,001$.

4.2.8.3 Modelo multivariante de factores de asociación con la presencia de esteatosis moderada-severa no incorporando las variables independientes histológicas.

N=157	B	p	OR I.C. 95,0%
Consumo actual de alcohol	1,508	,002	4,52 (1,71-11,94)
Genotipo 3	1,752	,001	5,76 (2,12-15,67)
ARN VHC > 1400000 copias/mL	1,196	,018	3,31(1,23-8,9)
Constante	-3,001	,000	0,050

Tabla 37: Análisis multivariante de los factores de asociación con la presencia de esteatosis moderada-severa sin incorporar las variables independientes histológicas.

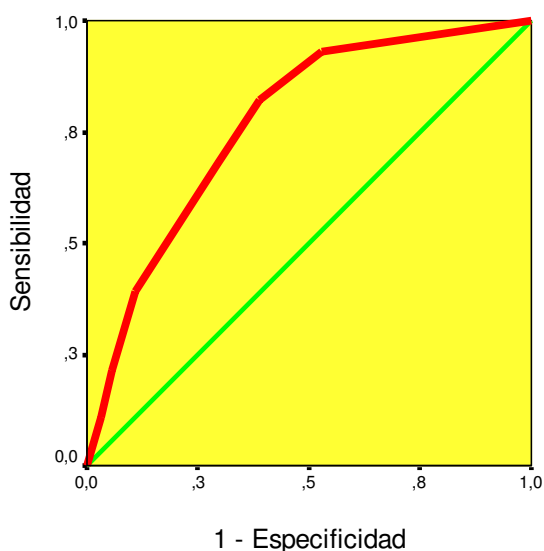


Figura 16: Curva ROC del modelo análisis multivariante de factores de asociación con la presencia de esteatosis moderada-severa sin incorporar las variables histológicas.

El área bajo la curva ROC del modelo de factores de asociación con la presencia de esteatosis moderada-severa disminuye al no incorporar la variable independiente histológica, fibrosis avanzada. Éste modelo presenta un área de 0,77 con un IC del 95% que va de 0,68 a 0,86 con una $p < 0,001$.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

En este trabajo hemos estudiado dos muestras diferentes de pacientes con el fin de alcanzar los objetivos planteados.

La primera parte del trabajo es un estudio descriptivo transversal de una muestra de pacientes infectados por el VIH y con diagnóstico de cirrosis, que reciben seguimiento médico en las consultas especializadas de nueve hospitales de cuatro Comunidades Autónomas de España. Los objetivos de esta primera parte del trabajo son conocer la prevalencia de la coinfección por el VHC en los pacientes cirróticos infectados por el VIH, conocer la proporción de pacientes cirróticos que son tratados con antirretrovirales, la tolerabilidad (hepatotoxicidad) de los mismos y la respuesta inmunológica y virológica.

Según este estudio multicéntrico el principal factor causal de cirrosis encontrado en los pacientes infectados por el VIH es la hepatopatía crónica por el VHC. Un 95% de los pacientes tenían antecedentes de hepatitis crónica por VHC, persistiendo ésta en un 85,5% en el momento de inclusión en el estudio. El hecho de que los pacientes incorporados en el estudio por biopsia hepática representen un 63% de la muestra, pudiera ser un sesgo de selección a la hora de interpretar la prevalencia de la hepatitis crónica por el VHC. La razón principal para indicar una biopsia hepática en la mayoría de los pacientes fue como valoración previa al tratamiento del VHC. Esta indicación podría haber ocasionado que los pacientes con cirrosis por VHC estén sobrerrepresentados en la muestra. Sin embargo, si analizamos el porcentaje de hepatitis

C crónica es similar en los pacientes en los que el diagnóstico de cirrosis se realizó por historia previa de descompensación.

La adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) fue la vía de contagio de la infección por el VIH más frecuente en la muestra, un 88% de los pacientes cirróticos tenían antecedentes de ADVP. La coinfección por el VHC se encontraba asociada al antecedente de ADVP. Sólo dos pacientes de los 328 con antecedentes de ADVP no habían estado expuestos al VHC. Y un 96% de los pacientes con historia de ADVP, tenían antecedentes de hepatitis crónica por VHC.

La edad media de los pacientes cirróticos fue de aproximadamente 44 años. En su mayoría se trataba de pacientes que comenzaron el consumo de drogas por vía parenteral en el primer lustro de los años ochenta (figura 1). Los pacientes cirróticos infectados por VIH que son atendidos actualmente en las consultas monográficas principalmente son pacientes que se infectaron al inicio de la epidemia de VIH en España por la adicción a drogas por vía parenteral (278, 279).

El antecedente de consumo de alcohol en cantidades excesivas fue el segundo factor etiológico de cirrosis encontrado en la muestra. El consumo excesivo de alcohol estuvo muy asociado a la historia de consumo de drogas por vía parenteral y por lo tanto a la infección por el VHC. Todos los pacientes excepto tres con antecedente de consumo de alcohol en cantidades abusivas tenían antecedentes de hepatitis crónica por el VHC. El hecho de que el consumo abusivo de alcohol disminuya la adherencia de los pacientes a las consultas especializadas y al tratamiento antirretroviral (144-147) puede hacer que este factor haya sido infraestimado. Una limitación de nuestro estudio es que

los pacientes cirróticos que tienen un consumo excesivo de alcohol que les impide una adecuada adherencia a la consulta especializada, pudieran no estar representados en nuestra cohorte. De igual manera sucedería con los pacientes cirróticos con un consumo abusivo de alcohol que fallecieron por mayor progresión de la hepatopatía o por enfermedades oportunistas derivadas de una mayor inmunosupresión producida por el alcohol o por la baja adherencia al tratamiento antirretroviral.

Un 7,8% de los pacientes cirróticos de la muestra tenían hepatitis B crónica; porcentaje ligeramente más elevado al 5 %, hallado por González y col. en el estudio multicentrico desarrollado en España sobre prevalencia de coinfección por los virus de las hepatitis en la población infectada por el VIH (63). Todos los pacientes con hepatitis B crónica excepto uno tenían antecedentes de ADVP.

Un 5,4% de los cirróticos tenían antecedentes de coinfección por los virus de las hepatitis C y B. Es de destacar que en sólo un 34,5% de los pacientes con hepatitis B crónica se realizó estudio de coinfección por el virus de la hepatitis D y en todos ellos se demostró exposición a dicho virus, no pudiendo en la mayoría de las veces determinar si la infección se encontraba en fase replicativa por no disponer de los resultados serológicos apropiados (tabla 9). Esto último tiene importancia, debido a que la triple infección por VHC, VHB y VHD es la hepatitis múltiple más común en nuestro medio en pacientes con antecedentes de ADVP. La hepatitis triple BCD está asociada a un mayor riesgo de cirrosis y de mortalidad de causa hepática (2,4, 16, 114, 280, 281). El hecho de que nuestro estudio sea de carácter trasversal y llevado a cabo aproximadamente 23 años después del inicio del consumo de drogas por vía parenteral, podría justificar que la prevalencia de pacientes cirróticos con infección por múltiples

virus de las hepatitis sea menor de la esperada. Es probable que gran parte de los pacientes con infección por más de un virus de hepatitis hayan fallecido antes de poder ser incluidos en nuestra cohorte, por lo que no se puede descartar la existencia de un sesgo de supervivencia.

Más de la mitad (57,5%) de los pacientes con infección crónica por el VHC habían recibido o estaban recibiendo terapia frente al VHC, porcentaje mayor al de otras series publicadas (237-240). Este dato pudiera reflejar un sesgo de selección, ya que los pacientes que se analizan en esta muestra corresponden a un estudio de seguimiento protocolizado durante 3 años que probablemente tiende a seleccionar con preferencia a pacientes con buena adherencia a las consultas especializadas de los hospitales que participaron en nuestro estudio. Menos de un 26% de los pacientes que habían recibido tratamiento del VHC obtuvieron respuesta viral sostenida, (sin tener en cuenta los pacientes que aún estaban en tratamiento o que habían finalizado dicho tratamiento). Los pacientes que habían tenido respuesta viral sostenida representaban menos del 13% del total de los pacientes cirróticos con hepatitis C crónica. Se ha planteado que el porcentaje de pacientes con respuesta viral sostenida podría aumentarse con una adecuada selección de candidatos, apoyo psicológico o psiquiátrico y uso de factores de crecimiento para evitar reducción de dosis de interferón o ribavirina (49,282-284). No obstante el porcentaje relativamente pequeño de respuestas virales sostenidas apoya nuestra propuesta sobre desarrollar otras estrategias terapéuticas encaminadas a enlentecer la progresión de la hepatopatía del paciente coinfectado por el VIH y el VHC, además del tratamiento frente al VHC.

Es de destacar que en nuestra serie un elevado porcentaje de pacientes cirróticos se encontraba recibiendo TARGA con una aceptable respuesta virológica e inmunológica (tablas 7 y 14). De nuevo, hay que señalar que esta buena respuesta a TARGA quizás no sea representativa de todos los pacientes cirróticos infectados por el VIH, ya que como hemos comentado se trata de pacientes con buena adherencia a las consultas especializadas.

Aunque el porcentaje de pacientes que reciben TARGA fue menor en los cirróticos descompensados, es de destacar que no había diferencias en cuanto al control virológico del VIH (carga viral indetectable) respecto a los pacientes con cirrosis compensados tratados con TARGA. Por el contrario sí se demostró un peor control inmunológico de los pacientes cirróticos descompensados frente a los no descompensados. Sin embargo al tratarse de valores absolutos de CD4, esta interpretación, pudiera no ser del todo correcta. McGovern y col. han demostrado que los pacientes cirróticos no infectados por el VIH tenían cifras bajas de recuento celular absoluto de los linfocitos CD4, permaneciendo normales los porcentajes de CD4 del total de linfocitos (285). Esta discordancia en cuanto a las cifras absolutas y porcentajes de CD4 se interpretaron como fruto del secuestro esplénico de linfocitos, recomendando dichos autores la cuantificación de los CD4 en porcentajes y no en cifras absolutas en los pacientes cirróticos (285). Por lo tanto el menor recuento de cifras absolutas de CD4 en los pacientes tratados con antirretrovirales de nuestra serie con cirrosis descompensada respecto a los pacientes con cirrosis compensada pudiera justificarse por un mayor grado de hipertensión portal y secuestro esplénico en los cirróticos descompensados. A pesar de esta interpretación fisiopatológica, tiene interés un trabajo recientemente publicado donde se demuestra que en los pacientes cirróticos infectados

por el VIH el recuento celular absoluto de CD4 es mejor predictor de riesgo de desarrollar una enfermedad definitoria de SIDA que el porcentaje de CD4 (286).

El porcentaje de hepatotoxicidad debido a tratamiento antirretroviral en nuestra muestra fue menor al de otras series publicadas (250-251). No obstante los estudios transversales o retrospectivos no son los más adecuados para recopilar este tipo de datos. Es posible que los episodios de hepatotoxicidad sin repercusión clínica pudieran no registrarse adecuadamente y por lo tanto el porcentaje de hepatotoxicidad en nuestra serie pudiera estar infraestimado. Por otro lado, debido a que los antirretrovirales se toman de forma conjunta es difícil identificar que fármaco individual está implicado realmente en la hepatotoxicidad. En nuestro estudio la presencia de fármacos como AZT, 3TC o efavirenz en la tabla de antirretrovirales asociados a hepatotoxicidad (tabla 15) se considera que es más fruto de la alta frecuencia con la que se utilizan (tabla 12), que porque realmente tengan un papel directo en la hepatotoxicidad. Además estos fármacos estaban pautados de forma conjunta con otros antirretrovirales (D4t, ddI, ritonavir y nevirapina) que han sido asociados a hepatotoxicidad en otros estudios (250, 287).

No encontramos relación entre el antecedente de hepatotoxicidad y la presencia de cirrosis descompensada, sin embargo por las características del estudio no podemos afirmar o negar relaciones de causalidad. Tampoco se objetivó que los pacientes diagnosticados de cirrosis descompensada tuvieran mayor prevalencia de hepatotoxicidad que los cirróticos compensados. Estos hallazgos habría que demostrarlos en estudios prospectivos de seguimiento. Un factor de confusión importante que no podemos controlar en nuestro estudio sería el hecho de que el clínico

utilizara antirretrovirales supuestamente menos hepatotóxicos en los pacientes con hallazgos clínicos o analíticos compatibles con hepatopatía más avanzada.

