

**TESI DOCTORAL:**

**EFFECTE DE LA FIBROSI HEPÀTICA COM  
A PREDICTOR DE L'EVOLUCIÓ CLÍNICA  
DELS PACIENTS INFECTATS PEL VIRUS  
DE LA IMMUNODEFICIÈNCIA HUMANA I  
CO-INFECTATS PEL VIRUS DE  
L'HEPATITIS C**



**Germans Trias i Pujol**  
Hospital



**UAB**  
Universitat Autònoma  
de Barcelona

**AUTOR: Ramon Sanmartín i Sentañes**

**DIRECTORA: Dra. M. Cristina Tural i Llàcher**

**CODIRECTOR: Dr. Jordi Tor i Aguilera**

**FACULTAT DE MEDICINA  
DEPARTAMENT DE MEDICINA**

**ANY 2014**



Els Doctors M. Cristina Tural i Llàcher i Jordi Tor i Aguilera informen que la Tesi Doctoral presentada per Ramon Sanmartín i Sentañes amb el Títol *EFFECTE DE LA FIBROSI HEPÀTICA COM A PREDICTOR DE L'EVOLUCIÓ CLÍNICA DELS PACIENTS INFECTATS PEL VIRUS DE LA IMMUNODEFICIÈNCIA HUMANA I CO-INFECTATS PEL VIRUS DE L'HEPATITIS C* i realitzada sota la seva direcció compleix les exigències metodològiques i científiques per a ser defensada.

M CRISTINA TURAL I LLÀCHER

JORDI TOR I AGUILERA

Badalona, juliol del 2014



Universitat Autònoma de Barcelona  
Facultat de Medicina  
Departament de Medicina

TESI DOCTORAL 2014:

**EFFECTE DE LA FIBROSI HEPÀTICA COM A PREDICTOR DE  
L'EVOLUCIÓ CLÍNICA DELS PACIENTS INFECTATS PEL VIRUS DE  
LA IMMUNODEFICIÈNCIA HUMANA I CO-INFECTATS PEL VIRUS DE  
L'HEPATITIS C**

Ramon Sanmartín i Sentañes

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol  
Servei de Medicina Interna

Directora: M. Cristina Tural i Llàcher  
Codirector: Jordi Tor i Aguilera



*Si eliminem l'impossible, el que quedi, per improbable que sigui, serà la veritat*

Sherlock Holmes





A la Núria i al meu germà Antoni



# **AGRAÏMENTS**

En primer lloc vull agrair a la Dra. Cristina Tural la seva dedicació per ajudar-me a realitzar aquest treball. Sense la seva inestimable col·laboració aquests fulls que teniu a les mans no haurien estat possibles ni de bon tros. Gràcies per ser un corconet durant tots aquests anys. Moltes gràcies també al Dr. Jordi Tor per l'ajuda rebuda en tots aquests anys de treball.

Vull agrair també el suport i l'ajuda rebuda per l'Elena de Felipe i el Juan José López, sense els quals no hauria estat possible part de la recollida de dades. Vull donar també les gràcies al Dr. Muga, l'Arantza Sanvisens i l'Elisenda Martínez l'assessorament rebut de cara a l'anàlisi i realització dels diferents apartats dels dos estudis. Moltes gràcies també, als Drs Sirera, Antoni Jou, Sebastián Videla i Bonaventura Clotet per la seva col·laboració en la recollida de dades i en l'assessorament i explicacions rebudes en un camp tan ampli com apassionant com és el del VIH.

Vull donar també les gràcies a la Dra. Barluenga de Radiologia i la Dra. Ojanguren d'Anatomia Patològica sense les quals la interpretació dels resultats obtinguts no hauria estat possible. Agrair també la col·laboració del Dr. Ramon Planas del Servei d'Aparell Digestiu la seva ajuda en l'apartat dels nous tractaments del VHC.

Finalment vull agrair també al meu germà Antoni i la meva futura esposa, la Núria, l'haver-me aguantat en els moments d'histèria i mala llet (que no han estat pocs) al llarg de tots aquests anys de realització d'aquest projecte.

Moltes gràcies a tots i totes.

Ramon



## **ABREUJAMENTS UTILITZATS**

<b><u>Abreujament</u></b>	<b><u>Definició</u></b>
<b>AAD</b>	Agents antivirals directes
<b>ADVP</b>	Addictes a drogues per via parenteral
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferassa
<b>ART</b>	Tractament antiretroviral
<b>AST</b>	Aspartat aminotransferassa
<b>AUROC</b>	Àrea sota la corba ROC
<b>BOC</b>	Boceprevir
<b>CEESCAT</b>	Centre d'estudis epidemiològics sobre la SIDA a Catalunya
<b>DNA</b>	Àcid desoxirribonucleic
<b>DX</b>	Diagnòstic
<b>Es</b>	Especificitat
<b>ESLD</b>	End Stage Liver Disease
<b>GGT</b>	Gamma glutamil transferassa
<b>HAART</b>	Tractament antiretroviral de gran activitat
<b>IC</b>	Interval de confiança
<b>IP</b>	Inhibidor de la proteassa
<b>MHT</b>	Malaltia Hepàtica Terminal
<b>NNRTI</b>	No anàleg dels nucleòssids
<b>NRTI</b>	Anàleg de nucleòssids
<b>OMS</b>	Organització Mundial de la Salut
<b>p</b>	Probabilitat
<b>PR</b>	Interferó-Ribavirina
<b>RIQ</b>	Rang interquartil·lic
<b>RNA</b>	Àcid ribonucleic
<b>RR</b>	Risc relatiu
<b>Se</b>	Sensibilitat
<b>SIDA</b>	Síndrome de la Immunodeficiència Adquirida
<b>TELA</b>	Telaprevir
<b>UDVP</b>	Usuaris de drogues per via parenteral
<b>VHA</b>	Virus de l'hepatitis A
<b>VHB</b>	Virus de l'hepatitis B
<b>VHC</b>	Virus de l'hepatitis C
<b>VIH</b>	Virus de la immunodeficiència humana
<b>VPN</b>	Valor predictiu negatiu
<b>VPP</b>	Valor predictiu positiu



## **JUSTIFICACIÓ**

L'espectacular augment de la supervivència dels individus infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) gràcies al tractament antirretroviral combinat ha posat de manifest la importància de les diferents co-morbilitats com a principals causes de mort dels pacients VIH+ en els països desenvolupats. Aquest aspecte és especialment rellevant en el cas de la coinfecció crònica per el virus de l'hepatitis C (VHC) en el nostre país, en el qual la prevalença de la coinfecció VIH/VHC és molt elevada ja que la principal via de transmissió del VIH en les dècades dels 80 i 90 va ser l'endovenosa, concretament en la població d'usuaris de drogues per via parenteral. Aquests dos fets, la millora de l'expectativa de vida del pacient VIH+ així com l'alta prevalença de la coinfecció VIH/VHC, comporten la necessitat d'aprofundir en certs aspectes clínics amb la finalitat d'oferir a aquesta població, susceptible de presentar complicacions greus en un futur immediat, les millors opcions terapèutiques.

L'estadiatge de la fibrosi hepàtica és un dels principals factors pronòstics de supervivència dels pacients amb infecció crònica pel VHC i és a més a més en l'actualitat un dels principals criteris per la selecció de candidats a rebre tractament pel VHC. La majoria d'estudis que han posat de manifest la importància de la fibrosi hepàtica han estat realitzats majoritàriament en la població de pacients infectats únicament pel VHC. En la població amb coinfecció VIH/VHC la major part d'aquests estudis són transversals, realitzats en la època prèvia a la generalització del tractament antiretroviral combinat o bé longitudinals amb curts períodes de seguiment.

El propòsit d'aquesta tesi és avaluar l'evolució clínica d'una cohort de pacients amb coinfecció VIH/VHC amb estadiatge histològic conegut de fibrosi hepàtica seguits prospectivament des del moment de la pràctica de la biòpsia hepàtica fins l'any 2012.





# ÍNDEX

	<b>Pag</b>
1. INTRODUCCIÓ .....	21
1.1. EL VIH .....	22
1.1.1 Virologia .....	22
1.1.2 Transmissió.....	28
1.1.3 Epidemiologia.....	28
1.1.4 Història natural el VIH .....	30
1.1.4.1 Història natural del VIH en època Pre-TARGA.....	30
1.1.4.2 Història natural del VIH en època TARGA.....	31
1.1.5 Tractament del VIH .....	32
1.2. EL VHC.....	34
1.2.1 Virologia .....	34
1.2.2 Transmissió.....	36
1.2.3 Epidemiologia.....	37
1.2.4 Història natural del VHC.....	38
1.2.5 La fibrosi hepàtica com a factor pronòstic d'evolució de la infecció crònica pel VHC.....	42
1.2.5.1 Importància de la fibrosi hepàtica en el pronòstic.....	42
1.2.5.2 Mecanismes generadors de la fibrosi hepàtica .....	42
1.2.5.3 Mètodes diagnòstics de la fibrosi hepàtica .....	45
* Biòpsia hepàtica.....	45
* Elastometria transitòria .....	47
* Mètodes bioquímics simples .....	50
-APRI .....	50
-FORNS .....	50
-FIB4 .....	50
* Mètodes basats en proteïnes extracel·lulars de la matriu (ELF i SHASTA) ..	50
* Nous mètodes basats en ultrasons. ARFI.....	52
* Altres tècniques d'imatge.....	53
1.2.6 Tractament del VHC.....	54
1.2.6.1 Tractament doble amb Interferó Pegilat i Ribavirina.....	54
1.2.6.2 Esquemes terapèutics que inclouen agents amb activitat antiviral directa.....	59
* Tractament triple amb boceprevir i telaprevir.....	59
* Altres Agents amb Activitat Antiviral Directe.....	61
1.3. LA COINFECCIÓ VIH-VHC.....	63
1.3.1 Similituds entre el VIH, VHB i el VHC .....	63
1.3.2 Transmissió del VIH i el VHC en la coinfecció .....	65
1.3.3 Epidemiologia de la coinfecció.....	65
1.3.3.1 Prevalença a nivell mundial .....	65
1.3.3.2 Prevalença a l'Estat Espanyol .....	66
1.3.3.3 Prevalença a Catalunya.....	66

1.3.4 Canvis recents en l'epidemiologia de la coinfecció i les seves implicacions.....	67
1.3.5 Impacte del VHC sobre la història natural de la Infecció per el VIH .....	68
1.3.6 Impacte del VIH sobre el VHC. ....	69
1.3.7 Història natural de la coinfecció. ....	70
1.3.8 Importància de l'estadiatge de fibrosi hepàtica en la coinfecció VIH/VHC.....	72
1.3.9 Tractament del VHC en el pacient coinfectat pel VIH. ....	74
2. OBJECTIUS DEL PRESENT TREBALL .....	77
2.1. PRIMER TREBALL.....	79
2.1.1. Objectiu Principal .....	79
2.1.2. Objectiu Secundari.....	79
2.2. SEGON TREBALL.....	79
4.2.1. Objectiu Principal .....	79
3. PACIENTS I MÈTODES .....	81
3.1. PRIMER TREBALL.....	83
3.1.1. Disseny de l'estudi .....	83
3.1.2. Pacients i seguiment.....	83
3.1.3. Mètodes .....	84
3.1.3.1 Biòpsia hepàtica .....	84
3.1.3.2 Seguiment clínic .....	84
3.1.3.3 Objectius finals i anàlisi estadística .....	85
* Anàlisi estadística .....	86
3.2. SEGON TREBALL.....	87
3.2.1 Disseny de l'estudi i selecció dels pacients.....	87
3.2.2 Pacients i seguiment .....	88
3.2.3 Avaluació de la fibrosi hepàtica.....	89
3.2.4 Tractament amb interferó.....	90
3.2.5 Objectius finals i anàlisi estadística.....	90
4. RESULTATS .....	93
4.1. PRIMER ARTICLE .....	95
4.1.1 Característiques basals.....	95
4.1.2 Biòpsia hepàtica .....	96
4.1.3 Tractament del VHC durant el seguiment.....	97
4.1.4 Taxes de mortalitat i causes de mortalitat.....	98
4.1.5 Factors associats a mort de qualsevol causa .....	99
4.1.6 Evolució clínica i immunològica .....	100
4.2. SEGON ARTICLE .....	102
4.2.1 Població de l'estudi .....	102
4.2.2 Característiques basals.....	102
4.2.3 Tractament de l'hepatitis crònica pel VHC amb interferó.....	105

4.2.4 Progressió de la fibrosi hepàtica .....	105
5. DISCUSSIÓ .....	109
6. CONCLUSIONS .....	117
7. BIBLIOGRAFIA.....	121
8. COMPENDI DE PUBLICACIONS .....	137



# **1. INTRODUCCIÓ**



# 1. INTRODUCCIÓ

## 1. 1. EL VIH

### 1.1.1 Virologia

Els primers casos de SIDA es van descriure entre el 1981 i el 1982 en forma de malaltia sistèmica que produïa una greu immunossupressió i que afavoria l'aparició de malalties oportunistes tals com la pneumònia per *P. jirovecii* o neoplàssies com el sarcoma de Kaposi. En els següents anys es va identificar l'agent etiològic, un retrovirus del gènere dels lentivirus que es va anomenar Virus de la Immunodeficiència Humana<sup>1-4</sup>.

El VIH es caracteritza per posseir una elevada diversitat genètica que queda reflexada en les anàlisi fil·logenètiques de les seqüències nucleotídiques que s'han realitzat en els nombrosos aïllaments de diferents procedències geogràfiques. S'ha arribat a classificar el VIH-1 en quatre grups (M, N, O i P) i el VIH-2 en vuit grups (A, B, C, D, E, F, G i el recombinant AB). El grup M és l'únic que se subdivideix en 11 subtipus no recombinants (A1, A2, B, C, D, F1, F2, G, H, J i K) i en 48 formes recombinants entre aquests subtipus coneguts fins ara<sup>5,6</sup>.

El VIH s'ha establert en diverses transmissions zoonòtiques a partir de lentivirus de primats no humans africans. Aquestes transmissions es postula que varen tenir l'origen en diferents pràctiques com la caça i el consum de carn de primats. Sembla que els grups M i N del VIH-1 procedien d'un virus d'immunodeficiència simiana del ximpanzé originari de l'Àfrica occidental i central. Els grups O i P vindrien d'un virus que afectava els goril·les i el VIH-2 tindria l'origen en un virus procedent del *Cercocerbus atys* de l'Àfrica occidental<sup>7</sup>.

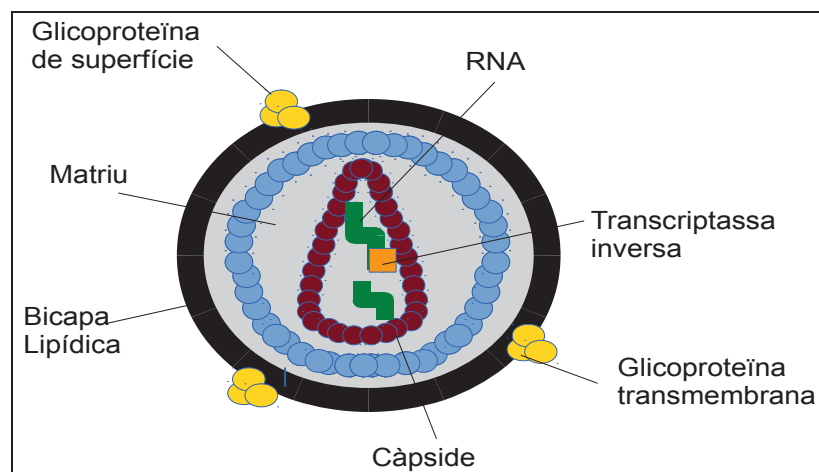
Els grups M i O del VIH 1 i els grups A i B del VIH2 han estat els únics capaços d'extendre's a nivell epidèmic i infectar a milions d'individus. Es creu que l'expansió del VIH-1 i el VIH-2 es va començar a produir a principis del segle XX i l'expansió del grup N a mitjans del segle XX. Diverses teories apunten que les

vacunacions de forma massiva en la població africana, l'emigració de zones rurals a ciutats i l'alta incidència d'úlceres genitals en la població serien les causes responsables de la transmissió.

El virió és aproximadament esfèric i mesura entre 80 i 120 nm de diàmetre. Està compost de dues còpies de RNA de cadena positiva únicament amb una mida de 9749 bases i que codifiquen els gens del virus. Les cadenes estan envoltades per una càpside cònica composta per 1200 a 2500 còpies de proteïna p24. La cadena de RNA està associada a proteïnes p6 i p7 i als enzims necessaris per al desenvolupament del virió com la transcriptassa inversa, la proteassa i la integrassa.

La càpside està envoltada per una coberta de bicapa lipídica amb origen en la cèl·lula hoste.

Les proteïnes de l'embolcall s'organitzen en espícules que són estructures formades per tres glicoproteïnes de superfície (gp120) i tres glicoproteïnes transmembrana (gp41) que subjecten l'estructura del virus<sup>8-11</sup> (**Figura 1**).

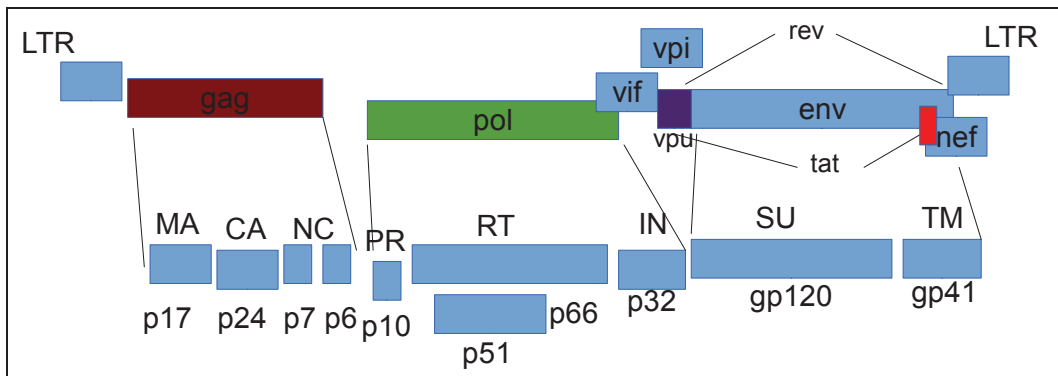


**Figura 1:** Estructura del VIH<sup>8-11</sup>

El RNA del virus està compost de set elements estructurals (LTR, TAR, RRE, PE, SLIP, CRS i INS) i nou gens que codifiquen per a dinou proteïnes en total<sup>8</sup> (**Figura 2**). Tres d'aquests gens (gag, pol i env) codifiquen les principals proteïnes estructurals que es troben en tots els retrovirus mentre els sis restants no estructurals codifiquen les proteïnes reguladores (tat i rev) i accessòries (vpu, vpr, vif



i nef) i són gens únics el VIH que controlen la capacitat per a infectar les cèl·lules, produir noves còpies del virus o induir patogènesi<sup>8</sup>. (Taula 1)



**Figura 2:** Esquema del genoma del VIH<sup>8</sup>

La recombinació del VIH resulta dels canvis que la transcriptassa inversa duu a terme durant la síntesi de DNA. Els retrovirus contenen dues còpies de RNA genòmic de cadena senzilla i polaritat positiva. Després de l'entrada a la cèl·lula la proximitat dels dos RNA facilita els salts de la retrotranscriptassa durant el procés de retrotranscripció.

Els retrovirus, a més, tenen una alta freqüència de recombinació per la pròpia maquinària de replicació que estaria al voltant de 1 cada 2 kb.

Gens i proteïnes del VIH		
Proteïnes estructurals		
gag	p55	precursora de la p17, p24, p7 i p6
	p17	matriu, anclatge a la membrana. Interactua amb l'embolcall, transport nuclear
	p24	càpside
	p15	precursora de la nucleocàpside
	p7	nucleocàpside. S'uneix al RNA
	p6	s'uneix a Vpr. Maduració del virus
pol	p90	precursora de la p10, p66, p51 i p31
	p10	proteassa. Gag/pol, escissió i maduració

	p66, p51	subunitats de la transcriptassa inversa
	p15	RNAasa H
	p31	integrassa. Catalitza la integració del DNA viral
env	gp160	glicoproteïna precursora de gp120 i gp41
	gp120	glicoproteïna de superfície. Unió a la cèl·lula hoste
	gp41	glicoproteïna transmembra. Unió a la cèl·lula hoste
<b>Proteïnes reguladores</b>		
tat	p14/p16	transactivador de la transcripció viral
rev	p19	transport i estabilització del RNA
<b>Proteïnes accessòries</b>		
vpu	p16	Promou l'alliberament de virions de la cèl·lula. Intervé en la degradació del CD4
nef	p27-p25	Augmenta la infectivitat. Regula negativament el CD4 i els MHC-I i MHC-II
vpr	p10-p15	Facilita l'entrada al nucli del complex de preintegració
vpx	p12-p16	Homòloga a Vpr.
Vif	p23	Promou la maduració i la infectivitat del virió.

**Taula1:** gens i proteïnes del VIH<sup>B</sup>

El cicle biològic del VIH es divideix en dues etapes ben diferenciades: la fase temprana que culmina amb la integració del DNA viral en el genoma de la cèl·lula i la fase tardana que inclou la transcripció del genoma viral, la síntesi i el processament de les seves proteïnes, ensamblatge i generació d'una progènie infecciosa.

L'entrada del VIH a la cèl·lula és un procés seqüencial que es produeix mitjançant la interacció amb diferents mol·lècules situades a la membrana cel·lular com ara els glucosaminoglicans. Altres mol·lècules com ara les lectines tipus C

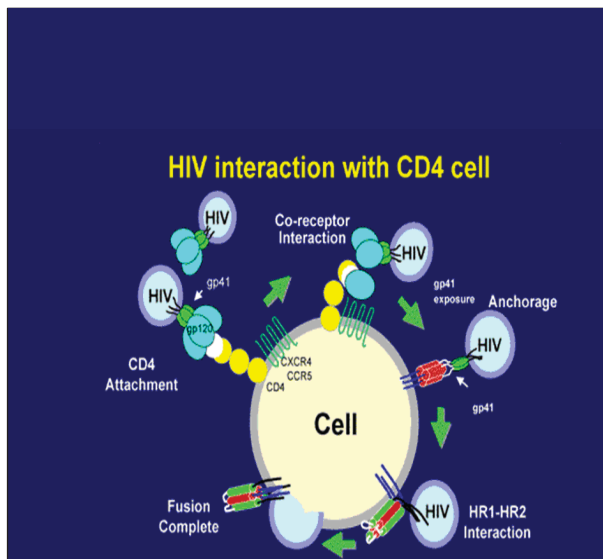
tenen com a funció fisiològica unir les integrines com la ICAM-3 a la membrana dels limfòcits probablement com un mecanisme d'adhesió que permet la fagocitosi, el processament i el reconeixement posterior per el receptor T de les molècules HLA ocupades per antigens estranys. A més, aquestes proteïnes uneixen de forma inespecífica diferents virus com ara el VIH i el VHC. La infecció dels CD4 es produeix mitjançant la interacció amb dos tipus de receptors; per una banda el mateix CD4; per una altra fa falta tota una sèrie de correceptors per facilitar l'entrada del virus dins la cèl·lula (**Figura 3**). Entre aquests correceptors destaquen el CCR5 i el CXCR4. La conformació de diferents regions de la gp120 condiciona el tropisme dels diferents virus: CCR5 o bé CXCR4<sup>12</sup>.

Una vegada realitzat el procés de fusió entre membranes viral cel·lular es produeix la internalització de la nucleocàpside viral i la decapsidació del genoma víric. El procés de retrotranscripció es produeix pel complex enzimàtic de la transcriptassa inversa.

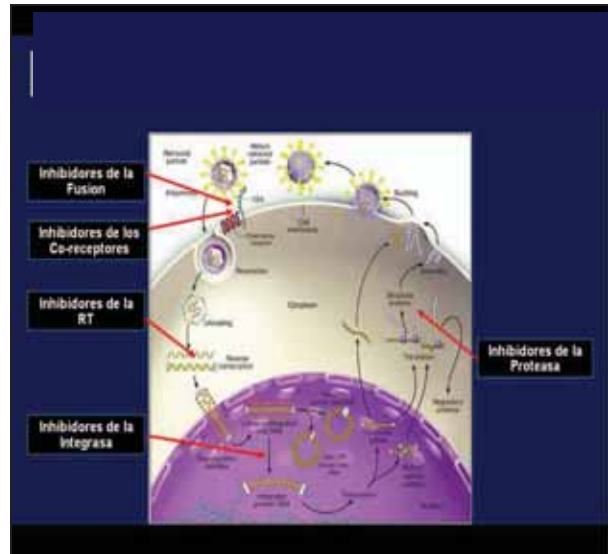
Sintetitzat el DNA proviral, aquest s'acobla a una sèrie de factors cel·lulars i virals i és transportat dins del nucli cel·lular on una petita fracció del DNA viral s'integra en el genoma de la cèl·lula hoste<sup>13</sup> (**Figura 4**).

Una vegada integrat el DNA dins del nucli, es pot iniciar la síntesi del RNA viral i iniciar la fabricació de nous virus. Una vegada fabricades les proteïnes virals, han de ser processades posttraduccionalment abans d'ensamblar-se en el que seran les partícules virals. D'aquest procés se n'encarreguen les proteïnes Vif, Vpu i la proteassa viral.

El processat de la gp160 en gp41 i gp120 es produeix mitjançant l'acció de proteasses cel·lulars. La maduració final dels virions i el seu ensamblatge correcte es produeix en el moment final del cicle infectiu, durant el procés de gemmació dels virus a través de la membrana cel·lular i permet constituir una partícula viral madura.



**Figura 3:** Esquema de la interacció entre el VIH i el limfòcit CD4+



**Figura 4:** Esquema del cicle vital del VIH<sup>13</sup>.

### 1.1.2 Transmissió

El VIH és un virus que es transmet principalment a través del contacte sexual sense protecció amb una persona infectada, per via vertical i també a través de la lactància materna. Clàssicament, la via parenteral, sobretot entre persones usuàries de drogues endovenoses que compartien el material d'injecció ha estat una dels principals mecanismes de transmissió sobretot en la dècada dels 80. Cal destacar que l'ús de factors de coagulació per tractament de formes d'hemofília així com les donacions sanguínies van afavorir en èpoques inicials l'epidèmia<sup>14</sup>.

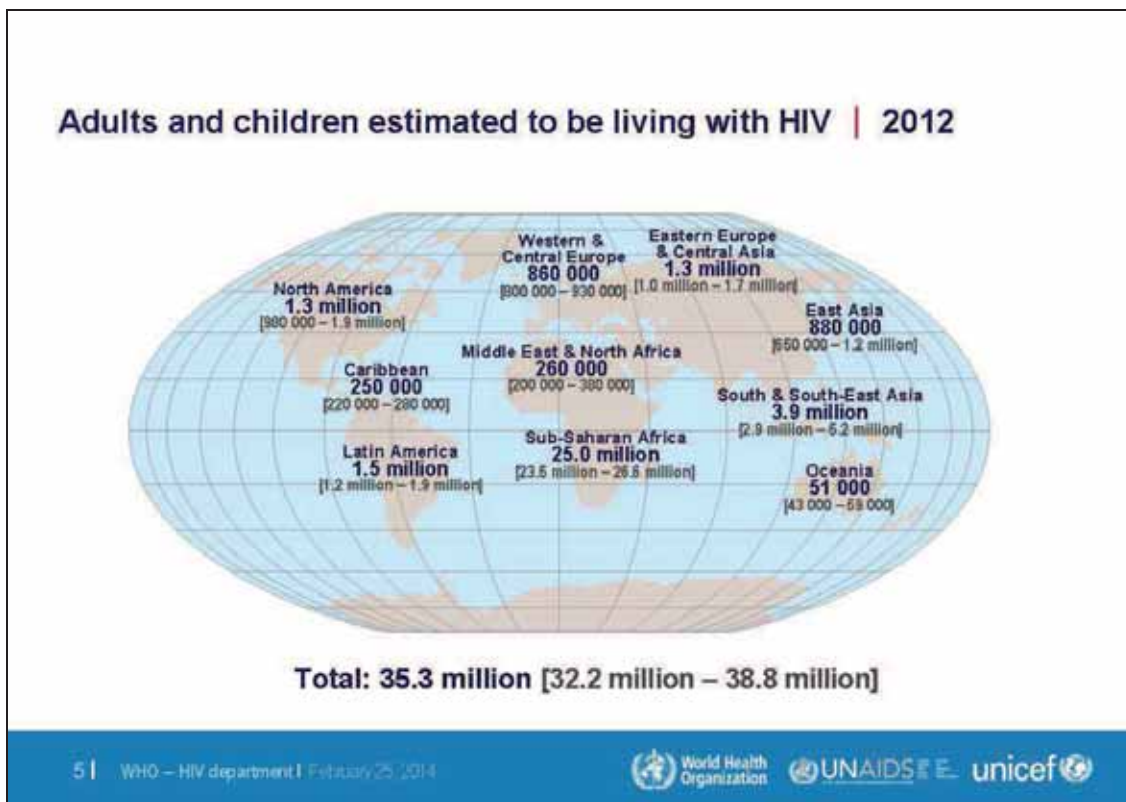
### 1.1.3 Epidemiologia

Segons dades de la OMS, el màxim d'incidència es va produir al final dels anys 90 amb una xifra de 3 milions de noves infeccions per any i que a partir d'aleshores aquesta xifra ha anat descendint. El 2007 s'estimava que vivien amb el VIH un total de 33,2 milions de persones, 2,5 milions van infectar-se i 2,1 milions van

morir com a conseqüència de complicacions relacionades amb la SIDA.

Segons les últimes estadístiques de la OMS, el 2012 es calculava que a tot el món hi havia un total de 35,3 milions de persones infectades pel VIH alhora que els nous casos diagnosticats durant el 2012 es xifren en un total de 2,3 milions de persones i les morts relacionades per la SIDA en un total de 1,6 milions<sup>15</sup>. (**Figura 5**)

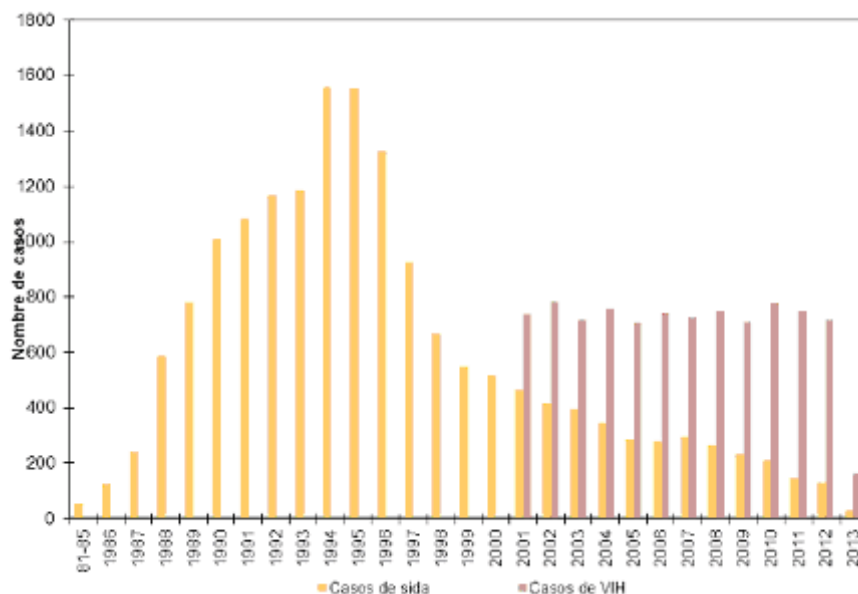
S'estima que a partir del 2001 el número de persones que viuen amb el VIH a Europa Oriental i Àsia central ha augmentat en més del 150% i a l'Àsia el número estimat de persones es va duplicar entre els anys 2000 i 2005. Aquestes dades contrasten amb les d'alguns estudis que xifren un percentatge de l'11% de nous casos als Estats Units i percentatges similars a l'Europa Occidental<sup>15,16</sup>.



**Figura 5:** Distribució epidemiològica del VIH<sup>17</sup>

El que clarament ha canviat és la via de transmissió del VIH al llarg dels últims anys. L'abandó o el descens de l'administració de drogues per via parenteral i el predomini de la via sexual i, sobretot, la via homosexual, ha esdevingut la principal via de transmissió del VIH en els últims anys. Estudis de realitzats entre 2006 i 2008 així ho han suggerit<sup>18</sup>.

A Catalunya, segons dades del CEESCAT, el 2012 es van enregistrar un total de 162 nous casos d'infecció pel VIH, fet que correspon a una taxa de 9,9 per 100.000 habitants. El 88% eren homes amb una edat mitjana de 36 anys. La principal via de transmissió va ser la sexual, el 60% de casos en homes que tenen sexe amb homes seguida de l'heterosexual en un 15%. <sup>19</sup>(Figura 6).



**Figura 6:** Evolució dels casos de SIDA i d'infecció pel VIH <sup>19</sup>.

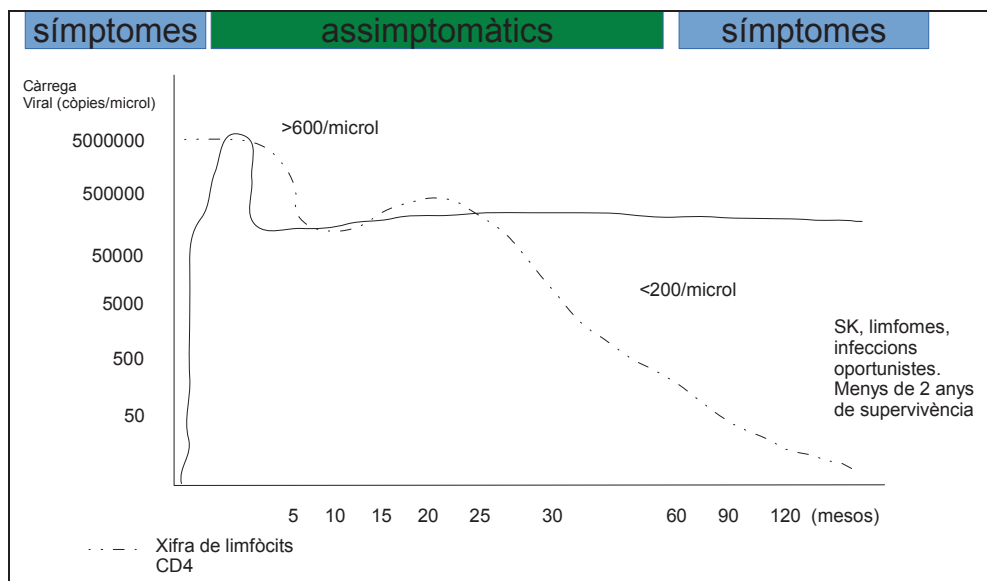
## 1.1.4 Història natural del VIH

### 1.1.4.1 Història natural del VIH en època pre-TARGA

La història natural del VIH, sense cap tractament, cursa generalment amb un període inicial de primoinfecció o infecció aguda que pot tenir una durada d'unes dues o tres setmanes i que s'assembla molt a una síndrome gripal. Pot cursar amb rash cutani, artràlgies i miàlgies i aparició d'adenopaties si bé en un 30% dels casos aquesta primoinfecció pot passar desapercebuda<sup>20</sup>.

Passat aquest període de primoinfecció apareix una fase silent o de latència que en general pot arribar a durar entre 7 i 10 anys. En aquest període es produeix

una fase d'hiperactivació crònica del sistema immune i especialment del limfòcits T CD4, amb una lluita constant per intentar eliminar el virus de l'organisme (**Figura 7**). Amb tot, de forma progressiva el virus acaba provocant un descens progressiu de la xifra de CD4. Aquesta caiguda dels limfòcits CD4 és la que afavoreix l'aparició de malalties oportunistes com ara tuberculosi extrapulmonar, candidiasi esofàgica, criptococosi, infeccions per complex *Mycobacterium-avium* i neoplàssies com el sarcoma de Kaposi<sup>21-23</sup>.