Resulta interesante que hayamos registrado el uso de hasta 49 pautas diferentes de TARGA en pacientes cirróticos. Esta diversidad podría ser debida al desconocimiento existente sobre el mejor tratamiento antirretroviral para pacientes cirróticos. Además podría estar en relación con que se trata de pacientes con una historia muy prolongada de terapia antirretroviral y el posible desarrollo de resistencias haya podido influir en la variedad de tratamientos recogidos. Son necesarios estudios prospectivos para determinar qué TARGAs producen mejor control inmunológico y virológico, y menor incidencia de hepatotoxicidades en el paciente cirrótico infectado por VIH.

En nuestra serie de pacientes cirróticos infectados por el VIH se incluyeron 41 pacientes cuyo diagnóstico de cirrosis se realizó por el índice de Bonacini. Un índice mayor de 7 ha demostrado en población mono infectada por el VHC (45) tener un 100% de especificidad para el diagnóstico de cirrosis. Sin embargo Macias y col. (43) demostraron una especificidad menor (83%) para el diagnóstico de cirrosis en población coinfectada por el VIH y el VHC, por lo que la inclusión de los pacientes diagnosticados mediante este índice pudiera ser objeto de crítica. En primer lugar hay que señalar que los pacientes incluidos mediante el índice de Bonacini representan únicamente un 11% de la muestra. Por otro lado, quizás la principal limitación del índice de Bonacini en población coinfectada es el alto valor que se otorga al recuento de plaquetas. Una de las condiciones que en nuestro estudio se anteponían antes de aplicar el índice de Bonacini era descartar clínicamente una probable trombopenia asociada al

VIH. Quizás este hecho podría aumentar la especificidad del índice de Bonacini en población coinfectada. No obstante los pacientes de la muestra 1 corresponden a los incorporados al estudio de GESIDA, “Historia natural de la cirrosis hepática en pacientes infectados por el VIH”, cuyo principal objetivo es estudiar la supervivencia. Será interesante demostrar si el índice de Bonacini es útil como predictor de supervivencia. En lo relativo al presente trabajo, los datos en cuanto a las características basales de los pacientes de la muestra se analizaron por los diferentes grupos según el criterio de diagnóstico de cirrosis, no existiendo diferencias significativas; exceptuando que los pacientes diagnosticados por Bonacini, tenían antecedentes de consumo de alcohol equivalentes a los cirróticos descompensados y existía menor porcentaje de hepatitis C crónica. Estos hallazgos pudieran ser debidos a sesgos de selección, en relación a lo comentado anteriormente respecto a los criterios de realización de la biopsia.

Como se ha demostrado en el análisis de los pacientes de la muestra 1 un porcentaje elevado de pacientes cirróticos con infección por el VIH están coinfectados por el VHC y sólo un porcentaje pequeño de ellos se benefician del tratamiento del VHC. Aunque la terapia del VHC se considera el mejor tratamiento para evitar la progresión de la fibrosis en los pacientes coinfectados (16, 288), es de gran relevancia clínica conocer los factores que están asociados a mayor progresión de daño hepático para diseñar estrategias terapéuticas. Este fue el objetivo del estudio retrospectivo de la muestra 2, compuesta por pacientes coinfectados por VIH y VHC que nunca habían recibido tratamiento frente al VHC y a los cuales se les realizaba una biopsia hepática para valorar el tratamiento frente al VHC.

En primer lugar analizamos los factores asociados a la presencia de fibrosis avanzada en estos pacientes. Diversos trabajos han estudiado los factores asociados con la fibrosis hepática en la población coinfectada por el VIH y el VHC obteniendo resultados variados (69, 87, 89, 95-106). La diferencia en cuanto a los resultados de estos estudios entre sí y con los de nuestro trabajo, como discutiremos posteriormente, puede explicarse por diversas razones: diferencias epidemiológicas, diferencias en la variable fibrosis y método estadístico empleado y diferencias en las variables estudiadas.

En cuanto a las diferencias epidemiológicas de los diversos estudios hay que señalar que los pacientes coinfectados difieren en cuanto a edad, raza, consumo de alcohol, tratamiento antirretroviral y situación inmunológica en las diversas muestras (289, 290).

A la hora de interpretar los resultados de los diversos trabajos que estudian los factores de asociación con la fibrosis es de gran importancia determinar cómo se estudia la variable fibrosis y qué método estadístico se emplea. La variable fibrosis se estudia de diferentes maneras, en algunos trabajos se analiza como variable categórica (grado de fibrosis, presencia de cirrosis) y en otros se emplea como variable cuantitativa (cociente de progresión de fibrosis). El método de análisis estadístico es regresión logística o regresión de Cox en el caso de variable categórica y regresión lineal si estudia variable cuantitativa.

Benhamou (87) fue el primer autor que estudió la fibrosis como “cociente de progresión de fibrosis” en el paciente coinfectado por VIH y VHC. El cociente de

progresión de fibrosis se obtiene de dividir el grado de fibrosis por los años de presunta evolución de la infección por VHC y se expresa como unidades de fibrosis por año. Esta variable ha sido estudiada y validada en pacientes monoinfectados por el VHC (291). No obstante hay autores (102, 289, 292-294) que critican este modo de analizar la progresión de fibrosis ya que según argumentan el desarrollo de fibrosis es multifactorial y no lineal, siendo consecuencia de la acción de varias noxas que pueden actuar de una manera puntual y no necesariamente de una manera continua (155). Por otra parte se ha sugerido que la progresión de la fibrosis pudiera ser más rápida del estadio 3 al 4 que en los estadios 0-2, hecho que pudiera explicar un mayor cociente de progresión de fibrosis en biopsias pareadas que cuando se estima a partir de una simple biopsia (69). Por otro lado al transformar una variable categórica ordinal como es el estadio de la fibrosis en una variable cuantitativa y analizarla como tal, no es del todo correcto desde un punto de vista estadístico (295). Por estas razones en el presente trabajo se ha estudiado la fibrosis como variable categórica analizándola mediante regresión logística.

Otro de los factores claves a la hora de interpretar cualquier análisis multivariante de factores de asociación con la fibrosis y que pudiera justificar la diversidad de resultados es la no homogeneidad de las variables independientes introducidas en los modelo (289, 290).

A continuación discutiremos los factores que se asociaron con fibrosis avanzada en los pacientes de nuestra serie (muestra 2) comparándolos con los resultados de otros trabajos.

Numerosos estudios han comunicado que el grado de inmunodepresión es un factor muy relevante para explicar la progresión más rápida de la fibrosis hepática en los pacientes coinfectados por VIH y VHC (69, 87, 88, 96, 100-102, 104). De igual forma, en nuestro estudio se ha demostrado una clara asociación entre mayor grado de fibrosis con mayor grado de inmunosupresión, determinado por el valor nadir de CD4.

Dos hipótesis han sido planteadas para explicar la relación entre la depleción de CD4 y la aceleración de la fibrosis (96). Primera, los recuentos de CD4 podrían estar negativamente relacionados con los niveles de RNA del VHC (109, 296). Sin embargo hay que destacar que, al igual que en nuestro estudio, no se ha demostrado una relación de los niveles de RNA del VHC con mayor grado de fibrosis. Es interesante señalar que una variante de hepatitis con fibrosis colestásica ha sido descrita en pacientes severamente inmunodeprimidos con cargas elevadas de viremia VHC (297). La segunda hipótesis incluye una alteración del perfil de las citoquinas intrahepáticas en relación a la depleción de CD4, predominando un patrón Th2, que favorece la fibrogénesis (298-300). La respuesta inmune del huésped es fundamental en la patogenia del control de la replicación viral del VHC y del daño hepatocelular (301). Los individuos con infección por el VIH presentan un desequilibrio de los grupos de linfocitos T que intervienen en la respuesta inmunitaria, determinada por patrones de secreción de citocinas. Las células T colaboradoras (Th1) se caracterizan por secretar IL-2 e IFN- γ y promover la respuesta de la inmunidad celular y por otro lado las células Th2 secretan IL-4, IL-5 e IL-10 estimulando la inmunidad humoral. Las personas inmunodeprimidas por el VIH muestran disminución de las respuestas de tipo Th1 con respecto a los patrones de las citocinas de tipo Th2 (302). Casi todas las citocinas Th1 son principalmente

antifibrogénicas y la mayoría de las Th2 promueven la fibrogénesis (155, 298, 303-307).

El efecto de la inmunosupresión sobre la evolución de la hepatopatía está también apoyado por estudios prospectivos con seguimiento prolongado, donde se objetiva que la presencia de cirrosis descompensada y de mortalidad asociada a hepatopatía está en relación a la inmunosupresión y no a la presencia de la infección por VIH per se (108).

Braü y col. demostraron una asociación positiva entre la presencia de viremia del VIH elevada y una mayor progresión de fibrosis en pacientes con $CD4 < 500$ (93). En nuestro estudio aunque había un menor porcentaje de pacientes con carga viral indetectable en pacientes con fibrosis avanzada (38,1%) respecto a los que no tenían fibrosis avanzada (46,3%), esta diferencia no era significativa. No obstante sí que se demostró una asociación estadísticamente significativa entre la fibrosis avanzada y cifras de viremia > 10.000 copias RNA-VIH/ml registradas en la etapa inicial del diagnóstico de VIH y sin terapia antirretroviral. Aunque esta variable pudiera ser un marcador indirecto de inmunosupresión, ya que un 63,6% (77/121) de los pacientes con carga viral histórica mayor de 10.000 copias RNA-VIH/ml tenían diagnóstico de SIDA ($p = 0,004$); hay que destacar que recientemente se han publicado tres trabajos que apoyan la implicación directa del VIH en la fibrogénesis hepática (60, 61, 84).

Como en la mayoría de los estudios previos, no hemos encontrado asociación entre los genotipos del VHC y la presencia de fibrosis avanzada. Por otro lado el porcentaje de los diferentes genotipos del VHC en la muestra 2 (figura 4) es similar al

de la muestra 1 (figura 3) y al de otras series de pacientes coinfectados en nuestro medio con historia de ADVP (63, 308-310). La distribución similar de genotipos en estas series diferentes avala también, aunque sea de forma indirecta, la no influencia del genotipo de VHC sobre el grado de fibrosis.

Aunque el consumo excesivo de alcohol ha sido asociado con mayor grado de fibrosis tanto en el paciente mono infectado por el VHC como en el coinfectado (87, 95, 96, 99-101, 311), en nuestro estudio esta asociación sólo se demostró en el análisis univariante. El consumo excesivo de alcohol es un hecho que se describe con frecuencia en los pacientes infectados por el VIH principalmente en los que adquirieron la infección por adicción a drogas por vía parenteral. La mayoría de los autores advierte de la infraestimación del consumo de alcohol en este tipo de estudios por la dificultad del registro de este dato. Por otro lado, como anteriormente se ha comentado, hay que tener en cuenta que la principal razón de la realización de la biopsia hepática en los pacientes de la muestra 2 era determinar el grado de severidad de la hepatopatía para plantear tratamiento frente al VHC. Este hecho pudiera ocasionar un sesgo de selección; podrían no estar representados en la muestra los pacientes con alta ingesta de alcohol que no tenían buena adherencia a la consulta o al tratamiento antirretroviral y en quienes el clínico no se planteó tratamiento del VHC, y por lo tanto desestimó la realización de biopsia hepática. Estos dos factores pudieran influir que el consumo de alcohol no aparezca asociado significativamente con la fibrosis avanzada en el análisis multivariante.

Acorde con que el consumo de alcohol favorece la progresión del daño hepático; al comparar el consumo de alcohol histórico entre los pacientes con cirrosis

descompensada y compensada en la muestra 1, había un porcentaje significativamente mayor de consumidores excesivos entre los descompensados (41,8%) comparándolo con los compensados (26,9%).