**Figura 7:** Esquema de l'evolució clínica segons la xifra de CD4 i la càrrega viral<sup>21-23</sup>

Les principals causes de mort, segons estudis publicats en l'època en què no es disposava de tractament eren la pneumònia per *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*), complicacions relacionades amb la candidiasi esofàgica, el sarcoma de Kaposi, complicacions relacionades amb el propi VIH i infeccions pel *Mycobacterium avium-complex*, entre altres<sup>24</sup>. A partir de l'aparició del HAART l'espectre de causes de mortalitat ha canviat substancialment (**Taula 2**).

#### 1.1.4.2 Història natural del VIH en època TARGA

L'aparició del TARGA al voltants del 1996 va causar un punt d'inflexió en la història natural del VIH. Així la implementació de la triple teràpia ha augmentat l'esperança de vida alhora que també ha millorat la qualitat de vida dels pacients amb infecció pel VIH. Ja inicialment es va objectivar una reducció de la mortalitat al

voltant del 50% de forma global i del 80-90% en els pacients amb estadiatges de malaltia més avançats amb una clara millora immunològica i una clara reducció de complicacions com infeccions oportunistes i neoplàsies<sup>25-28</sup>. Les causes de mortalitat en l'època HAART han deixat de ser sobretot relacionades amb malalties definitòries de SIDA. La tuberculosi (pulmonar i extrapulmonar), l'augment dels factors de risc cardiovascular, osteoporosi, insuficiència renal i altres complicacions relacionades amb el propi tractament antiretroviral són les principals causes de morbi-mortalitat actualment en els pacients infectats pel VIH<sup>16,29</sup>

Malaltia definitòria de SIDA	Pre-TARGA (1993-1995)			TARGA (1996-2000)			p-valor
	Supervivència * (mesos)	Supervivència 1 any (%)	Supervivència 2 anys (%)	Supervivència* (mesos)	Supervivència 1 any (%)	Supervivència 2 anys (%)	
Infecció per Herpes simple	23,1	80,7	56,0	37,7	80,3	76,3	0,3
Infecció per P. jirovecii	23,6	74,6	49,8	49,1	78,1	66,2	<0,0001
Candidiasi esofàgica	22,7	71,6	47,1	46,1	78,1	67,0	0,002
Sarcoma de kaposi	21,1	69,5	44,4	46,8	74,2	65,3	0,01
Sd. emmagriment	17,8	65,3	42,4	42,5	76,6	67,2	<0,01
Criptosporodiasi	15,7	62,6	37,3	56,7	73,5	73,5	0,4
Criptococosi	13,5	56,4	32,4	20	68	39,1	0,2
<i>Mycobacterium avium</i> complex	12,7	51,4	31,3	29,2	72,9	58,6	<0,001
Toxoplasmosi	12,2	50,2	24,1	34,7	74,5	63,8	0,02
Complexe demència-SIDA	11,9	49,2	32,1	48,2	82,1	66,3	<0,0005
Malaltia per CMV	11,3	46,4	23,4	32,1	68,7	54,7	0,004
Linfoma No -Hodgkin	7,5	34,1	18,9	8,8	44,3	26,9	0,26
SIDA	19,6	64,7	42,1	39,6	75,5	62,5	<0,0005

TARGA: tractament antiretroviral de gran eficàcia; P. jirovecii: *Pneumocystis jirovecii*; CMV: cytomegalovirus; \* media.

**Taula 2:** Estadístiques de supervivència a partir del diagnòstic de malaltia definitòria de SIDA en època pre-HAART respecte a època HAART<sup>24</sup>.

### 1.1.5 Tractament del VIH

Des de l'aparició dels primers antiretrovirals fins l'actualitat el tractament de la infecció crònica pel VIH ha experimentat grans canvis al llarg dels últims anys.

El 1996 es va implementar el TARGA i la triple teràpia per tractar el VIH. Sobre aquest esquema bàsic s'han anat produint modificacions en les dosis de fàrmacs, canvis en els criteris d'inici de tractament i han anat apareixent tota una sèrie de fàrmacs de segona línia o bé de rescat a emprar davant de fracàs virològic,



intolerància o toxicitat al tractament<sup>30</sup> (Taula 3).

### Initial Combination Regimen for ART-naïve Adult HIV-positive Persons

Recommended Regimens <sup>(*)</sup>		
A drug from column A should be combined with the drugs listed in column B <sup>(**)</sup>		
A	B	Remarks
<b>NNRTI</b>	<b>NRTI</b>	
EFV <sup>(*)</sup> RPV <sup>(*)</sup>	ABC/3TC <sup>(vii)</sup> or TDF/FTC	ABC/3TC co-formulated TDF/FTC co-formulated EFV/TDF/FTC co-formulated RPV/TDF/FTC co-formulated
<b>PI/r</b>		
ATV/r <sup>(v)</sup> DRV/r <sup>(v)</sup>	ABC/3TC <sup>(vii)</sup> or TDF/FTC	ATV/r: 300/100 mg qd DRV/r: 800/100 mg qd
<b>INSTI</b>		
RAL	TDF/FTC or ABC/3TC	RAL: 400 mg bd
Alternative Regimen Components		
<b>PI/r</b>	<b>Remarks</b>	
FPV/r LPV/r <sup>(v)</sup> SQV/r	700/100 mg bd or 1400/200 mg qd 400/100 mg bd or 800/200 mg qd 1000/100 mg bd	
<b>NNRTI</b>		
NVP <sup>(*)</sup>		
<b>NRTI</b>		
ddI/3TC or ddI/FTC <sup>(viii)</sup> TDF-3TC ZDV/3TC	ZDV/3TC co-formulated	
<b>CCR5 inhibitor</b>		
MVC <sup>(v)</sup>	Only if CCR5 tropic HIV <sup>(viii)</sup>	
<b>INSTI</b>		
EVG + COBI	TDF/FTC co-formulated <sup>(ix)</sup>	

- \* Only drugs currently licensed for initiation of therapy by the EMA are taken into consideration (in alphabetical order)
- \*\* Generic HIV drugs are becoming more available and can be used as long as they replace the same drug and do not break recommended fixed dose combinations.
- i EFV: not recommended to be initiated in pregnant women or women with no reliable and consistent contraception; continuation is possible if EFV is already started before pregnancy; not active against HIV-2 and HIV-1 group O strains.
- ii RPV: only if HIV-VL < 100,000 copies/mL; PPI contraindicated, H2 antagonists to be taken 12h before or 4h after RPV.
- iii NVP: Use with extreme caution in women with CD4 counts > 250 cells/μL and men with CD4 counts > 400 cells/μL and only if benefits outweigh the risk; not active against HIV-2 and HIV-1 group O strains. Castle study (LPV/r vs. ATV/r) showed better tolerability of ATV/r; [7]. Coadministration with PPI is contraindicated for treatment-experienced persons. If coadministration is judged unavoidable, close clinical monitoring is recommended and doses of PPI comparable to omeprazole 20 mg should not be exceeded and must be taken approximately 12 hours prior to the ATV/r. Arternis study (LPV/r vs. DRV/r) showed better efficacy and tolerability of DRV/r [8].
- v ACTG 5142 study showed lower virological efficacy of LPV/r vs. EFV. No PI mutations emerged with LPV/r plus 2 NRTI failures. PI mutations were seen with LPV/r + EFV failures. LPV to be used in cases where oral absorption is the only alternative, especially in intensive care [9].
- vi Unlicensed in Europe for naïve persons.
- vii ABC contra-indicated if HLA B\*5701 positive. Even if HLA B\*5701 negative, counselling on HSR risk still mandatory. ABC should be used with caution in persons with a high CVD risk and/or persons with a VL > than 100,000 copies/mL.
- viii Only if unavailability or intolerance to other recommended NRTIs.
- ix Should not be initiated in persons with eGFR < 70 mL/min. It is recommended that EVG/COBI/TDF/FTC not be initiated in persons with eGFR < 90 mL/min unless this is the preferred treatment.

Taula 3: Esquemes de possibles tractament<sup>30</sup>.

D'aquesta manera, les últimes guies clíniques publicades recomanen combinar dos anàlegs de nucleòsids (NRTI) amb un no anàleg (NNRTI) o bé amb un inhibidor de la proteassa (IP-boosted) potenciat amb ritonavir en pacients naïve o bé amb Raltegravir (inhibidor de la integrassa del virus dins del nucli cel·lular) i recomanen iniciar el tractament amb una xifra per sota de 350 CD4 excepte en situacions concretes com les exposades en la taula 4 i que corresponen a l'abreujatura "C" (Taula 4).

## Recommendations for Initiation of ART in HIV-positive Persons without Prior ART Exposure<sup>(i)</sup>

Recommendations are graded while taking into account both the degree of progression of HIV disease and the presence of, or high risk for, developing various types of (co-morbid) conditions

Present condition/circumstance	Current CD4 count <sup>(i),(ii)</sup>	
	350-500	> 500
Asymptomatic HIV infection	C	C
To reduce transmission of HIV	C	C
Symptomatic HIV disease (CDC B or C conditions) incl. tuberculosis	R	R
Primary HIV infection	C	C
Pregnancy (before third trimester)	R	R
Conditions (likely or possibly) associated with HIV, other than CDC stage B or C disease:	R	R
• HIV-associated kidney disease	R	R
• HIV-associated neurocognitive impairment	R	R
• Hodgkin's lymphoma	R	R
• HPV-associated cancers	R	R
• Other non-AIDS-defining cancers requiring chemo- and/or radiotherapy	C	C
• Autoimmune disease – otherwise unexplained	C	C
• High risk for CVD (> 20% estimated 10-yr risk) or history of CVD	C	C
Chronic viral hepatitis:		
• HBV requiring anti-HBV treatment	R	R
• HBV not requiring anti-HBV treatment	R <sup>(iv)</sup>	C
• HCV for which anti-HCV treatment is being considered or given	R <sup>(v)</sup>	C
• HCV for which anti-HCV treatment not feasible	R	C

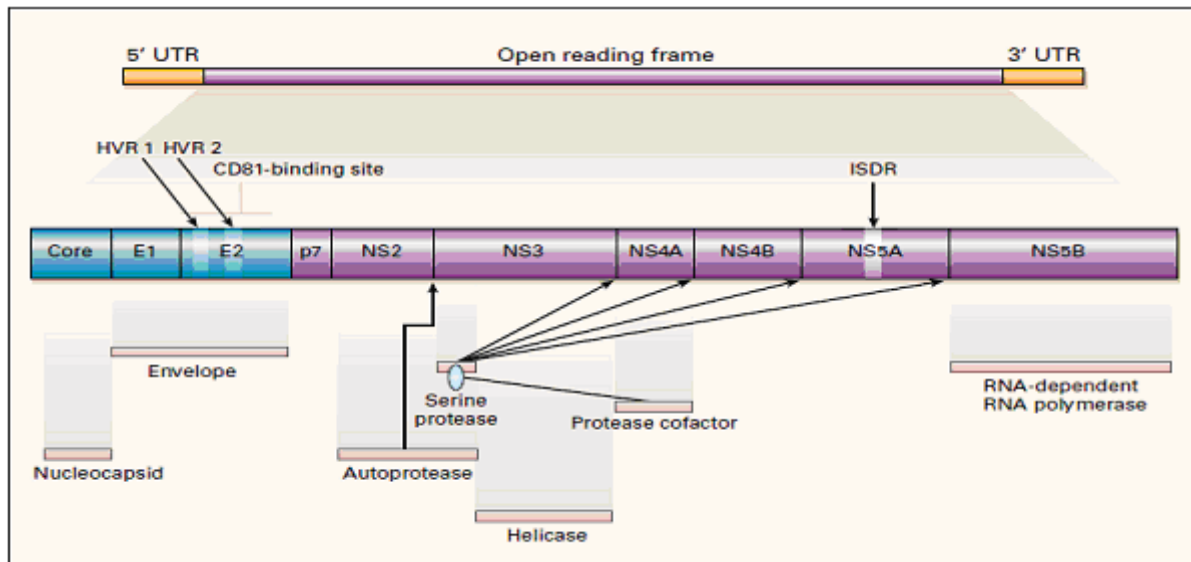
- i** ART is always recommended in any HIV-positive person with a current CD4 count below 350 cells/ $\mu$ L. For persons with CD4 counts above this level, the decision to start ART should be individualized and considered, especially if a person is requesting ART and ready to start, has any of the conditions mentioned above and/or for any other personal reasons. Priority should be taken to treat persons with CD4 counts below 350 cells/ $\mu$ L and for persons with higher CD4 counts if they suffer from one of the above-mentioned conditions before placing resources into treatment as prevention. Time should always be taken to prepare the person, in order to optimize compliance and adherence. Genotypic resistance testing is recommended prior to initiation of ART, ideally at the time of HIV diagnosis; otherwise before initiation of ART. If ART needs to be initiated before genotypic testing results are available, it is recommended to include a ritonavir-boosted PI in the first-line regimen. Before starting treatment, the HIV-VL level and CD4 count should be repeated to obtain a baseline to assess subsequent response.
- ii** R use of ART is recommended  
C use of ART should be considered and actively discussed with the HIV-positive person; under these circumstances, some experts would recommend starting ART whereas others would consider deferral of ART; this clinical equipoise reflects that whereas certain data, such as hypotheses on pathophysiology and chronic immune activation, supports starting ART, this needs to be balanced against the risk of known or undiscovered adverse drug reactions from use of ART, and hence the risk/benefit ratio for use of ART under these circumstances has not yet been well defined.
- iv** See figure page 63 for indication of HBV treatment in HBV/HIV co-infected persons
- v** Initiation of ART is recommended to optimize the outcome of HCV treatment.

Taula 4: Inici de tractament en situacions especials<sup>30</sup>

## 1.2. EL VHC

### 1.2.1 Virologia

El virus de l'hepatitis C es va identificar el 1989 com la principal causa d'hepatitis no-A i no-B post-transfusional<sup>31-33</sup>. El virus, de la família dels flavivirus, consta d'una cadena de RNA d'aproximadament 9600 nucleòtids (**Figura 8**). En aquesta família també s'hi inclouen el virus de la febre groga, el dengue i el virus de l'hepatitis G. La diana natural del VHC són els hepatòcits i possiblement també els limfòcits B. La replicació viral és molt important i es calcula que es realitzen al voltant de 10 tril·lions de partícules virals al dia. La replicació es produeix per l'acció d'una RNA polimerassa<sup>34-40</sup>.



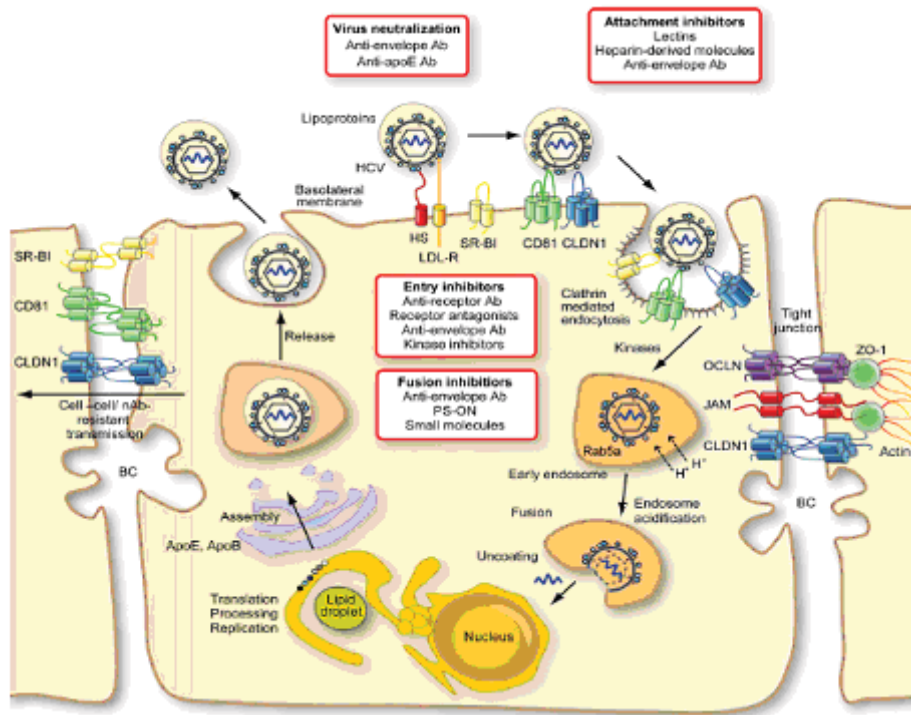
**Figura 8:** Esquema del genoma del VHC<sup>41</sup>.

El VHC codifica una poliproteïna de 3011 aminoàcids que és processada posteriorment en 10 proteïnes estructurals i reguladores. Els components estructurals inclouen el "core" i dues proteïnes de l'embolcall. Dues regions de la proteïna E2 de l'embolcall tenen una elevada taxa de mutació fet que es postula que és degut a la pressió selectiva dels anticossos contra el VHC. La proteïna E2 inclou també un lloc d'anclatge al CD81, una proteïna que s'expressa als limfòcits B i a la superfície dels hepatòcits i que actua com a receptor pel VHC. El VHC presenta també una helicassa, proteassa i polimerassa.

El VHC utilitza diverses proteïnes que es troben a la superfície dels hepatòcits com el CD81, SCARB1, GAG, LDLR i EGFR (**Figura 9**). El virus penetra les cèl·lules mitjançant un procés d'endocitosi i, una vegada al citoplasma els virions són traslladats al nucli cel·lular (mitjançant mecanismes de transport relacionats amb el metabolisme lipídic) on es realitzarà la síntesi de nous virions i la seva secreció a l'espai extracel·lular o bé la infecció de noves cèl·lules aprofitant el contacte íntim cel·lula-cèl·lula. Algunes de les proteïnes que intervenen en el procés com ara el complex NS3, NS5A i NS5B o la ciclophilina-A són dianes de fàrmacs<sup>42</sup>.

El reconeixement en el citosòl de les partícules virals indueix a la producció d'interferons i citoquines inflammatòries que acabaran activant els limfòcits T CD4 i CD8 a fi d'intentar controlar la infecció.

La resposta immune de l'hoste és la que determina si el virus serà erradicat o bé si persistirà en l'organisme, fet que succeeix en la gran majoria de casos; d'aquests entre un 15 i un 30% desenvoluparan cirrosi hepàtica i les seves conseqüents complicacions associades<sup>43, 44</sup>.



**Figura 9:** Cicle viral del VHC. Possibles dianes terapèutiques<sup>42</sup>

## 1.2.2 Transmissió

Normalment el VHC es transmet a través de sang a partir d'una persona infectada sigui a través de transfusió sanguínia, hemoderivats o bé a través de transplantament d'òrgans, ús de drogues per via parenteral, injeccions amb xeringues contaminades o també per via vertical maternofetal. El VHC pot ser transmès també a través de la via sexual. Cal destacar que el VHC no és transmès a través de la llet materna, menjar i aigua o per contacte íntim o proper amb una persona infectada<sup>45</sup>.

### 1.2.3 Epidemiologia

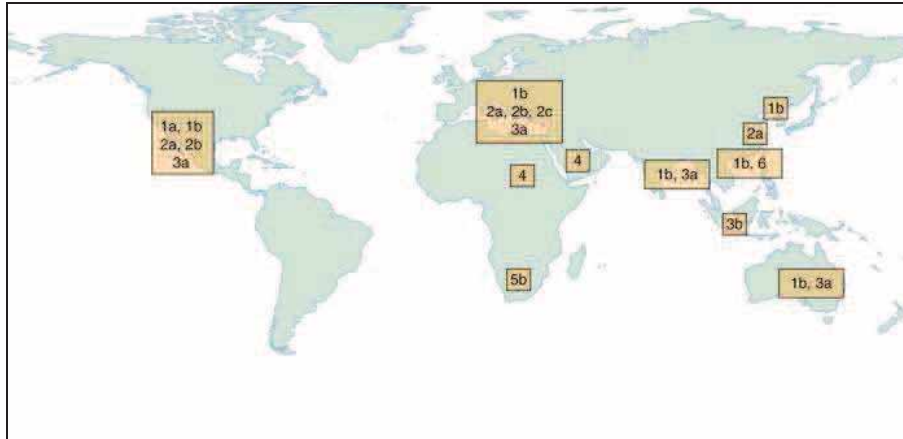
Segons la OMS al voltant de 150 milions de persones pateixen infecció crònica pel VHC i més de 350000 persones moren cada any de complicacions relacionades amb l'hepatitis C. Estudis realitzats en el nostre medi, com el de Pérez Cachafeiro et al<sup>46</sup> han observat un descens del consum de substàncies per via parenteral fet que s'hauria associat a un descens en la incidència de nous casos de VHC. Un altre estudi realitzat a Catalunya per Huntington et al<sup>47</sup>, ha mostrat resultats similars amb xifres d'infecció pel VHC al voltant del 80% entre els usuaris de drogues per via parenteral. Amb tot, probablement perquè en un elevat percentatge de pacients (que oscil·la entre el 50 i el 90% dels casos segons diferents estudis) presenta una infecció asimptomàtica o paucisimptomàtica, probablement existeixi un infradiagnòstic de la malaltia. La **figura 10** mostra la prevalença del VHC estimada a nivell mundial<sup>48</sup>.



**Figura 10:** Mapa de prevalença del VHC a nivell mundial<sup>48</sup>

Actualment s'han identificat 6 genotipus diferents amb diferents subtipus que tenen unes implicacions importants quant al tractament i la resposta a aquestes teràpies, tal i com desenvoluparem més endavant<sup>49</sup>. La distribució d'aquests genotipus és diferent en les diferents àrees geogràfiques. D'aquesta manera als Estats Units i a Europa Occidental predomina el genotipus 1a i 1b seguit dels 2 i 3.

La resta de genotipus són presents en altres àrees: a Egipte predomina el genotipus 4, a Sud-Àfrica el genotipus 5 i al Sud-Est asiàtic predomina el genotipus 6<sup>41, 50, 51</sup>. (**Figura 11**).

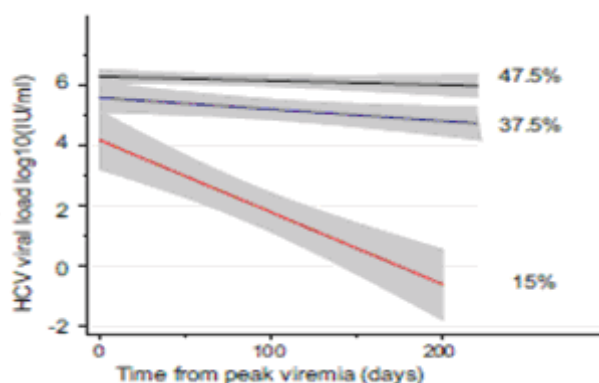


**Figura 11:** Distribució dels genotipus a nivell mundial<sup>50,51</sup>

#### 1.2.4 Història natural del VHC

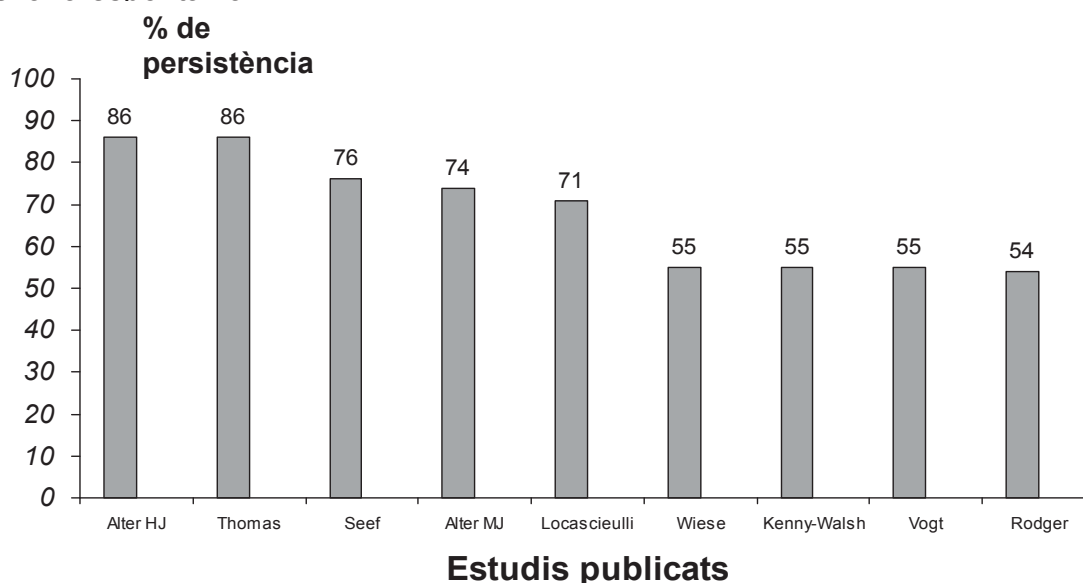
La infecció aguda pel VHC sol ser asimptomàtica en el 50-90% dels casos; en aquesta etapa rarament es diagnostica i aquest pot ser un dels principals condicionants de casos de pacients infectats pel VHC sense un diagnòstic a nivell epidemiològic<sup>52</sup>. Les manifestacions clíniques poden succeir entre la 7a i la 8a setmanes després de l'exposició al VHC.

S'han descrit casos d'hepatitis fulminant durant aquest període si bé són molt rars. En els casos en què hi ha símptomes l'hepatitis aguda és la presentació més ben documentada i sol cursar amb icterícia, malestar i nàusees. S'estima que a Europa la infecció pel VHC responsable del 10% de casos d'hepatitis aguda. Cal destacar que al voltant d'un 15% dels pacients presentaran una eliminació espontània del virus en un període que oscil·la al voltant d'uns 200 dies després del moment de la infecció (**Figura 12**)



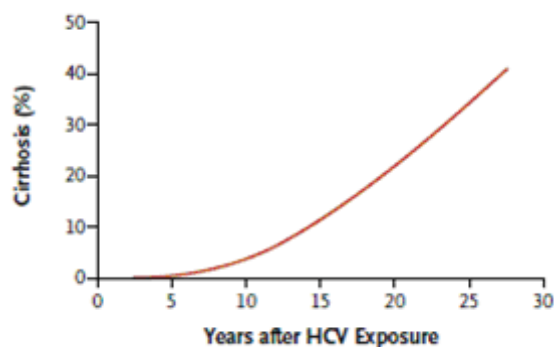
**Figura 12:** Presència de càrrega viral des del moment de la infecció; en vermell eliminació espontània, blau pacients amb xifres de virèmia fluctuant i en negre pacients que presenten virèmia i plateau<sup>53</sup>.

Segons els diferents estudis publicats entre el 54 i el 86% dels individus desenvoluparan una infecció crònica. Les diferències en el percentatge que presentaran persistència del VHC després de la infecció aguda observada en aquests estudis s'explica en part per les característiques de les cohorts estudiades (**Figura 13**). La infecció crònica s'associa amb graus variables d'imflamació hepàtica i fibrosi hepàtica que progressen al llarg del temps (**Figura 14**) essent les principals complicacions de la progressió de l'hepatopatia associada al VHC, a la presència d'hepatocarcinoma, descompensacions de la cirrosi com la descompensació ascític-edematosa, l'encefalopatia hepàtica, el sagnat per varices esofàgiques, la peritonitis bacteriana espontània.



**Figura 13:** Percentatge de persistència del VHC després de la infecció segons diferents estudis<sup>52</sup>.

Totes aquestes complicacions desencadenen finalment en la mort si el pacient no es tracta o rep un trasplantament hepàtic. La **Taula 5** mostra la la incidència acumulada de complicacions hepàtiques en cohorts de pacients amb data documentada d'adquisició de la infecció, en el que pot observar-se que les diferències en la incidència podria estar en relació amb el temps d'observació així com amb les característiques dels pacients avaluats.



**Figura 14:** Evolució del VHC a cirrosi al llarg dels anys<sup>55</sup>

ESTUDI	GRUP	INTERVAL	CIRROSI	CARCINOMA	MORT DE
		D'EXPOSICIÓ	(%)	HEPATOCEL.LULAR	CAUSA HEPÀTICA
		(a)	(%)	(%)	(%)
Vogt et al	Nens	17	0,3	0	0
Kenny-Walsh et al	Dones joves	17	0,2	0	0
Wiese et al	Dones joves	20	0,4	0	0
Seef et al	Homes joves	45-50	5,9	0	0
Thomas et al	ADVP	9-15	1,0	0	2,1
Rodger et al	Infecció adquirida a la comunitat	25	4,0	0	1,0
Seef et al	Hepatitis post-transfusional	23	15,0	1,9	2,8

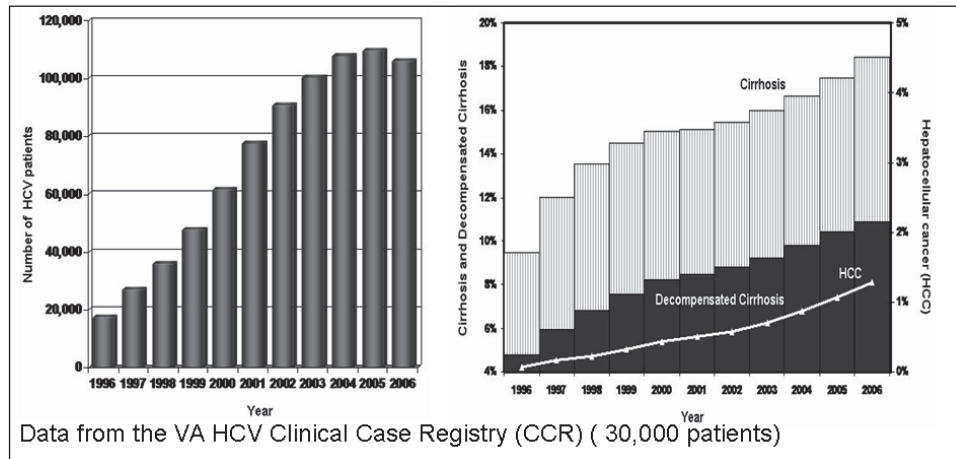
ADVP: addictes a drogues per via parenteral; a: anys ; CHC: carcinoma hepatocel.lular

**Taula 5:** Presència de cirrosi, hepatocarcinoma i percentatges de mortalitat relacionada amb el fetge segons diversos estudis<sup>52</sup>

La relació del temps amb l'aparició de les complicacions de la cirrosi, té implicacions rellevants en la salut pública ja que el diagnòstic tardà de la infecció crònica per el VHC i per tant el retard de l'accés del pacients al sistema sanitari i al tractament, suposa un increment de la mortalitat de causa hepàtica amb



conseqüències importants sobre la despesa sanitària. En la **Figura 15** s'observa un exemple de l'impacte del retard en el diagnòstic de la infecció crònica per el VHC està associat de forma molt estreta en el increment de la prevalença de la cirrosi i hepatocarcinoma al llarg dels anys.



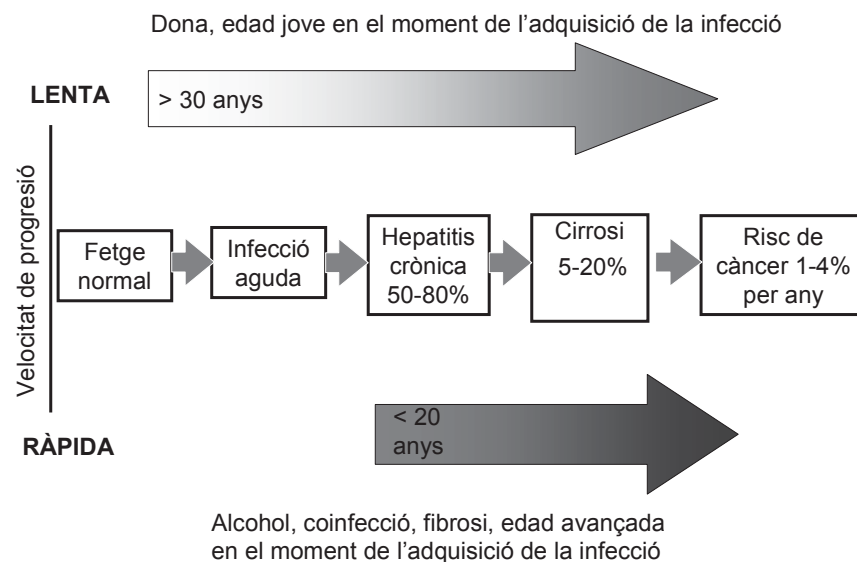
**Figura 15:** Prevalença de cirrosi, descompensacions i hepatocarcinoma<sup>54</sup>.

A Europa el VHC es considera una de les principals causes d'hepatocarcinoma<sup>31</sup>. L'evolució dels pacients amb infecció pel VHC amb cirrosi compensada és lenta. Amb tot, factors com edat menor a 30 anys (**Figura 16**), l'abús de l'alcohol, la coinfecció pel VHB i la presència d'esteatosi com a conseqüència de desordres metabòlics<sup>56-58</sup> com ara el sobrepès i l'obesitat o la resistència a la insulina<sup>59-61</sup> són condicionants que contribueixen a una evolució més ràpida de la cirrosi, la presència de descompensacions i condicionen un augment de la mortalitat.

Un altre factor, actualment en discussió, és el paper que jugaria el consum de cannabis sobre l'evolució de la fibrosi hepàtica. El cultiu cel·lular i models d'estudi animals suggereixen que el consum de cannabis tindria un paper frenador en l'evolució de la inflamació hepàtica<sup>62-67</sup>. En contrapartida, altres estudis realitzats en pacients infectats pel VHC han suggerit el contrari, un augment de la fibrosi i de l'esteatosi hepàtica relacionada amb el consum<sup>68-70</sup>.

El VHC presenta, també, tota una sèrie de manifestacions extrahepàtiques tals com crioglobulinèmia (meitat dels pacients infectats), líquen pla, porfíria,

glomerulonefritis membranosa i s'ha descrit associació entre limfomes no Hodgkin i la infecció pel VHC<sup>41, 71</sup>



**Figura 16:** Factors de progressió a cirrosi hepàtica i història natural del VHC<sup>41</sup>.

## 1.2.5 La fibrosi hepàtica com a factor pronòstic d'evolució de la infecció crònica pel VHC

### 1.2.5.1 Importància de la fibrosi hepàtica en el pronòstic

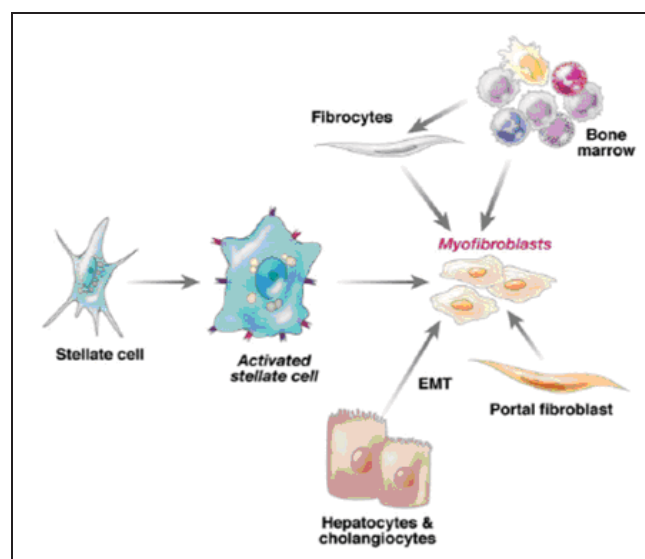
La fibrosi hepàtica i la consegüent cirrosi són els principals factors que condicionen l'evolució clínica i la mortalitat dels pacients infectats pel VHC. La inflamació crònica a nivell hepàtic produeix també un augment de risc de patir hepatocarcinoma, descompensacions a nivell hepàtic tals com la descompensació ascítica, la presència de vàrices a nivell esofagogastric i sagnat a nivell digestiu, l'encefalopatia hepàtica i la mort. En els següents apartats es desenvoluparan els mecanismes de generació de la fibrosi, la seva avaluació i les implicacions en el tractament.