En cuanto a la relación del tratamiento antirretroviral en la evolución de la fibrosis hepática encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la utilización de TARGA como única terapia antirretroviral y la menor presencia de fibrosis avanzada. Al igual que Verma y col. (99) objetivamos que los pacientes que habían recibido TARGA como única terapia tenían menos porcentaje de fibrosis avanzada que aquellos que no habían recibido ningún tratamiento antirretroviral o que habían recibido sólo tratamiento con análogos a los nucleósidos o que habían recibido TARGA después de haber recibido terapias subóptimas con análogos a nucleósidos. Verma y colaboradores atribuyen las diferencias histológicas encontradas entre los pacientes que han recibido sólo TARGA respecto a los que lo hicieron después de haber sido tratados con análogos a los nucleósidos, al mayor tiempo transcurrido desde el diagnóstico de VIH hasta el inicio con TARGA en el último grupo. Apoyando esta hipótesis Marine-Barjoan encontró una asociación entre la fibrosis y el retraso del inicio de TARGA respecto a la fecha presumible de contagio por VHC (89). En nuestro estudio la asociación entre la utilización de TARGA como única terapia con menor porcentaje de fibrosis avanzada no se justificaba con el menor tiempo transcurrido desde el contagio presumible de VHC o desde el diagnóstico de VIH y el inicio de TARGA. Estas diferencias histológicas encontradas pudieran entenderse como un efecto beneficioso de los inhibidores de la proteasa y/o de los no análogos de nucleósidos o bien que la terapia antirretroviral que no sea TARGA (monoterapia o biterapia) al no conseguir un control estricto inmunológico y virológico no tendría efecto

hepatoprotector, predominando sus efectos nocivos sobre el hígado en cuanto a favorecer la hepatotoxicidad y la esteatosis. La recientemente publicación de trabajos sobre la implicación directa del VIH en la fibrogénesis hepática (60, 61, 84) apoya el beneficio del TARGA sobre evolución de la fibrosis hepática.

El beneficio de TARGA sobre la histología hepática respecto a otras terapias antirretrovirales también se ve apoyado por estudios de morbi y mortalidad (2, 11, 15). Apoyando el presunto beneficio del TARGA sobre la evolución de la fibrosis, Qurishi (15) encontró una incidencia de mortalidad por hepatopatía de 0,45, 0,69 y 1,7 por 100 personas-año en pacientes con TARGA, con tratamiento antirretroviral con mono o biterapia y sin tratamiento respectivamente. Bonacini (2) objetivó que el uso de 3 o más antirretrovirales frente al uso de 2 o menos drogas estaba asociado a una menor mortalidad de origen hepático en pacientes coinfectados. En el estudio de Lichterfeld (11) aunque el mayor pico de incidencia de mortalidad por hepatopatía entre los periodos 1991-1996 es puesto en relación con el efecto del tiempo acumulado de la infección por VHC, es de destacar que en este periodo casi un 30% de los pacientes estaban con biterapia con dos inhibidores de los nucleósidos.

Al igual que otros autores no hemos encontrado asociación entre el grado de fibrosis con las diferentes familias de antirretrovirales (97, 103, 106). Otros trabajos que han demostrado dicha asociación son discutidos a continuación.

Aunque Benhamou (100) concluyó que la exposición a inhibidores de la proteasa (IPs) se asociaba con menor presencia de cirrosis, no queda claro si el menor

grado de fibrosis es debido a la exposición a IPs o al empleo de TARGA (sólo un 36% de los pacientes recibía TARGA y de ellos un 95% tomaba IPs).

Macias y colaboradores comunican en dos estudios (102, 105) un menor grado de fibrosis en pacientes expuestos a TARGA que incluía IPs. Sin embargo los resultados del primer trabajo de Macias (102) habría que interpretarlos con cautela ya que no se trata de pacientes que hayan estado expuestos únicamente a esta familia de fármacos y podían haber recibido no análogos de nucleósidos antes o después de los IPs. Para intentar resolver esta limitación, Macias y col. en un segundo trabajo (105) agruparon los pacientes según diferentes combinaciones de TARGA en relación a la exposición a las diversas familias de antirretrovirales; demostrando que la exposición a TARGA que incluía sólo IPs, estaba asociada a un menor grado de fibrosis. En nuestro estudio también comparamos grupos de pacientes según diferentes regimenes de TARGA (tabla 20) no objetivando asociación entre tipo de fármacos y fibrosis hepática.

En clara discrepancia con los estudios de Macías y col, Gonzalez y col (245) recientemente han comunicado un mayor grado de fibrosis en los pacientes que habían recibido regimenes de TARGA únicamente con IPs. En este estudio al igual que en los anteriores no estudiaron la exposición previa a monoterapia o biterapia antes de comenzar con TARGA.

Nosotros no hemos encontrado asociación entre el uso de nevirapina y el mayor grado de fibrosis como describieron Macias y colaboradores (102). Macias y col. (102) objetivaron una mayor progresión de fibrosis en pacientes que habían estado expuestos

a nevirapina, interpretándolo como fruto de una hepatotoxicidad acumulada por dicho fármaco, aunque en un segundo trabajo no encontraron tal asociación (105). En nuestro trabajo la exposición a nevirapina no se relacionó con un aumento de transaminasas, ni con mayor actividad necroinflamatoria comparado con la exposición a otros fármacos. Recientemente Berenguer ha comunicado que la nevirapina se asocia a un menor grado de fibrosis (312). Esta discrepancia al igual que las comentadas en relación a la exposición de IPs plantea la necesidad de desarrollar estudios prospectivos.

En el análisis univariante de nuestro estudio se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a saquinavir y un menor porcentaje de fibrosis avanzada, siendo además esta asociación tiempo dependiente. Ya hemos señalado que como cada paciente ha recibido varios fármacos de forma secuencial, hay que interpretar con cautela estos hallazgos. Se ha hipotetizado (100) que los IPs pudieran tener un efecto en la expresión de ciertas citoquinas envueltas en el proceso de fibrogénesis. En ratones tratados con saquinavir (313) se ha objetivado un aumento de los niveles de interferón gamma e IL-2 y una disminución significativa de la secreción del factor del crecimiento transformador β 1 (TGF- β 1), citoquina implicada en el proceso de fibrogénesis (314) y considerada por autores como la mayor inductora de fibrogénesis. También la exposición a saquinavir mostró una menor actividad necroinflamatoria, aunque sólo en el análisis univariante.

La exposición previa a indinavir se asoció en nuestro estudio a la presencia de fibrosis avanzada en el análisis univariante. Aunque hay casos aislados publicados de hepatotoxicidad asociados con el uso de indinavir (315, 316), no se ha encontrado una asociación entre el uso de indinavir y la presencia de hepatotoxicidad en series más

grandes (250, 251). En nuestro estudio no encontramos una asociación entre la exposición a indinavir y la presencia de esteatosis o mayor inflamación que justificara un mayor grado de fibrosis. Por otra parte es de destacar que al ser uno de los primeros IPs que se comercializaron, los pacientes de nuestra serie que habían estado expuestos a indinavir tenían mayor porcentaje y tiempo de exposición a tratamiento antirretroviral fuera de régimen de TARGA previo al comienzo de éste (tabla 25). Y como hemos demostrado la exposición previa a monoterapia o biterapia se asocia a mayor grado de fibrosis.

Al igual que varios trabajos realizados en monoinfectados por el VHC y coinfectados por el VIH y el VHC (93, 99, 103, 157) en nuestro estudio se demostró una clara asociación entre mayor actividad inflamatoria en la biopsia hepática y mayor grado de fibrosis. Las enfermedades hepáticas crónicas ocasionan un daño hepático repetitivo con inflamación sostenida, formación de tejido fibrótico, pérdida de la arquitectura del tejido y fallo orgánico (23). El presente trabajo es un estudio retrospectivo que no puede establecer conclusiones de causalidad; sin embargo diferentes trabajos en humanos y animales han establecido con claridad que un aumento de la respuesta inflamatoria lleva a un exceso de fibrosis (23). Por lo que conocer los factores de asociación con un mayor grado de actividad necroinflamatoria será también de ayuda para diseñar estrategias terapéuticas para impedir o enlentecer la progresión del daño hepático.

En nuestro estudio también hemos encontrado una asociación entre la exposición a TARGA y una menor actividad necroinflamatoria, hecho también descrito en los trabajos de Mehta (103) y Verma (99). Se acepta que la patogenia del daño hepático

inducido por VHC es fundamentalmente de tipo inmunológico más que por efecto citolítico del VHC. Desde este punto de vista, pudiera parecer paradójico que la reconstitución inmune asociada al TARGA mejore más que empeore el daño hepático en pacientes coinfectados por VHC. Apoyando el beneficio del TARGA sobre la histopatología hepática diversos estudios han demostrado una disminución de las citocinas proinflamatorias en pacientes coinfectados tratados con TARGA (303, 317-319).

Actualmente se recomienda no comenzar TARGA si las cifras de CD4 están por encima de 350 células/ μ l, exceptuando algunas consideraciones que no contemplan la coinfección por el VHC (320). Cuando realizamos el análisis multivariante de los factores de asociación con la presencia de actividad necroinflamatoria elevada, analizando únicamente las biopsias de los pacientes con CD4 mayores de 350 células/ μ l (119 pacientes), demostramos que recibir TARGA era un factor de asociación negativo. Es decir, los pacientes con CD4 mayores de 350 células/ μ l que recibían TARGA tenían una menor actividad necroinflamatoria respecto a los los pacientes con CD4 mayores de 350 células/ μ l que no estaban recibiendo TARGA. Hay que resaltar que no encontramos diferencias significativas entre los valores de los CD4 de los pacientes que recibían TARGA de los que no recibían tratamiento antirretroviral y que se excluyeron de este análisis multivariante los pacientes que recibían tratamiento antirretroviral fuera del regimen de TARGA. Estos datos pudieran plantear la hipótesis de un probable beneficio de comenzar TARGA en pacientes con CD4 por encima de 350 células/ μ l y que no han respondido al tratamiento del VHC o que esté contraindicado.

Hay que señalar que en nuestro estudio en un 86% de los pacientes que recibían TARGA en el momento de la biopsia, el 3TC formaba parte del régimen antirretroviral. Macias objetivó una menor evolución a fibrosis en los regimenes de TARGA que incluían AZT y 3TC (105). El probable beneficio del 3TC sobre la histopatología hepática pudiera plantear la cuestión si pudiera ser debido a su efecto beneficioso sobre una posible infección oculta por VHB. En contra de esta hipótesis, en nuestro estudio no hemos encontrado una asociación entre la presencia del patrón serológico anticore aislado con la presencia de mayor fibrosis o actividad necroinflamatoria hepática ni con la terapia con lamivudina. Otra posible explicación de un probable beneficio del 3TC sobre la histopatología hepática, sería su bajo riesgo de inducir toxicidad mitocondrial.

Por último, en lo relativo al análisis de los factores de asociación con mayor grado de actividad necroinflamatoria de nuestro estudio, resaltar que la presencia de cifras de GPT por encima de 150 UI/ml pudiera ser un buen marcador de actividad necroinflamatoria elevada. Aunque nuestro estudio tiene la limitación que sólo utiliza una única determinación de dicho parámetro.

En nuestra serie hemos encontrado una asociación entre la presencia de esteatosis y mayor grado de fibrosis al igual que en otros estudios desarrollados tanto en pacientes mono infectados por el VHC (185, 201, 219) como en coinfectados por VIH y VHC (157, 168-172). En nuestro estudio la asociación con una fibrosis avanzada se demuestra tanto con la presencia o no de esteatosis como con la intensidad de la misma.

En los múltiples modelos multivariantes realizados en nuestro trabajo se objetiva que hay una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de

esteatosis, la mayor actividad necroinflamatoria y la presencia de fibrosis avanzada. No obstante, la asociación entre la esteatosis y la mayor actividad necroinflamatoria desaparece cuando se incorpora la variable fibrosis avanzada. Esto es debido a la fuerte asociación que existe entre la presencia de fibrosis avanzada y la actividad necroinflamatoria. Se ha sugerido que la esteatosis podría asociarse a fibrosis a través de una mayor actividad necroinflamatoria en pacientes con esteatosis (175, 321, 322). Sin embargo hay que destacar que en nuestro trabajos la presencia de esteatosis moderada-intensa *per se* se asocia a fibrosis avanzada independientemente del grado de inflamación, lo que pudiera sugerir otros mecanismos implicados (220).

Por las características de nuestro estudio no podemos afirmar que exista una relación de causalidad entre esteatosis y fibrosis. Otros estudios realizados en monoinfectados por VHC en los cuales se realizan dos biopsias separadas en un espacio de tiempo y sin tratamiento del VHC han demostrado que los pacientes en cuya primera biopsia se apreciaba esteatosis tenían mayor progresión de fibrosis en la segunda biopsia (201, 323). Estudiar los factores de asociación con esteatosis, por lo tanto, sería de utilidad para intentar evitar una mayor progresión de la fibrosis. Otros estudios también han objetivado que la esteatosis es un factor asociado a una menor respuesta a la terapia del VHC, por lo tanto, sería ésta, otra razón de la importancia de conocer los factores de asociación con esteatosis (182, 186, 324, 325). Conocer los factores de asociación con la esteatosis y con la intensidad de la misma podría ser de utilidad para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas.

Antes de discutir los factores de asociación con la esteatosis hepática, conviene aclarar que aunque en diversos trabajos la esteatosis se ha asociado con mayor

progresión de fibrosis, hay otros estudios que demuestran una disminución de la presencia de esteatosis y de la intensidad de ésta en presencia de cirrosis establecida (157, 220). Es de destacar que en nuestro estudio analizamos en conjunto pacientes con estadio 3 y 4 de Scheuer. Sólo había seis pacientes con cirrosis establecida (estadio 4) y de ellos sólo uno tenía esteatosis más del 30%, dos entre 10 y 30% y los otros tres no tenían esteatosis. Se ha hipotetizado que la disminución de la esteatosis en los pacientes con cirrosis establecida pudiera ser debido a un aporte insuficiente de nutrientes o alteración de la circulación intrahepática (220).

En nuestra serie se objetiva una prevalencia de esteatosis del 64,6% de las biopsias siendo del 17,1% cuando la esteatosis afecta a más del 30% de los hepatocitos. La diferencia en cuanto a la prevalencia de esteatosis en pacientes coinfectados en los diferentes estudios oscila entre un 40 y un 70% (157, 168-172, 175) pudiera deberse a que las muestras no son homogéneas en cuanto a sexo, raza, edad, peso o índice de masa corporal (IMC), presencia de diabéticos, abuso de alcohol, prevalencia de cada genotipo del VHC y tratamiento antirretroviral.

A diferencia de Gaslightwala y colaboradores no hemos demostrado en el presente trabajo una asociación entre una larga duración de terapia antirretroviral con la aparición de esteatosis (170). No obstante hemos encontrado otras asociaciones interesantes que a continuación discutiremos.

En el estudio de Sulkowski (168) el uso previo de d4T fue uno de los factores determinantes de esteatosis, aunque es de destacar que no lo fue el tratamiento actual (en el momento de la biopsia) con d4T. En nuestra serie la asociación con esteatosis se

demonstró con el tratamiento actual con d4T. En nuestro estudio de factores de asociación con esteatosis se utilizaron como variables, la exposición a fármacos en el momento de la biopsia; no obstante realizamos de nuevo el análisis estadístico teniendo en cuenta el tratamiento histórico con cada antirretroviral. En este nuevo análisis objetivamos que la asociación con esteatosis era en el límite de la significación estadística (p 0,067) en el análisis univariante con la exposición histórica a d4T, siendo claramente no significativa en el estudio multivariante. En nuestra serie los 42 pacientes que estuvieron expuestos a d4T y que no lo estaban en el momento de la biopsia, tenían una mediana de días sin exposición a dicho fármaco antes de la biopsia de 611 días. En el trabajo de Sulkowski no figura el tiempo desde la última exposición a D4T hasta la realización de la biopsia, lo cual sería interesante para entender mejor el efecto de los análogos de los nucleósidos sobre la histología hepática. Estudios de lipoatrofia (326, 327) han evidenciado una mejora con la sustitución de d4T con otros análogos no timidínicos por lo que sería lógico pensar que pasara lo mismo con la esteatosis al sustituir el D4T por abacavir o tenofovir.

McGovern (172) encontró una asociación estadísticamente significativa de la esteatosis con el uso de análogos a los nucleósidos del tipo dideoxynucleósidos (D4T y ddI), siendo esta asociación en el límite de la significación (p 0,062) con los nucleósidos.

Es de destacar que en nuestro estudio, la el uso de D4T sólo se asoció con la presencia de esteatosis al igual que en el estudio Sulkowski (168) y no se demostró esta relación en el análisis de regresión logística con la intensidad de la esteatosis. Hay que resaltar también que en nuestro estudio sólo tres pacientes cumplían criterios de

esteatohepatitis no alcohólica y los tres estaban recibiendo D4T en el momento de la biopsia.

La asociación de D4T con la esteatosis hepática estaría justificada por la toxicidad mitocondrial que produce y por la asociación de dicho fármaco con el desarrollo de síndrome metabólico (210).

Es importante destacar que en el estudio de Gaslightwala (170) y en el de McGovern (172) se describía una alta prevalencia de esteatosis de tipo microvacuolar (18 y 19% respectivamente) frente a un 2,8% de nuestra serie. La esteatosis de tipo univacuolar parece tener una patogenia diferente a la de tipo microvacuolar, estando ésta última asociada a la toxicidad mitocondrial secundaria al uso de análogos a los nucleósidos principalmente del tipo dideoxynucleósidos. En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en cuanto a la intensidad de esteatosis y el tipo de esteatosis (univacuolar, microvacuolar o mixta). Tampoco había diferencias significativas entre el tipo de esteatosis y el uso actual y el tiempo de exposición con cada fármaco antirretroviral ni con los genotipos de VHC.

No se ha demostrado una asociación entre la esteatosis y la exposición a IPs al igual que en otros estudios (157, 168-172, 175); aunque como hemos comentado en la introducción, hay varios trabajos que apuntan a una probable asociación positiva entre estos dos factores. Por este motivo hay que destacar que en nuestro trabajo hemos encontrado que el tratamiento actual con lopinavir/ritonavir es una variable que se asocia significativamente con la no presencia de esteatosis. Sería necesario estudios

prospectivos para fortalecer esta asociación. En nuestro estudio sólo 21 pacientes recibían tratamiento con lopinavir/ritonavir

En dos estudios previos (157, 175) se objetivó una asociación negativa de esteatosis con el uso de no análogos de nucleósidos, aunque sólo en el análisis univariante. En nuestro trabajo encontramos también una asociación negativa con la presencia de esteatosis, aunque no como familia de fármacos sino como exposición a nevirapina y como tiempo de exposición a efavirenz, y también sólo en el análisis univariante. Aunque esta asociación no se confirmó en el análisis multivariante, un posible efecto protector de los no análogos a nucleósidos sobre el desarrollo de esteatosis pudiera explicarse fácilmente, ya que estos fármacos no producen toxicidad mitocondrial como los análogos a nucleósidos ni están relacionados con la resistencia a la insulina como los IPs.

Una hipótesis atractiva que conciliaría los resultados sobre la asociación negativa de la esteatosis hepática con el uso de lopinavir, efavirenz o nevirapina sería; que los pacientes con TARGA basados en estos tratamientos correspondan con aquellos que han logrado un mejor y mayor control de la infección VIH. En el estudio hemos registrado la viremia indetectable en el momento de la biopsia, pero no el grado de control en el tiempo de la replicación del VIH. Aunque no se ha descrito una asociación directa del VIH sobre la presencia de esteatosis (157, 168-179), estudios recientes han demostrado que el VIH favorece la replicación del VHC y la activación de citoquinas proinflamatorias (61,84). Por otro lado un control adecuado de la infección VIH contribuye a la supresión de TNF- α , un importante mediador involucrado en el estrés

oxidativo hepático y en la cascada de eventos que llevan a la peroxidación lipídica (172).

En nuestra serie, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de esteatosis y el peso corporal. Este dato pudiera sugerir un origen metabólico de la esteatosis. Desafortunadamente nuestro trabajo tiene la limitación de que no calculamos el índice de masa corporal, que es mejor indicador de resistencia a la insulina que el peso. En la muestra el porcentaje de diabéticos era menos de 3% no siendo valorable para estudiar como factor de asociación de esteatosis.

Bani-Sadr (169) y Neau (175) demostraron una asociación significativa entre el genotipo 3 y con la presencia de esteatosis. En nuestro trabajo este hecho sólo se ha objetivado cuando analizamos la variable dependiente como esteatosis moderada-intensa. Este hallazgo pone de relieve la importancia de lo que algunos han denominado, la “esteatosis viral”. En este sentido también se encontró una asociación entre mayor carga viral del VHC y la presencia de esteatosis moderada-severa. Por otra parte se demostró una asociación estadísticamente significativa entre niveles más bajos de colesterol y la presencia de genotipo 3, apoyando el trabajo de Sefarty (180) que sugería que el virus pudiera interferir en la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Se ha demostrado una asociación entre el consumo de alcohol y la presencia de esteatosis, incluso con la severidad de esteatosis; hecho que resalta la importancia de insistir en la abstinencia de alcohol en estos pacientes.

Nuestro estudio al igual que todos los anteriores que se han realizado sobre terapia antirretroviral e influencia en la histología hepática tiene las limitaciones que conlleva un estudio retrospectivo, principalmente el no tener control estricto sobre la adherencia al tratamiento antirretroviral. No obstante uno de los criterios de exclusión del estudio era la mala adherencia a la consulta o al tratamiento antirretroviral. Los pacientes en la consulta especializada de VIH del Hospital La Paz son seguidos con una periodicidad de tres a cuatro meses. Los datos sobre exposición a fármacos eran recopilados según los informes de cada visita clínica y según los datos de un documento de seguimiento especial, donde figura el historial de fármacos recibidos. Por otro lado el clínico recibe información por parte de la farmacia del hospital cuando el paciente no retira la medicación. Aquellos pacientes que no tenían un seguimiento continuo en las consultas programadas o que por los comentarios de su médico habitual, realizados en la historia clínica, o por los resultados de los controles de la viremia VIH y test de resistencia a antirretrovirales se sospechara mala adherencia al tratamiento antirretroviral fueron excluidos del estudio.

También hay que tener en cuenta que esta muestra podría no ser representativa de todos los pacientes coinfectados, pues son pacientes a los que se les ha realizado una biopsia hepática. El fin de la biopsia hepática era valorar el tratamiento del VHC, por lo que en general se tratan de pacientes con buena adherencia a la consulta y que tienen un aceptable control del VIH.

Este estudio al igual que los anteriores realizados sobre factores de asociación de lesión hepática (fibrosis, actividad necroinflamatoria y esteatosis) resalta la necesidad de desarrollar estudios prospectivos cuidadosamente diseñados. Diversos autores (100,

292) destacan la dificultad para llevar a cabo estos estudios por la imposibilidad de realizar biopsias seriadas, por razones éticas y prácticas. La llegada de nuevos métodos de valoración incruenta de la fibrosis hepática como la elastografía podría facilitar el desarrollo de parte de estos estudios. El objetivo del tratamiento antirretroviral en los coinfectados tiene que ir más allá del control inmunológico y virológico del VIH. Tenemos que estudiar qué terapia es más idónea en el paciente coinfectado, cuál es más hepatoprotectora; es decir, cuál produce menos evolución de fibrosis, menos inflamación y menos esteatosis.

Actualmente no se considera mandatorio la realización de biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento para VHC, planteando la utilidad y la ausencia de efectos secundarios de los métodos no invasivos (223). En los diferentes modelos realizados en el presente trabajo sobre factores de asociación de los parámetros histopatológicos, se ha objetivado una importante asociación de las tres variables histológicas estudiadas: fibrosis, actividad necroinflamatoria y esteatosis. Los modelos se han realizado con fin explicativo y no con fin predictivo. No obstante se realizó la curva ROC de cada modelo como índice de validación del mismo, objetivándose como el área bajo la curva disminuía al eliminar las variables histológicas. Este hecho pudiera interpretarse como un apoyo a la realización de biopsia hepática frente a otros estudios incruentos que miden únicamente la fibrosis hepática, debido a que el estudio de la histopatología permite un estudio más global. Los pacientes que no han respondido al tratamiento por VHC o aquellos que presentan contraindicación para el tratamiento del VHC, podría plantearse la realización de biopsia hepática para valorar tratamiento con TARGA incluso si no cumple los criterios para iniciarlo desde el punto de vista del VIH, ya que éste se asocia a una menor severidad de inflamación y fibrosis.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1 Un 95% de los pacientes con infección por el VIH diagnosticados de cirrosis hepática tienen antecedentes de hepatitis C crónica.

2 Aproximadamente un 85% de los pacientes cirróticos infectados por el VIH reciben TARGA y presentan un aceptable control virológico e inmunológico. Menos de un 10% de los pacientes cirróticos infectados por VIH tienen antecedentes de hepatotoxicidad.