### 1.2.5.2 Mecanismes generadors de la fibrosi hepàtica

La fibrosi és una resposta a una agressió que es produeix mitjançant tot un

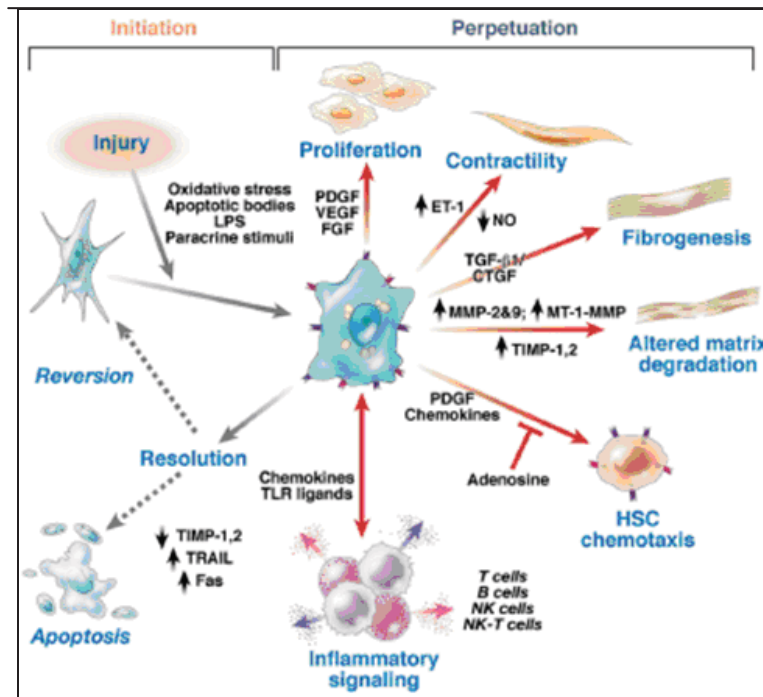
seguit de mediadors i cèl·lules per intentar controlar aquesta agressió. En molts aspectes la resposta del fetge és produïda mitjançant factors angiogènics com el PDGF i el VEGF, formació de nous vasos i expansió cel·lular (**Figura 17**). Altres mediadors que estan en estudi són els radicals lliures d'oxigen. Tots aquests factors acabarien induint una apoptosi del parènquima cel·lular que actualment es considera que tindria un paper molt important en la perpetuació de la imflamació.

Aquesta resposta als hepatòcits en apoptosi en part reflecteix la interacció entre el DNA dels hepatòcits amb el receptor TLR9 que s'expressa en la superfície de les cèl·lules estrellades. En els últims anys s'ha evidenciat que les cèl·lules estrellades tenen un paper molt important en la fibrogènesi hepàtica. Les cèl·lules estrellades són unes cèl·lules quiescents que emmagatzemen vitamina A i que presenten característiques similars als miocits de múscul llis i que davant de certs estímuls poden diferenciar-se a miofibroblastes.



**Figura 17.** Mecanismes de fibrosi hepàtica. Activació de les cèl·lules estrellades<sup>72</sup>.

L'activació de les cèl·lules estrellades es produeix sobretot per mediació del receptor del PDGF. Les senyals inicials que inicien l'estímul inclouen senyals paracrines com radicals lliures d'oxigen procedents de les cèl·lules apoptòtiques<sup>73-89</sup>. Els canvis que es produeixen al seu medi extracel·lular són els que acabaran perpetuant la seva activació i conduiran a activar nombrosos feedbacks positius que contribuiran a perpetuar la fibrosi (**Figura 18**)



**Figura 18.** Mecanismes de progressió i perpetuació de la inflamació i activació de les cèl·lules estrellades<sup>72</sup>.

Els canvis dinàmics en els receptors de membrana (sobretot integrines), l'activació de metal·loproteases, la densitat de la matriu extracel·lular, el VEGF, la trombina i el seu receptor, el EGF, el TGF-alfa són, entre altres, alguns dels factors que perpeturaran la seva activació si bé les pròpies senyals autocrines mediades per PDGF seran les més potents. A més, les cèl·lules estrellades són capaces de migrar a llocs on hi ha agressió mitjançant quimiotaxi com el mateix PDGF i els monocyte chemoattractant protein-1. També es produeix un procés de contracció de les cèl·lules que contribueix a incrementar la resistència portal durant la fibrosi hepàtica<sup>90-93</sup>.

Es creu que és reversible en fases inicials, molt abans que es produeixi un aprimament dels septes, que es produeixin shunts intrahepàtics i distorsió lobular que conduirien a un augment de la pressió portal. Així doncs, actualment, les cèl·lules estrellades es consideren les moduladores centrals de la inflamació hepàtica i la immunitat.

S'ha postulat la presència de receptors pel VHC a la superfície de les cèl·lules estrellades tals com CD80, receptor d'LDL i C1q que podrien contribuir a la infecció

directa del VHC d'aquestes cèl·lules, si bé a hores d'ara no s'ha pogut demostrar.

En el cas de la coinfecció, s'ha vist que la fibrosi hepàtica avança més ràpidament que en els pacients monoinfectats. Aquest fet es podria explicar per la reducció de la taxa CD4/CD8 que habitualment es produeix com a conseqüència del VIH; es creu que els CD8 podrien contribuir a estimular la fibrosi sense l'estímul dels CD4 si bé actualment aquest mecanisme no ha pogut ser aclarit encara.

### 1.2.5.3 Mètodes diagnòstics de la fibrosi hepàtica

#### **\* Biòpsia hepàtica:**

Fins fa pocs anys, la biòpsia hepàtica ha estat el Gold Standard<sup>94</sup> per conèixer l'estat de fibrosi del fetge dels pacients amb infecció pel VHC. El coneixement de l'estat del fetge, juntament amb altres variables, ha estat de gran importància a l'hora de prendre decisions sobre iniciar o no el tractament pel VHC alhora que ha estat un gran predictor de la resposta al tractament i de la supervivència<sup>52,95-98</sup>.

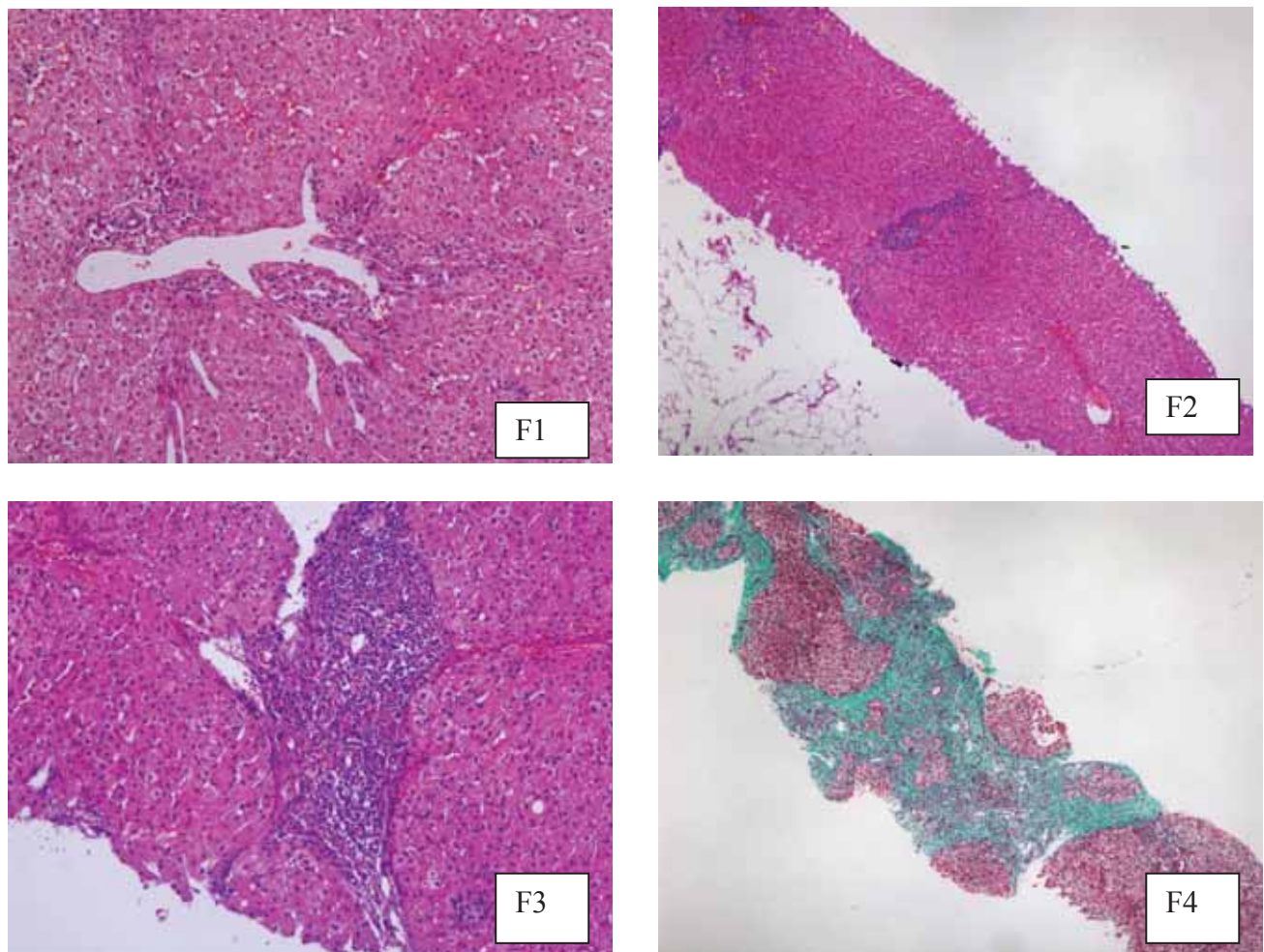
La biòpsia hepàtica és capaç de donar molta informació sobre l'estat del fetge dels pacients coinfectats. A nivell anatomopatològic existeixen diversos índexs que avaluen el grau de fibrosi. Knodell et al van descriure l'any 1981 un índex que puntuava el dany hepàtic en una escala de 0 a 22 basant-se en la presència de diferents graus de necrosi periportal, dany parenquimatós, inflamació portal i fibrosi<sup>99</sup>. Altres autors com Ishak et al. han avaluat la fibrosi hepàtica en una escala de 7 punts que avalua els estadiatges de fibrosi per una banda i l'activitat necroinflamatòria per una altra en una escala de 18 punts<sup>100</sup>.

Un altre mètode de classificació emprat és el descrit per Scheuer el 1991 en el qual s'avalua l'activitat necroinflamatòria en una escala d'activitat que va de 0 a 4 punts i els graus de fibrosi hepàtica dividits en 5 estadiatges (F0, F1, F2, F3 i F4)<sup>101</sup> (**Taula 6**) La **Figura 19** mostra imatges de microscopia òptica dels diferents estadiatges de fibrosi: F0, F1, F2, F3 i F4.

Grau	Activitat portal i periportal	Activitat lobular
0	No o mínima	No
1	Imflamació portal (Hepatitis crònica persistent)	Imflamació però no necrosi
2	Piecemeal necrosi moderada (Hepatitis crònica activa moderada)	Necrosi focal o cossos acidòfils
3	Piecemeal necrosi moderada (Hepatitis crònica activa moderada)	Dany cel·lular greu
4	Piecemeal necrosi greu (Hepatitis crònica activa greu)	El dany inclou pots de necrosi

*Un score de 0 per a una activitat portal de 2, 3 o 4 d'activitat lobular correspon a la categoria d'hepatitis crònica lobular*

**Taula 6:** Classificació en estadiatges de fibrosi segons Scheuer<sup>101</sup>



**Figura 19:** Diferents estadiatges de fibrosi (F1, F2, F3F4). Cortesia de I. Ojanguren

La biòpsia hepàtica, com tota tècnica instrumental, no deixa de comportar un cert risc pel pacient. Alguns autors suggereixen que els efectes secundaris es limiten a un total d'un 3% de pacients i que majoritàriament el que es produeix és sagnat en un 1%<sup>102</sup>. Cal destacar, però, que la pràctica de la biòpsia hepàtica presenta un important número de limitacions tals com la variabilitat interobservador, la impossibilitat d'avaluar la fibrosi hepàtica de forma evolutiva han propiciat l'aparició de nous mètodes per estimar el grau de fibrosi dels pacients<sup>103-104</sup>.

**\* Elastometria transitòria:**

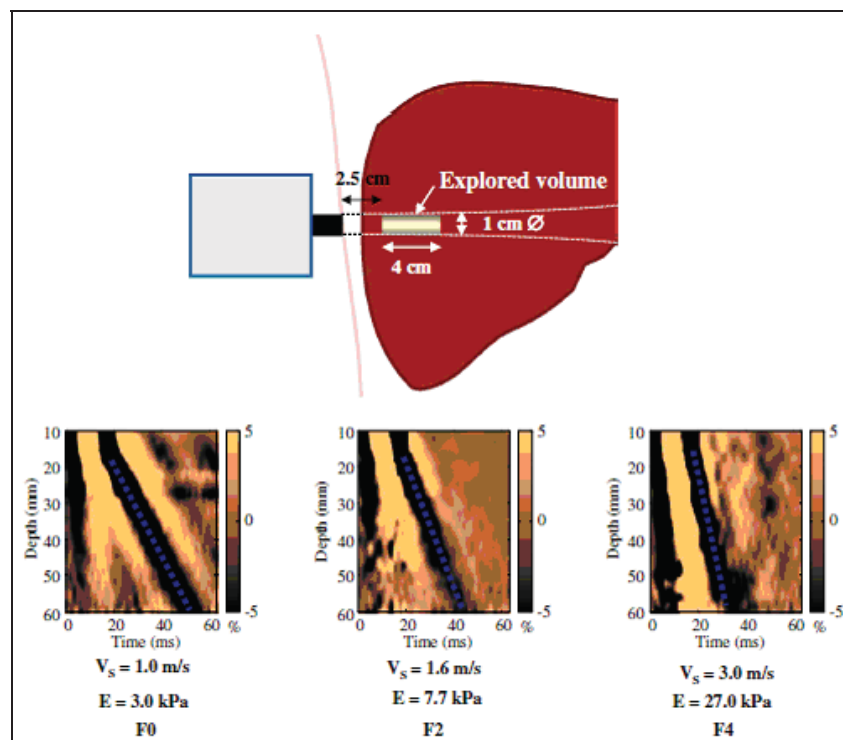
L'elastometria transitòria ha esdevingut en els últims anys una nova tècnica no invasiva per avaluar els graus de fibrosi hepàtica. Es basa en una sonda transductora d'ultrasons que produeix vibracions de baixa freqüència transmises a través del parènquima hepàtic i que generen una ona que es propaga a través dels teixits (**figura 20**). La velocitat de propagació d'aquesta ona presenta una relació directa amb el grau de fibrosi hepàtica. Així, com més fibrosi, més ràpid es propagarà l'ona d'ultrasons<sup>104</sup>.



**Figura 20.** Detall de l'aparell d'elastometria transitòria.

La tècnica és ràpida i en aproximadament uns 5 minuts es pot tenir una aproximació de l'estat de fibrosi del pacient. L'operari inicia la determinació prement un botó i l'aparell realitza diversos impulsos a través dels espais intercostals del pacient. El software incorporat determina si aquests impulsos són vàlids o no. Els

resultats s'expressen en kPa i corresponen a la mediana de 10 determinacions. La validesa de les determinacions depèn sobretot del rang interquartílic que expressa la variabilitat de les diferents determinacions realitzades i que es recomana que no excedeixi del 30%. Cal a més que hi hagi un 60% d'èxit en les diferents determinacions a fi que la determinació sigui valorable (**Figura 21**). La **taula 7** mostra les diferents característiques, sensibilitat, especificitat, valor predictiu postiu, negatiu i àrea sota la corba de diferents estudis realitzats amb elastografia transitòria.



**Figura 21.** Esquema de funcionament de l'elastometria transitòria<sup>104</sup>

Aquesta tècnica també té, però, certes limitacions com ara l'obesitat o en pacients que presentin ascites o disminució dels espais intercostals.

Cal destacar que valors de kPa entre 2,5 i 7 s'atribueixen a absència o lleu fibrosi, mentre que valors superiors a 12,5 s'associen a estadiats greus de cirrosi; entre aquests dos valors existeix una àrea d'incertesa que fa que la tècnica no sigui capaç d'inferir correctament el grau de fibrosi hepàtica. Els punts de tall varien en funció dels diferents autors (**Taula 7**)<sup>104-106</sup> però sembla que el punt de tall seria 7,1 kPa per estadiats superiors a F2, 9,5 per estadiats superiors a F3 i 12,5 per estadiats superiors a F4 (**Figura 22**).



Estadítge de fibrosi <sup>T</sup>	Fibrosi Significativa ≥F2		Fibrosi avançada ≥F3		Cirrosi F=4	
Autors	Ziol et al	Castera et al	Ziol et al	Castera et al	Ziol et al	Castera et al
Número de pacients	163/251	136/183	76/251	83/183	49/251	46/183
%	65	74	30	45	19	25
Punt de tall (Kpa)	8,8	7,1	9,6	9,5	14,6	12,5
Sensibilitat (%)	56	67	86	73	86	87
Especificitat (%)	91	89	85	91	96	91
Valor predictiu Negatiu (%)	56	48	93	81	97	95
Valor predictiu Positiu (%)	88	95	71	87	78	77
Àrea sota la corba	0,79	0,83	0,91	0,90	0,97	0,95

Taula 7. Sensibilitat, especificitat, VPP, VPN i AUROC en funció dels diferents estudis <sup>104</sup>

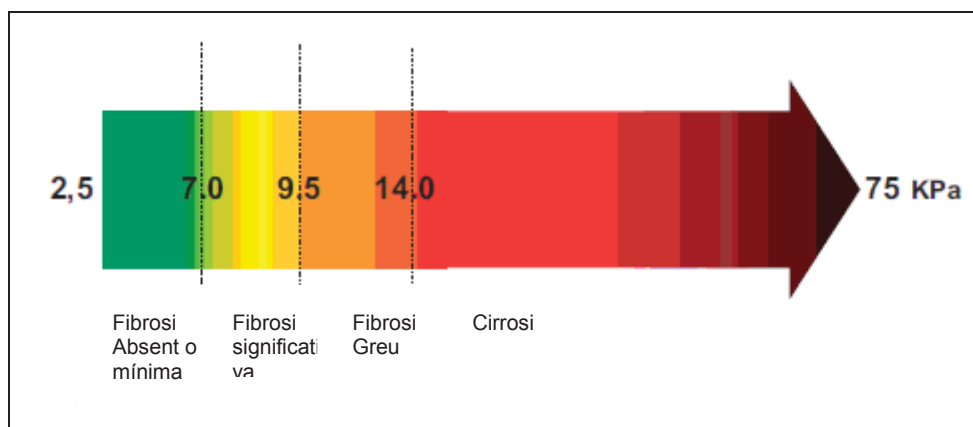


Figura 22: Interpretació dels valors de l'elastometria transitoria i la seva correlació amb el grau de fibrosi hepàtica <sup>104</sup>.

L'elastometria transitoria és una tècnica validada per la determinació del grau de fibrosi tant de causa vírica (VHB, VHC, etc) com d'altres etiologies com ara malalties col·lestàssiques i esteatohepatitis no alcohòliques, entre altres. Existeixen pocs estudis realitzats en pacients que presentin coinfecció pel VIH i el VHC. Amb tot sembla que les determinacions realitzades amb elastometria transitoria en pacients coinfectats són equiparables a les de pacients monoinfectats pel VHC. D'aquesta manera, Vergara et al <sup>106</sup> en un estudi realitzat en 169 pacients coinfectats pel VIH i el VHC als quals se'ls havia practicat prèviament una biòpsia hepàtica, van obtenir un valor predictiu positiu per cirrosi del 86% amb un punt de tall de 14,6 kPa i un valor predictiu negatiu del 94%.

### \* Mètodes bioquímics simples.

#### - APRI

El mètode APRI és basa en una ràtio basada en els valors de AST i la xifra de plaquetes. Un estudi comparatiu realitzat per Castéra et al en què es compara aquest mètode juntament amb altres de bioquímics i l'elastometria transitòria no sembla demostrar una clara correlació amb els diferents estadiatges de fibrosi<sup>106</sup>.

$$\text{APRI} = (\text{AST} \times 100) / \text{plaquetes} (10^9)$$

#### - FORNS:

Forns et al van descriure el 2002 un model basat en una combinació de l'edat, la GGT, el colesterol i el recompte plaquetari per identificar els pacients que sembla és capaç d'identificar els pacients que no tenen una fibrosi hepàtica franca<sup>107</sup>.

$$7,811 - 3,131 \times \ln(\text{recompte plaquetari}) + 0,781 \times \ln(\text{GGT}) + 3,467 \times \ln(\text{edat}) - 0,014 \times (\text{colesterol})$$

Els autors troben en el seu estudi dos valors que suggereixen l'absència (4,21) o la presència (6,9) de fibrosi significativa. Cal destacar, però, una franja de valors entre 4,21 i 6,9 que el model no pot discriminar.

#### - FIB4:

Sterling et al van idear un altre índex aquesta vegada basat en l'edat, els valors de l'AST, els valors de l'ALT i la xifra de plaquetes<sup>108</sup>.

$$[\text{Edat en anys} \times \text{AST (U/l)}] / [\text{Plaquetes } 10^9/\text{l} \times \text{ALT (U/l)}]$$

En aquest mètode indirecte, el valor de 0,765 diferencia entre els estadis 0-3 i 4-6 de fibrosi segons l'escala d'Ishak. Cal destacar, però, que aquest índex té importants limitacions ja que existeix una proporció significativa de pacients amb valors de transaminasses normals fet que dificultaria la seva interpretació.

### \* Mètodes basats en proteïnes extracel·lulars de la matriu (ELF i SHASTA).

Existeixen una sèrie de mètodes bioquímics basats en marcadors serològics com ara *l'European Liver Fibrosis* que combina els valors de l'inhibidor tissular de la metaloproteïnassa 1, els valors de l'àcid hialurònic i el propèptid aminoterminal del

procol-lagen, en combinació amb l'edat. Aquest mètode ha mostrat una bona correlació en la detecció de la fibrosi en una gran cohort de pacients<sup>109, 110</sup> i també sembla que pot ser capaç de predir l'evolució clínica d'alguns pacients que no han estat sotmesos a transplantament hepàtic<sup>110</sup>. (**Taula 8**).

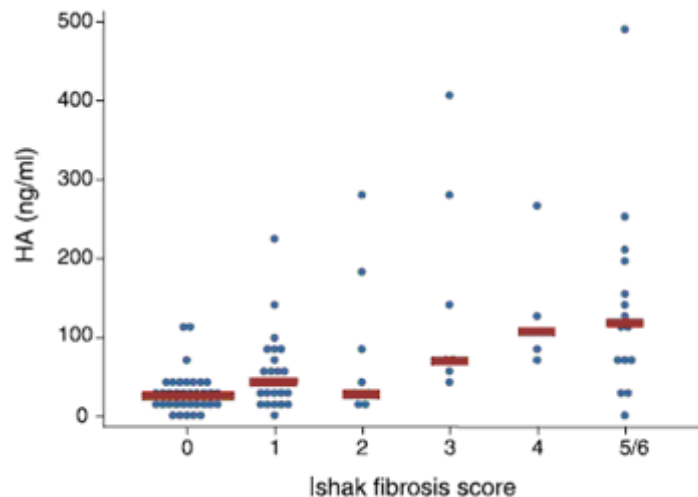
<b>NO TRANSPLANTATS</b>					
<b>(N=59)</b>					
	<b>Punt de tall per ≥F2</b>	<b>Se (%)</b>	<b>Es (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>
<b>ARFI</b>	1,43 m/s	88	73	81	83
<b>Elastografia</b>	8,25 kPa	85	81	81	84
<b>ELF</b>	9,3	79	77	81	74
	<b>Punt de tall per F4</b>	<b>Se (%)</b>	<b>Es (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>
<b>ARFI</b>	2,05 m/s	93	95	87	98
<b>Elastografia</b>	16,5 kPa	87	89	59	97
<b>ELF</b>	10,4	93	79	61	97
<b>TRANSPLANTATS</b>					
<b>(N=87)</b>					
	<b>Punt de tall per ≥F2</b>	<b>Se (%)</b>	<b>Es (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>
<b>ARFI</b>	1,39 m/s	89	80	77	91
<b>Elastografia</b>	8,4 kPa	82	80	76	86
<b>ELF</b>	9,4	86	56	59	85
	<b>Punt de tall per F4</b>	<b>Se (%)</b>	<b>Es (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>
<b>ARFI</b>	1,92 m/s	89	90	50	99
<b>Elastografia</b>	15,1 kPa	87	89	47	99
<b>ELF</b>	10,3	78	72	24	96

ARFI: Accoustic Radiation Force Impulse; ELF: European Liver Fibrosis; Se: sensibilitat; ES: Especificitat; VPP: valor predictiu positiu; VPN; Valor predictiu negatiu.

**Taula 8:** Sensibilitat, especificitat, VPP, VPN del les tècniques ARFI, ELF i Elastometria Transitòria<sup>110</sup>.

Una altra tècnica basada en proteïnes de la matriu extracel·lular és l'índex SHASTA, que correlaciona els valors de l'àcid hialurònic, els valors de l'albumina i l'AST amb els valors de fibrosi. Un estudi publicat el 2005 per Kelleher et al<sup>111</sup> i realitzat en una cohort de pacients coinfectats pel VHC i el VIH va evidenciar que els valors de l'àcid hialurònic són capaços d'estadificar la fibrosi moderada i greu amb correlació directa amb l'score d'Ishak per fibrosi tot i que en valors intermedis existeix una zona d'incertesa. Els mateixos autors observen una correlació menor entre els

valors de l'albumina i de l'AST. Així en pacients amb estadis avançats de fibrosi (superiors a F3) els valors de l'àcid hialurònic eren superiors a 86 ng/ml (IC 95% 5,11-138,7); per l'albumina l'associació observada era més dèbil (albumina < 3,5 g/dl, OR 4,84 IC 1,24-19) i també per l'AST amb valors superiors a 60 UI/l (OR 5,91, IC 95% 1,62-21,5), sense canvis ajustant aquests paràmetres per edat, gènere, consum d'alcohol o índex de massa corporal (**Figura 23**).



**Figura 23.** Correlació entre els valors d'àcid hialurònic i l'estadiatge de fibrosi<sup>111</sup>.

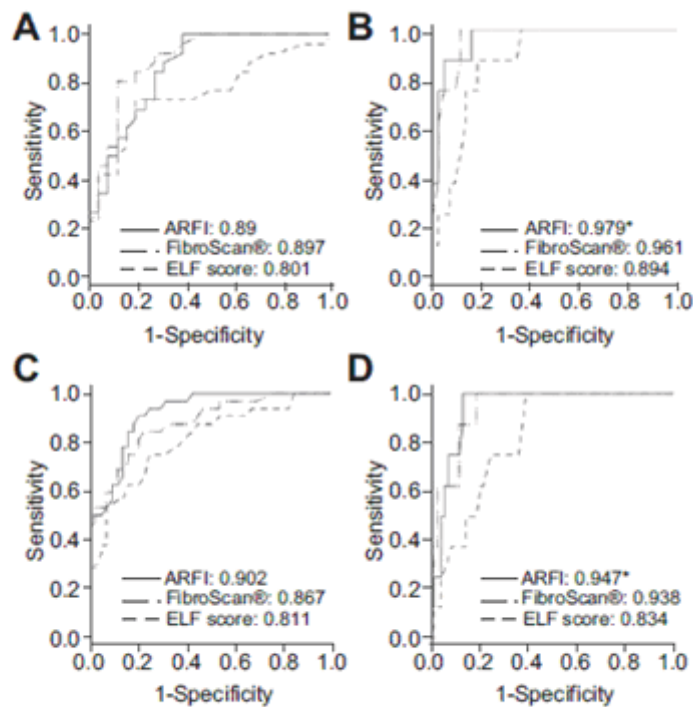
**\* Nous mètodes basats en ultrassons. ARFI.**

La tècnica ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) és una tècnica basada en tecnologia d'ultrassons que utilitza polsos acústics de curta durada i alta intensitat que exciten mecànicament els diferents teixits. Aquesta força de radiació genera uns desplaçaments que provoquen ones que es propaguen a través dels teixits. Es pot localitzar aquestes ones en una regió d'interès que correspon a un cil·indre de 0,5 cm de llarg i de 0,4 cm de gruix que es pot localitzar a uns 5,5 cm sota la pell.

Ambdues coses, el pols d'energia d'alta intensitat i l'ecografia convencional són generades a través de la mateixa sonda d'ultrassons i donen uns valors de velocitat expressada en metres per segon i convertida mitjançant algorismes informàtics en valors de pressió. Sembla que limitacions com l'ascites com passa amb l'elastografia transitòria, no ho serien per la tècnica ARFI<sup>112</sup>.

Molts estudis han analitzat la utilitat d'aquesta tècnica però han estat realitzats amb cohorts petites i han mostrat resultats heterogenis. Sembla, però, que el punt de tall entre fibrosi en estadis inicials (F0-F2) i fibrosi avançades (F3-F4) estaria en 1,43 m/s en pacients no transplantats ja que existeixen diferències entre pacients amb transplantament hepàtic o no.

Crespo et al<sup>110</sup> en el seu estudi en què combinaven tècniques com l'elastometria transitòria, l'European Liver Fibrosis i la tècnica ARFI van obtenir resultats de sensibilitat i especificitat força similars per les tres tècniques a estadiatges de fibrosi superiors a F2 (**Figura 24**).



**Fig. 2. AUROCs for the diagnosis of F  $\geq$ 2 and cirrhosis for ARFI, FibroScan® and ELF, in (A and B) non-transplant and (C and D) transplant patients. \* $p < 0.05$  vs. ELF.**

**Figura 24.** Sensibilitat i especificitat de les determinacions ARFI, Fibroscan i ELF en pacients no transplantats i transplantats<sup>110</sup>.

#### \* Altres tècniques d'imatge.

En els últims anys la pràctica de la ressonància hepàtica ha substituït l'ecografia per estudiar i caracteritzar la presència de lesions a nivell hepàtic tals

com l'hepatocarcinoma. Altres tècniques actualment en estudi són la ressonància magnètica amb elastografia que sembla que no tindria les limitacions de l'elastometria transitòria com ara l'obesitat o la presència d'ascites.

És una determinació que dura menys de 5 minuts i en la qual una sonda és col·locada a la base del pit i a la part superior de l'abdomen; aquesta sonda emet ones mecàniques a 60 Hz. Els canvis en els teixits són enregistrats per una seqüència de RMN que mitjançant algorismes donen uns valors en kPa. Els valors de tall suggerits per a Asrani et al<sup>113</sup> són 5,1 kPa per estadi 1, 5,4 kPa per estadi 2, 7 kPa per estadi 3 i 6 kPa per estadi 4 (els autors observen que no hi ha una correlació lineal en estadis 3 i 4).

### **1.2.6 Tractament del VHC.**

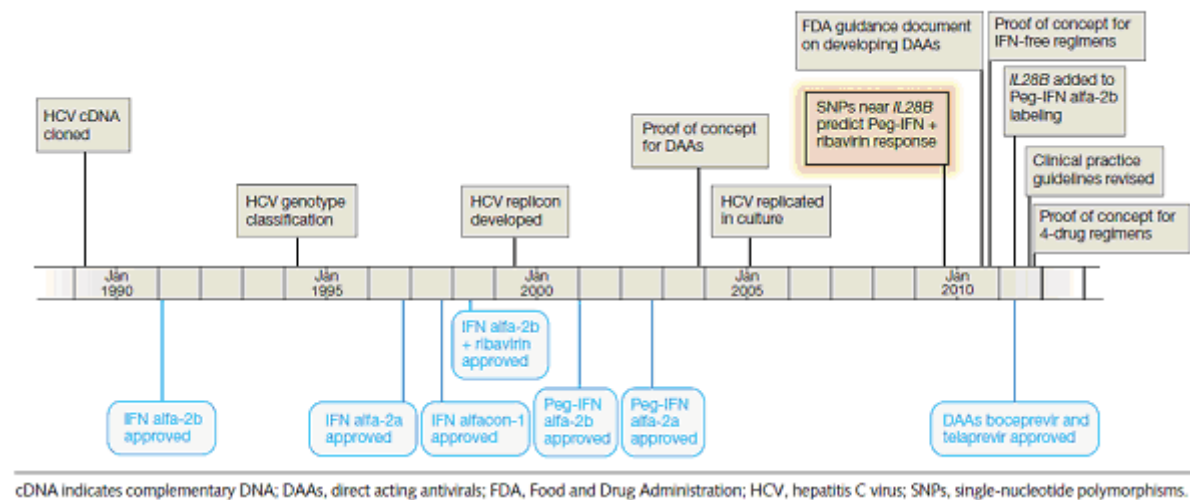
El tractament de la infecció pel VHC s'ha de considerar ja que aquest millora la supervivència dels pacients infectats, retarda la progressió a fibrosi, condiona la desaparició de les manifestacions extrahepàtiques i redueix el risc d'aparició d'hepatocarcinoma<sup>114</sup>.

Pel que fa al tractament del VHC, en els últims anys han aparegut diversos fàrmacs nous, similars a alguns emprats per tractar el VIH. És possible que, donada la gran similitud entre els dos virus i, donada la gran dedicació científica que ha comportat la investigació del tractament del VIH, s'hagin pogut aprofitar gran part dels coneixements d'aquest virus, dels mecanismes de contagi, d'entrada cel·lular, replicació i evolució per ser aplicats en el camp del VHC (**Figura 25**).

#### 1.2.6.1 Tractament doble amb Interferó Pegilat i Ribavirina:

Fins fa uns anys l'estàndar d'or del tractament de la infecció crònica per el VHC era la combinació del tractament amb interferó pegilat (P) i ribavirina (R). Existeixen dos tipus de P: l'alfa 2a i l'alfa 2b amb una eficàcia similar que s'administren setmanalment. La dosi de R es de 1000-1200 mg/dia depent del pes del pacient (<70 kg o ≥70 kg). La durada del tractamet amb PR depèn de diversos

aspectes relacionats fonamentalment amb les característiques dels pacients, l'estadiatge de fibrosi hepàtica i el genotip del VHC.



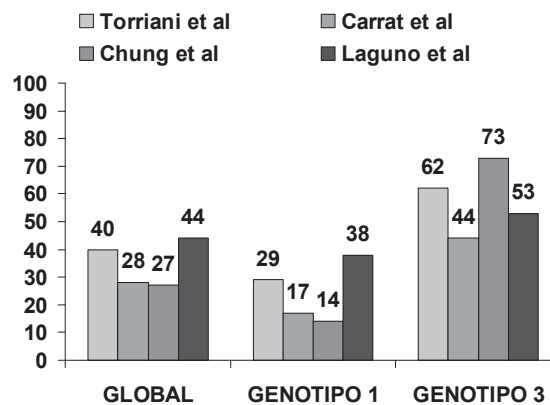
**Figura 25:** Evolució del tractament del VHC des del 1990 fins l'actualitat.<sup>115</sup>

Així els pacients amb infecció per el VIH i coinfectats pel VHC amb independència de l'estadiatge de fibrosi o el genotipus haurien de rebre tractament durant 48 setmanes mentre que els pacients amb infecció únicament pel VHC la durada del tractament dependrà de l'estadiatge de fibrosi i de l'evolució de RNA del VHC durant el tractament. D'aquesta manera, els pacients infectats amb el genotipus 1, clàssicament rebien tractament amb una combinació d'Interferó i Ribavirina durant un total de 48 setmanes, mentre que en la resta de pacients el tractament pot ser de 24, 48 o 72 setmanes. Aquells pacients amb Resposta Viral Ràpida (RVR) definida com un RNA del VHC <50 UI (ml a la setmana 4, la duració serà de 24 setmanes mentre que en aquells pacients que no han aconseguit una RVR i però aconsegueixen un RNA per sota del límit de detecció a la setmana 12 (cRVP Resposta Viral Primerenca Complerta) el tractament és de 48 setmanes.