3 La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) se asocia con un menor grado de actividad necroinflamatoria y de fibrosis hepática en los pacientes coinfectados por VIH y VHC.

4 La presencia de esteatosis, la intensidad de la esteatosis y un mayor grado de actividad necroinflamatoria se asocian a un mayor grado de fibrosis hepática en las biopsias hepáticas de los pacientes coinfectados por VIH y VHC.

5 El antecedente de inmunosupresión avanzada, determinado por cifras bajas de CD4 nadir, se asocia con la presencia de fibrosis avanzada en los pacientes coinfectados por VIH y VHC.

6 El peso corporal, el consumo de alcohol, la terapia con estavudina y la ausencia de terapia con lopinavir/ritonavir están asociados a la presencia de esteatosis hepática en los pacientes coinfectados por VIH y VHC.

7 El consumo de alcohol, la presencia de genotipo 3 del VHC y una carga viral elevada del VHC están asociados a la presencia de esteatosis moderada e intensa en los pacientes coinfectados por VIH y VHC.

BIBLIOGRAFÍA

7 BIBLIOGRAFÍA.

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 338: 853-60.
2. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS.* 2004; 18: 2039-45.
3. Krentz HB, Kliewer G, Gill MJ. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. *HIV Med.* 2005; 6:99-106.
4. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bévilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol.* 2005; 42:799-805.
5. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, Dusheiko GM, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997;350:1425–31.
6. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000; 24: 211-7.
7. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2001; 32:492-497.
8. Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, Perronne C, Salmon-Ceron D, Geffray L, et al, for the GERMIVIC Joint Study Group. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS.* 2003; 17: 1803-9.
9. Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis.* 2002; 186:1023-7.
10. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Muñoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet.* 2002; 360:1921-6.
11. Lichterfeld M, Schmeisser N, Qurishi N, Vogel M, Brackmann HH, Spengler U, et al. Clinical outcomes of HIV-HCV co-infection in a large cohort of hemophiliac patients. *J Infect.* 2005;50:221-8.

12. Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, Pradier C, Rey D, Bentata M, et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J Viral Hepat.* 2007;14:183-8.
13. Martin-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;17:1467-71.
14. Martin-Carbonero L, Sanchez-Somolinos M, Garcia-Samaniego J, Núñez MJ, Valencia ME, González-Lahoz J, et al. Reduction in liver-related hospital admissions and deaths in HIV-infected patients since the year 2002. *J Viral Hepat.* 2006;13: 851-7.
15. Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet.* 2003; 362:1708-13.
16. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, Ríos-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology.* 2007;46(3):622-30.
17. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:27-34.
18. Detels R, Tarwater P, Phair J, Margolick J, Riddler SA, Muñoz A; Multicenter AIDS Cohort Study. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS.* 2001;15:347-55.
- 19 Palella F, Chmiel J, Moorman A. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy (HAART) for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS.* 2002;16:1-10.
20. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 1999;13:1933-42.
21. Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, Colfax G, Holmberg SD, Buchbinder SP. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *J Infect Dis.* 1999;179:717-20.
- 22 Chung RT, Podolsky DK. Cirrosis y sus complicaciones. In: 15.^a Edición, Harrison. *Principios de Medicina Interna.* McGraw-Hill; 2050-1.
23. Henderson NC, Iredale JP. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution. *Clin Sci (Lond).* 2007; 112: 265-80.
24. Friedman SL. Reversibility of hepatic fibrosis and cirrhosis--is it all hype? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007; 4: 236-7

25. Saile B, Ramadori G. Inflammation, damage repair and liver fibrosis--role of cytokines and different cell types. *Z Gastroenterol*. 2007;4:77-86.
26. Crespo J. The art of predicting fibrosis in hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006; 98:153-60.
27. Kelleher TB, Afdhal N. Assessment of liver fibrosis in co-infected patients. *J Hepatol*. 2006;44:S126-31.
28. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology*. 2000; 31: 241-6.
29. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001; 344: 495-500.
30. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614-18.
31. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-57.
32. Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Civantos F, et al. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1996;43:568-71.
33. Pagliaro L, Rinaldi F, Craxi A, Di Piazza S, Filippazzo G, Gatto G, et al. Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guided biopsy in diagnosis of cirrhosis. A prospective, randomized trial. *Dig Dis Sci* 1983;28:39-43.
34. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986;1:523-25.
35. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5.
36. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
37. French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1994;20:15-20.
38. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-4.

39. Goldin RD, Goldin JG, Burt AD, Dhillon PA, Hubscher S, Wyatt J, et al. Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1996; 25: 649-54.
40. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the group of epidemiology of the French association for the study of the liver (AFEF). *Hepatology* 2000; 32:477-81.
41. Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis.* 2004; 36: 231-42.
42. Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 196-200.
43. Macias J, Girón-González JA, González-Serrano M, Merino D, Cano P, Mira JA, et al. Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients by simple non-invasive indexes. *Gut.* 2006; 55: 409-14.
44. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-92.
45. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindasay L. Utility of a discriminate score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1302-4.
46. Nunes D, Fleming C, Offner G, O'Brien M, Tumilty S, Fix O, et al. HIV infection does not affect the performance of noninvasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 40: 538-44.
47. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, Thibault V, Bochet M, Charlotte F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 721-5.
48. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV coinfecting patients using serum fibrosis markers: The SHASTA index. *J Hepatol* 2005; 43: 78-84.
49. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS.* 2007;21:1073-89.
50. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29:1705-13.
51. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement: a prospective multicentre study in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:48-54.

52. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41:175-9.
53. Cacoub P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, Pénaranda G, Perronne C, Pol S, Halfon P. Independent assessment of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: The fibrovic study - ANRS HC02. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, California, February 2007. Abstract 909.
54. Klatzmann, D, Barré-Sinoussi F, Nugeyre MT, Danquet C, Vilmer E, Griscelli C F, et al. Selective tropism of lymphadenopathy-associated virus (LAV) for helper-inducer T-lymphocytes. *Science* 1984; 225:59-63.
55. Cao YZ, Friedman-Kien AE, Huang YX, Li XL, Mirabile M, Moudgil T, et al. CD4-independent, productive human immunodeficiency virus type 1 infection of hepatoma cell lines in vitro. *J Virol*. 1990;64:2553-9.
56. Cao YZ, Dieterich D, Thomas PA, Huang YX, Mirabile M, Ho DD. Identification and quantitation of HIV-1 in the liver of patients with AIDS. *AIDS*. 1992;6:65-70.
57. Vlahakis SR, Villasis-Keever A, Gomez TS, Bren GD, Paya CV. Human immunodeficiency virus-induced apoptosis of human hepatocytes via CXCR4. *J Infect Dis*. 2003;188:1455-60.
58. Scoazec JY, Feldmann G. Both macrophages and endothelial cells of the human hepatic sinusoid express the CD4 molecule, a receptor for the human immunodeficiency virus. *Hepatology* 1990;12:505-10.
59. Housset C, Lamas E, Courgnaud V, Boucher O, Girard PM, Marche C, et al. Presence of HIV-1 in human parenchymal and non-parenchymal liver cells in vivo. *J Hepatol* 1993;19:252-8.
60. Tuyama AC, Hong F, Schechter AD. HIV entry and replication in stellate cells promotes cellular activation and fibrogenesis: Implications for hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infection. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Boston, 2-6 November. Abstract LB3.
61. Bruno R, Galastri S, Marra F. Gp120 induces directional migration of Human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Boston, 2-6 November. Abstract 125.
62. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N. Hepatitis C virus prevalence among patients coinfecting with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the U.S. Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2002;34:831-7.
63. Gonzalez-Garcia JJ, Mahillo B, Hernandez S, Pacheco R, Diz S, García P et al. Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for chronic hepatitis C virus

treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 12185/01 Multicenter Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:340-8.

64. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;50:1-52.

65. Garfein RS, Doherty MC, Monterroso ER, Thomas DL, Nelson KE, Vlahov D. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;18 Suppl 1:S11-9.

66. Thomas DL. Hepatitis C and immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2002;36 Suppl 1: S201-9.

67. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med*. 1991;115:764-8.

68. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med*. 2003;138:197-207.

69. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut*. 2003;52:1035-40.

70. Amin J, Kaye M, Skidmore S, Pillay D, Cooper DA, Dore GJ, et al. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. *HIV Med*. 2004;5:174-9.

71. Buffington J, Murray PJ, Schlanger K, Shih L, Badsgard T, Hennessy RR, et al. Low prevalence of hepatitis C virus antibody in men who have sex with men who do not inject drugs. *Public Health Rep*. 2007; 122: 63-7.

72. Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, Minkoff H, Fox HE, Zorrilla C, et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. *N Engl J Med*. 1996;334:1617-23.

73. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizzocolo G, Caccamo ML, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet*. 1995;345:289-91.

74. Thomas DL, Villano SA, Riestter KA, Hershov R, Mofenson LM, Landesman SH, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis*. 1998;177:1480-8.

75. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet*. 2000;356:904-7.
76. MJ Alter, HS Margolis, K Krawczynski, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-905.
77. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000;284:450-6.
78. Danta M, Hui C, Slapak G, Dusheiko G, Johnson M, Sanjay B. Acute HCV in a cohort of HIV-positive men-outcomes and responses to pegylated interferon-alpha 2b and ribavirin. *Hepatology* 2004; 40: 374A.
79. Mehta SH, Cox A, Hoover DR, Wang XH, Mao Q, Ray S, et al. Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet*. 2002;359:1478-83.
80. Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F. High hepatitis C viremia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS* 1995;9:1131-6.
81. Sherman KE, O'Brien J, Gutierrez AG, Harrison S, Urdea M, Neuwald P, et al. Quantitative evaluation of hepatitis C virus RNA in patients with concurrent human immunodeficiency virus infections. *J Clin Microbiol* 1993;31:2679-82.
82. Thomas DL, Shih JW, Alter HJ, Vlahov D, Cohn S, Hoover DR, et al. Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis* 1996;174:690-5.
83. Mazza C, Ravaggi A, Puoti M, Albertini A, Cariani E. Increased HCV titer and absence of selection of E2-hypervariable region (HVR1) in HCV-/HIV-co-infection. *J Hepatol* 1994; 21: S34.
84. Lin W, Weinberg E, Kim K, Peng L, Kim SS, Brockman M, et al. HIV and gp120 enhance HCV replication and upregulate TGF- β 1. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Boston, 2-6 November. Abstract 469.
85. Pol S, Fontaine H, Carnot F, Zylberberg H, Berthelot P, Bréchet C, et al. Predictive factors for development of cirrhosis in parenterally acquired chronic hepatitis C: a comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. *J Hepatol*. 1998;29:12-9.
86. Pol S, Lamorthe B, Thi NT, Thiers V, Carnot F, Zylberberg H, et al. Retrospective analysis of the impact of HIV infection and alcohol use on chronic hepatitis C in a large cohort of drug users. *J Hepatol*. 1998;28:945-50.

87. 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 Multivirc Group. *Hepatology*. 1999;30:1054-8.
88. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, Roldán R, Martín-Herrera L, Pérez-Guzmán E, et al. Progression of Chronic Hepatitis C to Liver Fibrosis and Cirrhosis in Patients Coinfected with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2003;36: 491-8.
89. Marine-Barjoan E, Saint-Paul MC, Pradier C, Chaillou S, Anty R, Michiels JF, et al. Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS*. 2004;18:2163-70.
90. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:562-9.
91. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2003 Mar;38:257-65.
92. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, 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.
93. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, Rodríguez-Torres M. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*. 2006;44:47-55.
94. Allory Y, Charlotte F, Benhamou Y, Opolon P, Le Charpentier Y, Poynard T. Impact of human immunodeficiency virus infection on the histological features of chronic hepatitis C: a case-control study. The MULTIVIRC group. *Hum Pathol*. 2000;31:69-74.
95. Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:128-33.
96. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, et al. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 2001;183:134-7.
97. Fuster D, Planas R, Muga R, Ballesteros AL, Santos J, Tor J, et al. Advanced liver fibrosis in HIV/HCV-coinfecting patients on antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004; 20:1293-7.