Per la resta de pacients amb genotipus 1, aquells amb Resposta Viral Primerenca Parcial (pRVP, disminució de més de 2 log de RNA del VHC a la setmana 12, però amb RNA del VHC detectable) la durada del tractament ha de ser de 72 setmanes. Aquest esquema també és el seguit per el genotipus 4, mentre que pels genotipus 2-3 la durada del tractament és en general de 24 setmanes. Es defineix la curació de la infecció crònica pel VHC per la presència de RNA del VHC

indetectable a les 24 setmanes d'haver finalitzat el tractament (RVS: resposta viral sostinguda). Un aspecte a tenir en compte mentre es tracta la infecció per el VHC amb PR és l'existència de les "regles de parada" que permeten la retirada del tractament atès el seu elevat valor predictiu negatiu (>95%) per aconseguir la RVS.

La taxa de resposta al tractament doble amb PR en el pacient monoïnfectat és del 40-47% en els genotipus 1 i 4 i del 84% en el genotipus 2-3. Tal i com es comentarà en una altre apartat, en el pacient amb coinfecció VIH i VHC, les taxes de resposta disminueixen en tots els genotipus (**Figura 26**).



**Figura 26:** Resposta al tractament dels principals genotipus segons diversos estudis<sup>116-119</sup>

Al llarg dels anys s'ha pogut demostrar diversos factors associats a una bona resposta al tractament antiviral tals com la presència del genotipus 1, el genotipus de la IL28B (homozigot per CC) i baixa càrrega viral basal, entre altres<sup>55</sup>. Cal destacar també, que l'absència de fibrosi hepàtica en la biòpsia és un dels factors més importants que condicionen la resposta al tractament, tal i com desenvoluparem més endavant (**Taula 9**).

Característiques generals:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipus del VHC</li> <li>• Càrrega viral basal baixa</li> <li>• Raça blanca</li> </ul>



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipus de la IL-B28</li> <li>• Absència de fibrosi</li> <li>• Pes menor a 85 kg</li> <li>• Edat menor a 40 anys</li> <li>• Sexe femení</li> <li>• Quocient de l'ALT superior a 3 (divisió del valor d'ALT respecte al límit superior de la normalitat)</li> <li>• Resposta immune específica pel VHC</li> </ul>
<b>Abans del tractament:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absència de resistència a la insulina i esteatosi</li> <li>• Ús d'estatines</li> </ul>
<b>Durant el tractament:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta durant el tractament (RVR o EVR)</li> <li>• Adherència al tractament</li> </ul>
Dosi estàndard de Ribavirina

**Taula 9:** Predictors de resposta al tractament amb IFN i Ribavirina<sup>55</sup>

La manca de resposta al tractament amb PR pot seguir diferents patrons que estaran definits fonamentalment per la impossibilitat de disminuir la concentració de RNA del VHC inicial i per el moment del rebrot del RNA del VHC. Definir exactament quin és el patró de no-resposta al tractament amb PR té actualment una gran transcendència ja que depenent de quin sigui aquest es poden fer prediccions sobre la RVS en tractaments posteriors especialment si aquests inclouen Agents Antivirals Directes (AAD).

Tal com s'expressa en la figura 27, la resposta nul·la es defineix com la disminució de menys de 2 log en del RNA del VHC a la setmana 12 de tractament, la resposta parcial com la disminució del RNA del VHC més de 2 log a la setmana 12 però detectable, mentre que el "breakthrough" (recidiva durant el tractament) i la recidiva es defineixen per la reaparició del RNA del VHC durant el tractament i en les 24 setmanes posteriors a haver-lo finalitzat respectivament (**Figura 27**).

Amb tot, cal remarcar que el tractament amb PR, no està exempt d'efectes secundaris que, si bé alguns d'ells són lleus o tolerables, altres poden arribar a condicionar la disminució de dosis del P i/o R i fins i tot la seva retirada (**Taula 10**).

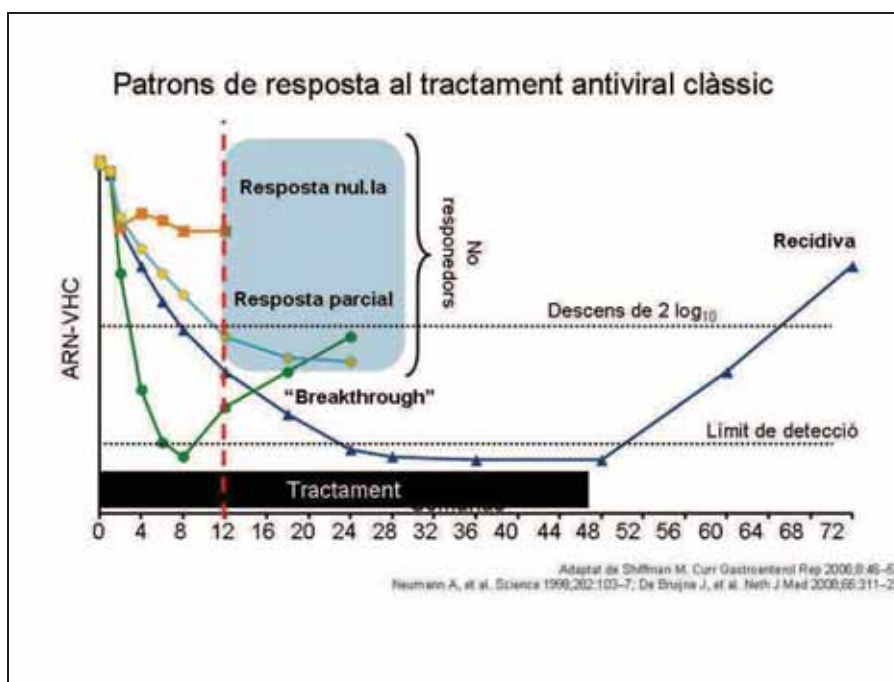


Figura 27: Patrons de resposta al tractament<sup>120-122</sup>

Freq d'efecte secundari	IFN	Ribavirina
> 30%	Síndrome gripal Cefalea Fatiga Febre Rigidesa Miàlgies Trombocitopènia Inducció d'autoanticossos	Hemòlisi Nàusees
1-30%	Anorèxia Eritema al lloc d'injecció Insomni Al·lopècia Desmotivació Incapacitat de concentració Irritabilitat Labil·litat emocional	Anèmia Congestió nasal Pruïja

<1%	Depressió	
	Diarrea	
	Inducció a malalties autoimmunes	
	Leucocitopènia	
	Polineuropatia	Gota
	Paranoia	
	Diabetis mellitus	
	Retinopatia	
	Neuritis òptica	
	Sordera	
	Crisi comicial	
	Disminució de la libido	
	Cardiotoxicitat	

**Taula 10:** Efectes secundaris relacionats amb el tractament amb Interferó i Ribavirina<sup>55</sup>.

#### 1.2.6.2 Esquemes terapèutics que inclouen agents amb activitat antiviral directa.

##### **\* Tractament triple amb boceprevir i telaprevir.**

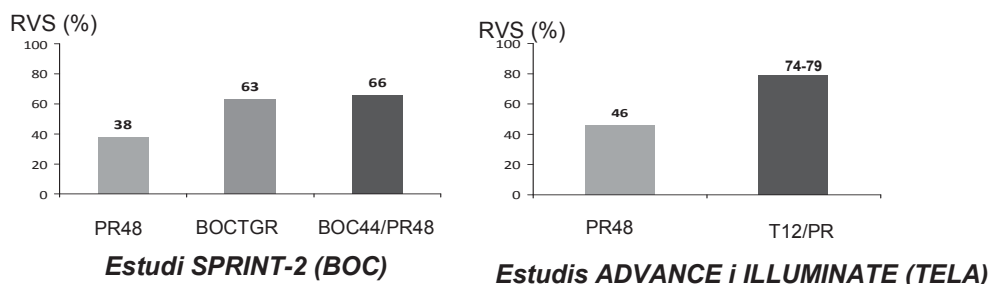
Boceprevir (BOC) i telaprevir (TELA) són dos agents inhibidors de la proteassa del VHC són en l'actualitat els dos únics AAD comercialitzats en el nostre país. Fins fa uns mesos el tractament triple amb P i R i BOC o TELA era considerat l'estàndard d'or del tractament de la infecció crònica per el genotipus 1 del VHC.

El tractament triple amb BOC o TELA ha suposat un increment important de les taxes de curació les quals se situen entre el 60-76% així com la possibilitat que determinades poblacions de pacients rebin menys temps de tractament en funció de quina sigui l'evolució del RNA del VHC durant el tractament. En la **Figura 28** es mostren els percentages de curació amb esquemes terapèutics que incluen BOC o TEL en els principals estudis de registre.

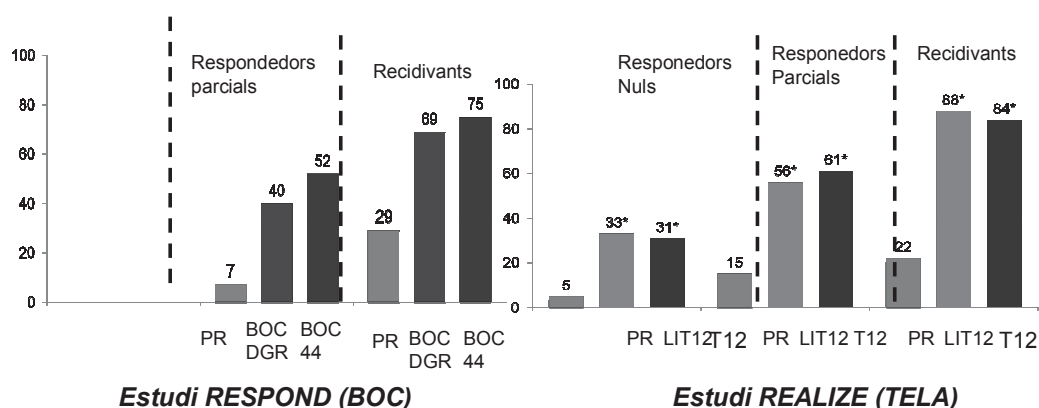
Malgrat tenir el mateix mecanisme d'acció i la mateixa indicació terapèutica ambdós fàrmacs tenen diferent posologia, espectre d'efectes adversos i esquema

teràpèutic. La dosi de BOC és de 800 mg/8hores mentre que la de TELA és de 750 mg/8hores tot i que recentment s'ha comunicat que l'eficàcia de la dosi de 1125 mg/12 hores.

#### PACIENTS SENSE TRACTAMENT PREVI



#### PACIENTS SENSE RESPOSTA A TRACTAMENT PREVI



**Figura 28:** Resultats d'eficàcia amb boceprevir i telapevir segons els estudis de registre

Els principals efectes adversos durant el tractament triple amb BOC o TELA, atribuïbles a aquests dos agents són l'exantema i prurit anorrectal, l'anèmia i la disgèssia. L'exantema és el principal efecte advers que condiciona la interrupció del fàrmac, concretament de TELA i tot que en els estudis inicials va ser descrit en un percentatge important de pacients, és relativament poc freqüent en la pràctica clínica.

El tractament triple amb TELA consisteix en l'administració de tractament triple amb PR i TELA durant las 12 primeres setmanes seguit de l'administració de PR durant 12 o 36 setmanes més en funció de l'evolució del RNA del VHC durant el tractament (*DTGR: durada del tractament en funció de la resposta*). Així en aquells

pacients, no cirròtics, sense experiència prèvia al tractament o recidivants que assolixen una RNA del VHC inferior al límit de detecció per una tècnica ultrasensible a les setmanes 4 i 12 el tractament haurà de ser de 24 setmanes; en la resta de casos, els pacients cirròtics i responedors parcials i nuls, la durada del tractament ha de ser de 48 setmanes. El tractament triple amb BOC consisteix amb l'administració d'una fase de *lead-in* amb PR durant 4 setmanes seguida del tractament triple amb PR i BOC fins a finalitzar el tractament. Com en el cas del TELA, aquells pacients que a la setmana 8 i 24 de l'esquema terapèutic amb BOC assolixen una concentració de RNA del VHC inferior al límit de detecció, són candidats a escurçar el tractament a les 28 setmanes des de l'inici, mentre que els altres pacients sense tractament previ i els cirròtics i el tractament ha de ser de 48 setmanes. Tal i com s'ha exposat en un altre apartat, malgrat el tractament triple amb BOC i TELA ha augmentat de forma important les taxes de RVS l'exposició innecessària a aquests agents no està exempta d'efectes adversos que poden ser greus. Per aquest motiu s'han establert unes regles de parada del tractament triple que obliguen a interrompre el tractament atesa la pràcticament nul·la probabilitat de curació.

Així, en el cas del BOC aquells pacients que presenten una quantificació de RNA del VHC superior o igual a 1000 UI/mL a la setmana 8, o superior o igual a 100 UI/mL a la setmana 12 o detectable a la setmana 24, han de interrompre el tractament. En el cas de TELA, les regles de parada són el presentar una quantificació de RNA del VHC superior a 1000 UI/mL a les setmanes 4 o 12 o detectable a la setmana 24. La figura 29 mostra les regles de parada així com les principals estratègies de tractament triple per aquests dos fàrmacs.

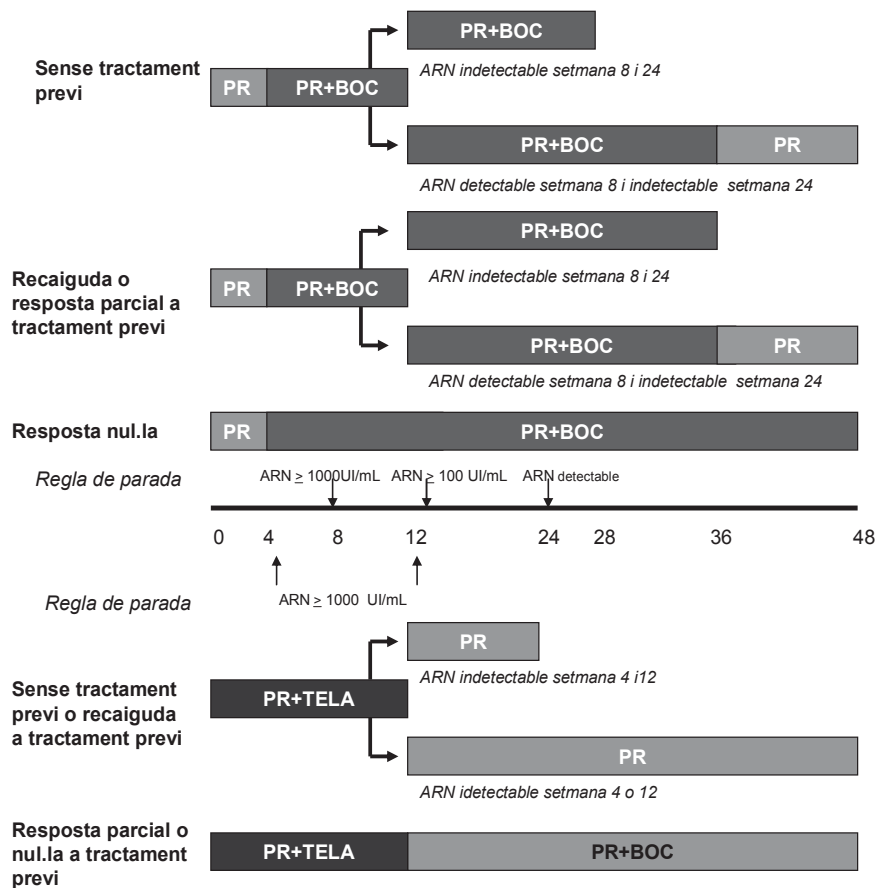
#### **\* Altres Agents amb Activitat Antiviral Directe.**

Actualment hi ha nombrosos AAD en etapes avançades de desenvolupament clínic. En la **Taula 11** es descriuen els principals DAA i les principals diferències entre ells. D'aquests AAD, els pròxims a comercialitzar-se en el nostre país són el sofosbuvir, el daclatasvir i simeprevir. Les estratègies de tractament que inclouen aquests fàrmacs són diverses però es poden dividir de forma simple en

combinacions que inclouen interferó i combinacions que no inclouen interferó.

Les combinacions que no inclouen interferó són en les que aporten en general més benefici quant a l'eficàcia i a la durada de tractament. La majoria d'aquestes combinacions arriben a taxes de curació de més del 80% amb períodes de tractament més curts i amb molts menys efectes secundaris.

Un dels principals inconvenients d'aquestes combinacions és el seu alt cost que obliga a establir estratègies de selecció de candidats en funció principalment de l'estadiatge de fibrosi hepàtica.



**Figura 29.** Esquemes de tractament triple amb boceprevir i telaprevir i regles de parada <sup>55</sup>

Classe de DAA	Potència	Barrera Genètica	Toxicitat / interaccions	Activitat genotípica	Agents
<b>Inhibidors de les Proteases (NS3/4)</b>	Alta	Baixa	Variable Múltiples interaccions	1 a/b I altres genotips	Teleprevir Boceprevir Simeprevir Faldaprevir Asunaprevir ABT-450/r MK-5172
<b>Inhibidors de la Polimerasa (NS5B)</b>					
<b>Nucleòs(t)ids</b>	Moderada Alta	Alta	Toxicitat Mitocondrial Interaccions amb altres N (t)s	Pangenotípics	Sofosbuvir
<b>No-Nucleòsids</b>	Baixa Moderada	Molt baixa	Variable	1 a/b	ABT-333 BMS-791325
<b>Inhibidors de la regió NS5A</b>	Moderada Alta	Baixa	Variable	Variable	Daclatasvir Ledipasvir ABT-267 MK-8742
<b>Inhibidors de la Ciclofilina</b>	Moderada	Alta	Baixa	Pangenotípics	Alisporivir

*Taula 11: Principals agents antivirals amb activitat directe contra el VHC i diferències entre ells <sup>126</sup>.*

### 1.3. LA COINFECCIÓ VIH-VHC

#### 1.3.1 Similituds entre el VIH, VHB i el VHC

El VIH i el VHC tenen molts punts en comú tant a nivell d'estructura, cicle biològic i mecanismes de transmissió. D'aquesta manera, tant el VIH com el VHC són els dos virus RNA amb mida de genoma similar, requereixen de l'acció d'una retrotranscriptassa inversa per transcriure el RNA cap a DNA i poder sintetitzar les

proteïnes reguladores i estructurals dels nous virions dins la cèl·lula hoste, tenen una velocitat de replicació similar. La diana cel·lular és en el cas del VIH els limfòcits T CD4 i en el cas del VHC els hepatòcits tot i que es postula que també pot afectar els limfòcits B.

Si més no tenen també una sèrie de característiques que explicarien les diferències entre la seva resposta al tractament i el significat clínic de les resistències als agents antirretrovirals i als AAD. Entre aquestes característiques diferencials entre els dos virus es troben fonamentalment en que el VIH requereix la integració del seu RNA en el genoma del limfòcit mentre que el VHC no i que, en el cas d'aquest últim, el número de passes que han de ser afectats pels fàrmacs per inhibir la seva replicació és inferior que en el VIH. Pel que fa al VHB, aquest és un virus DNA, menys complex que els anteriors. Si bé també afecta els hepatòcits com el VHB, el seu cicle biològic és menys complex que el del VHC i poseeix un genoma de menor longitud. El VHB és majoritàriament transmès a través de la via sexual. La **Taula 12** mostra les principals característiques dels tres virus.

	HIV	HBV	HCV
Structure	ssRNA	Partially dsDNA	ssRNA
Genome length	9.8 kb	3.2 kb	9.4 kb
Replication sequence	ssRNA → dsDNA → Integration → ssRNA	Partial dsDNA → minus-strand dsDNA → pregenomic RNA → minus-strand RNA → positive-strand DNA → partial dsDNA	ssRNA → dsRNA → ssRNA
Entry molecule	HIV gp120 + CD4, HIV gp 41 + CXCR4 or CCR5	Unknown	HCV envelope glycoproteins + (Claudin-1, occludin-1, CD81, SRB1)
Viral proteins involved in replication	Protease, reverse transcriptase, integrase, virion infectivity factor (vif), vpr, vpu, tat, hef, rev, vpx	En1, En1, post-transcription regulatory element (PRE)	NS5B + NS proteins in the replication complex
Steps inhibited by current drugs	24	3	Approx. 6
Integration into host DNA	Yes	No, episomal form	No
Location of mature virion assembly	Cell membrane	Cytoplasm	Cytoplasm
Principal host cell	CD4 + T-cell	Hepatocyte	Hepatocyte
Half-life, infected cell	17h	Weeks-months	Weeks-months
Half-life, free virus	45 min	3-24h	3h
Virions produced per day	10 <sup>8</sup>	10 <sup>12</sup> -10 <sup>13</sup>	10 <sup>11</sup> -10 <sup>12</sup>
dsDNA, double-stranded DNA; dsRNA, double-stranded RNA; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; NS, non-structural protein; ssRNA, single-stranded RNA.			

**Taula 12:** Característiques diferencials del VIH, VHB i VHC<sup>127</sup>



### **1.3.2 Transmissió del VIH i el VHC en la coinfecció**

Els dos virus, tant el VIH com el VHC, es transmeten de forma molt eficient per via percutània a través de sang contaminada i també de forma vertical<sup>128</sup>. Cal tenir present que el VHC és 10 vegades més infectiu que el VIH per via parenteral<sup>129</sup>. Com que els dos virus tenen rutes de transmissió similars, la coinfecció és comuna entre els pacients infectats pel VIH donades les similituds. Alguns estudis de prevalença han mostrat uns percentatges de coinfecció al voltant del 16% al 30% als Estats Units tot i que en la població general la monoinfecció pel VHC ronda l'1,6%<sup>130-132</sup>. Estudis realitzats a països com França, Alemanya, Suïssa i Grècia han evidenciat percentatges similars.

### **1.3.3 Epidemiologia de la coinfecció:**

#### 1.3.3.1 Prevalença a nivell mundial

La prevalença de la coinfecció pel VIH i el VHC en el món és força diferent depenent de les àrees geogràfiques tot i que aquestes diferències poden també ser atribuïdes a la rigorositat dels estudis realitzats amb aquesta finalitat i també al grau d'implementació i complexitat dels diferents sistemes sanitaris.

Hun Kim et al van publicar el 2006 un estudi de prevalença realitzat a la ciutat de Nova York (USA) en què la prevalença rondava el 25%<sup>133</sup>. Van observar que els factors de risc per la coinfecció eren l'homosexualitat, l'ús de drogues per via parenteral (tant en individus homosexuals com heterossexuals). Al Canadà s'ha estimat també una prevalença similar, al voltant del 20%<sup>134</sup>. Percentatges similars de coinfecció s'han enregistrat a França. D'aquesta manera l'estudi realitzat per C. Larsen i G. Plaloux el 2004 i publicat el 2008, va mostrar una prevalença del 24,3% si bé aquest percentatge assolía la xifra de 92,8% entre els usuaris de drogues per via parenteral<sup>135</sup>. La cohort suïssa, però, va objectivar prevalences lleugerament més altes al voltant del 37,2% entre els quals el 87,7% tenia història prèvia d'ús de drogues per via parenteral<sup>136</sup>.

Estudis de prevalença realitzats a la Índia han mostrat una prevalença diferent depenent dels diferents grups de risc<sup>137</sup>. Així, la prevalença de la coinfecció en usuaris de drogues per via parenteral ronda el 7%, mentre que per via sexual és al voltant d'un 3%. Estudis transversals realitzats a Brasil han mostrat una prevalença del 4,1%, sobretot associada a transfusió sanguínia<sup>138</sup>. Altres estudis realitzats a Mèxic, concretament a les ciutats de Tijuana i Ciudad Juárez (ciutats frontereres amb els Estats Units i amb elevada proporció de drogoaddicció per via parenteral) han mostrat un percentatge de positivitat per anticossos pel VHC del 95,5 i 93,7% respectivament, entre el grup de pacients usuaris de drogues per via parenteral amb un 2,8% d'individus amb positivitat pel VIH; sorprèn, però, que no s'hagi enregistrat el percentatge de pacients coinfectats possiblement per l'alta prevalença de VHC<sup>139</sup>.

#### 1.3.3.2 Prevalença a l'Estat Espanyol:

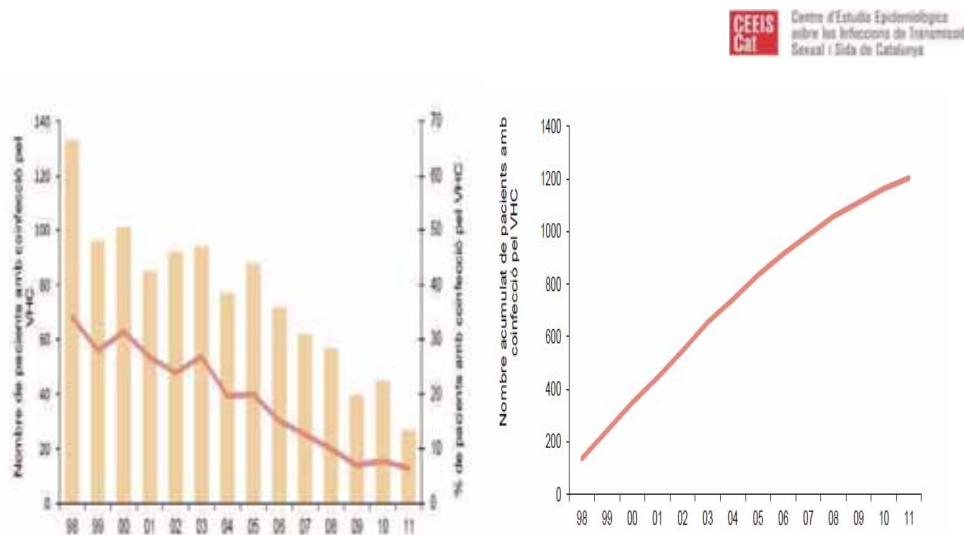
Estudis realitzats a l'Estat Espanyol han evidenciat una prevalença al 2006 al voltant del 19,8%. Aquest mateix estudi ha observat una caiguda brusca de la prevalença del VHC respecte l'any 1997 quan aquesta era al voltant del 74%<sup>46</sup>. S'ha observat també una relació directa amb l'ús de drogues per via parenteral sobretot deguda a la gran difusió d'aquestes substàncies a l'Estat Espanyol en la dècada dels anys 80. Els autors atribueixen el descens en la prevalença de la coinfecció principalment a la reducció en la població de l'ús de drogues per via parenteral; aquest fet, juntament amb la implementació de programes sanitaris, d'informació i de mesures higièniques podrien explicar el descens observat al llarg dels 10 anys d'estudi.

#### 1.3.3.3 Prevalença a Catalunya:

Un estudi publicat pel grup de treball del CEEISCAT a finals del 2006 va trobar una prevalença del 80% d'infectats pel VHC en la població de pacients usuaris de drogues per via parenteral, sobretot en edats superiors als 31 anys. Pel que fa a la coinfecció, aquesta es va registrar en el 50% dels pacients a finals del 2006. Aquest fet, segons els autors, es podria relacionar amb la llarga història de consum de substàncies per aquesta via. Cal destacar també, que el mateix estudi ha mostrat una clara associació amb activitats sexuals pel que fa factors condicionants per la infecció pel VIH<sup>47</sup>.

### 1.3.4 Canvis recents en l'epidemiologia de la coinfecció i les seves implicacions

L'ús de drogues i substàncies d'administració parenteral ha contribuït històricament a la ràpida extensió dels dos virus, sobretot en la dècada dels 80. Actualment la prevalença de nous casos de VIH adquirit per via parenteral ha disminuït durant l'última dècada. Alguns estudis realitzats a l'Estat Espanyol han mostrat un descens des del 67,3% (el 1997) fins al 14,5% l'any 2006 quant al número de nous casos de VIH; això ha comportat un descens paral·lel de la prevalença de la coinfecció pel VHC que també ha experimentat un descens des del 73,8% fins al 29,8% el 2006 respecte del 1997.



Coinfecció pel VHC en els nous diagnòstics pel VIH Persones amb coinfecció VIH/VHC a Catalunya

**Figura 30:** Evolució de la coinfecció del VIH/VHC a Catalunya<sup>19</sup>

Aquest fet s'ha atribuït a canvis en les rutes de transmissió del VIH probablement per descens en l'ús de drogues per via parenteral. La prevalença de la infecció pel VHC ha disminuït també alhora que ha disminuït l'ús de drogues per via parenteral. El canvi en la forma de transmissió del VIH que abans es produïa majoritàriament per via parenteral i que ara presenta un predomini per via sexual podria explicar aquest descens en la coinfecció pel VHC (**Figura 30**). Ja des de l'any 2000 s'han enregistrat brots de nous casos de VHC en pacients amb infecció prèvia pel VIH principalment en el col·lectiu homosexual<sup>46</sup> Aquests mateixos estudis

suggereixen per fil·logenètica que aquesta extensió del VHC ja s'hauria iniciat al voltant del 1996, possiblement coincidint amb la implementació del HAART que hauria augmentat la supervivència pel VIH i hauria afavorit un augment de les pràctiques sexuals de risc. Aquest fet té implicacions no només des del punt de vista epidemiològic si no també des del punt de vista clínic.

A més, cal destacar també un augment molt important en la supervivència dels malalts coinfectats principalment deguda a l'àmplia difusió del tractament antiretroviral de gran activitat contra el VIH (HAART), fet que ha disminuït el nombre de complicacions clíniques i mortalitat relacionades amb el virus de la SIDA. Això ha donat lloc a un gran nombre de pacients coinfectats pels dos virus però amb un VIH controlat i amb una infecció crònica pel VHC de llarga durada<sup>140-141</sup>.

La infecció crònica pel VHC, el seu tractament i el tractament de les seves descompensacions, està associada a elevats costos econòmics<sup>142-144</sup>. Ja és coneguda des de fa temps que la progressió del dany hepàtic induït pel VHC és més ràpida, s'acceleren les descompensacions relacionades amb la cirrosi i la mortalitat deguda a la malaltia hepàtica terminal i la presència d'hepatocarcinoma és també més elevada<sup>145</sup>.

### **1.3.5 Impacte del VHC sobre la història natural de la Infecció pel VIH**

En els últims anys s'han publicat molts estudis referents a pacients amb coinfecció pel VHC i el VIH i la seva evolució clínica, immunològica i virològica. Es postula que l'activació immune persistent que produeix la infecció crònica pel VHC podria facilitar la transcripció del VIH en els limfòcits T<sup>129</sup>. Amb tot s'ha demostrat que en la coinfecció pels dos virus, el VHC no modifica la mortalitat, la resposta al HAART ni tampoc augmenta la proporció d'esdeveniments relacionats amb la SIDA ni tampoc té implicacions en la recuperació immunològica ni en la xifra de CD4<sup>130,131,148, 149</sup>.

Alguns estudis han demostrat que el grau de fibrosi és un factor associat a

una major hepatotoxicitat per antirretrovirals, principalment a no anàlegs dels nucleòssids<sup>150-152</sup>. També és important destacar que la majoria d'estudis sobre hepatotoxicitat als primers agents antirretrovirals disponibles, publicats fa uns anys assenyalaven la infecció crònica per virus hepatotrops com els principals factors de risc de toxicitat greu a aquests fàrmacs. En l'actualitat amb la millora de la seguretat dels agents antirretrovirals la coinfecció pel VHC no limita el tractament antiretroviral del pacient coinfectat atesa la seva baixa taxa d'hepatotoxicitat. És important destacar, si més no, que pràcticament no existeixen estudis farmacocinètics en pacients amb hepatopatia greu amb estadiatges avançats de disfunció hepàtica per la qual cosa sempre es recomana l'administració d'aquests fàrmacs en pacients en Child C de funcionalisme hepàtic<sup>153-158</sup>.

### **1.3.6 Impacte del VIH sobre el VHC**

En contrapartida, però, la infecció pel VIH sí que té un paper destacat en l'evolució del VHC. D'entrada, la coinfecció s'ha associat a una disminució de la taxa d'aclariment del VHC després de la infecció aguda<sup>129,159</sup> amb concentracions de RNA més elevades en coinfectats.

La infecció pel VIH afecta el sistema immunitari quant al control de la replicació del VHC. Estudis realitzats per Danta et al<sup>160</sup> han observat que el 95% de pacients coinfectats desenvolupen una infecció crònica pel VHC. En aquests pacients la càrrega viral del VHC durant la fase aguda va ser més elevada que l'observada en altres estudis realitzats en pacients monoïnfectats només pel VHC. Aquests autors han observat també que els CD4 tenen un cert paper en la resposta immune directa contra alguns antigens del VHC com ara el NS3-5. Tot això suggereix que la coinfecció pel VIH té un impacte important en la resposta immune inicial en front del VHC.

També s'ha demostrat que la co-infecció pel VIH en els pacients infectats pel VHC afavoreix la transmissió d'aquest virus per vies de transmissió no habituals en la població infectada únicament pel VHC. En aquest aspecte és

important destacar la metaanàlisi que confirma la major probabilitat de transmissió vertical del VHC en les dones coinfectades pel VIH<sup>161</sup> així com l'evidència de la transmissió del VHC per via sexual en alguns homes que tenen sexe amb homes.

Els principals estudis que una pitjor evolució de l'hepatopatia en els pacients coinfectats VIH/VHC en comparació amb els pacients infectats únicament pel VHC estan realitzats en la època pre-HAART. Concretament Di Martino et al<sup>158</sup> i Benhamou et al<sup>162</sup> van demostrar una acceleració de la progressió de la fibrosi hepàtica i de l'evolució a cirrosi en la població de pacients coinfectats VIH/VHC comparat amb els pacients infectats només pel VHC.

Altres estudis han demostrat que els pacients amb coinfecció VIH/VHC tenen un major prevalença de fibrosi hepàtica avançada que la població de pacients infectats únicament per VHC de la mateixa edat i sexe<sup>163</sup>, un major risc d'hepatocarcinoma i que, la supervivència després de la primera descompensació relacionada amb la cirrosi és menor.<sup>164-168</sup>

Pel que fa al tractament antiviral, s'ha vist com disminueix la probabilitat de resposta (resposta viral sostinguda) amb interferó i ribavirina no relacionada amb l'adherència al tractament<sup>169-170</sup> alhora que es redueix la supervivència d'aquests pacients<sup>130, 131,145, 171, 172</sup>.

En el cas del transplantament hepàtic la supervivència s'ha vist també disminuïda. La mortalitat en pacients coinfectats es produeix, principalment, per causes no relacionades amb el VIH<sup>146</sup> i sí relacionades amb la malaltia hepàtica terminal.

### **1.3.7 Història natural de la coinfecció.**

En la època pre-HAART la principal causa de mort dels pacients coinfectats VIH/VHC eren les infeccions i tumors associats a la immunosupressió provocada per la infecció pel VIH. Aquest aspecte ha estat altament avaluat en diferents estudis

que han permès també establir les diferències entre les causes de mort dels pacients coinfectats VIH/VHC en les èpoques pre-HAART i HAART.

Un exemple d'aquest estudi es el publicat per Klein i col.laboradors a l'any 2003, que mostra un baix impacte del VHC en els pacients coinfectats ja que l'evolució del VIH era molt ràpida i els pacients presentaven un elevat número de complicacions i infeccions oportunistes relacionades amb el virus de la SIDA que constituïen la principal causa de morbiditat en els pacients coinfectats, no donant temps a presentar les complicacions associades a la infecció pel VHC<sup>146</sup>. En un altre estudi realitzat en la la cohort suïssa la coinfecció es va associar amb una evolució més ràpida a SIDA i una recuperació més lenta de la xifra de CD4<sup>147</sup>.