98. Resino S, Berenguer J, Miralles P, Bellón J, Sánchez-Conde M, López J, et al. HAART reduces the fibrosis progression rate and the development of bridging fibrosis and cirrhosis in HIV/HCV-co-infected patients. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, California, February 2007. Abstract 935.
99. Verma S, Wang CH, Govindarajan S, Kanel G, Squires K, Bonacini M. Do type and duration of antiretroviral therapy attenuate liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients? *Clin Infect Dis*. 2006; 42; 262-70.
100. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology*. 2001;34:283-7.
101. Tural C, Fuster D, Tor J, Ojanguren I, Sirera G, Ballesteros A, et al. Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients. *J Viral Hepat*. 2003;10:118-25.
102. Macias J, Castellano V, Merchante N, Palacios RB, Mira JA, Sáez C, et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. *AIDS*. 2004;18:767-74.
103. Mehta SH, Thomas DL, Torbenson M, Brinkley S, Mirel L, Chaisson RE, et al. The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection. *Hepatology*. 2005;41:123-31.
104. Monto A, Kakar S, Dove LM, Bostrom A, Miller EL, Wright TL. Contributions to hepatic fibrosis in HIV-HCV coinfecting and HCV monoinfected patients. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:1509-15.
105. Macias J, Mira JA, Lopez-Cortes LF, Santos I, Girón-González JA, González-Serrano M, et al. Antiretroviral therapy based on protease inhibitors as a protective factor against liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther*. 2006;11:839-46.
106. Sterling RK, Wilson MS, Sanyal AJ, Luketic VA, Stravitz RT, Contos MJ, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the spectrum of liver disease in HCV-HIV coinfection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:432-9.
107. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6:602-10.
108. Rockstroh JK, Spengler U, Sudhop T, Ewig S, Theisen A, Hammerstein U, et al. Immunosuppression may lead to progression of hepatitis C virus-associated liver disease in hemophiliacs coinfecting with HIV. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:2563-8.
109. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in

injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology* 2001;34:1193–9.

110. Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, Richardson P, Hwang LY, El-Serag HB. The effect of HIV coinfection on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in U.S. veterans with hepatitis C. 1: *Am J Gastroenterol*. 2005;100:56-63.

111. Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, Girón-González JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:779-89.

112. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS*. 2006;20:49-57.

113. Brady CW, Muir AJ. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42:496-7.

114. Arribas JR, Gonzalez-Garcia JJ, Lorenzo A, Montero D, Ladrón de Guevara C, Montes M, et al. Single (B or C), dual (BC or BD) and triple (BCD) viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain. *AIDS*. 2005;19:1361-5.

115. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med*. 1997;336:196-204.

116. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol*. 2006; 44: S65-70.

117. Eskild A, Magnus P, Petersen G, Sohlberg C, Jensen F, Kittelsen P, Skaug K. Hepatitis B antibodies in HIV-infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS. *AIDS* 1992;6: 571-4.

118. Koblin BA, Taylor PE, Rubinstein P, Stevens CE. Effect of duration of hepatitis B virus infection on the association between human immunodeficiency virus type-1 and hepatitis B viral replication. *Hepatology* 1992;15:590–2.

119. Da Silva L, Madruga CL, Carrilho FJ, Pinho JR, Saéz-Alquezar A, Santos C, et al. Spontaneous hepatitis B surface antigen clearance in a long-term follow-up study of patients with chronic type B hepatitis. Lack of correlation with hepatitis C and D virus superinfection. *J Gastroenterol* 1996; 31:696–701.

120. Thio C, Netski D, Myung J, Seaberg E, Thomas D. Changes in hepatitis B DNA levels with acute HIV infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:1024–9.

121. Di Martino V, Thevenot T, Colin J, Boyer N, Martinot M, Degos F, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002;123:1812–22.

122. Gilson R, Hawkins AE, Beecham MR, Ross E, Waite J, Briggs M, et al. Interaction between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997;11: 597–606.
123. Krogsgaard K, Lindhardt BO, Nielson JO, Andersson P, Kryger P, Aldershvile J, et al. The influence of HTLV III infection on the natural history of hepatitis B virus infection in male homosexual HBsAg carriers. *Hepatology* 1987;7:37–41.
124. Bodsworth N, Donovan B, Nightingale BN. The effects of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. *J Infect Dis* 1989;160:577–82.
125. Goldin RD, Fish DE, Hay A, Waters JA, McGarvey MJ, Main J, et al. Histological and immunohistochemical study of hepatitis B virus in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Pathol* 1990;43: 203–205.
126. Perillo RP, Regenstein FG, Roodman ST. Chronic hepatitis B in asymptomatic homosexual men with antibody to the human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1986;105:382–3.
127. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lorient MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306–10.
128. Housset C, Pol S, Carnot F, Dubois F, Nalpas B, Housset B, et al. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta and hepatitis B virus infection in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992;15:578–83.
129. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2002;346:1682-3.
130. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS*. 2005;19:221-40.
131. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002;2:479–86.
132. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2007;46:160-70.
133. Neau D, Winnock M, Jouvencel AC, Faure M, Castéra L, Legrand E, et al. Occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients with isolated antibodies to hepatitis B core antigen: Aquitaine cohort, 2002-2003. *Clin Infect Dis*. 2005;40:750-3.
134. Hofer M, Joller-Jemelka H, Grob P. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. *Swiss Cohort Study*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:6–13.
135. Nunez M, Rios P, Perez-Olmeda M, Soriano V. Lack of occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *AIDS* 2002;16: 2099–101.

136. Shire NJ, Rouster SD, Rajcic N, Sherman K. Occult hepatitis B in HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:869–74.
137. Rodriguez Torres M, Gonzalez-Garcia J, Mendes-Correa M, C, Katlama, M, Nelson, D, Cooper, et al. Prevalence of occult HBV in HIV/HCV co-infected patients in a large, multinational trial (APRICOT). *J Hepatol* 2003; 38: S165–S166.
138. Piroth L, Binquet C, Vergne M, Minello A, Livry C, Bour JB, et al. The evolution of hepatitis B virus serological patterns and the clinical relevance of isolated antibodies to hepatitis B core antigen in HIV infected patients. *J Hepatol*. 2002;36:681-6.
139. Hui CK, Lau E, Wu H, Monto A, Kim M, Luk JM, et al. Fibrosis progression in chronic hepatitis C patients with occult hepatitis B co-infection. *J Clin Virol*. 2006;35:185-92.
140. Fabris P, Brown D, Tositti G, Bozzola L, Giordani MT, Bevilacqua P, et al. Occult hepatitis B virus infection does not affect liver histology or response to therapy with interferon alpha and ribavirin in intravenous drug users with chronic hepatitis C. *J Clin Virol*. 2004;29:160-6.
141. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Occult hepatitis B virus infection and clinical outcomes of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Microbiol*. 2002; 40:4068-71.
142. Rodriguez-Torres M, Gonzalez-Garcia J, Bräu N, Solá R, Moreno S, Rockstroh J, et al. Occult hepatitis B virus infection in the setting of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection: Clinically relevant or a diagnostic problem? *J Med Virol*. 2007;79:694-700.
143. Reuben A. Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006; 22:263-71.
144. Navarro G, Bernaus M, Segura F, Fernández L; Grupo de Trabajo de Adherencia al Tratamiento Antirretroviral. Compliance with antiretroviral treatment. Prevalence study in a general hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 21:324-5.
145. Chander G, Lau B, Moore RD. Hazardous alcohol use: a risk factor for non-adherence and lack of suppression in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:411-7.
146. Parsons JT, Rosof E, Mustanski B. Patient-related factors predicting HIV medication adherence among men and women with alcohol problems. *J Health Psychol*. 2007;12:357-70.
147. Braithwaite RS, Conigliaro J, Roberts MS, Shechter S, Schaefer A, McGinnis K, et al. Estimating the impact of alcohol consumption on survival for HIV+ individuals. *AIDS Care*. 2007; 19:459-66.
148. Singal AK, Anand BS. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:761-72.

149. Imperial JC. Natural history of chronic hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14 Suppl:S1-5.
150. Bhattacharya R, Shuhart MC. Hepatitis C and alcohol: interactions, outcomes, and implications. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36:242-52.
151. Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol.* 2006;101 Suppl 1:S1-6.
152. Nunes D, Saitz R, Libman H, Cheng DM, Vidaver J, Samet JH. Barriers to treatment of hepatitis C in HIV/HCV-coinfected adults with alcohol problems. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006; 30:1520-6.
153. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzakis A, Cacoub P, Katlama C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS.* 2002; 16:813-28.
154. Macias J, Berenguer J, Arizcorreta A, Rivero A, Gutierrez A, Gonzalez-Serrano M, et al. Increased Rates of Fibrosis Progression between Sequential Liver Biopsies in HIV/HCV-co-infected Patients 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. CROI 2008. Boston. 3-6 February. Abstract 1055.
155. Schuppan D, Krebs A, Bauer M, Hahn EG. Hepatitis C and liver fibrosis. *Cell Death Differ.* 2003; 10 Suppl 1:S59-67.
156. García B L, Gálvez G J, Armendáriz B J. Therapeutical targets for revert liver fibrosis. *Rev Med Chil.* 2007;135:738-91.
157. Marks KM, Petrovic LM, Talal AH, Murray MP, Gulick RM, Glesby MJ. Histological Findings and Clinical Characteristics Associated with Hepatic Steatosis in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C Virus. *JID* 2005; 192:1943-9.
158. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:2467-74.
159. Angulo MD. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346, 18: 1221-31.
160. Day L, Shikuma C, Gerschenson M. Mitochondrial injury in the pathogenesis of antiretroviral-induced hepatic steatosis and lactic acidemia. *Mitochondrion* 2004; 95-109.
161. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8.
162. Brunt EM: Nonalcoholic Steatohepatitis: Definition and Pathology. *Seminars Liver Disease* 2001; 21: 3.

163. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, Powell EE. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215–9.
164. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006; 43: S99-S112.
165. Ristig M, Drechsler H, Powderly WG. Hepatic steatosis and HIV infection. *AIDS Patient Care STDS*. 2005;19:356-65.
166. Glasgow BJ, Anders K, Layfield LJ, Steinsapir KD, Gitnick GL, Lewin KJ. Clinical and pathologic findings of the liver in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Am J Clin Pathol*. 1985; 83:582–8.
167. Lebovics E, Thung SN, Schaffner F, Radensky PW. The liver in the acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and histologic study. *Hepatology* 1985; 5: 293–8.
168. Sulkowsk MS, Mehta SH, Torbenson M, Afdhal NH, Mirel L, Moore RD, Thomas DL. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfectd with HIV and hepatitis C virus. *AIDS* 2005,19:585-92.
169. Bani-Sadra F, Carrat F, Bedossa P, Piroth L, Cacoub P, Perronne C, et al. Hepatic steatosis in HIV–HCV coinfectd patients: analysis of risk factors. *AIDS* 2006, 20:525-31.
170. Gaslightwala I, Bini EJ. Impact of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and severity of steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2006; 44:1026-32.
171. Monto A, Dove LM, Bostrom A, Kakar S, Tien PC, Wright TL. Hepatic Steatosis in HIV/Hepatitis C Coinfection: Prevalence and Significance Compared With Hepatitis C Monoinfection. *Hepatology* 2005; 42:310-6.
172. McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, Gandhi RT, Christopoulos KA, Chapman S, et al. Hepatic Steatosis Is Associated with Fibrosis, Nucleoside Analogue Use, and Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection in HIV-Seropositive Patients. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:365-72.
173. Castera L, Neau D, Winnock M, Le Bail B, Geraut L, Dicpon M et al. Prevalence and risk factors associated with hepatic steatosis in HCV-HIV co-infected patients. *Hepatology* 2004; 40:414A.
174. Agamal K, Fiel M, Morread A, Kontorinis N, Thung S, Sulkowski M, Dieterich D. Correlation of insulin resistance with steatosis and fibrosis in HCV and HIV coinfection: cross-sectional analysis of 101 patients. *Hepatology* 2004; 40:587A.
175. Neau D, Winnock M, Castera L, Bail BL, Loko MA, Géraut L et al. Prevalence of and Factors Associated With Hepatic Steatosis in Patients Coinfectd With Hepatitis C

Virus and HIV: Agence Nationale pour la Recherche contre le SIDA et les hépatites virales CO3 Aquitaine Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 45:168-73.

176. Castera L, Loko MA, Le Bail B, Coffie P, De Ledinghen V, Trimoulet P, et al. Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients in France: comparison with HCV mono-infected patients matched for body mass index and HCV genotype. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26:1489-98.

177. Browning J, Szczepaniak J, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40:1387-95.

178. Weston SR, Leyden W, Murphy R, Bass NM, Bell BP, Manos MM, Terrault NA. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology*. 2005; 41:372-9.

179. Bongiovanni M, Tordato F. Steatohepatitis in HIV-infected subjects: pathogenesis, clinical impact and implications in clinical management. *Curr HIV Res*. 2007; 5:490-8.

180. Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Chazouillères O, Poupon R. Virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:428-34.

181. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2839-48.

182. Patton HM, Patel K, Behling C, Bylund D, Blatt LM, Vallée M, et al. The impact of steatosis on disease progression and early sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004;40:484-90.

183. Kumar D, Farrell GC, Fung C, George J. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes. Genotype-specific reversal of hepatic steatosis after sustained response to antiviral therapy. *Hepatology* 2002;36:1266-72.

184. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Lonjon I, Zafrani ES, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut* 2004; 53:420-4.

185. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33:1358-64.

186. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:75-85.

187. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Malé PJ, Mentha G, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000; 33:106-15.
188. McGuinness PH, Bishop GA, Painter DM, Chan R, McCaughan GW. Intrahepatic hepatitis C RNA levels do not correlate with degree of liver injury in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23:676–87.
189. Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Takayama T, et al. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. *J Med Virol* 1999;59:141-5.
190. Mirandola S, Realdon S, Iqbal J, Gerotto M, Dal Pero F, Bortoletto G, et al. Liver microsomal triglyceride transfer protein is involved in hepatitis C liver steatosis. *Gastroenterology*. 2006; 130:1661-9.
191. Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA, Scholle F, Lemon SM, Weinman SA. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*. 2002; 122:366-75.
192. Mendoza C, Soriano V. The role of hepatitis C virus (HCV) in mitochondrial DNA damage in HIV/HCV-coinfected individuals. *Antivir Ther*. 2005;10 Suppl 2:M109-15.
193. Piroth L. Liver steatosis in HIV-infected patients. *AIDS Rev*. 2005; 7:197-209.
194. Barba G, Harper F, Harada T, Kohara M, Goulinet S, Matsuura Y, et al. Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1200-5.
195. Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Ishibashi K, Matsuura Y, et al. Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J Gen Virol* 1997; 78:1527-31.
196. Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Vona G, Topilco A, Chrétien Y, 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; 16:185-94.
197. Shi ST, Polyak SJ, Tu H, Taylor DR, Gretch DR, Lai MM. Hepatitis C virus NS5A colocalizes with the core protein on lipid droplets and interacts with apolipoproteins. *Virology*. 2002; 292:198–210.
198. Abid K, Pazienza V, de Gottardi A, Rubbia-Brandt L, Conne B, Pugnale P, et al. An in vitro model of hepatitis C virus genotype 3a-associated triglycerides accumulation. *J Hepatol* 2005;42:744–51.
199. Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut* 2006;55;123-30.

200. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 2002;36:729–36.
201. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norkrans G, Wejstål R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2002; 37:837–42.
202. Hui JM, Kench J, Farrell GC, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, et al. Genotype-specific mechanisms for hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:873–81.
203. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Bastie A, Zafrani ES, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut* 2003;52:288–92.
204. Noto H, Raskin P. Hepatitis C infection and diabetes. *J Diabetes Complications*. 2006; 20: 113-20.
205. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38, 50– 56.
206. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology* 2003; 125: 1695–704.
207. Romero-Gómez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:7075-80.
208. Mohammed SS, Aghdassi E, Salit IE, Avand G, Sherman M, Guindi M, et al. HIV-positive patients with nonalcoholic fatty liver disease have a lower body mass index and are more physically active than HIV-negative patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:432-8.
209. Hadigan C, Liebaw J, Andersen R, Holalkere NS, Sahani DV. Magnetic resonance spectroscopy of hepatic lipid content and associated risk factors in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 46:312-7.
210. Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordoñez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic Syndrome Among HIV-Infected Patients: Prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care* 2005; 28:144-9.
211. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998; 12: F51-8.
212. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003;17: S141-8.

213. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Bruno F, Rouviere O, Lang JM, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving longterm nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999; 13:1659-67.
214. Sutinen J, Häkkinen AM, Westerbacka J, Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Halavaara J, et al. Increased fat accumulation in the liver in HIV-infected patients with antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *AIDS* 2002; 16:2183–2193.
215. Riddle TM, Kuhel DG, Woollett LA, Fichtenbaum CJ, Hui DY. HIV Protease Inhibitor Induces Fatty Acid and Sterol Biosynthesis in Liver and Adipose Tissues Due to the Accumulation of Activated Sterol Regulatory Element-binding Proteins in the Nucleus. *J. Biol. Chem* 2001; 276: 37514-9.
216. Brinkman K, ter Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998; 12:1735–1744.
217. Falcó V, Rodríguez D, Ribera E, Martínez E, Miró JM, Domingo P, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 838-46.
218. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Host- and diseasespecific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;29:198-206.
219. Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, Lai CR, Lu CL, Tsay SH, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 190–195.
220. Wyatt J, Baker H, Prasad P, Gong Y, Millson C. Steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pathol* 2004; 57: 402-6.
221. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1824–32.
222. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Mauss S, Cacoub P, Cargnel A, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS.* 2004; 18: 1–12.
223. Bonacini M. Diagnosis and management of cirrhosis in coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45: S38-46
224. Rockstroh JK. Should HIV/HCV coinfecting patients with severe hepatitis be treated for hepatitis C. *Presse Med* 2005; 34: 1585-8.
225. Petrovic LM. HIV/HCV co-infection: histopathologic findings, natural history, fibrosis, and impact of antiretroviral treatment: a review article. *Liver Int.* 2007; 27: 598-606.

226. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med.* 2004; 351: 451–459.
227. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients. *N Engl J Med.* 2004; 351: 438–450.
228. Rodríguez-Torres M, Rodríguez-Orengo JF, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Marxuach-Cuétara AM, López-Torres A, Jiménez-Rivera J. Effect of hepatitis C virus treatment in fibrosis progression rate (FPR) and time to cirrhosis (TTC) in patients co-infected with human immunodeficiency virus: A paired liver biopsy study. *J Hepatol.* 2007; 46: 613-9.
- 229 Par A, Par G, Berki I, Miseta A, Hegedus G, Mozszyk G, et al. Peg-IFN plus ribavirin therapy suppresses plasma TGF-1 beta, hyaluronic acid and procollagen-III peptide levels in patients with chronic hepatitis C independently of virological response. *J Hepatol* 2006; 44: 222.
230. Soriano V, Labarga P, Ruiz-Sancho A, Garcia-Samaniego J, Barreiro P. Regression of liver fibrosis in hepatitis C virus/HIV-co-infected patients after treatment with pegylated interferon plus ribavirin. *AIDS.* 2006; 20: 2225-7.
231. Camma C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* 2004; 39:333–42.
232. Barreiro P, Labarga P, Martin-Carbonero L, Amor A, Ruiz-Sancho A, Castellares C, et al. Sustained virological response following HCV therapy is associated with non-progression of liver fibrosis in HCV/HIV-coinfected patients. *Antivir Ther.* 2006;11(7):869-77.
233. Kaiser S, Lutze B, Sauter B, Bissinger L, Werner C, Hass H, Gregor M. Long-term Low Dose Treatment with Pegylated Interferon alpha 2b leads to a significant Reduction in Fibrosis and Inflammatory Score in Chronic Hepatitis C Nonresponder Patients with Fibrosis or Cirrhosis. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston. November 2-6, 2007. Abstract (poster) 1311.
234. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, Luketic VA, Sanyal AJ, Sterling RK, et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999;117:1164-72.
235. Kadam JS, Talal AH. Changing treatment paradigms: hepatitis C virus in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS.* 2007; 21: 154-68.
236. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT. Prolonged Antiviral Therapy With Peginterferon to Prevent Complications of Advanced Liver Disease Associated With Hepatitis C: Results of the Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis (HALT-C) Trial. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston. November 2-6, 2007. Abstract (oral) LB1.

237. Fleming C, Craven D, Thornton D, Tumilty S, Nunes D. Hepatitis C virus and HIV co-infection in an urban population: low eligibility for interferon treatment. *Clin Infect Dis* 2003;36:97–100.
238. Rauch A, Egger M, Reichen J, Furrer H; Swiss HIV Cohort Study. Chronic hepatitis C in HIV-infected patients: low eligibility and applicability of therapy with pegylated interferon-alpha plus ribavirin. *J Acq Immun Def Syn* 2005;38:238–40.
239. Fultz S, Justice A, Butt A, Rabeneck L, Weissman S, Rodriguez-Barradas M, et al. Testing, referral, and treatment patterns for hepatitis C virus co-infection in a cohort of veterans with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1039–46.
240. O'Brien C, Godofsky E, Rodriguez-Torres M, Aldhal N, Pockros P, Lawitz E et al. Randomized trial of valopicitabine (NM283), alone or with peg-interferon, vs. retreatment with peginterferon plus ribavirin (PEG-IFN/RBV) in hepatitis C patients with previous non-response to PEGIFN/ RBV: First interim results [abstract]. *Hepatology* 2005;42(S1):234A.
241. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Godofsky E, et al. Valopicitabine (NM283) alone and in combination with PEG-Interferon in patients with genotype 1 chronic hepatitis C: Preliminary results from an ongoing Phase II, multicenter study [abstract]. *Gastroenterology* 2005;128:695A.
242. Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, Van de Wetering J, McNair LA et al. Final results of a Phase Ib, Multiple-dose study of VX-950, a hepatitis C virus protease inhibitor . *Hepatology* 2005;42:234A.
243. Zeuzem S, Sarrazin C, Rouzier R, Tarral A, Brion N, Forestier N et al. Anti-viral activity of SCH 503034, a HCV protease inhibitor, administered as monotherapy in hepatitis C genotype- 1 patients refractory to pegylated interferon. *Hepatology* 2005;42(S1):233A.
244. Zeuzem S, Sarrazin C, Wagner F, Rouzier R, Forestier N, Gupta S et al. Combination therapy with the HCV protease inhibitor, SCH 503034, plus PEG-Intron in hepatitis C genotype-1 PEG—Intron non-responders: Phase 1b results. *Hepatology* 2005; 42(S1):276A.
245. González-García JJ, Moreno A, Madridano O, Condes E, Santos I, Miralles P et al. Antiretroviral therapy delays progresión of liver fibrosis in HCV/HIV coinfectad patients: GESIDA 42/04 Cohort Study. 11th European AIDS Conference. Madrid, 24-27 de Octubre del 2007. Abstract P13.2/12.
246. Maida I, Nunez M, Rios MJ, Martín-Carbonero L, Sotgiu G, Toro C, et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 42(2):177-82.

247. Zylberberg H, Pialoux G, Carnot F, Landau A, Bréchet C, Pol S. Rapidly evolving hepatitis C virus-related cirrhosis in a human immunodeficiency virus-infected patient receiving triple antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1255–8.
248. John M, Flexman J, French MA. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS*. 1998; 12: 2289-93.
249. Vento S, Garofano T, Renzini C, Casali F, Ferraro T, Concia E. Enhancement of hepatitis C virus replication and liver damage in HIV-co-infected patients on antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1998; 12:116–7.
250. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283: 74–80.
251. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen Ret al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14: 2895–902.
252. Chariot P, Drogou I, Lacroix-Szmania I, Eliezer-Vanerot MC, Chazaud B, Lombès A, et al. Zidovudine-induced mitochondrial disorder with massive liver steatosis, myopathy, lactic acidosis, and mitochondrial DNA depletion. *J Hepatol* 1999; 30:156–60.
253. Lenzo N, Garas B, French M. Hepatic steatosis and lactic acidosis associated with stavudine treatment in an HIV patient: a case report. *AIDS* 1997; 11:1294–1296.
254. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005; 191:825–29.
255. Aranzabal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Diz S, Moreno A, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:588-93.
256. Rancinan C, Neau D, Saves M, Lawson-Ayayi S, Bonnet F, Mercié P, et al. Is hepatitis C virus co-infection associated with survival in HIV-infected patients treated by combination antiretroviral therapy? *AIDS*. 2002; 16:1357-62.
257. Rehermann B. Immune responses in hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 21–37.
258. Benhamou Y. Antiretroviral therapy and HIV/hepatitis B virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: S98–S103.
259. Nuñez M, Puoti M, Camino N, Soriano V. Treatment of chronic hepatitis B in the HIV-infected patients: present and future. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1678–1685.