L'impacte de la coinfecció pel VHC en la mortalitat en el pacient infectat per el VIH ha motivat la publicació d'un metaanàlisi que revisa els resultats de 10 estudis realitzats a l'època pre-HAART i 27 realitzats a l'època HAART. Les conclusions d'aquesta metaanàlisi es poden resumir que la coinfecció pel VHC no incrementa la mortalitat en la època pre-HAART mentre que en l'època HAART la coinfecció pel VHC augmenta la mortalitat tant de causa hepàtica però no l'associada propiament a la infecció pel VIH.

D'aquesta manera, la metaanàlisi que van publicar Chen TY et al<sup>173</sup> va trobar un risc de mortalitat global en els pacients coinfectats pel VHC i el VIH de 0,68 (IC 95% 0,53-0,87) en l'Era Pre-TARGA mentre que en l'Era TARGA aquest risc era de 1,12 (IC95% 0,82-1,51) en esdeveniments relacionats amb la SIDA mentre que era de 1,35 (IC 95% 1,11-1,63) per mortalitat global en els pacients monoinfectats.

Un dels primers estudis que van demostrar l'impacte del HAART eficaç sobre la mortalitat global i de causa hepàtica del pacient coinfectat VIH/VHC és el publicat per Qurishi y col.laboradors que estudiava una població de 285 pacients seguits retrospectivament entre 1990-2002. Aquest estudi va demostrar que el tractament antiretroviral, juntament amb l'edat, i la concentració de CD4 eren factors independents de supervivència d'aquests pacients. Concretament la mortalitat de causa hepàtica en aquesta cohort va ser de 0,45, 0,69 i 1,79 per 100-persones any

en pacients en TARGA i sense tractament antiretroviral respectivament<sup>153</sup>

Posteriorment a aquest estudi s'han publicat altres com l'estudi DAD (*Data collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*) que avalua la mortalitat de causa hepàtica en una cohort multicèntrica de pacients infectats pel VIH seguits 76.893 persones-any va demostrar que un 14.5% de pacients van morir de malaltia hepàtica terminal dels quals el 16,5, 66,1 i 7,1 % tenien coinfecció pel VHB, VHC i ambdós respectivament. En aquest estudi es va demostrar també que la immunosupresió era un factor molt fort de supervivència dels pacients en tractament antiretroviral<sup>174</sup>.

Estudis ja més recents com el de Pineda i col.laboradors han demostrat que la malaltia hepàtica terminal va ser la principal causa de mort en el 43% dels pacients amb coinfecció VIH/VHC de la cohort andalusa, seguit per les causes no relacionades amb la infecció pel VIH en el 35% dels casos. En aquest estudi els principals factors associats a mort va ser l'edat, la coinfecció pel virus Delta, la presència de cirrosi a l'inici del seguiment, la baixa reconstitució immunològica amb el tractament antirretroviral així com l'absència de tractament amb Interferó<sup>175</sup>.

### **1.3.8 Importància de l'estadiatge de fibrosi hepàtica en la coinfecció VIH/VHC.**

La fibrosi hepàtica ha esdevingut el principal factor pronòstic de supervivència en els pacients infectats pel VHC<sup>55, 176</sup>. Aquest fet és un dels principals motius pels quals l'estadiatge de fibrosi és un dels principals factors que influeix a l'hora de seleccionar els candidats a rebre tractament pel VHC.

Cal remarcar que tot i la influència de l'estadiatge de fibrosi en la supervivència dels pacients amb infecció crònica pel VHC, aquest aspecte ha estat molt poc avaluat en la població de pacients amb coinfecció VIH/VHC. Alguns estudis com el de Macias i col.laboradors han demostrat que tant l'estadiatge histològic de fibrosi com l'estadiatge de fibrosi mesurat per elastometria transitòria prediuen la descompensació hepàtica en un període de seguiment mitjà de 5 anys<sup>177</sup>. Tanmateix l'estudi de Fernández-Montero i col.laboradors també ha demostrat que



l'elastometria transitòria és el principal predictor de supervivència dels pacients coinfectats<sup>178</sup>.

En l'època del TARGA els factors que influeixen en el grau de fibrosi són en general l'estat d'immunosupressió, el consum d'alcohol, el temps de tractament antiretroviral, la supressió del VIH, l'edat i el temps d'evolució de la infecció pel VHC<sup>153, 179</sup>. En concret, l'estudi de Bräu i col.laboradors<sup>180</sup> va demostrar l'impacte de la supressió de la replicació viral en la gravetat de la fibrosi hepàtica en aquells pacients amb nivells de CD4 inferiors a 500 cèl.lules/mm<sup>3</sup>.

Altres factors amb probablement menys impacte sobre la gravetat o progressió de la fibrosi hepàtica i en l'aparició de l'hepatocarcinoma són la resistència a la insulina, les coinfeccions víriques (concretament el VHA i VHB), l'esteatosi i la reconstitució immune<sup>181</sup>.

La progressió de la fibrosi hepàtica en el pacient coinfectat ha estat avaluada mitjançant estudi realitzats amb biòpsies periades. Concretament Macias i col.laboradors van demostrar que més d'un 50% de pacients progressa a un o més estadiatges de fibrosi en un període de 3 anys i que els factors associats a la progressió de la fibrosi hepàtica són, entre altres, la càrrega viral del VIH, l'activitat necroinflamatòria, el temps entre les dues biòpsies i la manca de resposta al tractament del VHC<sup>156, 168</sup>.

Un altre estudi com el de Sulkowski i col.laboradors no va poder demostrar si més no una progressió tan ràpida en pacients coinfectats que havien fracassat al tractament del VHC<sup>182</sup>.

Diversos estudis publicats en els últims anys han mostrat una mortalitat de 1,4 a 2,5 per cada 100 persones-any en els pacients coinfectats pels dos virus<sup>183-185</sup>. En aquests estudis la malaltia hepàtica terminal ha esdevingut la principal causa de mort<sup>145, 186-187</sup>. Weber et al, però, va observar en un estudi observacional que incloïa 23441 pacients coinfectats i seguits durant una mitjana de 3,5 anys que la malaltia hepàtica terminal era la segona causa de mort després dels esdeveniments

definitoris de SIDA<sup>141</sup>.

Les descompensacions relacionades amb la cirrosi hepàtica són la principal causa de morbimortalitat en els pacients coinfectats<sup>145, 175</sup> alhora que s'ha vist que la fibrosi d'aquests individus evoluciona molt més ràpidament que en un pacient monoinfectat només pel VHC<sup>165</sup>. Aquest fet dóna una idea de la importància de la progressió de la malaltia hepàtica en aquest tipus de pacients i de la importància de conèixer l'estat en què es troba el fetge del pacient coinfectat pels dos virus.

S'ha vist també que en pacients amb tractament amb TARGA tenen una progressió més lenta de la fibrosi hepàtica<sup>153,180</sup> ja que s'associa a una menor activitat necroinflamatòria associada a uns estadiatges de fibrosi més elevats<sup>179</sup>. L'estaditge de fibrosi és també un factor associat a hepatotoxicitat a antirretrovirals, principalment a no anàlegs dels nucleòssids, tal com ho demostra l'estudi d'Aranzabal i col.laboradors<sup>55, 131,188, 189</sup>.

### **1.3.9 Tractament del VHC en el pacient coinfectat pel VIH**

El VHC s'ha de tractar ja que la seva història natural condueix a generar fibrosi hepàtica, cirrosi i descompensacions relacionades amb la malaltia hepàtica terminal alhora que en l'època actual s'ha relacionat amb la principal causa de mort en els pacients coinfectats.

Ja d'entrada alguns estudis apunten que la sola presència del VHC duplica la mortalitat global per qualsevol causa<sup>184</sup>. Així ho demostren diversos estudis realitzats en pacients coinfectats ja que erradicar el VHC prevé la progressió a la fibrosi i disminueix les complicacions relacionades amb la malaltia hepàtica terminal<sup>153, 175, 181, 190</sup>. S'ha vist que el tractament redueix la proporció de pacients que desenvolupen fibrosi hepàtica en un terç dels pacients<sup>191</sup>.

Berenguer et al<sup>192</sup> en una cohort de pacients coinfectats pels dos virus de 711 pacients va demostrar que aquells que havien assolit una resposta viral sostinguda

en conjunt presentaven una taxa de mortalitat inferior que aquells que no l'havien assolida; Butt et al també van obtenir resultats similars en els seus estudis de cas-control que englobaven un total de 34480 parelles d'individus coinfectats<sup>193</sup>. En aquesta línia, un altre estudi realitzat en una cohort italiana va observar una major prevalença de malalties definitòries de SIDA en aquells pacients coinfectats que presentaven, a més, estadis avançats de cirrosi hepàtica produïda pel VHC<sup>194</sup>.

Aquesta conclusió entra en cert conflicte amb les d'una metaanàlisi realitzada per Chen et al, que va concloure que la coinfecció del VHC amb el VIH augmenta la mortalitat però no per causes relacionades amb la SIDA<sup>195</sup>. Sulkowski et al van observar també en una cohort urbana dels Estats Units que les morts relacionades amb la SIDA no es veien influenciades per la presència del VHC<sup>131</sup>.

Actualment les guies Europees del tractament del VHC han deixat de considerar la població de pacients coinfectats com una població especial, atès que les taxes de resposta al tractament triple amb PR i BOC o TELA, les taxes de reaccions adverses i fins i tot les taxes de curació amb combinacions lliures d'interferó són similars a les de la població monoïnfectada<sup>196</sup>.

Els esquemes de tractament del VHC en la població de pacients coinfectats són iguals que la de la població monoïnfectada. Un aspecte propi del pacient coinfectat es el tractament antiretroviral, la qual cosa implica la possibilitat d'interacció farmacocinètiques entre agents antiretrovirals i agents antivirals directes. En la **taula 13** s'especifiquen els agents antiretrovirals permesos en combinació amb el tractament del VHC amb Boceprevir o Telaprevir.

Les combinacions de AAD lliures d'IFN són en l'actualitat el futur del tractament del VHC i aquestes combinacions també s'estant assajant en la població de pacients coinfectats on assoleixen taxes de curació de al voltant del 90% tal i com ho demostren per exemple els estudis en fase II C-Worthy<sup>197</sup> i l'estudi amb sofosbuvir i ledipasvir<sup>198</sup>

<b>Fàrmacs antiretrovirals</b>	<b>TELAPREVIR</b>	<b>BOCEPREVIR</b>
<b>ATV/r</b>	<b>Sí</b>	No
<b>RAL</b>	<b>Sí</b>	<b>Sí</b>
<b>MVC</b>	<b>Sí</b>	No
<b>RPV</b>	<b>Sí</b>	<b>Sí</b>
<b>ETV</b>	<b>Sí</b>	<b>Sí</b>
<b>EFV</b>	<b>Sí *</b>	No
<b>TDF</b>	<b>Sí</b>	No
<b>ABC</b>	<b>Sí</b>	No
<b>FTC</b>	<b>Sí</b>	No
<b>3TC</b>	<b>Sí</b>	No

\* Amb EFV cal augmentar la dosi de telaprevir a 1125 mg/8 hores

**Taula 13:** Fàrmacs antiretrovirals i el seu ús concomitantment amb Telaprevir i Boceprevir<sup>196</sup>

## **2. OBJECTIUS DEL PRESENT TREBALL**



## **2. OBJECTIUS DEL PRESENT TREBALL**

Donada la importància de l'estadiatge de fibrosi hepàtica en l'evolució clínica i com a principal condicionant de mortalitat dels pacients coinfectats pel VIH i pel VHC, en el present treball ens plantegem els dos objectius següents:

### **2.1 PRIMER TREBALL**

**2.1.1. Objectiu Principal:** Avaluar la mortalitat a llarg termini dels pacients amb infecció pel VIH i coinfecció pel VHC amb estadiatge histològic de fibrosi hepàtica conegut.

**2.1.2. Objectiu Secundari:** Avaluar l'evolució immunològica i virològica associada a la infecció pel VIH a llarg termini en la cohort de pacients infectats pel VIH i coinfectats pel VHC amb estadiatge histològic de fibrosi hepàtica conegut.

### **2.2 SEGON TREBALL**

**2.2.1 Objectiu principal:** Avaluar la progressió a fibrosi hepàtica avançada, cirrosi o malaltia hepàtica terminal a llarg termini d'una cohort de pacients infectats pel VIH i coinfectats pel VHC amb estadiatges histològics de fibrosi hepàtica lleus.





## **3. PACIENTS I MÈTODES**



## **3. PACIENTS I MÈTODES**

### **3.1. PRIMER TREBALL**

#### **3.1.1 Disseny de l'estudi.**

Estudi de cohorts prospectiu unicèntric que descriu la mortalitat, l'evolució immunològica i virològica d'una cohort de pacients coinfectats pel VIH i el VHC amb un estadiatge conegut de fibrosi determinat per biòpsia hepàtica. L'inici de l'estudi és la data de la pràctica de la biòpsia hepàtica. Els pacients van ser seguits fins la mort o aparició d'esdeveniments hepàtics o fins desembre del 2008 en cas que el pacient no presentés cap esdeveniment durant el temps de seguiment.

#### **3.1.2 Pacients i seguiment.**

Es van incloure en l'estudi pacients coinfectats pel VIH i el VHC sense experiència prèvia a tractament de VHC en seguiment a consultes externes de la Unitat de VIH de l'Hospital Germans Trias i Pujol (hospital de tercer nivell) als quals es va practicar una biòpsia hepàtica entre gener de 1997 i desembre del 2007.

La biòpsia hepàtica es va practicar per valorar el pacient com a candidat a rebre tractament amb peginterferó i ribavirina d'acord als criteris internacionals vigents en el moment de la biòpsia hepàtica<sup>199</sup>.

Els altres criteris que havien de complir els pacients eren els següents: la presència de RNA del VHC detectable en plasma, infecció pel VIH estable definida per una xifra de CD4 superiors a 100 CD4/ml independentment de la càrrega viral del VIH, absència de malalties oportunistes actives o neoplàsies i sense comorbilitats que contraindiquessin el tractament amb interferó i ribavirina.

Altres paràmetres analítics com ara els nivells d'hemoglobina superiors

a 12 g/dl en homes i superiors a 11 g/dl en dones, recompte de neutròfils superior a 1500/microl i recompte de plaquetes superior a 70000 plaquetes/microl també es van requerir.

Els principals criteris d'exclusió van ser l'ús actiu de drogues d'abús o un consum d'alcohol superior a 40 grams al dia (i la cirrosi descompensada o la presència de cirrosi en estadiatge B de l'índex de Child-Pugh). El consum d'alcohol o de drogues d'abús es va valorar mitjançant entrevistes personals realitzades en el moment de la pràctica de la biòpsia hepàtica. Els pacients van donar el seu consentiment per participar en l'estudi i l'estudi va ser aprovat per el comitè ètic del centre.

Al moment de la biòpsia hepàtica es varen recollir dades demogràfiques relacionades amb la infecció del VIH i del VHC. Després de la biòpsia els pacients varen ser seguits prospectivament cada 6 mesos fins a la seva mort o bé fins a desembre del 2008.

### **3.1.3 Mètodes**

#### 3.1.3.1 Biòpsia hepàtica.

La biòpsia hepàtica es va realitzar ecoguiada per un radiòleg expert mentre el pacient estava ingressat . Es va obtenir un cil·lindre de 10 mm de diàmetre que es va fixar amb parafina i es va tenyir amb hematoxil·lina-eosina, tricròmic de Masson, plata de Gomori i blau de Prússia. Les biòpsies varen ser avaluades sempre pel mateix patòleg de referència per la interpretació de la histologia hepàtica. L'estadiatge de fibrosi i activitat necroinflamatòria van ser avaluats per l'índex de Scheuer<sup>101</sup> i l'esteatosi segons l'índex de Brunt<sup>200</sup>. (**Taula 14**).

#### 3.1.3.2 Seguiment clínic.

A partir de la data de realització de la biòpsia hepàtica els pacients van ser seguits clínicament cada 6 mesos a la Unitat Clínica de VIH de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. La determinació de CD4 i RNA del VIH es va realitzar cada 6

mesos. Durant el temps de seguiment alguns pacients van iniciar el tractament del VHC amb teràpies basades en interferó i van ser seguits d'acord a les guies clíniques vigents.

Esteatosi macrovesicular	0-3
Balonament dels hepatòcits	0-3
Imflamació lobulillar	0-3
Imflamació en espais porta	0-3
Cossos de Mallory	0-2 (hialina de Mallory)
Cossos acidòfils	0-3
Cèl·lules de Kupfer PAS +	0-3
Nuclis glicogènics	0-3
Fibrosi perisinusoidal	0-3
Fibrosi portal	0-4
Fibrosi en pont 3	0-4

Es planteja que una sola lesió histològica no es pot utilitzar per l'avaluació de l'activitat necroinflamatòria i es proposa la utilització de l'esteatosi macrovesicular, balonament i desestructuració cel·lular i la imflamació lobular i portal per determinar el grau. **Es proposa un sistema de 3 graus:**

**Grau I LLEU:** esteatosi fins al 30% dels hepatòcits vacuolats, balonament cel·lular ocasional de la zona 3 del lobulet, escassos limfòcits en el lobulet i lleu o absent imflamació portal

**Grau II MODERAT:** esteatosi del 34 al 66%, balonament cel·lular de zona 3 del lobulet, lleu a moderat amb infiltrat imflamatori de lleu a moderat amb infiltrat imflamatori de lleu a moderat en el lobulet i en l'espai porta

**Grau III GREU:** esteatosi que ocupa tot el lobulet de més de 66%, desestructuració cel·lular evident a predomini de la zona 3 del lobulet, imflamació crònica del lobulet o de lleu a moderada en espais porta.

**Taula 14:** Classificació de l'esteatosi segons l'índex de Brunt

### 3.1.3.3 Objectius finals i anàlisi estadística.

Es van considerar la mortalitat de qualsevol causa i la descompensació hepàtica com a objectius finals primari i secundari, respectivament, de l'objectiu principal. La mort es va classificar com a secundària a malaltia hepàtica terminal si estava relacionada amb hemorràgia per hipertensió portal, encefalopatia hepàtica, peritonitis bacteriana espontània o carcinoma hepatocel·lular. Els pacients que varen morir per malaltia hepàtica terminal o que havien tingut alguna descompensació de la seva hepatopatia durant el temps de seguiment es va considerar que havien assolit l'objectiu final secundari. Les dades varen ser obtingudes a partir de les històries clíniques i a partir del registre regional de mortalitat. Les causes de mort es varen establir basades en la informació de la història clínica i la classificació ICD-10.

Per establir els paràmetres immunològics, el temps de caiguda dels CD4 fins a valors per sota de 200 cèl·lules/m<sup>3</sup>, es va considerar com a objectiu final immunològic; per tant, només els pacients amb CD4 per sobre de 200 al moment de la biòpsia hepàtica varen ser considerats. Degut a l'efecte ja conegut del tractament

amb interferó sobre el número absolut de CD4<sup>116</sup>, un valor de CD4 menor de 200 cèl·lules/mm<sup>3</sup> durant més de sis mesos després d'aturar el tractament amb interferó i ribavirina va ser requerit per considerar que havien assolit el fracàs virològic i l'objectiu final immunològic.

Per analitzar l'objectiu final virològic es va definir el temps de fracàs virològic en funció d'una concentració de RNA de VIH superior a 400 còpies/ml en aquells pacients amb una concentració de RNA del VIH per sota de 400 còpies/ml en el moment de la biòpsia hepàtica. Es va tancar el període de seguiment a 31 de desembre del 2008.

#### \* Anàlisi estadística:

Les taxes de mortalitat global i de descompensació hepàtica es varen expressar en 100 persones-any. Es va realitzar anàlisi de regressió de risc proporcional de Cox per establir els factors de risc basals per als diferents objectius finals.

L'edat (menor o major a 38 anys), el sexe, l'estadiatge de fibrosi (F0-F2 vs F3-F4), l'activitat necroinflamatòria (<4 o ≥4), la presència d'esteatosi (Score de Brunt 0 vs 1-3), el recompte de CD4 (≤200 o >200 cèl·lules/mm<sup>3</sup>), RNA del VIH (≤400 o >400 còpies/ml), tractament antiretroviral (sí o no), presència de tractament amb inhibidors de la proteassa (IP) i no anàlegs de la transcriptassa reversa (NNRTI), número de tractaments previs antiretrovirals (≤7 o >7) i la data en què es va practicar la biòpsia (1997-2002 i 2003-2007).

L'estadiatge avançat de fibrosi es va definir com a fibrosi ≥F3. La coinfecció amb el virus de l'hepatitis B no es va incloure en l'anàlisi ja que les dades del DNA del VHB en el moment de la biòpsia no estaven disponibles. Es va practicar una anàlisi de regressió multivariant de Cox ajustat a gènere, edat i CD4 al moment de la biòpsia hepàtica. Donat que el tractament antiviral del VHC durant el seguiment no era una de les característiques basals, aquesta variable no es va incloure en l'anàlisi però el risc relatiu de mort en pacients que havien rebut o no tractament pel VHC en la nostra cohort sí que va ser calculat. La resposta viral sostinguda al tractament del

VHC es va definir com la presència de RNA del VHC per sota de 50 UI/ml sis mesos després d'aturar el tractament amb interferó.

Els factors associats amb els diferents objectius finals en l'anàlisi univariant ( $p < 0.10$ ) varen ser seleccionats per a realitzar una anàlisi multivariant de regressió de Cox. La supervivència es va calcular mitjançant corbes de Kaplan-Meier per comparar el temps en què s'assolia l'objectiu final clínic. Les variables contínues es presenten com a mitjana  $\pm$  desviació estàndard i/o mediana [rang interquartílic, RIQ] segons el cas. Les variables categòriques es presenten com a percentatges. La *t* d'Student es va utilitzar per variables amb distribució normal i la U de Mann-Whitney quan les variables no seguien la distribució normal. La Chi-quadrada o el test de Fisher es van utilitzar per a les variables categòriques.

L'anàlisi estadística es va realitzar mitjançant els programes SPSS versió 12 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) i EPI INFO versió 6.4 (Centers for Disease Control and Prevention, USA and WHO, Geneva, Switzerland). Es van considerar els valors de *p* menors a 0,05 com a estadísticament significatius.

## **3.2. SEGON TREBALL**

### **3.2.1 Disseny de l'estudi i selecció de pacients**

Aquest segon treball parteix de la mateixa cohort de pacients que el primer treball. Es tracta d'un estudi de cohorts unicèntric ambisectiu per avaluar la progressió de la fibrosi hepàtica en aquells pacients amb estadiatges lleus de fibrosi hepàtica (F0-F2) determinats per biòpsia hepàtica. L'inici dels temps de seguiment és la data de la biòpsia hepàtica (període d'inclusió gener 1997 fins desembre 2007) i el final del temps de seguiment la data en què es va practicar la re-avaluació de l'estadiatge de fibrosi o la mort de causa hepàtica.

Els pacients van ser seguits prospectivament des de la data de la pràctica de la biòpsia hepàtica fins desembre del 2008 i retrospectivament des de gener del

2009 fins el moment de la re-avaluació de l'estadiatge de fibrosi. Des de gener del 2010 fins a novembre del 2011 l'estadiatge de fibrosi hepàtica va ser re-avaluat mitjançant l'elastometria transitòria per Fibroscan<sup>R</sup> dins dels algoritmes utilitzats en la pràctica clínica habitual del pacient amb coinfecció VIH/VHC. L'estudi va ser dut a terme d'acord amb la declaració de Helsinki i els pacients van donar el seu consentiment per participar-hi.

### 3.2.2 Pacients i seguiment

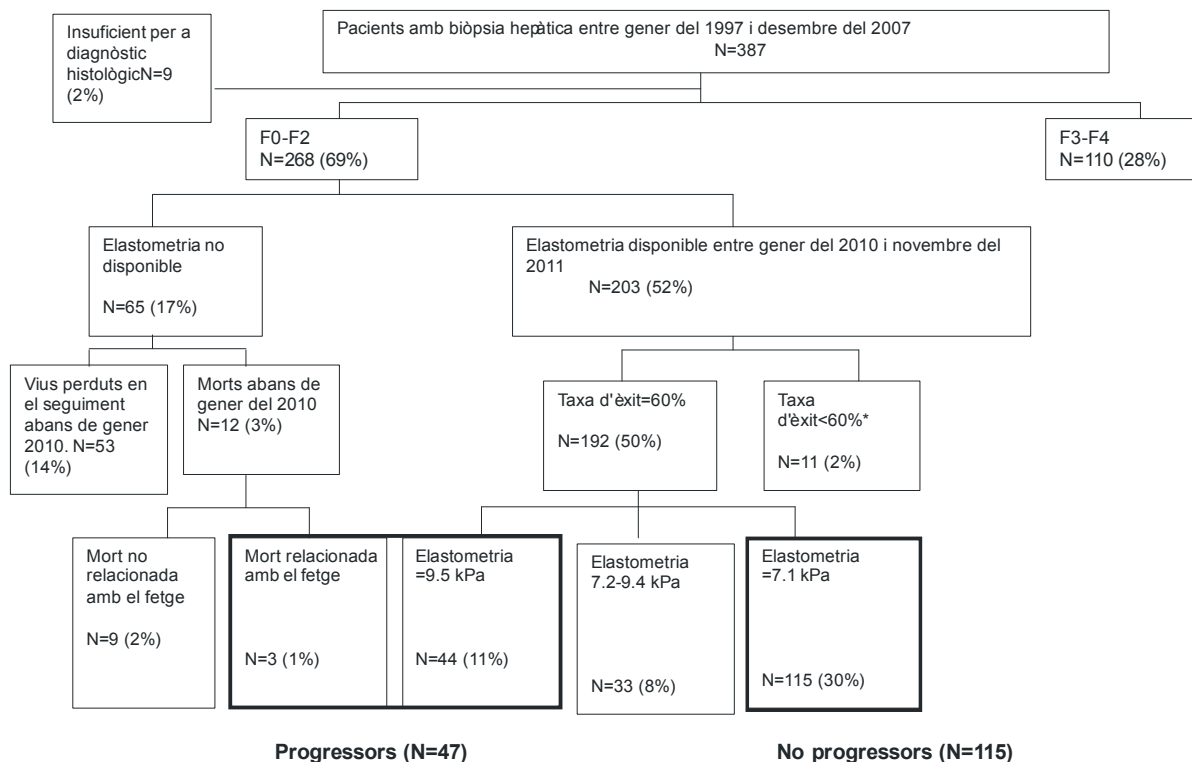
Els criteris d'inclusió pel present estudi van ser els següents: pacients amb coinfecció VIH/VHC sense experiència prèvia al tractament del VHC, estadiatge de fibrosi F0-F2 confirmat per biòpsia hepàtica realitzada entre gener de 1997 i desembre del 2007 i elastometria transitòria (ET) realitzada entre gener 2010 i novembre del 2011 amb valors  $<7.1$  Kpa i  $\geq 9.5$  kPa amb un èxit en les determinacions  $>60\%$  o mort de malaltia hepàtica terminal (**Figura 31**).

El criteri per la pràctica de biòpsia hepàtica ha estat reportat en l'apartat de pacients i mètodes del treball 1. El consum d'alcohol i de substàncies d'abús van ser valorats per entrevistes personals i les dades van ser subministrades pels propis pacients.

Es va recollir en el moment de la biòpsia hepàtica dades com: edat, sexe, data del diagnòstic del VIH i VHC, nadir de CD4, comportament de risc per l'adquisició de la infecció pel VHC, estadiatge de fibrosi per biòpsia hepàtica, recompte de CD4 i nivells de RNA del VIH, temps de tractament antirretroviral, esquema de tractament antirretroviral, paràmetres bioquímics i hematològics així com el genotipus del VHC i els nivells de RNA del VHC.

Els valors de ET es van recollir al final del seguiment. La mortalitat de causa hepàtica es va recollir al llarg de l'estudi. També es va avaluar la proporció de pacients que van rebre tractament del VHC amb teràpies basades en interferó així com la proporció d'aquests que van assolir resposta viral sostinguda.





**Figura 31:** Diagrama de flux i selecció dels pacients en el segon estudi.

### 3.2.3 Avaluació de la fibrosi hepàtica

La fibrosi va ser avaluada a l'inici de l'estudi mitjançant biòpsia hepàtica guiada per ecografia i a ser realitzada per un radiòleg experimentat. Les biòpsies hepàtiques van ser avaluades pel mateix patòleg que no conecia les característiques dels pacients inclosos en l'estudi. L'estadiatge de fibrosi va ser avaluat mitjançant l'índex de Scheuer<sup>111</sup> i l'esteatosi hepàtica va ser avaluada per l'índex de Brunt<sup>200</sup>.

La fibrosi hepàtica al final del seguiment va ser avaluada mitjançant el FibroScan<sup>®</sup> (Echosens, Paris, France) d'acord amb les recomanacions del fabricant. Els pacients van ser exclosos si la taxa d'èxit (relació del nombre de mesures correctes i el nombre total de determinacions) era inferior al 60%.

### 3.2.4 Tractament amb interferó

Els pacients van ser tractats amb interferó en funció del criteri mèdic i la predisposició del pacient i van rebre l'administració d'IFN 3 vegades a la setmana amb o sense ribavirina o fer 3 dies per setmana o bé PEG-interferó una vegada a la setmana amb 800-1200 mg al dia.

### 3.2.5 Objectius finals i anàlisi estadística

El principal objectiu de l'estudi va ser la proporció de pacients que van progressar a fibrosi hepàtica avançada al final del temps de seguiment. Els pacients amb rigidesa hepàtica mesurada per ET  $\geq 9.5$  kPa o els que van morir de malaltia hepàtica van ser considerats progressors ( $\geq F3$ ), mentre que els pacients amb rigidesa hepàtica  $< 7.1$  kPa van ser considerats no progressors. També vàrem avaluar la proporció de pacients que van progressar a cirrosi utilitzant un punt de tall de 14,6. El seguiment es va definir com el temps entre la realització de la biòpsia hepàtica i la realització de l'elastometria transitòria. La resposta viral sostinguda va ser definida com la presència de RNA del VHC per sota del nivell detectable a la setmana 24 d'haver acabat el tractament<sup>201</sup>.

Quant als pacients perduts en el seguiment l'estatus vital es va obtenir a través de les històries clíniques i a través del registre regional de mortalitat. Les causes de mort es van establir mitjançant les històries clíniques i la classificació ICD-10. La hipertrigliceridèmia i la hipercolesterolèmia es varen definir com la presència de dues determinacions consecutives ( $\geq 1,7$  mmol/l i  $\geq 5$  mmol/l, respectivament), separades per tres mesos a partir del moment de la biòpsia hepàtica. La diabetis va ser definida com a nivell basal de glicèmia  $\geq 6,1$  mmol/l<sup>202</sup>.

Les variables categòriques basals es van expressar com a números (i percentatges) de pacients. Les variables contínues es varen expressar com a mediana (rang interquartil·lic). L'activitat necroinflamàtòria es va calcular utilitzant la suma de l'activitat portal i l'activitat lobular, que es va convertir en una variable

dicotòmica depenent de si el resultat era menor o superior a 3 (valor mitjà)<sup>101</sup>. L'esteatosi es va avaluar depenent de la seva absència o la seva presència<sup>200</sup>.

No es va calcular cap tamany mostral. Es van aplicar models de regressió de Cox per establir els factors de risc a la progressió cap a la fibrosi avançada. Els paràmetres que es varen entrar en l'anàlisi multivariant havien d'haver presentat significació estadística en l'anàlisi univariant ( $p < 0,1$ ). L'anàlisi multivariant es va ajustar per edat, gènere i estadiatge basal de fibrosi hepàtica. Es van identificar els factors predictors establint  $\alpha = 0,05$  i  $\alpha = 0,1$  com a criteris d'inclusió i exclusió, respectivament. La U de Mann-Whitney i el test de Chi-quadrat es van utilitzar per comparar les característiques basals dels pacients exclosos per no haver assolit el 60% de taxa d'èxits en la determinació de les mesures de l'elastometria transitòria o aquells en els quals no es va poder determinar els valors com a conseqüència de pèrdua de seguiment.

Les anàlisi estadístiques es van realitzar amb el programa SPSS version 15.0 (SPSS v15 Inc., Chicago, Illinois, USA).



## **4. RESULTATS**



## **4. RESULTATS**

### **4.1 PRIMER ARTICLE**

Es va practicar una biòpsia hepàtica a 387 pacients amb coinfecció VIH/VHC entre gener de 1997 i desembre 2007 a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Aquests pacients van ser seguits prospectivament fins Desembre 2008 amb una mediana de seguiment de 6,2 (Rang interquartíl·lic : 3,5-9,2) anys.

#### **4.1.1 Característiques basals.**

La majoria de pacients inclosos en l'estudi eren homes, usuaris de drogues per via intravenosa, en tractament antirretroviral efectiu i amb un bon estat immunològic. (**Taula 15**). Es van observar diferències significatives en el nadir de CD4 entre els pacients que havien presentat esdeveniments de SIDA [mediana 97 (rang interquartíl·lic :23-205)] i els que no ([mediana 211 (rang interquartíl·lic:133-312)] ( $p < 0.0001$ .) El temps entre la data del nadir de CD4 i la biòpsia hepàtica va ser de 21,5 (rang interquartíl·lic: 15,7-59.5) mesos. El temps entre el diagnòstic de SIDA i la pràctica de biòpsia hepàtica va ser de 6,0 ( $\pm 4,0$ ) anys.

Dotze pacients (4%) van presentar coinfecció pel VHB demostrat per la presència de HBsAg, sense que estessin disponibles els resultats de la determinació de DNA del VHB. La majoria de pacients estava rebent tractament antirretroviral, dels quals un 88% ho estava amb tractament antiretroviral de gran eficàcia; la resta estava en tractament amb combinacions de dos o més anàlegs dels nucleòsids. Dels pacients que estaven en tractament amb inhibidors de les proteases el 40% estava en tractament amb lopinavir, darunavir o atazanavir i la resta amb indinavir, saquinavir, nelfinavir, amprenavir i ritonavir a dosi plenes. Dels pacients en tractament amb no anàlegs dels nucleòsids, el 64% rebia nevirapina mentre el 36% rebia efavirenz.

#### 4.1.2 Biòpsia hepàtica.

El tamany de la biòpsia hepàtica va ser de 1,7 ( $\pm 0,8$ ) cm. La proporció de pacients amb estadiatges de fibrosi F0-F2 i F3-F4 va ser del 72 i 28% respectivament (Taula 15).