260. Benhamou Y, Katlama C, Lunel F, Coutellier A, Dohin E, Hamm N, et al. Effects of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected men. *Ann Intern Med* 1996; 125:705–12.
261. Dore GJ, Cooper DA, Barrett C, Goh LE, Thakrar B, Atkins M. Dual efficacy of lamivudine treatment in human immunodeficiency virus/ hepatitis B virus–coinfected persons in a randomized, controlled study (CAESAR). The CAESAR Coordinating Committee. *J Infect Dis* 1999; 180:607–13.
262. CAESAR Coordinating Committee. Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus lovirodine to zidovudine containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet* 1997; 349: 1413–21.
263. Bessesen M, Ives D, Condreay L, Lawrence S, Sherman KE. Chronic active hepatitis B exacerbation in human immunodeficiency virus infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis* 1999;28:1032-5.
264. Matthews GV, Cooper DA, Dore GJ. Improvements in parameters of end-stage liver disease in patients with HIV/HBV-related cirrhosis treated with tenofovir. *Antivir Ther.* 2007;12: 119-22.
265. Akyüz F, Demir K, Ozdil S, Aksoy N, Poturoğlu S, İbrişim D, Kaymakoğlu S, Beşişik F, Boztaş G, Cakaloğlu Y, Mungan Z, Cevikbaş U, Okten A. The effects of rosiglitazone, metformin, and diet with exercise in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2007; 52: 2359-67.
266. Satapathy SK, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, Sarin SK. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 634-8.
267. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1537-43.
268. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006; 355:2297-307.
269. Comar KM, Sterling RK. Review article: Drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 207-15.
- 270 Reynaert H, Geerts A, Henrion J. Review article: the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with thiazolidinediones. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 897-905.
271. Melhem A, Stern M, Shibolet O, Israeli E, Ackerman Z, Pappo O, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection via antioxidants: results of a phase I clinical trial. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39:737-42.

272. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992 Dec 18; 41(RR-17):1-19.
273. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC, Nelson KE. Viral infections in short-term injection drug users: The prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Health*. 1996; 86: 655-61.
274. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60: 646-9.
275. Kawasaki T, Takeshita A, Souda K, Kobayashi Y, Kikuyama M, Suzuki F, et al. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1918–22.
276. Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of 'hypersplenic' thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1966; 45: 645–57.
277. Kamimoto Y, Horiuchi S, Tanase S, Morino Y. Plasma clearance of intravenously injected aspartate aminotransferase isozymes: evidence for preferential uptake by sinusoidal liver cells. *Hepatology* 1985; 5: 367–75.
278. Fernández Sierra MA, Gómez Olmedo M, Delgado Rodríguez M, Gálvez Vargas R. Infection by the human immunodeficiency virus in the Spanish population (II). A meta-analysis of the time and geographic trends. *Med Clin (Barc)*. 1990; 95:366-71.
279. de la Fuente L, Bravo MJ, Lew C, Barrio G, Soriano V, Royuela L. The prevalence of human immunodeficiency virus infection and the risk behaviors in the heroin addicts of Barcelona, Madrid and Seville: an example of the advantages of centering studies on addicts and not just on intravenous users. *Med Clin (Barc)*. 1999; 113:646-51.
280. Jardi R, Rodriguez F, Buti M, Costa X, Cotrina M, Galimany R, et al. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology* 2001; 34:404–10.
281. Mathurin P, Thibault V, Kadidja K, Ganne-Carrié N, Moussalli J, El Younsi M, et al. Replication status and histological features of patients with triple (B, C, D) and dual (B, C) hepatic infections. *J Viral Hepat* 2000; 1:15–22.
282. Soriano V. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-positive individuals: selection of candidates. *J Hepatol* 2006; 44: 44–8.
283. Laguno M, Blanch J, Murillas J, Blanco JL, León A, Lonca M, et al. Depressive symptoms after initiation of interferon therapy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2004; 9:905–9.
284. Sulkowski M, Dieterich D, Bini E, Bräu N, Alvarez D, Dejesus E, et al. Epoetin alfa once weekly improves anemia in HIV/ hepatitis C virus-coinfected patients treated

with interferon/ ribavirin: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:504–6.

285. McGovern BH, Golan Y, Lopez M, Pratt D, Lawton A, Moore G, et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:431-7.

286. Bongiovanni M, Gori A, Lepri AC, Antinori A, de Luca A, Pagano G, et al. Is the CD4 cell percentage a better marker of immunosuppression than the absolute CD4 cell count in HIV-infected patients with cirrhosis? *Clin Infect Dis*. 2007; 45:650-3.

287. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martin-Carbonero L, Castellares C, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2007; 196:670-6.

288. Soriano V, Maida I, Núñez M, García-Samaniego J, Barreiro P, Martín-Carbonero L, González-Lahoz J. Long-term follow-up of HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus infection treated with interferon-based therapies. *Antivir Ther*. 2004; 9:987-92.

289. Verma S. HAART attenuates liver fibrosis in patients with HIV/HCV co-infection: fact or fiction? *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58: 496-501.

290. Kramer JR, Giordano TP, El-Serag HB. Effect of human immunodeficiency virus and antiretrovirals on outcomes of hepatitis C: a systematic review from an epidemiologic perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 1321-8.

291. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349: 825-32.

292. Ghosn J. Liver fibrosis and antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 271-2.

293. Zeremski M, Talal AH. Noninvasive markers of hepatic fibrosis: are they ready for prime time in the management of HIV/HCV co-infected patients? *J Hepatol*. 2005; 43: 2-5.

294. Bonnard P, Lescure FX, Amiel C, Guiard-Schmid JB, Callard P, Gharakhanian S, Pialoux G. Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfecting by HIV and HCV despite high CD4 cell count. *J Viral Hepat*. 2007;14:806-11.

295 Doménech Massons JM. Descripción de datos cuantitativos. In: Edición IGNO. Fundamentos de diseño y estadística. 1-16.

296. Nelson KE, Thomas DL. Reciprocal interaction of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001; 8: 867-70.

297. Tolan DJ, Davies MH, Millson CE. Fibrosing cholestatic hepatitis after liver transplantation in a patient with hepatitis C and HIV infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 1781.
298. Blackard JT, Komurian-Pradel F, Perret M, Sodoyer M, Smeaton L, St Clair JB, et al. Intrahepatic cytokine expression is downregulated during HCV/HIV coinfection. *J Med Virol* 2006; 78: 202–7.
299. Garba ML, Pilcher CD, Bingham AL, Eron J, Frelinger JA. HIV antigens can induce TGF-beta(1)-producing immunoregulatory CD8+ T cells. *J Immunol* 2002; 168: 2247–54.
300. Trapero M, García-Buey L, Muñoz C, Vitón M, Moreno-Monteagudo JA, Borque MJ et al. La respuesta inmune T1 inducida durante el tratamiento con PEG-IFN α más ribavirina controla la replicación viral en pacientes con hepatitis crónica C. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97 (7): 481-490.
301. Kuntzen T, Tural C, Li B, Feldmann G, Kupfer B, Nischalke HD, et al. Intrahepatic mRNA expression in hepatitis C virus and HIV/hepatitis C virus co-infection: infiltrating cells, cytokines, and influence of HAART. *AIDS*. 2008; 22: 203-10.
302. Fauci AS, Lane HC. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados.. In: 15.^a Edición, Harrison. Principios de Medicina Interna. McGraw-Hill; 2184-5.
303. Kuntzen T, Tural C, Li B, Feldmann G, Kupfer B, Nischalke HD, Clotet B, Sauerbruch T, Rockstroh JK, Spengler U. Intrahepatic mRNA expression in hepatitis C virus and HIV/hepatitis C virus co-infection: infiltrating cells, cytokines, and influence of HAART. *AIDS*. 2008; 22: 203-10.
304. Graham CS, Wells A, Liu T, Sherman KE, Peters M, Chung RT, et al. Antigen-specific immune responses and liver histology in HIV and hepatitis C coinfection. *AIDS*. 2005; 19:767-73.
305. Harcourt G, Gomperts E, Donfield S, Klenerman P. Diminished frequency of hepatitis C virus specific interferon {gamma} secreting CD4+ T cells in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients. *Gut*. 2006; 55: 1484-7.
306. Coutinho HM, Acosta LP, Wu HW, McGarvey ST, Su L, Langdon GC, et al. Th2 cytokines are associated with persistent hepatic fibrosis in human *Schistosoma japonicum* infection. *J Infect Dis*. 2007 Jan 15;195:288-95.
307. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol*. 2003; 38: S38-53.
308. Torralba M, Cobos B, Gómez S. Coinfección del VHC y del VIH. Análisis de factores epidemiológicos, clínicos, inmunológicos, virológicos, y terapéuticos. *Rev Clin Esp*. 2000; 200: 61.

309. Roca B, Suarez I, Gonzalez J, Garrido M, de la Fuente B, Teira R, et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain. *J Infect.* 2003; 47:117-24.
310. Ramos B, Nunez M, Toro C, Sheldon J, García-Samaniego J, Ríos P, Soriano V. Changes in the distribution of hepatitis C virus (HCV) genotypes over time in Spain according to HIV serostatus: implications for HCV therapy in HCV/HIV-coinfected patients. *J Infect.* 2007; 54:173-9.
311. Schiavini M, Angeli E, Mainini A, Zerbi P, Duca PG, Gubertini G, et al. Risk factors for fibrosis progression in HIV/HCV coinfecting patients from a retrospective analysis of liver biopsies in 1985-2002. *HIV Med.* 2006; 7:331-7.
312. Berenguer J, Bellón JM, Miralles P, Alvarez E, Castillo I, Cosín J, et al. Association between exposure to nevirapine and reduced liver fibrosis progression in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:137-43.
313. Pacifici R, Di Carlo S, Bacosi A, Pichini S, Zuccaro P. Cytokine production in saquinavir treated mice. *Int J Immunopharmacol* 1997; 19: 243-8.
314. Llorent L, Richaud-Patin Y, Alcocer-Castillejos N, Ruiz-Soto R, Mercado MA, Orozco H, et al. Cytokine gene expression in cirrhotic and non-cirrhotic human liver. *J Hepatol.* 1996; 24: 555-63.
315. Brau N, Leaf HL, Wiczorek RL, Margolis DM. Severe hepatitis in three AIDS patients treated with indinavir. *Lancet.* 1997; 349: 924-5.
316. Matsuda J, Gohchi K. Severe hepatitis in patients with AIDS and haemophilia B treated with indinavir. *Lancet.* 1997; 350: 364.
317. Sitia G, De Bona A, Bagaglio S, Galli L, Paties CT, Uberti-Foppa C, et al. Naive HIV/HCV-coinfecting patients have higher intrahepatic pro-inflammatory cytokines than coinfecting patients treated with antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2006; 11: 385-9.
318. Tornero C, Alberola J, Tamarit A, Navarro D. Effect of highly active anti-retroviral therapy and hepatitis C virus co-infection on serum levels of pro-inflammatory and immunoregulatory cytokines in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12: 555-60.
319. Yue F, Valli B, Wong D, Heathcote J, Kovacs C, Loutfy M, et al. HIV-specific T Cells Accumulate in the Liver in HCV/HIV Co-infection. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, California, February 2007. Abstract 133.
320. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - December 1, 2007 Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). *AIDSinfo* Web site (<http://AIDSinfo.nih.gov>).

321. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1636-42.
322. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis*. 2001; 21: 17-26.
323. Fartoux L, Chazouillères O, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology*. 2005; 41: 82-7.
324. Thomopoulos KC, Theocharis GJ, Tsamantas AC, Siagris D, Dimitropoulou D, Gogos CA, Labropoulou-Karatza C. Liver steatosis is an independent risk factor for treatment failure in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 149-53.
325. Harrison SA, Brunt EM, Qazi RA, Oliver DA, Neuschwander-Tetri BA, Di Bisceglie AM, Bacon BR. Effect of significant histologic steatosis or steatohepatitis on response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 604-9.
326. McComsey GA, Paulsen DM, Lonergan JT, Hessenthaler SM, Hoppel CL, Williams VC, et al. Improvements in lipotrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS*. 2005; 19: 15-23.
327. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, et al. Reversibility of lipotrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS*. 2004; 18: 1029-36.