Característiques basals	Vius (n=359) n(%)	Morts (n=28) n(%)	Total (n=387) n(%)
<b>Sexe</b>			
Homes	263(73)	19(68)	282(73)
Dones	96(27)	9(32)	105(27)
<b>Edat al moment de biòpsia, mediana (RIQ)</b>	38[35-42]	38[33.5-41.7]	38[35-42]
$\leq 38$ anys	156(52)	16(57)	172(44)
$> 38$ anys	173(48)	12(43)	185(56)
<b>Factors de risc per adquirir VIH</b>			
UDVP	271(85)	21(78)	292(84)
Altres	48(15)	6(22)	54(16)
<b>Any de realització de biòpsia</b>			
1997-2002	193(54)	22(79)	215(56)
2003-2007	166(46)	6(21)	172(44)
<b>Estadiatge de fibrosi (n=378)*</b>			
F0-F2	257(73)	11(42)	268(71)
F3-F4	95(27)	15(58)	110(29)
<b>Activitat necroinflamatòria (n=378)</b>			
$\leq 4$	258(73)	17(65)	275(73)
$> 4$	94(27)	9(35)	103(27)
<b>Esteatosi (n=384)</b>			
no	289(80)	24(86)	313(82)
yes	67(18)	4(14)	71(18)
<b>HBsAg (n=306)</b>			
negatiu	276(96)	18(100.0)	294(96)
positiu	12(4)	0(0.0)	12(4)
<b>Recompte de CD4 (n=386), mitjana (<math>\pm</math>SD)</b>	556( $\pm 263$ )	512( $\pm 271$ )	553( $\pm 263$ )
$\leq 500$ cels/mm <sup>3</sup>	184(51)	13(46)	197(51)
$> 500$ cels/mm <sup>3</sup>	174(49)	15(54)	190(49)
<b>Nadir CD4 (n=364), mediana (<math>\pm</math>SD)</b>	178( $\pm 131$ )	209( $\pm 138$ )	207( $\pm 137$ )
$\leq 200$ cels/mm <sup>3</sup>	172(48)	19(68)	191(49)
$> 200$ cels/mm <sup>3</sup>	187(52)	9(32)	196(51)
<b>Càrrega viral del VIH (n=362)</b>			
$\leq 400$ còpies/ml	244(73)	18(70)	262(72)
$> 400$ còpies/ml	92(27)	8(30)	100(28)
<b>Diagnòstic previ de SIDA (n=387)</b>			
no	284(80)	13(52)	297(79)
sí	69(20)	12(48)	81(21)
<b>Tractament antiviral pel VHC</b>			
no	176(49)	24(86)	200(52)
sí	183(51)	4(14)	187(48)
<b>Genotipus VHC (n=339)</b>			
1a/b	166(53)	13(57)	179(53)
no 1a/b	150(47)	10(43)	160(47)
<b>Càrrega viral de RNA VHC (n=339), mediana [RIQ]</b>	5.6[5.0-5.9]log <sub>10</sub>	5.6[5.1-5.9]log <sub>10</sub>	5.7[5.1-5.9]log <sub>10</sub>



≤600.000 còpies/mL	139(42)	3(100)	142(43)
>600.000 còpies/mL	197(58)	0(0)	197(57)
<b>RVS (n=181)</b>			
no	118(67)	4(100)	122(67)
sí	59(33)	0(0.0)	59(33)
<b>Tractament antiretroviral (n=387)</b>			
HAART incloent IPs (1)	195(54)	16(57)	211(54)
HAART incloent NNRTIs	99(27)	5(18)	104(27)
NRTI combinats	37(10)	5(18)	42(11)
Sense tractament	28(8)	2(7)	30(8)
<b>Número d'esquemes previs de tractament</b>			
<7	260(72)	20(72)	280(72)
≥7	99(28)	8(28)	107(28)

\* La biòpsia hepàtica va ser insuficient per estadificar 9 pacients dels quals 2 varen morir durant el seguiment.

**Taula 15:** Característiques de la cohort d'acord a l'estat de supervivència al final de seguiment

No va haver-hi diferències en el número de biòpsies hepàtiques practicades en els diferents períodes del calendari ( $p=0,55$ ); tampoc va haver-hi diferències significatives en la proporció de pacients amb fibrosi hepàtica avançada en funció del període del calendari ( $p=0,153$ ). Els pacients més grans i aquells amb  $\leq 500$  cèl.lules/mm<sup>3</sup> de CD4+ tenien estadiatges més avançats de fibrosi hepàtica. No va haver-hi diferències significatives en l'estadiatge de fibrosi o activitat necroinflamatòria entre els pacients HBsAg+ i HBsAg-.

No va haver-hi diferències en l'estadiatge de fibrosi entre els pacients amb o sense tractament antiretroviral o entre aquells que rebien diferents estratègies de tractament antiretroviral. Tot i que la presència d'esteatosi va ser més freqüent en aquells pacients amb F3-F4 que aquells amb F0-F3, aquestes diferències no van assolir significació estadística (66% vs 34%).

#### 4.1.3. Tractament del VHC durant el seguiment.

Durant el seguiment quasi la meitat dels pacients van rebre tractament per la infecció crònica pel VHC amb teràpies basades en Interferó. El temps entre la pràctica de la biòpsia hepàtica i el tractament del VHC va ser de 10 (rang interquartil·lic: 2-24) mesos. Entre els pacients amb estadiatge de fibrosi F0-F2, 120 (45%) van rebre tractament del VHC mentre que entre els pacients amb estadiatge de fibrosi F3-F4, 64 (59%) van rebre tractament ( $p=0,012$ ). Els pacients que van rebre tractament eren més grans que aquells que no en van rebre (39 [rang

interquartíl·lic 35-42] vs 37 [rang interquartíl·lic: 34-41],  $p=0.011$ ). No es van trobar altres diferències entre els pacients tractats i no tractats.

La resposta viral sostinguda (RVS) es va observar en el 33% dels pacients. Els pacients amb genotipus 3 van presentar major percentatge de curació que els pacients amb genotipus 1 (53 vs 27%,  $p=0,01$ ) així com també van presentar major percentatge de curació aquells pacients amb edat superior als 38 anys (RVS  $\leq 38$  i  $>38$  anys: 24 i 41% respectivament). No es van observar diferències significatives en la RVS en funció de l'estadiatge de fibrosi (F0-F2 i F3-F4: 34 vs 31%).

#### **4.1.4 Taxes de mortalitat i causes de mortalitat.**

Durant el temps de seguiment, vint-i-vuit pacients van morir, el que representa una mortalitat acumulada del 0,7%. La taxa de mortalitat global va ser de 1,17 per 100 pacients-any (interval de confiança 95%: 0,81-1,70). La causa més freqüent de mort van ser les complicacions de la cirrosi (9 pacients) seguida pel càncer no relacionat amb la SIDA (3 neoplàssies de pulmó, 1 de recte, 1 cèrvix i 1 limfoma de Hodgkin), la SIDA (3 limfomes no-Hodgkin i 2 toxoplasmosi), la malaltia cardiovascular (2 infarts aguts de miocardi i 1 hemorràgia cerebral no traumàtica), infeccions no relacionades amb la SIDA (2 sepsi per gèrmens Gramnegatius), 1 sobredosi d'heroïna, 1 homicidi i 1 suïcidi (**Taula 16**).

A més dels 9 pacients morts de cirrosi, 17 van presentar descompensació de l'hepatopatia crònica (8 pacients amb F2 i 9 amb F3-F4). La taxa de descompensació hepàtica o mort de causa hepàtica va ser de 0,72 per 100 pacients any (interval de confiança 95%: 0,42-1,16). L'ascites va ser la primera manifestació de la descompensació hepàtica en 10 pacients, l'hemorràgia digestiva alta secundària a ruptura de vàrices esofàgiques en 4, hepatocarcinoma en 2 i encefalopatia hepàtica en 1.

#### 4.1.5. Factors associats a mort de qualsevol causa.

L'anàlisi univariant va demostrar que l'estadiatge de fibrosi hepàtica, la concentració de CD4 en el moment de la biòpsia hepàtica, el recompte de CD4 nadir i el diagnòstic previ de SIDA eren factors associats a mortalitat de qualsevol causa, mentre que en l'anàlisi multivariant únicament l'estadiatge de fibrosi i el diagnòstic previ de SIDA van demostrar una associació independent (**Taula 17**).

Els pacients que van rebre tractament contra el VHC van presentar un menor risc relatiu de mort que els pacients que no havien rebut tractament del VHC. La **Taula 18** mostra el risc relatiu de mort de qualsevol causa segons els factors predictors independents de mort i en els que havien i no havien rebut tractament de l'hepatitis crònica per el VHC. La **Figura 32** mostra les corbes de Kaplan-Meier segons l'estadiatge de fibrosi hepàtica i el diagnòstic previ de SIDA.

No va haver-hi diferències significatives en la causa de mort entre els pacients F0-F2 i F3-F4, entre els que tenien un diagnòstic previ de SIDA o entre aquells que havien i no havien rebut tractament de l'hepatitis crònica pel VHC.

	MHT, n(%)	No-SIDA, n(%)	SIDA, n(%)	p
Total de morts (N=28)	9(35)	14(50)	5(15)	
Estadiatge de fibrosi *				
F0-F2	2(18)	7(64)	2(18)	0.31
F3-F4	7(47)	6(40)	2(13)	
Diagnòstic previ de SIDA				
No	6(38)	7(44)	3(19)	0.72
Sí	3(25)	7(58)	2(16)	
Tractament antiviral VHC				
Sí	1(25)	3(75)	-	0.47
No	8(33)	11(46)	5(21)	

\* La biòpsia hepàtica va ser insuficient per estadiar 9 pacients. Dos varen morir durant el seguiment

**Taula 16** : Causes de mort d'acord a l'estadiatge de fibrosi, diagnòstic previ de SIDA i tractament del VHC.

Característiques basals	COX anàlisi univariant			COX anàlisi multivariant		
	RR	95% IC	p	RR	95% IC	P
Sexe						
Homes	0.36	0.31-1.5	0.369	0.70	0.31-1.58	0.398
Dones						
Edat al moment de la biòpsia	1.17	0.54-2.51	0.68			

≤38 anys						
>38 anys						
Any de realització de la biòpsia						
1997-2002	1.45	0.55-3.83	0.44			
2003-2007						
Estadiatge de fibrosi (N=378)*						
F0-F2	3.57	1.63-7.78	0.003	3.74	1.69-8.26	0.001
F3-F4						
Activitat necroinflamatòria (N=378)						
≤4	1.49	0.66-3.337	0.330			
>4						
Esteatosi (N=384)						
No	1.57	0.54-4.53	0.373			
Sí						
Recompte de CD4 (N=386)						
≤500 cels/mm <sup>3</sup>	0.86	0.41-1.84	0.819	0.60	0.27-1.36	0.674
>500 cels/mm <sup>3</sup>						
Nadir de CD4 (N=364)						
≤200 cels/mm <sup>3</sup>	2.32	1.04-5.14	0.038			
>200 cels/mm <sup>3</sup>						
Càrrega viral VIH (N=362)						
≤400 còpies/ml	1.01	0.13-2.33	0.979			
>400 còpies/ml						
Factors de risc per adquirir VIH						
UDVP	1.58	0.63-3.93	0.320			
Altres						
Diagnòstic previ de SIDA (N=387)						
No	3.36	1.65-7.97	0.001	3.04	1.36-6.81	0.007
Sí						
Genotipus VHC (n=339)						
1a/b	0.77	0.31-1.77	0.864			
No 1a/b						
Càrrega viral VHC (N=181)						
≤600.000 còpies/mL	0.013	0.145.5	0.360			
>600.000 còpies/mL						
ART (n=387)						
HAART incloent IPs	1.28	0.29-5.61	0.73			
HAART incloent NNRTI	0.95	0.18-4.93	0.95			
NRTI combinats	1.86	0.36-9.60	0.45			
No ART						
Número de tractaments previs						
<7	1.35	0.59-3.08	0.470			
≥7						

**Taula 17:** Anàlisi univariant i multivariant dels predictors de mortalitat

#### 4.1.6. Evolució clínica i immunològica.

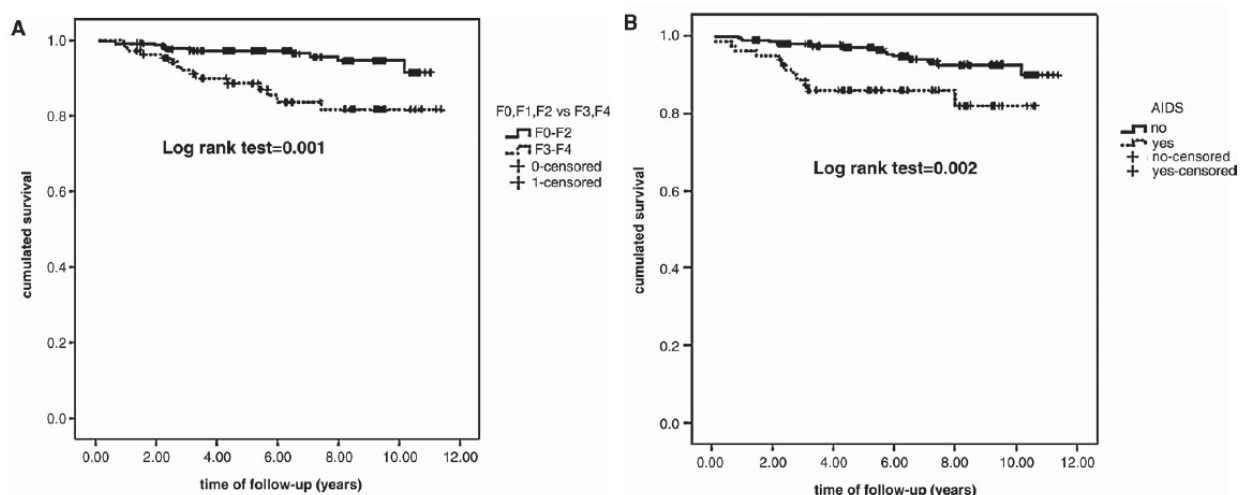
L'evolució immunològica va ser avaluada únicament en els pacients amb recompte de CD4+ superior a 200 cèl.lules/mm<sup>3</sup> (N=374). Vuitanta-quatre pacients (22.5%) van presentar un descens del recompte de CD4+<200 cèl.lules/mm<sup>3</sup> durant el seguiment. No es van trobar factors independents associats al fracàs immunològic. L'evolució immunològica es va avaluar en aquells pacients amb quantificació de RNA del VIH <400 còpies/mL (N=262). Cent deu pacients (42%) van presentar rebot del RNA del VHC durant el seguiment. Els factors independents

associats a fracàs virològic van ser l'edat ( $\leq 38$  anys HR: 2,29, Interval de confiança del 95%: 1,10-4,41,  $p=0,013$ ) i el tractament amb inhibidors de les proteases en el moment de la biòpsia hepàtica (HR: 3,27, interval de confiança del 95% 1,50-7,16,  $p=0,013$ ). Aquest resultats no van canviar quan l'anàlisi es va practicar en la població de pacients en tractament amb la mateixa família d'agents antiretrovirals durant tot el seguiment.

	Taxa d'incidència de mortalitat per 100 pacients-any	95% IC	RR (95% IC)	p
Mortalitat global	1.17	0.81-1.70		
F0-F2 (N=11/268; 4%)*	0.65	0.33-1.17	3.68(1.63-8.31)	0.0014
F3-F4 (N=15/160; 14%)	2.33	1.30-3.84		
Diagnòstic no-SIDA (N=13/297; 5%)	0.84	0.48-1.36	3.79(1.66-8.69)	0.0085
Diagnòstic de SIDA (N=12/81; 15%)	2.57	1.33-4.49		
Tractament del VHC (N=4/187; 2%)	0.44	0.12-1.13	4.63(1.60-13.35)	0.003
Sense tractament del VHC (N=24/200, 12%)	2.04	1.31-3.04		

\* La mostra de biòpsia hepàtica va ser insuficient per estadiar 9 pacients. Dos varen morir durant el seguiment

**Taula 18:** Taxes de mortalitat global d'acord al grau de fibrosi, diagnòstic previ de SIDA i tractament antiviral pel VHC.

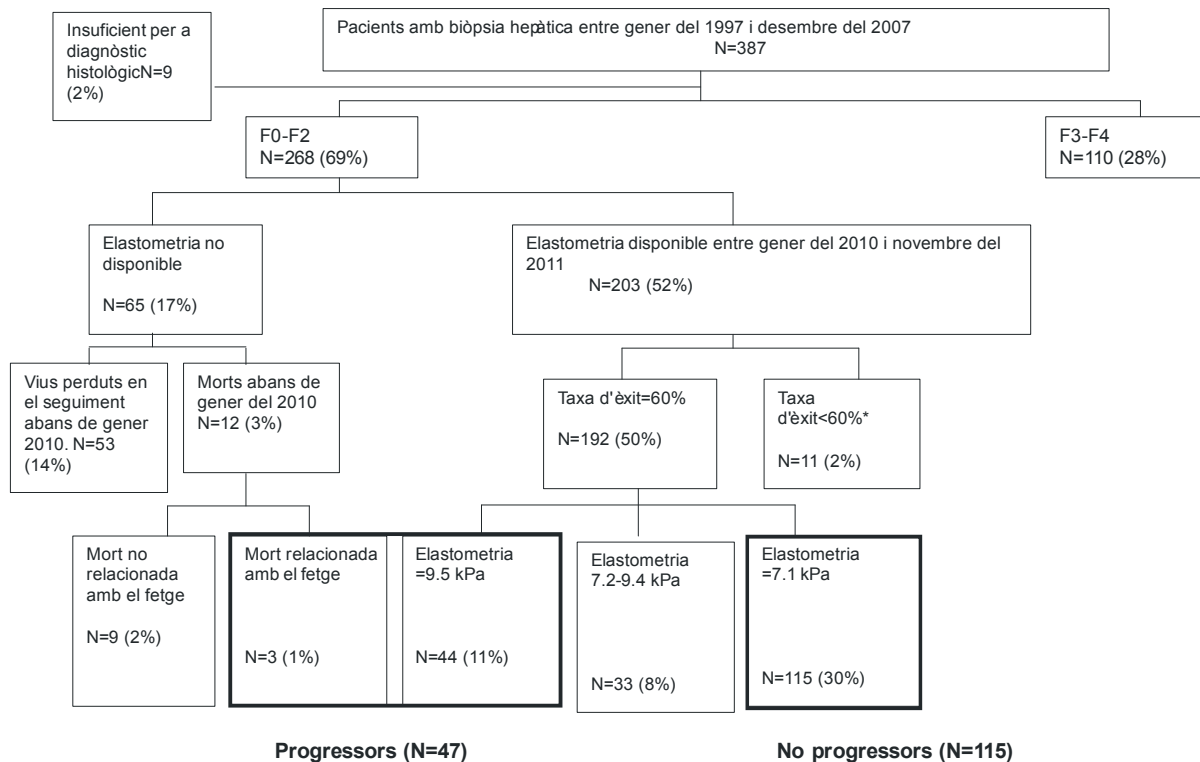


**Figura 32:** Corba KM de mortalitat global d'acord amb la fibrosi hepàtica (A) i els diagnòstics previs de SIDA (B).

## 4.2 SEGON ARTICLE

### 4.2.1 Població de l'estudi.

La població final de l'estudi va estar constituïda per 162 del 387 pacients als quals s'havia practicat una biòpsia hepàtica entre gener de 1997 i desembre del 2007. El temps de seguiment va ser de 7,8 anys (rang interquartil·lic: 5,5-10) anys. La **Figura 33** mostra el diagrama seguit per la població seleccionada. No es van trobar diferències significatives entre la població de l'estudi i els pacients que van ser exclosos de l'anàlisi per una taxa d'èxit en les medicions de l'elastometria tansitòria <60%.



**Figura 33:** Diagrama de flux dels pacients estudiats en el segon article

### 4.2.2 Característiques basals.

La **Taula 19** mostra las principals característiques de la població de l'estudi. La majoria eren homes amb una edat mitjana de 38 anys. La coinfecció pel VIH i el VHC va ser adquirida per l'administració de drogues per via endovenosa en la

majora dels casos. La infecció pel VHC va ser diagnosticada al mateix temps que la infecció pel VIH en tots els casos. La mediana de temps entre el diagnòstic de la infecció pel VIH i la pràctica de la biòpsia hepàtica va ser de 11,6 anys (rang interquartíl·lic: 7,8-15,4) mentre que el temps entre el diagnòstic de la infecció, pel VHC i la pràctica de la biòpsia hepàtica va ser de 20 anys (rang interquartíl·lic: 16,3-23,1).

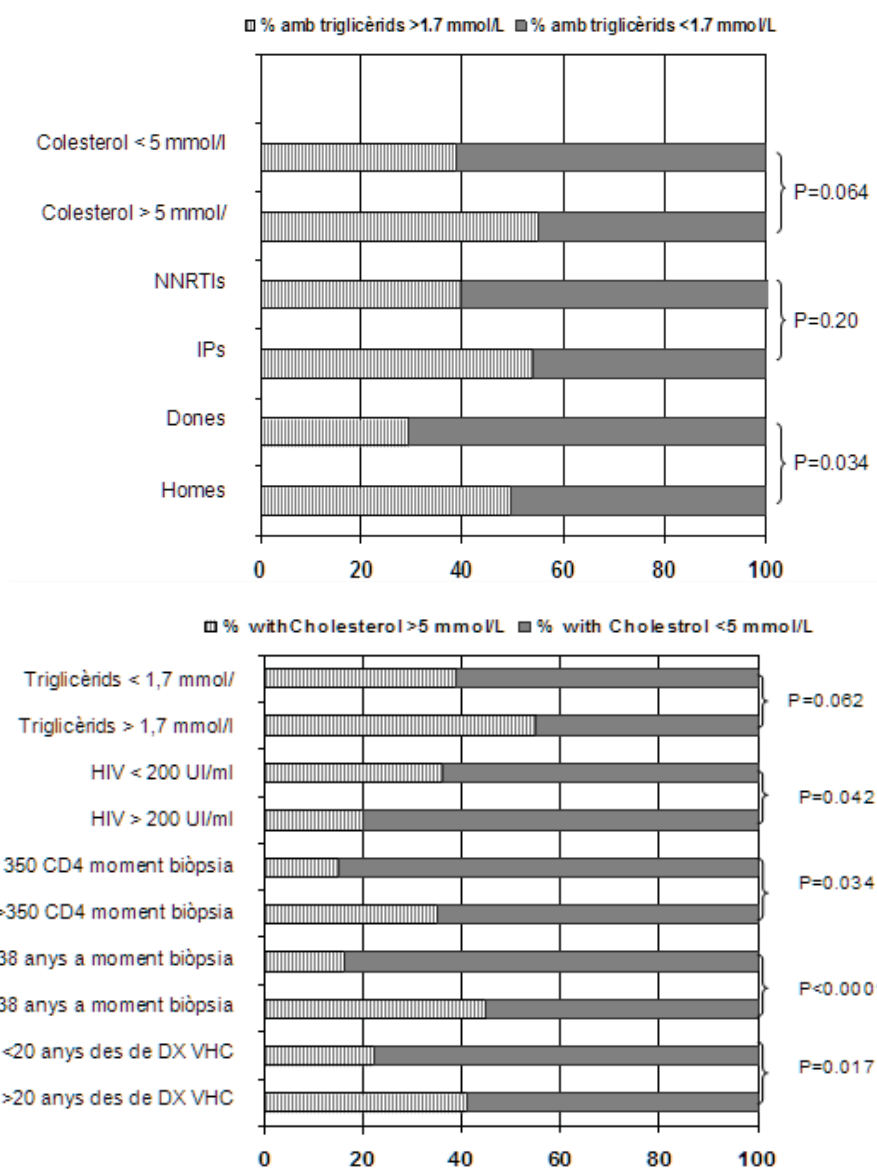
Variable	Població a estudi (N=162)
Edat, anys, mediana (RIQ)	38 (35-42)
Homes	118 (73)
<b>Infecció per HIV i per VHC</b>	
Temps entre el diagnòstic de coinfecció i la biòpsia hepàtica, anys, mediana (RIQ).	11.6 (7.8-15.4)
Time between diagnosis of HIV/HCV infection and end of follow-up, years, median (IQR)	19.6 (16.3-23.1)
Categoria de transmissió del VIH (n=147)	
ADVP	123 (76)
Altres	24 (24)
Diagnòstic previs de SIDA	29 (18)
Nadir CD4, cels/mm <sup>3</sup> , mediana (RIQ)	212 (121-296)
Recompte de CD4 a la biòpsia hepàtica, cels/mm <sup>3</sup> , mediana (RIQ)	515 (379-741)
RNA del VIH < 200 còpies/ml al moment de la biòpsia (n=154)	104 (68)
Antiretroviral therapy at liver biopsy HAART al moment de la biòpsia	149 (92)
Tractament basat en inhibidors de la proteasa (n=149)	85 (57)
Tractament basat en no-nucleòssids (n=149)	57 (38)
RNA VHC, log10, mediana (RIQ)	5.7 (5.3-5.9)
Genotipus del VHC (n=156)	
VHC genotipus 1 i 4	126 (81)
VHC genotipus 3	30 (19)
Tractament antiviral pel VHC	87 (54)
Resposta viral sostinguda (n=86)	34 (40)
<b>Altres paràmetres de laboratori</b>	
Infecció pel VHB (HBsAg+)	4 (2)
Fosfatassa alcalina, U/L, mediana (RIQ)	69 (56-89)
Bilirrubina total, mmol/L, mediana (RIQ)	9.9 (7.1-13.5)
Alanina aminotransferasa, U/L, mediana (RIQ)	64 (45-96)
Aspartat aminotransferasa, U/L, mediana (RIQ)	48 (33-63)
Gamma glutamil transferasa, U/L, mediana (RIQ)	74 (38-142)
Colesterol total, mmol/L, mediana (RIQ)	4.4 (3.8-5.1)
Colesterol total ≥5 mmol/L	51 (31)
Triglicèrids, mmol/L, mediana (RIQ)	1.5 (1.0-2.2)
Triglicèrids ≥1.7 mmol/L	70 (43)
Glucosa, mmol/L, mediana (RIQ)	4.9 (4.6-5.3)
<b>Avaluació del dany hepàtic</b>	
Estadiatge de fibrosi hepàtica	
F0	74 (46)
F1	45 (28)

F2	43 (26)
Activitat necroinflamatòria ( $\geq 3$ )	78 (48)
Esteatosi ( $\geq 1$ )	27 (17)

Les dades estan expressades com números (%), a menys que s'indiqui el contrari.

**Taula 19.** Característiques basals dels pacients a estudi

La majoria dels pacients estava en tractament amb inhibidors de les proteases o inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs dels nucleòsids en el moment de la biòpsia hepàtica. Setanta pacients (43%) tenien una concentració de triglicèrids  $\geq 1,7$  mmol/L, mentre que 51 (31%) tenien una concentració de colesterol total  $\geq 5$  mmol/L. La **Figura 34** mostra l'associació univariada de la concentració de triglicèrids i colesterol i altres variables basals.



Només els pacients amb tractament antiretroviral al moment de la biòpsia, incloent els IPs (n=85) o NNRTIs (n=57)

**Figura 34:** Associació univariada entre les característiques basals i la hipertrigliceridèmia i hipercolesterolèmia



La hipertrigliceridèmia va estar independentment associada únicament amb el sexe (Home OR: 3,21 interval de confiança 95%: 1,37-7,05,  $p=0,007$ ), mentre que la hipercolesterolèmia va estar associada de forma independent amb l'edat (OR: 4,16, interval de confiança del 95% 1,73-8,92,  $p=0,001$ ) i amb un recompte de CD4 >350 cèl.lules /mm<sup>3</sup> en el moment de la biòpsia hepàtica. Només dos pacients eren diabètics.

Quasi la meitat dels pacients (46%) tenia un estadiatge 0 de fibrosi hepàtica i moderada activitat necroinflamatòria (mediana 3, rang interquartílic 2-4), mentre que únicament el 17% tenia algun grau d'esteatosi (lleu 10%, moderada 5%, i severa 2%).

#### **4.2.3 Tractament de l'hepatitis crònica pel VHC amb interferó.**

Durant el temps de seguiment, 87 pacients (54%) van rebre tractament per la infecció crònica pel VHC. Els temps entre la pràctica de la biòpsia hepàtica i l'inici del tractament amb interferó és de 0,78 anys (rang intrerquartílic 0,34-1,93). El temps entre la finalització del tractament amb interferó i la determinació de l'elasticitat hepàtica va ser de 6,12 anys (rang interquartílic 4,01-8,29). L'únic factor associat a rebre tractament va ser l'estadiatge de fibrosi (72% amb F2 vs 47% amb F0-F1,  $p=0,007$ ).

Trenta-quatre pacients (39%) van curar-se de la infecció crònica pel VHC. L'únic factor associat a aconseguir resposta viral sostinguda (RVS) va ser el genotipus del VHC (67% de pacients amb genotipus 3 i 33% de pacients amb genotipus 1 i 4,  $p=0,023$ )

#### **4.2.4 Progressió de la fibrosi hepàtica.**

Cent quinze pacients dels 162 (71%) van ser considerats progressors mentre que 47 pacients (29%) van ser considerats no progressors. Dels pacients

considerats progressors 44 dels 47 ho van ser per presentar una elasticitat hepàtica  $\geq 9,5$  Kpa, mentre que 3 ho van ser perquè van morir de complicacions relacionades amb la cirrosi (F1: 1 pacient, F2: 2 pacients, incidència acumulada de 1,8%). Un d'aquests pacients va morir abans que l'elastometria transitòria estés disponible en el nostre centre mentre que els altres dos presentaven ja una descompensació ascitico-edematosa quan l'elastometria transitòria ja estava disponible en el nostre centre però l'elastometria transitòria no es podia considerar concloent.

Cinc dels 34 pacients que van presentar RVS van ser considerats progressors. D'acord amb els valors de l'elastometria transitòria, 19 pacients van presentar cirrosi, la qual cosa equival al 40,4% dels pacients progressors i el 11,7% de la població de l'estudi. No es van observar diferències significatives en la taxa d'èxit i rang interquartil·lic en les medicions d'elasticitat hepàtica entre els pacients progressors i no progressors (**Taula 20**).

	No progressors (N=115)	Progressors (N=44)*	p
Rigidesa hepàtica, kPa, mediana (RIQ)	5.4 (4.8-6.1)	13.8 (10.6-18.1)	<0.0001
Taxa d'èxit (%), mediana (RIQ)	100 (91-100)	100 (91-100)	0.79
Pacients amb RIQ $\leq 30\%$ de la mediana de la seva rigidesa hepàtica, % (N)	90.4% (104)	81.8% (36)	0.17

\*3/47 pacients varen ser classificats com a progressors perquè varen morir com a conseqüència de malaltia hepàtica terminal i l'elastometria transitòria no estava disponible

**Taula 20:** Característiques de l'elastometria transitòria entre els progressors i els no progressors.

L'anàlisi de regressió univariant va mostrar un menor risc de progressió de la fibrosi hepàtica en aquells pacients més joves, els de sexe femení, aquells amb un recompte nadir de CD4  $\geq 200$  cèl.lules/mm<sup>3</sup>, pacients amb CD4  $\geq 350$  cèl.lules/mm<sup>3</sup> en el moment de la biòpsia hepàtica, els que no varen rebre tractament amb no anàlegs dels nucleòssids, negativitat del HBsAg, absència de fibrosi o estadiatges lleus de fibrosi i aquells que van rebre tractament amb interferó durant el seguiment.

L'anàlisi multivariant ajustat per estadiatge de fibrosi, edat i sexe, va demostrar que els únics factors independents de progressió de la fibrosi hepàtica van ser l'edat, l'estadiatge de fibrosi, la seronegativitat de l'antigen de superfície del

VHB i haver rebut tractament amb interferó durant el seguiment (**Taula 21**).

	NP (N=115) % (n)	P (N=47) % (n)	Univariant			Multivariant		
			RR	95% IC	p	RR	95% IC	p
<b>Edat:</b> >38 anys	64 (55)	36 (31)	1	0.21-		1	0.16-	
≤38 anys	79 (60)	21 (16)	0.39	0.71	0.02	0.32	0.64	0.001
<b>Sexe:</b> Homes	65 (77)	35 (41)	1	0.20-		1	0.14-	
Dones	86 (38)	14 (6)	0.47	1.12	0.09	0.39	1.12	0.081
<b>Infecció pel VIH i pel VHC</b>								
<b>Temps entre el diagnòstic de la coinfecció i el final del seguiment.</b>								
>20 anys	65 (53)	35 (28)	1	0.38-				
≤20 anys	76 (62)	24 (19)	0.69	1.25	0.22			
<b>Categoria transmissió VIH</b>								
ADVP	70 (86)	30 (37)	1	0.60-				
Altres	74 (29)	26 (10)	1.22	2.47	0.57			
<b>Diagnòstic previ SIDA</b>								
Sí	69 (29)	31 (9)	1	0.44-				
No	71 (95)	29 (38)	0.91	1.90	0.81			
<b>Nadir CD4:</b>								
<200 cels/mm <sup>3</sup>	61(42)	39 (27)	1	0.24-				
≥200 cels/mm <sup>3</sup>	79 (73)	21 (20)	0.44	0.79	0.006			
<b>Recòmpte CD4 al moment de la biòpsia:</b>								
<350 cels/mm <sup>3</sup>	52 (17)	48 (16)	1	0.24-				
≥350 cels/mm <sup>3</sup>	76 (98)	24 (31)	0.43	0.8	0.007			
<b>RNA VHC al moment de biòpsia:</b>								
≤200 còpies/mL	68 (71)	32 (33)	1	0.84-				
>200 còpies/mL	74 (37)	26 (13)	1.65	3.21	0.14			
<b>Tractament antiretroviral al moment de la biòpsia:</b>								
Sí	70(104)	30(45)	1	0.46-				
No	85(11)	15 (2)	1.94	8.13	0.36			
<b>Tractament IP a biòpsia:</b>								
Sí	69 (59)	31 (26)	1	0.60-				
No	73 (56)	27 (21)	1.1	1.93	0.78			
<b>No-anàlegs al moment de biòpsia:</b>								
Sí	63 (36)	37 (21)	1	0.3-				
No	75 (79)	25 (26)	0.51	0.91	0.02			
<b>Genotipus VHC: 1 i 4</b>								
2 i 3	69 (87)	31 (39)	1	0.22-				
	80 (24)	20 (6)	0.53	1.25	0.15			
<b>RNA VHC, mediana, RIQ log<sub>10</sub></b>								
	5.7 (5.3-5.8)	5.7 (4.8-5.9)	0.79	0.40-1.55	0.50			
<b>Tractament VHC:</b>								
Sí	74 (64)	26 (23)	1	0.96-		1	1.14-	
No	68 (51)	32 (24)	1.71	3.05	0.067	2.18	4.15	0.017
<b>Resposta virològica sostinguda:</b>								
Sí	85 (29)	15 (5)	1	0.55-				
No	68 (36)	32 (17)	1.50	4.13	0.42			
<b>Altres paràmetres de laboratori</b>								
<b>Infecció pel VHB:</b>								
Sí	50 (2)	50 (2)	1	0.06-		1	0.04-	
No	70 (96)	30 (1)	0.25	1.1	0.063	0.20	0.92	0.039

<b>Fosfatassa alcalina:</b>								
≥130 IU/mL	63 (5)	37 (3)	1	0.19-				
<130 IU/mL	71 (110)	29 (44)	0.62	2.04	0.43			
<b>Aspartat aminotransferassa:</b>								
≥40 IU/ mL	65 (64)	35 (35)	1	0.33-				
<40 IU/ mL	81 (50)	19 (12)	0.65	1.26	0.21			
<b>Alanina aminotransferassa:</b>								
≥40 IU/mL	69 (89)	31 (40)	1	0.42-				
<40 IU/ mL	78 (25)	22 (7)	0.95	2.13	0.98			
<b>Bilirubina:</b>								
≥19 µmol/mL	64 (9)	36 (5)	1	0.54-				
<19 µmol/mL	71 (104)	29 (42)	1.38	3.50	0.48			
<b>GGT:</b>								
≥50 IU/ mL	21 (10)	78 (37)	1	0.25-	0.067			
<50 IU/ mL	40 (46)	60 (69)	0.51	1.04				
<b>Colesterol total:</b>								
≥5 mmol/L	67 (34)	33 (17)	1	0.42-				
<5 mmol/L	73 (81)	27 (30)	0.76	1.40	0.39			
<b>Glucosa:</b>								
≥6.9 mmol/L	1 (1)	4 (2)	1	0.15-				
<6.9 mmol/L	72 (114)	28 (45)	0.61	2.53	0.49			
<b>Triglicèrids:</b>								
≥1.7 mmol/L	63 (44)	37 (26)	1	0.37-				
<1.7 mmol/L	78 (69)	22 (20)	0.67	1.20	0.18			
<b>Avaluació del dany hepàtic</b>								
<b>Estadiatge de fibrosi:</b>								
F2	64 (56)	36 (32)	1	0.21-	0.005	1	0.28-	
F0-F1	80 (59)	20 (15)	0.40	0.76		0.43	0.86	0.017
<b>Activitat necroinflamatòria:</b>								
≥3	67 (73)	32 (35)	1	0.31-				
<3	78 (42)	22 (12)	0.61	1.2	0.15			
<b>Esteatosi:</b>								
≥1	59 (16)	41 (11)	1	0.36-				
<1	73 (99)	27 (36)	0.69	1.37	0.23			

**Taula 21:** Anàlisi univariant i multivariant de regressió de Cox de les característiques basals dels no progressors (NP) i dels progressors (P).

## **5. DISCUSSIÓ**



## **5. DISCUSSIÓ**

La coinfecció pel VHC i el VIH és una situació molt freqüent actualment que té una important rellevància a nivell clínic, epidemiològic i econòmic. En el treball que s'ha presentat s'ha estudiat una cohort de 387 pacients coinfectats als quals es va practicar una biòpsia hepàtica a fi de conèixer el seu estadiatge de fibrosi com un criteri més en la presa de decisions quant a iniciar tractament de la infecció crònica pel VHC.

En la primer apartat d'aquest treball l'objectiu va ser valorar la mortalitat al llarg d'un període de seguiment determinat i factors predictors així com l'evolució clínica de l'hepatopatia mesurada com el temps fins a la primera descompensació de l'hepatopatia crònica de base i evolució virològica i immunològica d'aquesta cohort. En el segon apartat es va seleccionar el conjunt de pacients amb un estadiatge de fibrosi inicial (F0-F2) i es va avaluar la progressió de la fibrosi mitjançant una tècnica no invasiva com és l'elastometria transitòria i avaluar els factors predictors d'evolució de la fibrosi hepàtica.

La mortalitat en pacients amb infecció crònica pel VHC ha estat molt estudiada durant els últims anys <sup>183-185, 201, 202</sup>. Alguns estudis de cohorts realitzats han observat taxes de mortalitat de 0,8 a 1,5 per 100 pacients-any en pacients monoinfectats i seguits entre 5 i 14 anys i de 1,4 a 2,5 per 100 pacients-any en malalts coinfectats pel VIH i el VHC en un període de seguiment de 5 a 6 anys <sup>183, 184</sup>. En un dels estudis la proporció de morts relacionades amb el VHC en pacients monoinfectats va ser del 6% mentre que en els coinfectats va ser del 15% en un període de seguiment de 8 i 6 anys, respectivament <sup>183</sup>. Aquests resultats suggereixen una major taxa de mortalitat en els malalts coinfectats respecte als pacients amb només infecció pel VHC. Els nostres resultats són congrüents amb altres estudis similars realitzats. Així, hem observat que els pacients amb un estadiatge de fibrosi avançat i els que havien patit prèviament alguna malaltia definitiva de SIDA tenen un risc de mort per qualsevol causa més elevat. D'altra banda els pacients que no van rebre tractament antiviral pel VHC durant el seguiment van presentar també un risc de mort més elevat.

Un fet destacat del nostre estudi es la baixa incidència de descompensacions de l'hepatopatia crònica que hem observat. Probablement el fet que en el moment de selecció s'excloïssin els pacients amb comorbilitats que contraindiquen el tractament amb interferó com ara el consum d'alcohol o l'ús de drogues d'abús, baixa adherència al tractament antiretroviral i la infecció pel VIH avançada podrien justificar aquesta dada. D'altra banda el fet de que els pacients seleccionats presentessin en el moment de la biòpsia hepàtica una quantificació de RNA indetectable i estiguessin en tractament antiretroviral, expliquen no només la baixa incidència de SIDA durant el període de seguiment, sino també la baixa incidència de complicacions de l'hepatopatia atès l'efecte "protector" de la millora de la immunitat sobre la fibrogènesi hepàtica. Si més no, aquest últim punt s'ha de matitzar ja que el nostre estudi demostra que certs graus d'immunosupressió previs a la pràctica de biòpsia hepàtica, concretament aquells estats que van condicionar l'aparició d'una malaltia definitòria de SIDA, sí estan associats a una major mortalitat global. Un altre aspecte a tenir en compte és el fet que aquests pacients hagin estat seleccionats de les consultes externes de l'Hospital de Dia del nostre centre a on acudeixen de forma periòdica i no per exemple de centres de desintoxicació, la qual cosa exclou de l'estudi un perfil determinat de pacients amb característiques associades al mal pronòstic de l'hepatopatia.

Cal destacar, malgrat la baixa taxa de mortalitat en la nostra cohort, que les complicacions relacionades amb la malaltia hepàtica terminal han estat la principal causa de mort, seguides de neoplàssies sòlides no definitòries de SIDA. La malaltia hepàtica terminal ja s'ha definit com la principal causa de mort en estudis realitzats en pacients amb coinfecció pels dos virus en cohorts de pacients coinfectats<sup>174, 175, 186</sup>. D'altra banda el fet que sis dels nostres pacients van morir per malalties relacionades amb neoplàssies no relacionades amb la SIDA és consistent també amb l'increment estable en la incidència de neoplàssies no relacionades amb la SIDA en l'època de tractament antiviral de gran activitat<sup>203-209</sup>.

Els pacients de la nostra cohort que varen rebre tractament pel VHC van tenir una menor taxa de mortalitat tot i que hem pogut trobar una relació amb la



presència de resposta viral sostinguda com s'ha vist en altres estudis<sup>192</sup> probablement degut al baix número de pacients que van rebre tractament pel VHC i la baixa taxa de resposta viral sostinguda. Tampoc es pot excloure la possibilitat que aquesta baixa mortalitat sigui secundària a algun biaix en la selecció dels pacients que finalment varen ser tractats amb interferó. Aquests resultats són similars als de Pineda et al<sup>145, 175, 187, 210</sup>. Si més no, el benefici de resposta viral sostinguda sobre la morbi mortalitat del pacient amb coinfecció VIH/VHC ha estat demostrada en grans cohorts multicèntriques de pacients coinfectats VIH/VHC que han rebut tractament. Concretament Berenguer i col<sup>192, 211</sup> han demostrat que la resposta viral sostinguda disminueix la probabilitat d'aparició de complicacions de la cirrosi i d'altres esdeveniments no relacionats amb l'hepatopatia crònica.

Altres resultats importants dels nostres estudis són el baix risc de progressió cap a malaltia hepàtica terminal en pacients joves, sense fibrosi hepàtica i no coinfectats amb l'hepatitis B. L'edat s'ha associat amb fibrosi hepàtica accelerada<sup>212-218</sup> i existeix una gran evidència epidemiològica que relaciona l'edat amb l'increment de la cirrosi donat l'envelliment i augment de la supervivència dels pacients. Les característiques del nostre estudi no han permès conèixer altres factors associats a la progressió de la fibrosi hepàtica o a l'evolució clínica dels pacients amb coinfecció VIH/VHC, la qual cosa no implica la seva manca d'efecte en la evolució de l'hepatopatia. En aquest sentit és important destacar l'estudi de Kanwal i cols<sup>217</sup> en una cohort de veterans diagnosticats de VHC en la qual es va mostrar un increment de la prevalença de cirrosi hepàtica i hepatocarcinoma al llarg d'un període de seguiment de 10 anys no previst a partir dels models matemàtics realitzats i que s'atribueix a la presència de factors que influeixen en aquesta progressió mitjançant l'activació de les cèl·lules estrellades que són les cèl·lules implicades en la fibrogènesi<sup>218</sup>. En el nostre treball aquesta idea es veu reforçada pel fet que 5 pacients que havien assolit la resposta viral sostinguda en estadiatges inicials de fibrosi van progressar.

Un dels principals resultats del nostre estudi és que l'estadiatge de fibrosi és un dels predictors de mortalitat de qualsevol causa en els pacients coinfectats pel VIH i el VHC, independentment del grau d'immunossupressió, supressió de la

replicació del VIH, l'edat o l'exposició al tractament antiretroviral tal com han demostrat posteriorment altres estudis<sup>212</sup>. Aquests estudis han demostrat que la taxa de mortalitat dels pacients coinfectats pel VIH i el VHC s'incrementa a partir de l'estadiatge F2 en endavant. La incidència de malaltia hepàtica terminal i les seves complicacions juntament amb la mortalitat global en aquest estadiatge de fibrosi és aproximadament del doble respecte els pacients que no tenen fibrosi o bé presenten una mínima fibrosi alhora que és molt més baixa que en pacients amb cirrosi i curiosament similar a l'estadiatge de fibrosi F3.

Existeixen estudis sobre la història natural del VHC en coinfecció amb el VIH amb estadiatges inicials de fibrosi (mesurada directa o indirectament) i amb amb cirrosi hepàtica però aquests han estat realitzats en períodes curts de seguiment<sup>145,210, 213</sup>. En aquest sentit, el nostre estudi demostra que el 30% dels 162 pacients amb coinfecció pel VIH i el VHC amb una fibrosi basal entre F0 i F2 va progressar a fibrosi hepàtica avançada, dels quals, l'1,8% va morir per complicacions relacionades amb la malaltia hepàtica terminal i la cirrosi al llarg de gairebé 8 anys de seguiment. Els nostres resultats difereixen d'altres estudis realitzats en pacients monoinfectats pel VHC basats en biòpsies hepàtiques seriades els quals demostren que no existeix progressió hepàtica en aquells pacients amb estadiatge lleu de fibrosi després d'un període de 10-20 anys, la qual cosa podria suggerir una pitjor evolució clínica dels pacients co-infectats quan es comparen amb la dels pacients infectats únicament pel VHC.<sup>52, 214, 215</sup>. Dos estudis realitzats a fi d'avaluar la progressió de la fibrosi hepàtica mitjançant biòpsies hepàtiques seqüenciades van mostrar una progressió accelerada de la fibrosi inicial en el 20% dels pacients als 3 anys de seguiment<sup>168, 182</sup>.

La presència d'enolisme actiu, presència d'esteatosi lleu-moderada i la inclusió de pacients amb estadiatges avançants d'immunossupressió al moment de la primera biòpsia hepàtica podrien explicar les diferències entre els resultats d'aquests estudis i els resultats observats en el nostre treball<sup>168, 182</sup>. L'estudi SLAM-C no va poder evidenciar progressió de la fibrosi tan ràpida com en els pacients coinfectats d'aquests dos estudis abans referenciats, i per tant els seus resultats són similars als nostres<sup>96</sup>.

La rellevància dels nostres resultats queda reforçada pel fet que aquesta taxa de progressió de la fibrosi hepàtica s'ha observat en una cohort de pacients amb presència de la majoria de factors predictors clàssics de bon pronòstic en termes de supervivència del pacient infectat pel VIH com la supressió de la replicació del VIH, un estat immunològic favorable, exposició a tractament antiretroviral i absència de consum actiu de drogues d'abús o bé d'alcohol<sup>157, 216, 217</sup>.

El fet que en el nostre estudi l'estadiatge de fibrosi ha estat un factor independent de mortalitat de qualsevol causa té implicacions clíniques rellevants en el moment actual. En primer lloc reforcen l'evidència ja existent a recomanar el tractament antiretroviral en etapes ja inicials de la infecció a fi de prevenir la progressió a formes avançades d'immunossupressió que podrien accelerar la fibrosi hepàtica en alguns pacients, si bé cal tenir present que aquesta mesura ha d'anar acompanyada d'altres com ara l'abandó del consum enòlic o drogues d'abús que podrien contribuir a accelerar el dany hepàtic<sup>53</sup>. En el nostre estudi cal remarcar que els pacients que van rebre tractament amb inhibidors de la proteassa al moment de la biòpsia hepàtica o que havien estat tractats només amb aquesta família de fàrmacs durant el seguiment van presentar un risc més elevat de fracàs virològic que els que van rebre tractament amb no-anàlegs dels nucleòssids. Cal destacar que més del 60% de pacients que van rebre tractament amb inhibidors de la proteassa, aquests eren de primera generació i estaven associats amb altes taxes d'efectes secundaris fet que va requerir aturar el tractament en ocasions i poden haver influït en aquests resultats.

En segon lloc i no menys important, el fet de que el tractament de l'hepatitis crònica enlenteixi la progressió de la fibrosi hepàtica fins i tot en aquells pacients en estadiatges inicials de fibrosi hepàtica contribueix a establir la recomanació d'incloure els pacients amb aquests estadiatges de fibrosi dins dels candidats a rebre el millor tractament de la infecció crònica per el VHC amb l'objectiu de millorar la seva supervivència.<sup>219</sup>

Finalment, el fet de que la fibrosi hepàtica sigui una característica important

en el maneig del pacient amb coinfecció VIH/VHC fa necessari millorar la sensibilitat de les tècniques no invasives pel diagnòstic dels diferents estadiatges de fibrosi. És ben conegut per exemple, que l'elastometria transitòria no permet una bona classificació de l'estadiatge de fibrosi F2 la qual cosa pot comportar un increment de la despesa en tècniques de despistatge d'hepatocarcinoma atesa la possibilitat de l'infradiagnòstic d'estadiatges F3-F4 o d'altra banda un increment de la despesa en agents antivirals directes a aquells pacients amb F0-F1.

Una de les principals limitacions dels nostres estudis és que els resultats obtinguts no son extrapolables a tota la població de pacients amb coinfecció HIV/VHC ja que es tracta, tal i com s'ha comentat en un apartat anterior, d'una població molt seleccionada sense altres factors que afectin per si mateixos la supervivència. També, el fet d'haver utilitzat dues tècniques diferents pel diagnòstic de l'estadiatge de fibrosi hepàtica, pot ser responsable de biaixos donat les diferents interpretacions dels resultats obtinguts amb cadascuna de les tècniques emprades, la variabilitat interobservador i l'absència d'uns valors determinats i concrets quant a la interpretació dels diferents estadiatges de fibrosi mitjançant l'elastometria transitòria<sup>94</sup>. Finalment, el tamany de la mostra no ha permès determinar l'associació d'altres factors com l'esteatosi hepàtica o l'immunoreconstitució en la progressió de la fibrosi hepàtica.

En resum, el nostre treball incideix en la importància de la fibrosi hepàtica en el pacient amb coinfecció VIH/VHC com un dels principals factors associats a la supervivència d'aquests pacients i suggereix que la prevenció de la progressió de la fibrosi hepàtica radica en l'administració del tractament antirretroviral amb independència de l'estat d'immunosupresió així com en l'oferiment del tractament de la infecció crònica del VHC a aquells pacients amb estadiatges poc avançats de fibrosi.

## **6. CONCLUSIONS**



## **6. CONCLUSIONS**

- Els pacients coinfectats pel VIH i el VHC presenten una baixa taxa de mortalitat. Amb tot, la malaltia hepàtica terminal i les neoplàsies no relacionades amb la SIDA són les principals causes de mortalitat en els pacients coinfectats pel VIH i pel VHC.
- La presència d'un estadiatge de fibrosi avançat (F3-F4) i l'existència de diagnòstic previ de SIDA són els factors independents que s'associen a mortalitat.
- El grau d'immunossupressió, el fet de tenir una càrrega viral del VIH indetectable o l'edat no han demostrat ser factors predictors de mortalitat en els pacients coinfectats.
- Una alta proporció de pacients amb estadiatge inicial de fibrosi (F0-F2) progressa a estadiatges més avançats.
- El fet de no rebre tractament pel VHC s'associa a una major mortalitat. Per aquesta raó els pacients coinfectats pel VIH i el VHC són candidats a rebre tractament pel VHC ja que aquest és capaç de reduir la progressió de la fibrosi hepàtica. Això es tradueix en una reducció de la mortalitat.





## **7. BIBLIOGRAFIA**



## **7. BIBLIOGRAFIA**

1. Masur H, Michelis Ma, Greene JB, Onorato I, Stowe RA, Holzman RS et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med*. 1981; 305:1431-8
2. Masur H, Michelis Ma, Wormser GP, Lewin S, Gold J, Tapper ML et al. Opportunistic infection in previously healthy women. Initial manifestations of a community-acquired cellular immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1982; 97: 533-9
3. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk of acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220: 868-71
4. Clavel F, Guitard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986; 233: 343-6
5. Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael F et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 1999. 397:436-441
6. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, Cordonnier F, Leme V et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* 2009. 15:871-2
7. Damond F, Worobey M, Campa P, Farfara I, Colin G, Matheron S et al. Identification of a highly divergent HIV type 2 and proposal for a change in HIV typ2 classification. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004. 20:666-672
8. 2010. HIV Sequence Compendium 2009
9. Chertova E, Bess JJ Jr, Crise BJ, Sowder II RC, Schaden M, Hilburn M et al. Envelope glycoprotein incorporation not shedding of surface envelope glycoprotein (gp120/SU) , Is the primary determinant of SU content of purified human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus. *J Virol* 2002. 76:5315:5325
10. Yuste E, Johnson W, Pavlakis GN, Desrosiers RC. Virion envelope content, infectivity and neutralization sensitivity of simian immunodeficiency virus. *J virol*. 2005. 79:12455:12463
11. Zhu P, Liu J, Bess J, Chertova E, Lifson JD, Grise H et al. Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes. *Nature* 2006. 441:847-852
12. Lane TE (ed). *Chemokines and viral infection*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 2006
13. Greene we, Peterlin BM. Charting HIV's remarkable voyage through the cell: Basic science as a passport to future therapy. *Nat Med* 2002; 8:673-680
14. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. *HIV/AIDS surveillance in Europe 2009*. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2009
15. World Health Organization. *Fact Sheet N 360*. October 2013
16. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA*. 2013;309:1397-405
17. World Health Organization. *HIV/AIDS Data and statistics*. Febrer 2014
18. Romero A, González V, Esteve A, Martró E, Matas L, Tural C et al. Identification of recent HIV-1 infection among newly diagnosed cases in Catalonia, Spain (2006-08). *Eur J Public Health*. 2012;22:802-8

19. CEEISCAT. Informe semestral VIH. Desembre 2013
20. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with a seroconversion. *Lancet*. 1985;1:537-40
21. Trono D, Van Lint C, Rouzioux C, Verdin E, Barré-Sinoussi F, Chun TW et al. HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV-infected individuals. *Science*. 2010;329:174-80
22. Miró JM, Buira E, Mallolas J, Gallart T, Moreno A, Zamora L, Vilella R et al. CD4+ lymphocytes and opportunistic infections and neoplasms in patients with human immunodeficiency virus infection. *Med Clin (Barc)*. 1994;102:566-70
23. Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Paul WE, Picker LJ. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nat Med*. 2006;12:289-95
24. Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM; National HIV Surveillance Committee. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:388-95.
25. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J 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
26. Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, Johnson MA, Pradiert C et al. Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis. 1996 to 2002. *Arch Intern Med*. 2006;166:521-8
27. Antiretroviral Therapy Cohort collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008;372:293-9.
28. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*. 2007;146:87-95
29. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009. Geneva: World Health Organization, 2009
30. EACS Guidelines Octobre 2013. European AIDS Clinical Society
31. Van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS*. 2010;24:1799-812
32. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a bloodborne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
33. Horner SM, Gale M Jr. Intracellular innate immune cascades and interferon defenses that control hepatitis C virus. *J Interferon Cytokine Res* 2009;29:489-98.
34. Okuda M, Hino K, Korenaga M, Yamaguchi Y, Katoh Y, Okita K. Differences in hypervariable region 1 quasispecies of hepatitis C virus in human serum, peripheral blood mononuclear cells, and liver. *Hepatology* 1999;29:217-22.
35. Zignego AL, De Carli M, Monti M, et al. Hepatitis C virus infection of mononuclear cells from peripheral blood and liver infiltrates in chronically infected patients. *J Med Virol* 1995;47:58-64.
36. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998; 282:103-7.
37. Kolykhalov AA, Agapov EV, Blight KJ, Mihalik K, Feinstone SM, Rice CM. Transmission of

hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA. *Science* 1997;277:570-4.

38. Yanagi M, Purcell RH, Emerson SU, Bukh J. Transcripts from a singlefull-length cDNA clone of hepatitis C virus are infectious when directly transfected into the liver of a chimpanzee. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:8738-43.

39. Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 1999;285:110-3.

40. Blight KJ, Kolykhalov AA, Rice CM. Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science* 2000;290:1972-4.

41. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001;345:41-52.

42. Zeisel MB, Fofana I, Fafi-Kremer S, Baumert TF. Hepatitis C virus entry into hepatocytes: molecular mechanisms and targets for antiviral therapies. *Hepatology*. 2011;54:566-76.

43. Bowen DG, Walker CM. Mutational escape from CD8+ T cell immunity: HCV evolution, from chimpanzees to man. *J Exp Med* 2005;201:1709-14.

44. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418-31.

45. Hepatitis C. Fact sheet n° 164. July 2013. World Health Organization. 20137

46. Pérez Cachafeiro S1, Del Amo J, Iribarren JA, Salavert Lleti M, Gutiérrez F, Moreno A et al. Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1467-70

47. Huntington S, Folch C, González V, Meroño M, Ncube F, Casabona J. Prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus, and associated factors among injecting drug users in Catalonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:236-8.

48. Averhoff FM1, Glass N, Holtzman D. Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S10-5.

49. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368:1907-17.

50. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al; for the Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339:1485–1492.

51. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995; 15:41–63.

52. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:S35-46

53. Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J et a. *Gut*. 2011;60:837-45. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men.

54. Data from the VA HCV Clinical Case Registry (CCR) (30,000 patients)

55. Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2429-38.

56. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112:463–72.

57. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43:1303–10.

58. Benvegna L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; 53:744–9.
59. Shima T, Uto H, Ueki K, Takamura T, Kohgo Y, Kawata S et al. Clinicopathological features of liver injury in patients with type 2 diabetes mellitus and comparative study of histologically proven nonalcoholic fatty liver diseases with or without type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol*. 2013 Apr;48:515-25.
60. Russell M, Pauly MP, Moore CD, Chia C, Dorrell J, Cunanan RJ et al. The impact of lifetime alcohol use on hepatitis C treatment outcomes in privately insured members of an integrated health care plan. *Hepatology*. 2012 Oct;56:1223-30.
61. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011 Aug 13;378:571-83.
62. Lim MP, Devi LA, Rozenfeld R. Cannabidiol causes activated hepatic stellate cell death through a mechanism of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *Cell Death Dis* 2011; 2:e170.
63. Mukhopadhyay P, Rajesh M, Horvath B, et al. Cannabidiol protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammatory signaling and response, oxidative/nitrative stress, and cell death. *Free Radic Biol Med* 2011; 50:1368–81.
64. Avraham Y, Grigoriadis N, Poutahidis T, et al. Cannabidiol improves brain and liver function in a fulminant hepatic failure-induced model of hepatic encephalopathy in mice. *Br J Pharmacol* 2011; 162:1650–8.
65. Parfieniuk A, Flisiak R. Role of cannabinoids in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14:6109–14.
66. Mallat A, Teixeira-Clerc F, Deveaux V, Manin S, Lotersztajn S. The endocannabinoid system as a key mediator during liver diseases: new insights and therapeutic openings. *Br J Pharmacol* 2011; 163:1432–40.
67. Huang L, Quinn MA, Frampton GA, Golden LE, DeMorrow S. Recent advances in the understanding of the role of the endocannabinoid system in liver diseases. *Dig Liver Dis* 2011; 43:188–93.
68. Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 42:63–71.
69. Hezode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, et al. Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 134:432–9.
70. Ishida JH, Peters MG, Jin C, et al. Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:69–75.
71. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:245-64.
72. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008 May;134:1655-69.
73. Venkatraman A, Shiva S, Wigley A, et al. The role of iNOS in alcohol-dependent hepatotoxicity and mitochondrial dysfunction in mice. *Hepatology* 2004;40:565–573.
74. Jaeschke H. Inflammation in response to hepatocellular apoptosis. *Hepatology* 2002;35:964–966.
75. Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology* 2004;39:273–278.

76. Zhan SS, Jiang JX, Wu J, et al. Phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells induces NADPH oxidase and is associated with liver fibrosis in vivo. *Hepatology* 2006;43:435–443.
77. Watanabe A, Hashmi A, Gomes DA, et al. Apoptotic hepatocyte DNA inhibits hepatic stellate cell chemotaxis via Toll-like receptor 9. *Hepatology* 2007;46:1509–1518.
78. Takehara T, Tatsumi T, Suzuki T, et al. Hepatocyte-specific disruption of Bcl-xL leads to continuous hepatocyte apoptosis and liver fibrotic responses. *Gastroenterology* 2004;127:1189–1197.
79. Canbay A, Higuchi H, Bronk SF, et al. Fas enhances fibrogenesis in the bile duct ligated mouse: a link between apoptosis and fibrosis. *Gastroenterology* 2002;123:1323–1330.
80. Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, et al. Oral IDN-6556, an antiapoptotic caspase inhibitor, may lower aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;46:324–329.
81. Taimr P, Higuchi H, Kocova E, et al. Activated stellate cells express the TRAIL receptor-2/death receptor-5 and undergo TRAIL-mediated apoptosis. *Hepatology* 2003;37:87–95.
82. Wright M, Issa R, Smart D, et al. Gliotoxin stimulates the apoptosis of human and rat hepatic stellate cells and enhances the resolution of liver fibrosis in rats. *Gastroenterology* 2001;121:685–698.
83. Anan A, Baskin-Bey ES, Bronk SF, et al. Proteasome inhibition induces hepatic stellate cell apoptosis. *Hepatology* 2006;43:335–344.
84. Jaeschke H, Gujral JS, Bajt ML. Apoptosis and necrosis in liver disease. *Liver Int* 2004;24:85–89.
85. Wagner H, Bauer S. All is not Toll: new pathways in DNA recognition. *J Exp Med* 2006;203:265–268.
86. Paik YH, Schwabe RF, Bataller R, et al. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2003;37:1043–1055.
87. Hua J, Qiu de K, Li JQ, et al. Expression of Toll-like receptor 4 in rat liver during the course of carbon tetrachloride-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:862–869.
88. Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med* 2007;13:1324–1332.
89. Nussler AK, Di Silvio M, Billiar TR, et al. Stimulation of the nitric oxide synthase pathway in human hepatocytes by cytokines and endotoxin. *J Exp Med* 1992;176:261–264.
90. Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2006;364:33–60.
91. Stefanovic B, Stefanovic L, Schnabl B, et al. TRAM2 protein interacts with endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> pump Serca2b and is necessary for collagen type I synthesis. *Mol Cell Biol* 2004;24:1758–1768.
92. Inagaki Y, Okazaki I. Emerging insights into transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis. *Gut* 2007;56:284–292.
93. Breitkopf K, Godoy P, Ciuculan L, et al. TGF-beta/Smad signaling in the injured liver. *Z Gastroenterol* 2006;44:57–66.
94. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008;48:835-47.
95. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344:495-500.
96. Sherman KE, Andersen JW, Butt AA, Umbleja T, Alston B, Koziel MJ et al. Sustained long-term antiviral maintenance therapy in HCV/HIV-coinfected patients (SLAM-C). *J Acquir Immune Defic*

Syndr. 2010;55:597-605.

97. Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS, Jenckes MW, Chander G, Ghanem KG et al. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology*. 2002;36:S161-72

98. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:S152-60

99. 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.

100. 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.

101. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol*. 1991;13:372-4.

102. Perrillo RP. The role of liver biopsy in hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26:57S-61S.

103. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat*. 2009;16:300-14.

104. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat*. 2009;16:300-14.

105. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343-50.

106. Vergara S, Macías J, Rivero A, Gutiérrez-Valencia A, González-Serrano M, Merino D et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*. 2007;45:969-74.

107. 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.

108. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, S Sulkowski M et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43:1317-25.

109. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704–1713.

110. Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, Casals G, Miquel R, Martínez SM et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2012;57:281-7.

111. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol*. 2005;43:78-84

112. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011;55:666-72.

113. Asrani SK, Talwalkar JA<sup>2</sup>, Kamath PS<sup>3</sup>, Shah VH<sup>3</sup>, Saracino G<sup>4</sup>, Jennings L<sup>4</sup> et al. Role of magnetic resonance elastography in compensated and decompensated liver disease. *J Hepatol*. 2013 Dec 19. pii: S0168-8278(13)00884-2.



114. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308:2584-93.
115. Pacanowski M, Amur S, Zineh I. New genetic discoveries and treatment for hepatitis C. *JAMA*. 2012;307:1921-2.
116. 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 ;351:438-50
117. Carrat F et al. *JAMA* 2004; 292: 2839-48
118. Chung RT. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-59
119. Laguno M et al. *AIDS* 2004; 18: F27-36
120. Shiffman M. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:46–52
121. Neumann A, et al. *Science* 1998;282:103–7
122. De Bruijne J, et al. *Neth J Med* 2008;66:311–22
124. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2405-16.
125. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-28.
126. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368:1907-17.
127. Monto A, Schooley RT, Lai JC, Sulkowski MS, Chung RT, Pawlotsky JM et al. Lessons from HIV therapy applied to viral hepatitis therapy: summary of a workshop. *Am J Gastroenterol*. 2010 ;105:989-1004
128. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1123-31.
129. Ruiz-Sancho A, Soriano V. HIV and HCV coinfection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:335-45
130. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005;192:992-1002.
131. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA*. 2002;288:199-206.
132. Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol*. 2007;47:527-37.
133. Kim JH, Pseudos G, Suh J, Sharp VL. Co-infection of hepatitis B and hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected patients in New York City, United States. *World J Gastroenterol*. 2008;14:6689-93.
134. Côté P, Baril JG, Hébert MN, Klein M, Lalonde R, Poliquin M et al. Management and treatment of hepatitis C virus in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection: A practical guide for health care professionals. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2007;18:293-303.

135. Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Le Strat Y, Piroth L et al. Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France, 2004. *Euro Surveill.* 2008 May 29;13(22).
136. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet.* 2000;356:1800-5.
137. Jindal N, Arora U, Singh K. Prevalence of human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus, and hepatitis C virus in three groups of populations at high risk of HIV infection in Amritsar (Punjab), Northern India. *Jpn J Infect Dis.* 2008;61:79-81.
138. Carvalho FH, Coêlho MR, Vilella Tde A, Silva JL, Melo HR. HIV/HCV coinfection at an university hospital in Recife, Brazil. *Rev Saude Publica.* 2009;43:133-9.
139. White EF, Garfein RS, Brouwer KC, Lozada R, Ramos R, Firestone-Cruz M et al. Prevalence of hepatitis C virus and HIV infection among injection drug users in two Mexican cities bordering the U.S. *Salud Publica Mex.* 2007;49:165-72.
140. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, Bouteloup V, May T, Burty C et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalité 2005 study. *J Hepatol.* 2009;50:736-45.
141. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med.* 2006;166:1632-41.
142. Jacobson IM, Pawlotsky JM, Afdhal NH, Dusheiko GM, Forns X, Jensen DM et al. A practical guide for the use of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2012;2:1-26.
143. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection.. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60
144. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS.* 2002;16:1663-71
145. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García 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;4:779-89.
146. Klein MB, Lalonde RG, Suissa S. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;33:365-72.
147. Mathers BM, Degenhardt L, Ali H, et al. HIV prevention, treatment and care for people who inject drugs: a systematic review of global, regional and country level coverage. *Lancet* 2010; 375: 1014–28.
148. Peters L, Mocroft A, Soriano V, Rockstroh JK, Losso M, Valerio L et al. Hepatitis C virus coinfection does not influence the CD4 cell recovery in HIV-1-infected patients with maximum virologic suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:457-63.
149. Yacisin K, Maida I, Ríos MJ, Soriano V, Núñez M. Hepatitis C virus coinfection does not affect CD4 restoration in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24:935-40.
150. Pugh AJ, Barve AJ, Falkner K, Patel M, McClain CJ. Drug-induced hepatotoxicity or drug-induced

liver injury. *Clin Liver Dis.* 2009;13:277-94.

151. Lai AR, Tashima KT, Taylor LE. Antiretroviral medication considerations for individuals coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS Patient Care STDS.* 2006;20:678-92.

152. Núñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol.* 2006;44:S132-9.

153. 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.

154. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson M, Afdhal NH, Mirel L, Moore RD, et al. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS* 2005;19:585–592.

155. 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.

156. Ingiliz P, Valantin MA, Duvivier C, Medja F, Dominguez S, Charlotte F, et al. Liver damage underlying unexplained transaminase elevation in human immunodeficiency virus-1 mono-infected patients on antiretroviral therapy. *Hepatology* 2009;49:436–442.

157. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, Fernandez-Carbia A, Paronetto F, Rodriguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006;44:47–55.

158. 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-coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001;34:283–287.

159. Lo Re V 3rd, Kostman JR, Amorosa VK. Management complexities of HIV/hepatitis C virus coinfection in the twenty-first century. *Clin Liver Dis.* 2008;12:587-609.

160. Danta M, Semmo N, Fabris P, Brown D, Pybus OG, Sabin CA et al. Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *J Infect Dis.* 2008;197:1558-66.

161. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1123-31.

162. 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.* 2001:1193-9.

163. 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.* 2004:1293-7.

164. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 883–89.

165. Moyle G, Carr A. HIV-associated lipodystrophy, metabolic complications, and antiretroviral toxicities. *HIV Clin Trials* 2002;3: 89–98.

166. Worm SW, Friis-Moller N, Bruyand M, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in HIV-infected patients: impact of different definitions of the metabolic syndrome. *AIDS* 2010; 24: 427–35.

167. Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, 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.

168. Macías J, Berenguer J, Japón MA, Girón JA, Rivero A, López-Cortés LF et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009;50:1056-63.
169. Hughes CA, Shafran SD. Treatment of hepatitis C in HIV-coinfecting patients. *Ann Pharmacother*. 2006;40:479-89
170. Solà R, Galeras JA, Montoliu S, Tural C, Force L, Torra S et al. Poor response to hepatitis C virus (HCV) therapy in HIV- and HCV-coinfecting patients is not due to lower adherence to treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22:393-400.
171. Mendes-Correa MC, Widman A, Brussi ML, Guastini CF, Cavalheiro Nde P, Melo CE et al. Clinical and histological characteristics of HIV and hepatitis C virus-co-infecting patients in Brazil: a case series study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2008; 50:213-7.
172. Tural C, Galeras JA, Planas R, Coll S, Sirera G, Giménez D et al. Differences in virological response to pegylated interferon and ribavirin between hepatitis C virus (HCV)-monoinfecting and HCV-HIV-coinfecting patients. *Antivir Ther*. 2008;13:1047-55.
173. Chen TY, Ding EL, Seagle GR, Kim AY. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1605-15.
174. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1632-41
175. Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, Ríos-Villegas MJ, Ruiz-Morales J 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 Sep;46(3):622-30.
176. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
177. Macías J, Camacho A, Von Wichmann MA, López-Cortés LF, Ortega E, Tural C et al. Liver stiffness measurement versus liver biopsy to predict survival and decompensations of cirrhosis among HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *AIDS*. 2013;27:2541-9.
178. Fernández-Montero JV, Barreiro P, Vispo E, Labarga P, Sánchez-Parra C, Soriano V. Liver stiffness predicts liver-related complications and mortality in HIV patients with chronic hepatitis C on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013;27:1129-34.
179. Pascual-Pareja JF, Camino A, Larrauri C, González-García J, Montes ML, Díez J et al. HAART is associated with lower hepatic necroinflammatory activity in HIV-hepatitis C virus-coinfecting patients with CD4 cell count of more than 350 cells/microl at the time of liver biopsy. *AIDS*. 2009;23:971-5
180. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*. 2006;44:47-55
181. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet*. 2011;377:1198-209.
182. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, Higgins Y, Brinkley SC, de Oca RM et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infecting adults. *AIDS*. 2007;21:2209-31.
183. Walter SR, Thein HH, Amin J, Gidding HF, Ward K, Law MG et al. Trends in mortality after diagnosis of hepatitis B or C infection: 1992-2006. *J Hepatol*. 2011;54:879-86 Page 16 of 23 Mary Ann Liebert Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801 AIDS Research and Human

## Retroviruses

184. El-Kamary SS, Jhaveri R, Shardell MD. All-Cause, Liver-Related, and Non-Liver-Related Mortality Among HCV-Infected Individuals in the General US Population. *Clin Infect Dis*. 2011;53:150-7
185. Younossi ZM, Stepanova M. Hepatitis C virus infection, age, and Hispanic ethnicity increase mortality from liver cancer in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:718-23.
186. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, Bouteloup V, May T, Burty C et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalité 2005 study. *J Hepatol*. 2009;50:736-45
187. Merchante N, Jiménez-Saenz M, Pineda JA. Management of HCV-related end-stage liver disease in HIV-coinfected patients. *AIDS Rev*. 2007;9:131-9.
188. Rancinan C, Neau D, Savès 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.
189. 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.
190. Rodríguez-Torres M, Rodríguez-Orengo JF, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Marxuach-Cuétara AM, López-Torres A et al. 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.
191. 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.
192. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martinez PM, López-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009 ; 50:407-13.
193. Butt AA, Wang X, Moore CG. Effect of hepatitis C virus and its treatment on survival. *Hepatology*. 2009;50:387-92.
194. d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Antinori A, De Luca A, Mussini C et al. Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2009;49:612-22.
195. Chen TY, Ding EL, Seage III GR, Kim AY. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1605-15.
196. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines version 6.1. Treatment and recommendations for therapy of Hepatitis C in HIV coinfection in <http://www.europeanaidscinicalsociety.org>
197. M Sulkowski, J Mallolas, S Pol, et al. Efficacy and safety of the all-oral regimen, MK-5172/MK-8742 +/- RBV for 12 weeks in GT1 HCV/HIV co-infected patients: the C-WORTHY study. 49th European Association for the Study of the Liver. International Liver Congress (EASL 2014). London, April 9-13, 2014. Abstract O63.
198. A Osinusi, K Townsend, A Nelson, et al (NIAID ERADICATE Study Team). Use of sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination for treatment of HCV genotype-1 in patients coinfecting

with HIV. 49<sup>th</sup> European Association for the Study of the Liver International Liver Congress (EASL 2014). London, April 9-13, 2014. Abstract O14

199. National Institutes of Health: Consensus Development Conference Panel statement: Management of hepatitis C. *Hepatology* 1997, 26 (Suppl 1):2–10.

200. 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

201. Omland LH, Krarup H, Jepsen P, Georgsen J, Harrithøj LH, Riisom K et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. *J Hepatol.* 2010;53:36-42

202. Wise M, Bialek S, Finelli L, Bell BP, Sorvillo F. Changing trends in hepatitis C-related mortality in the United States, 1995-2004. *Hepatology.* 2008; 47:1128-35

203. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group, Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, Thiebaut R, Weber R et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS.* 2010;24:1537-48

204. Kesselring A, Gras L, Smit C, van Twillert G, Verbon A, de Wolf F et al. Immunodeficiency as a risk factor for non-AIDS-defining malignancies in HIV-1-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1458-65.

205. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:753-62.

206. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer.* 2011;117:1089-96

207. Zucchetto A, Suligoi B, De Paoli A, Pennazza S, Polesel J, Bruzzone S et al. Excess mortality for non-AIDS-defining cancers among people with AIDS. *Clin Infect Dis.* 2010;51:1099-101.

208. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Spectrum of cancer risk late after AIDS onset in the United States. *Arch Intern Med.* 2010;170:1337-45.

209. Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte A, Wiercinska-Drapalo A et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer.* 2010, 116:5306-15.

210. Pineda JA, Aguilar-Guisado M, Rivero A, Giron-Gonzalez JA, Ruiz-Morales J, Merino D et al. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1274-82.

211. Berenguer J(1), Rodríguez E, Miralles P, Von Wichmann MA, López-Aldeguer J, Mallolas et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis.* 2012;55:728-36.

212. Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins YM, Torbenson MS, Brinkley SC, et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *JAMA.* 2012;308:370-8

213. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, Garcia-Garcia 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.

214. Fontaine H, Nalpas B, Poulet B, Carnot F, Zylberberg H, Brechot C, Pol S. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001;32:904-909.
215. 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.
216. 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.
217. Blanco F, Barreiro P, Ryan P, Vispo E, Martin-Carbonero L, Tuma P et al. Risk factors for advanced liver fibrosis in HIV-infected individuals: role of antiretroviral drugs and insulin resistance. *J Viral Hepat.* 2011;18:11-6.
218. Kanwal F, Hoang T, Kramer JR, Asch SM, Goetz MB, Zeringue A, Richardson P, El-Serag HB. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2011;140:1182–1188
219. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines version 6.1. Treatment and recommendations for therapy of Hepatitis C in HIV coinfection in <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>





## **8. COMPENDI DE PUBLICACIONS**



## Effect of Liver Fibrosis on Long-Term Mortality in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Individuals Who Are Evaluated to Receive Interferon Therapies in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era

Ramon Sanmartin,<sup>1</sup> Elena de Felipe,<sup>1</sup> Jordi Tor,<sup>1</sup> Arantza Sanvicens,<sup>1</sup> Eva Barluenga,<sup>2</sup> Elisenda Martinez,<sup>1</sup> Robert Muga,<sup>1</sup> Antoni Jou,<sup>3</sup> Isabel Ojanguren,<sup>4</sup> Juan José López,<sup>1</sup> Bonaventura Clotet,<sup>1,3,5</sup> and Cristina Tural<sup>1,3</sup>

### Abstract

The factors associated with overall mortality and liver decompensation in HIV and hepatitis C virus (HCV)-coinfected patients who are evaluated to receive HCV antiviral therapy with a known liver histological fibrosis stage were evaluated in a prospective cohort study. A total of 387 consecutive HIV/HCV-coinfected patients attending an outpatient clinical unit between January 1997 and December 2007 who fulfilled criteria to be treated with interferon and to whom liver biopsy was performed were included and followed every 6 months from time of liver biopsy to death or to December 2008. The follow-up period was 6.2 years (IQR: 3.5–9.2). The median age at time of liver biopsy was 38 years. This included 73% men; 28% had advanced liver fibrosis (F3–F4) and a CD4 cell count of 556 cells/mm<sup>3</sup>, 72% had HIV RNA < 400 copies/ml and a mean CD4 nadir of 207 cell/mm<sup>3</sup>, 21% had a previous diagnosis of AIDS, and 92% were on antiretroviral therapy. During follow-up 48% underwent HCV antiviral therapy, with a sustained virological response in 33%. The overall mortality rate and the incidence of liver decompensation or liver-related death were 1.17 and 0.72 per 100 patients-year, respectively. End stage liver disease (9/28 patients) and non-AIDS-related cancer (6/28) were the main causes of death. F3–F4 (HR: 3.74, 95% CI: 1.69–8.26, *p*=0.001) and previous AIDS diagnosis (HR: 3.04, 95% CI: 1.36–6.81) were the factors independently associated with death. Mortality rates in patients who received and who did not receive HCV antiviral therapy were 0.44 and 2.04 per 100 patients-year, respectively (*p*=0.003). In addition to the low mortality rate observed, HIV/HCV-coinfected patients with poor predictors of survival are candidates for intensive clinical management.

### Introduction

THE PROLONGED SURVIVAL OF HIV and hepatitis C virus (HCV)-coinfected patients mainly due to the worldwide distribution of highly active antiretroviral therapy (HAART) has led to the emergence of a new clinical challenge.<sup>1</sup> The increased prevalence of HIV/HCV coinfection in the HAART era in certain geographic areas has led to the existence of a high proportion of patients with a controlled HIV replication but with long-standing chronic HCV infection, which makes

this population susceptible to developing liver complications such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma and liver-related death.<sup>2–4</sup>

Studies aimed at evaluating the predictors of survival in HIV/HCV-coinfected patients published so far have shown end-stage liver disease to be the main cause of mortality in these patients<sup>3</sup> and have also shown the benefit of HAART<sup>5,6</sup> and of the achievement of sustained virological response to HCV<sup>7–9</sup> therapy. However, the effect of fibrosis stage on mortality, which is the main prognostic factor of survival in

<sup>1</sup>Internal Medicine Service, University Hospital Germans Trias I Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>2</sup>Radiology Service, University Hospital Germans Trias I Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>3</sup>Fundació Lluita Contra la SIDA, University Hospital Germans Trias I Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>4</sup>Pathology Service, University Hospital Germans Trias I Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>5</sup>Irsicaixa Foundation, University Hospital Germans Trias I Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

HCV-infected patients,<sup>10</sup> has been poorly evaluated in this group of patients.

There is currently a profile of an HIV/HCV-coinfected patient who regularly attends the HIV outpatient clinic of certain hospitals not specialized in drug addiction treatment, characterized by having stable HIV infection, being on HAART, and not having a large number of comorbidities that accelerate progression of liver disease, in which the natural history of coinfection is largely unknown.

The main objective of this study is to analyze the mortality in this subgroup of patients with a known liver histological fibrosis stage. Secondary objectives include the evaluation of immunological and virological outcomes.

## Materials and Methods

### Study design

This is a prospective study to describe mortality, immunological and virological outcomes of HIV and HCV-coinfected patients with known stage of liver fibrosis from time of liver biopsy to death or December 2008.

### Patients and follow-up

Consecutive HIV/HCV-coinfected patients naive for HCV antiviral therapy attending an outpatient HIV Clinical Unit in a tertiary teaching hospital who underwent liver biopsy as a step in the decision-making process to receive HCV antiviral therapy between January 1997 and December 2007 were included in the study. Thus, the date required to enter in the cohort was the date when liver biopsy was performed. Only patients who fulfilled the criteria to be treated with interferon-based therapies according to most international consensus during this period were evaluated for liver biopsy performance. The main criteria to receive interferon-based therapies were a positive HCV RNA in plasma, stable HIV infection, and CD4 higher than 100 cells/ml regardless of HIV viral load. Patients also had to be without active opportunistic infections and without comorbid conditions that contraindicate treatment with interferon and ribavirin. Hemoglobin levels above 12 g/dl in men or above 11 g/dl in women, neutrophil count more than 1500 cells/ $\mu$ l, and platelet count above 70,000 cells/ $\mu$ l were also required. Moreover, patients with active illicit drug consumption or alcohol intake more than 40 g/day and cirrhotic patients with a Child–Pugh score more than 6 were excluded.

At time of liver biopsy, demographic data and data related to HIV and HCV infection were collected from each patient. After liver biopsy was performed, patients were prospectively followed every 6 months until death or until December 2008.

### Liver biopsy

Liver biopsy was echo-guided and performed by an expert radiologist. Biopsies were always evaluated by the same pathologist and necroinflammatory activity and fibrosis stage and steatosis were evaluated according to the Scheuer<sup>11</sup> and Brunt<sup>12</sup> index, respectively.

### Statistical analysis

**Endpoints.** We selected any-cause mortality and liver decompensation as the primary and secondary clinical end-

points, respectively. Death was classified as liver related if it was a consequence of portal hypertensive gastrointestinal bleeding, hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, or hepatocellular carcinoma. Patients who died from end stage liver disease or had a liver decompensation during follow-up were considered to have reached the secondary clinical endpoint. Life status was obtained from clinical history and from the regional death registry. Causes of death were established based on the information recorded from the clinical charts and ICD-10.

To assess immunological outcome, time to a CD4 cell count below 200 cells/mm<sup>3</sup> was considered as the immunological endpoint, so only patients with a CD4 cell count above 200 cells/mm<sup>3</sup> at the time of liver biopsy were considered. Due to the known effect of interferon therapy on the absolute CD4 cell count,<sup>13</sup> a CD4 cell count <200 cells/mm<sup>3</sup> more than 6 months after stopping peginterferon-based therapies was required for the patients who underwent HCV antiviral therapy to be considered as having reached the immunological endpoint. To analyze the virological outcome, we assessed time to virological failure defined by an HIV RNA concentration >400 copies/ml in those patients with an HIV RNA concentration below 400 copies/ml at the time of liver biopsy. Patients were censored on December 31, 2008.

**Statistics.** Overall mortality rates and liver decompensation rates were expressed in 100 person-years. Cox proportional-hazards regression analysis was used to assess baseline risk factors for the different endpoints: age ( $\leq 38$  or  $> 38$  years), sex, liver fibrosis stage (F0–F2 vs. F3–F4), necroinflammatory activity ( $< 4$  or  $\geq 4$ ), steatosis (Brunt score 0 vs. 1–3), CD4 cell count ( $\leq 500$  or  $> 500$  cells/mm<sup>3</sup>), CD4 cell count nadir ( $\leq 200$  or  $> 200$  cells/mm<sup>3</sup>), HIV RNA ( $\leq 400$  or  $> 400$  copies/ml), antiretroviral therapy (yes or no), protease inhibitor (PI), nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), number of previous antiretroviral treatment regimens ( $\leq 7$  or  $> 7$ ), and calendar period when the liver biopsy was performed (1997–2002 and 2003–2007).

Advanced liver fibrosis was defined as liver fibrosis stage  $\geq$  F3. Coinfection with hepatitis B virus was not included in the analysis as data on HBV DNA at time of liver biopsy were not available. Multivariate Cox regressions were adjusted by gender, age, and CD4 at time of liver biopsy. Given the fact that HCV antiviral therapy during follow-up was not a baseline factor, this variable was not included in the COX analysis, but the relative risk for death in patients who had received and not received HCV antiviral therapy in our cohort was calculated. Sustained virological response (SVR) was defined by the presence of HCV RNA below 50 IU/ml 6 months after stopping peginterferon-based therapy.

Factors associated with the different endpoints in the univariate analysis ( $p < 0.10$ ) were selected for a multivariate Cox proportional-hazards regression model. Kaplan–Meier survival was performed to compare time to reach the clinical endpoint. Continuous variables are presented as median  $\pm$  standard deviation and/or median (interquartile range, IQR) when appropriate. Categorical variables are presented as percentages. Student's *t* test for continuous variables was used when normal distribution was proven and the Mann–Whitney *U* test otherwise. The Chi-square or Fisher's test was used to compare categorical variables.

Statistical analysis was performed using SPSS version 12 (SPSS Inc., Chicago, IL) and EPI INFO version 6.04 (Centers for Disease Control and Prevention, USA and WHO, Geneva, Switzerland). We considered  $p$  values lower than 0.05 as statistically significant.

## Results

### Follow-up time

Three hundred and eighty-seven HIV/HCV-coinfected patients who underwent a liver biopsy between 1997 and 2007 were included in this study and prospectively followed until death or the end of follow-up (31 December 2008).

### Baseline characteristics

The study population was predominantly male, including former intravenous drug users with well-controlled HIV replication and good immunological status at time of liver biopsy (Table 1). There was a significant difference in CD4 cell count nadir between patients with previous AIDS diagnosis (21%) [median 97 (IQR: 23–205)] and patients without [median 211 (IQR: 133–312)] ( $p < 0.0001$ ). Time between nadir and liver biopsy data was 21.5 (IQR: 15.7–59.5) months. Time between previous AIDS diagnosis and liver biopsy was 6.0 ( $\pm 4.0$ ) years. Twelve patients (4%) were HBV and HCV coinfected. Data on baseline HBV DNA quantification were not available for these patients.

Most of the patients were on antiretroviral therapy, of whom 315 were on HAART (88%); the remaining were on antiretroviral combinations including two or more nucleoside analogs. Among patients on PIs only 40% were on lopinavir, atazanavir, or darunavir, while the remaining were on indinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir, and amprenavir. Among patients on nonnucleoside analogs, 64% were on nevirapine and 36% on efavirenz. The proportion of patients on ddI and/or d4T was 53%.

### Liver biopsy

The size of liver biopsy sample was 1.7 ( $\pm 0.8$ ) cm [median number of portal tracts 8 (IQR: 6–10)]. The proportion of patients with F0–F2 and F3–F4 was 72 and 28%, respectively (Table 1). There were no statistical differences in the number of liver biopsies by calendar year ( $p = 0.55$ ). The proportion of patients with advanced liver fibrosis did not differ between calendar year either ( $p = 0.153$ ). Younger patients and patients with  $> 500$  cells/mm<sup>3</sup> had less advanced liver fibrosis stages (F3–F4 in patients  $\leq 38$  and  $> 38$  years old was 24% and 35%, respectively,  $p = 0.013$ ; F3–F4 in patients with  $\leq 500$  and  $> 500$  cells/mm<sup>3</sup> was 34 and 25%, respectively,  $p = 0.05$ ). There were no significant differences in liver fibrosis stage and necroinflammatory activity between HBsAg<sup>+</sup> and HBsAg<sup>-</sup> patients.

No differences in the prevalence of F3–F4 were found between patients taking PI, NNRTI-based regimens, nucleoside analog combinations, and without antiretroviral therapy at time of liver biopsy. In addition, we have found no differences in the prevalence of F3–F4 between patients with and without ddI and/or d4T.

Liver steatosis was similar in patients with F3–F4 and F0–F2 (66% vs. 34% in F3–F4 and F0–F2, respectively). No histological features of nonalcoholic steatohepatitis or liver storage diseases were found.

### HCV antiviral therapy during follow-up

During follow-up, nearly half of the patients received interferon (IFN)-based therapies for the treatment of chronic HCV infection. Time between liver biopsy and the initiation of HCV antiviral therapy was 10 (IQR: 2–24) months. Forty-five percent ( $N = 120$ ) of patients with F0–F2 and 59% ( $N = 64$ ) of patients with F3–F4 received HCV antiviral therapy ( $p = 0.012$ ). Moreover, patients who were treated were significantly older [39 (IQR: 35–42) vs. 37 (IQR: 34–41) years,  $p = 0.011$ ] than patients who did not receive IFN. No other significant differences were found between IFN-treated and nontreated patients. Sustained virological response (SVR) was observed in 33% of the patients (53% and 27% in HCV genotype 3c/d and 1a/b, respectively,  $p = 0.01$ ) and was higher in older patients (24% and 41% in  $\leq 38$  years and  $> 38$  years, respectively). There were no differences in SVR according to liver fibrosis (34 vs. 31% in F0–F2 and F3–F4, respectively).

### Mortality rate and causes of death

The follow-up time was 6.2 (IQR: 3.5–9.2) years. Twenty-eight patients died during follow-up (0.7%). The mortality rate during follow-up was of 1.17 per 100 patient-years (95% CI: 0.81–1.70). The most frequent cause of death was end-stage liver disease (nine patients), followed by non-AIDS-related cancer (three lung, one rectum, one cervical cancer, and one Hodgkin lymphoma), AIDS (three non-Hodgkin lymphoma and two toxoplasmosis), cardiovascular disease (two acute myocardial infarction and one nontraumatic cerebral hemorrhage), non-AIDS-related infection (two gram-negative septicemia), heroin overdose (one), homicide (one), and suicide (one). In addition to the nine patients who died from cirrhosis, 17 more showed hepatic decompensation (eight patients with F0–F2 and nine patients with F3–F4). The incidence rate of liver decompensation or death due to liver decompensation was 0.72 per 100 patient-years (95% CI: 0.42–1.16). Ascites was the first manifestation of liver decompensation in 10 patients, upper gastrointestinal bleeding due to portal hypertension in four, hepatocellular carcinoma in two, and hepatic encephalopathy in one.

### Risk factors for death from any cause

Univariate analysis showed that liver fibrosis stage, CD4 cell count nadir, and previous AIDS diagnosis were factors associated with death from any cause but multivariate analysis demonstrated that only liver fibrosis stage and AIDS diagnosis before liver biopsy were the independent factors of survival (Table 2). Figure 1 shows the cumulative survival according to liver fibrosis and previous AIDS diagnosis.

Patients who received HCV antiviral therapy had a lower relative risk of death from any cause than patients who had never received HCV antiviral therapy.

Table 3 shows the overall mortality rates and relative risk of death according to the independent factors of overall mortality and in those patients who had and had not received HCV antiviral therapy during follow-up.

There were no significant differences in the causes of death between patients with F0–F2 and F3–F4, with or without previous AIDS diagnosis, or those who had or had not received HCV antiviral therapy (Table 4).

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE COHORT ACCORDING TO SURVIVAL STATE AT THE END OF FOLLOW-UP

Baseline characteristics	Total (n=387) n (%)	Dead (n=28) n (%)	Alive (n=359) n (%)	p-value
Sex				
Men	282 (73)	19 (68)	263 (73)	0.51
Women	105 (27)	9 (32)	96 (27)	
Age at liver biopsy, median [IQR]	38 [35–42]	38 [33.5–41.7]	38 [35–42]	0.69
≤38 years	172 (44)	16 (57)	156 (52)	
>38 years	185 (56)	12 (43)	173 (48)	
Risk factors for HIV acquisition				0.40
IVDU	292 (84)	21 (78)	271 (85)	
Other	54 (16)	6 (22)	48 (15)	
Year of liver biopsy performance				0.01
1997–2002	215 (56)	22 (79)	193 (54)	
2003–2007	172 (44)	6 (21)	166 (46)	
Liver fibrosis stage (n=378) <sup>a</sup>				0.003
F0–F2	268 (71)	11 (42)	257 (73)	
F3–F4	110 (29)	15 (58)	95 (27)	
Necroinflammatory activity (n=378)				0.37
≤4	275 (73)	17 (65)	258 (73)	
>4	103 (27)	9 (35)	94 (27)	
Steatosis (n=384)				0.80
No	313 (82)	24 (86)	289 (80)	
Yes	71 (18)	4 (14)	67 (18)	
HBsAg (n=306)				1
Negative	294 (96)	18 (100.0)	276 (96)	
Positive	12 (4)	0 (0.0)	12 (4)	
CD4 cell count (n=386), mean (±SD)	553 (±263)	512 (±271)	556 (±263)	0.39
≤500 cells/mm <sup>3</sup>	197 (51)	13 (46)	184 (51)	0.69
>500 cells/mm <sup>3</sup>	190 (49)	15 (54)	174 (49)	
CD4 nadir (n=364), mean (±SD)	207 (±137)	209 (±138)	178 (±131)	0.25
≤200 cells/mm <sup>3</sup>	191 (49)	19 (68)	172 (48)	0.05
>200 cells/mm <sup>3</sup>	196 (51)	9 (32)	187 (52)	
HIV viral load (n=362)				0.82
≤400 copies/ml	262 (72)	18 (70)	244 (73)	
>400 copies/ml	100 (28)	8 (30)	92 (27)	
Previous AIDS diagnosis (n=387)				0.006
No	297 (79)	13 (52)	284 (80)	
Yes	81 (21)	12 (48)	69 (20)	
HCV antiviral therapy				<0.001
No	200 (52)	24 (86)	176 (49)	
Yes	187 (48)	4 (14)	183 (51)	
HCV genotype (n=339)				0.83
1a/b	179 (53)	13 (57)	166 (53)	
No 1a/b	160 (47)	10 (43)	150 (47)	
HCV RNA viral load (n=339)				0.08
≤600,000 copies/ml	142 (43)	3 (100)	139 (42)	
>600,000 copies/ml	197 (57)	0 (0)	197 (58)	
SVR (n=181)				0.35
No	122 (67)	4 (100)	118 (67)	
Yes	59 (33)	0 (0.0)	59 (33)	
ART (n=387)				0.49
HAART including PIs (1)	211 (54)	16 (57)	195 (54)	
HAART including NNRTIs	104 (27)	5 (18)	99 (27)	
Combined NRTI	42 (11)	5 (18)	37 (10)	
No ART	30 (8)	2 (7)	28 (8)	
Number of previous ART schemes				0.87
<7	280 (72)	20 (72)	260 (72)	
≥7	107 (28)	8 (28)	99 (28)	

<sup>a</sup>Liver biopsy sample was insufficient for staging in nine patients of whom two died during follow-up.

IQR, interquartile range; IDU, intravenous drug users; SVR, sustained virological response; ART, antiretroviral therapy; HAART, highly active antiretroviral therapy; PI, protease inhibitor; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; IVDU, intravenous drug use.

TABLE 2. UNIVARIANT AND MULTIVARIANT ANALYSIS OF THE PREDICTORS OF MORTALITY

Baseline characteristics	COX univariate analysis			COX multivariate analysis		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Sex	0.36	0.31–1.5	0.369	0.70	0.31–1.58	0.398
Men (1)						
Women						
Age at liver biopsy	1.17	0.54–2.51	0.68	1.19	0.52–2.68	0.674
≤38 years (1)						
>38 years						
Year of the liver biopsy performance	1.45	0.55–3.83	0.44			
1997–2002						
2003–2007						
Fibrosis stage (N=378) <sup>a</sup>	3.57	1.63–7.78	0.003	3.74	1.69–8.26	0.001
F0–F2 (1)						
F3–F4						
Necroinflammatory activity (N=378)	1.49	0.66–3.337	0.330			
≤4(1)						
>4						
Steatosis (N=384)	1.57	0.54–4.53	0.373			
No (1)						
Yes						
CD4 cell count (N=386)	0.86	0.41–1.84	0.819	0.60	0.27–1.36	0.674
≤500 cells/mm <sup>3</sup>						
>500 cells/mm <sup>3</sup> (1)						
CD4 nadir (N=364)	2.32	1.04–514	0.038			
≤200 cells/mm <sup>3</sup>						
>200 cells/mm <sup>3</sup> (1)						
HIV viral load (N=362)	1.01	0.13–2.33	0.979			
≤400 copies/ml						
>400 copies/ml (1)						
Risk factors for HIV	1.58	0.63–3.93	0.320			
IDUs						
Other (1)						
Previous AIDS daignosis (N=387)	3.36	1.65–7.97	0.001	3.04	1.36–6.81	0.007
No (1)						
Yes						
HVC genotype (n=339)	0.77	0.31–1.77	0.864			
1a/b (1)						
No 1a/b						
HCV viral load (N=181)	0.013	0.145.5	0.360			
≤600,000 copies/ml						
>600,000 copies/ml (1)						
ART (n=387)						
HAART including PIs (1)						
HAART including NNRTI	1.28	0.29–5.61	0.73			
Combined NRTI	0.95	0.18–4.93	0.95			
No ART	1.86	0.36–9.60	0.45			
Number of previous ART schemes	1.35	0.59–3.08	0.470			
<7 (1)						
≥7						

<sup>a</sup>Liver biopsy sample was insufficient for staging in nine patients of whom two died during follow-up.

IDU, intravenous drug users; SVR, sustained virological response; ART, antiretroviral therapy; HAART, highly active antiretroviral therapy; PI, protease inhibitor; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

#### Immunological and virological outcomes

Immunological outcome was evaluated only in patients with CD4 cell count at time of liver biopsy above 200 cells/mm<sup>3</sup> (N=374). Eighty-four patients (22.5%) had a CD4 cell

count <200 cells during follow-up. No independent risk factors for achievement of the immunological endpoint were found. Virological outcome was evaluated only in patients with HIV RNA at time of liver biopsy <400 copies/ml (N=262). One hundred and ten patients (42%) had an

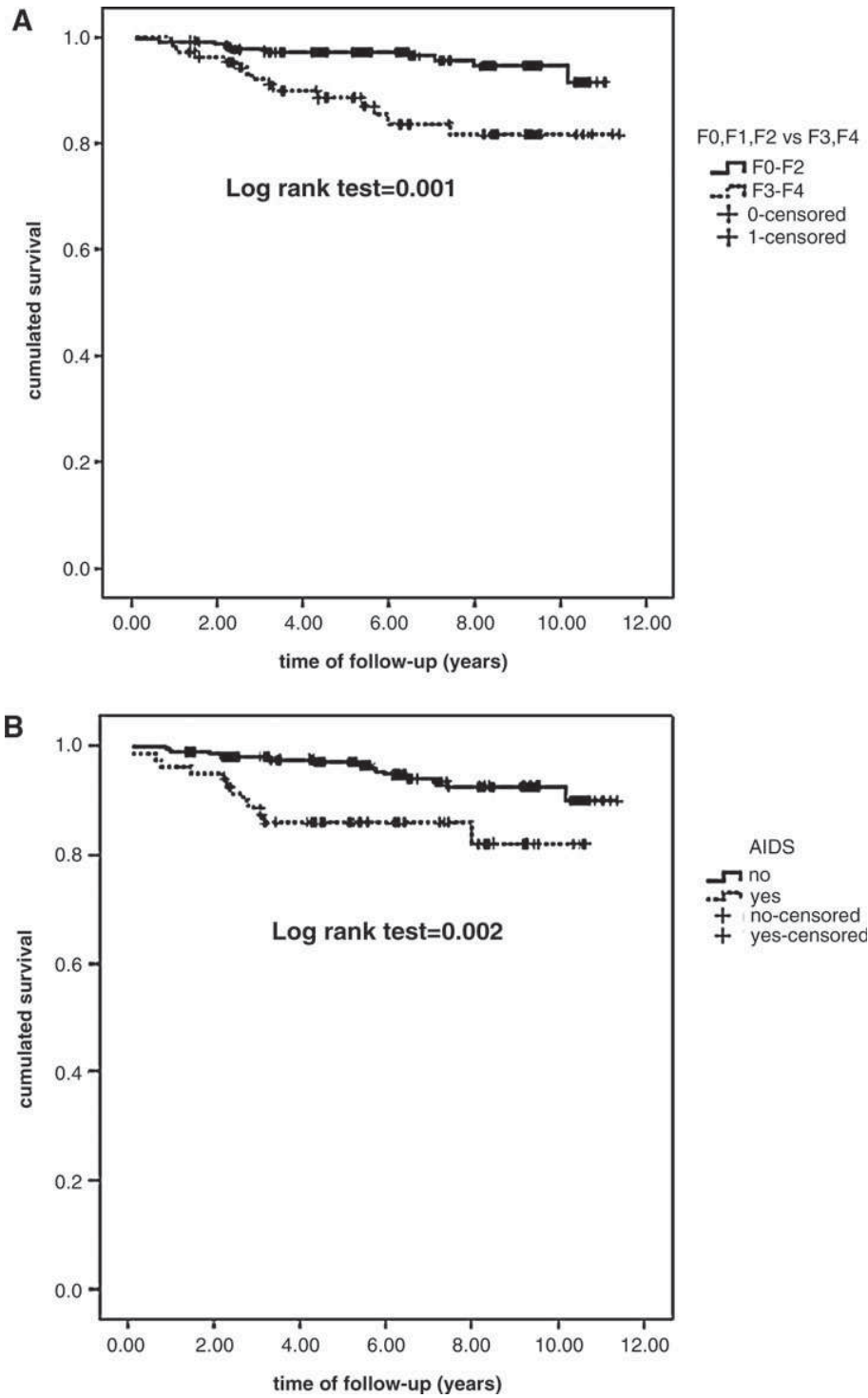


FIG. 1. KM of overall mortality according to liver fibrosis (A) and previous AIDS diagnosis (B).

HIV RNA above 400 copies/ml during follow-up. The Cox multivariate analysis showed that age  $\leq 38$  years (HR: 2.29, 95% CI: 1.19–4.41,  $p=0.013$ ) and PI treatment at time of liver biopsy (HR: 3.27, 95% CI: 1.50–7.16,  $p=0.013$ ) were the only independent risk factors for virological failure. These results were confirmed when the analysis included only patients who had been treated with the same antiretroviral family from time of liver biopsy performance to the end of follow-up [N=168 (45%); PI: N=108 (64%); NNRTI N=60 (36%)].

**Discussion**

We conducted a study to evaluate the incidence of mortality and the main causes of death in a cohort of HIV and HCV-coinfected patients selected to be treated with interferon and with known liver fibrosis stage, who were prospectively followed for 6.2 years. Our most important results are the low mortality rate observed and also the demonstration that end-stage liver disease and non-AIDS-related diseases are the



TABLE 3. OVERALL MORTALITY RATES ACCORDING TO LIVER FIBROSIS, AIDS PREVIOUS DIAGNOSIS, AND HEPATITIS C VIRUS ANTIVIRAL THERAPY

	Incidence rate of mortality per 100 patients-year	95% CI	RR (95% CI)	p-value
Overall mortality	1.17	0.81–1.70		
F0–F2 (N=11/268; 4%) <sup>a</sup>	0.65	0.33–1.17	3.68 (1.63–8.31)	0.0014
F3–F4 (N=15/160; 14%)	2.33	1.30–3.84		
Non-AIDS diagnosis (N=13/297; 5%)	0.84	0.48–1.36	3.79 (1.66–8.69)	0.0085
AIDS diagnosis (N=12/81; 15%)	2.57	1.33–4.49		
HCV antiviral therapy (N=4/187; 2%)	0.44	0.12–1.13	4.63 (1.60–13.35)	0.003
No HCV antiviral therapy (N=24/200, 12%)	2.04	1.31–3.04		

<sup>a</sup>Liver biopsy sample was insufficient for staging in nine patients of whom two died during follow-up.

most frequent causes of death in this cohort. Patients with advanced liver fibrosis and those with previous AIDS diagnosis were at higher risk of death from any cause. On the other hand, patients not receiving HCV antiviral therapy were also at higher risk of death in our cohort.

Mortality in individuals with HCV chronic infection has been described extensively in the past decade.<sup>14–18</sup> Some cohort studies conducted in chronic HCV infection have shown a mortality rate of 0.8 to 1.5 per 100 patient-years in mono-infected patients followed between 5 and 14 years and 1.4 to 2.5 per 100 patient-years in HIV and HCV-coinfected patients followed between 5 and 6 years.<sup>14–16</sup> In one of these studies, the proportion of related deaths in HCV-monoinfected patients was 6%, while this figure was 15% in the HIV/HCV-coinfected population after a median follow-up period of nearly 8 and 6 years, respectively.<sup>14</sup> In the absence of case-control studies comparing the mortality between HCV-monoinfected and HIV/HCV-coinfected individuals, the above mentioned results suggest a higher incidence rate of mortality in HIV/HCV-coinfected than HIV/HCV-monoinfected patients.

Our results are consistent with those found in other studies<sup>19</sup> but more similar to those observed in the HCV-monoinfected populations than in HIV/HCV coinfection. Several reasons can explain the hypothetical lower mortality

rate and also the low liver decompensation rate in our cohort, but the most important is probably the criteria used to select our study population. In our study, patients with comorbidities, including active alcohol or drug abuse, were not considered as candidates to receive interferon therapy and hence did not undergo liver biopsy, which was the main criterion to enter the cohort. The exclusion of the patients with additional predictors of poor mortality outcomes due to the presence of concomitant diseases, advanced HIV infection, low adherence to antiretroviral medications, indirectly measured by the poor HIV replication suppression, or faster liver fibrosis progression due to active drug abuse prevents generalizing our results to the entire HIV/HCV-coinfected population. However, given the low incidence of HIV/HCV coinfection in individuals newly diagnosed with HIV infection in certain geographic areas, mainly in southern Europe due to the decrease in intravenous drug addiction as the major risk factor for acquisition of HIV infection<sup>20</sup> and the increased survival of patients with HIV/HCV coinfection diagnosed in the early 1990s due to HAART,<sup>1–3</sup> the majority of HIV/HCV-coinfected patients who regularly attend outpatient clinical units of certain hospitals have characteristics similar to those of our study population, so our data are perfectly applicable to an important subgroup of patients with HIV/HCV coinfection. Other features of our study mainly related to the characteristics of the patient population such as the high CD4 cell count, the evaluation of liver fibrosis, necroinflammatory activity and steatosis according to the most commonly used histological scores, and also high antiretroviral treatment exposure contribute to explaining the differences between other studies and ours.

Despite the low mortality in this cohort, it is important to stress that the main cause of death was complications of end-stage liver disease (ESLD) followed by non-AIDS-defining cancers. ESLD has been shown to be the main cause of death in unselected cohorts of HIV/HCV-coinfected patients, as also occurs in our study.<sup>3,4,19</sup> On the other hand, the fact that six of our patients died from non-AIDS-related cancers is also consistent with the steady increase in the cumulative incidence of non-AIDS-defining cancers over time since HAART has been widely available.<sup>21–27</sup>

The fact that in our study liver fibrosis stage was an independent factor for death from any cause is noteworthy for various reasons. On the one hand, our findings add to current evidence recommending that antiretroviral therapy be started early in coinfecting patients<sup>28</sup> to prevent progression

TABLE 4. CAUSES OF DEATH ACCORDING TO LIVER FIBROSIS, AIDS PREVIOUS DIAGNOSIS, AND HEPATITIS C VIRUS ANTIVIRAL THERAPY

	ESLD, n (%)	Non-AIDS, n (%)	AIDS, n (%)	p-value
All deaths (N=28)	9 (35)	14 (50)	5 (15)	
Liver fibrosis <sup>a</sup>				
F0–F2	2 (18)	7 (64)	2 (18)	0.31
F3–F4	7 (47)	6 (40)	2 (13)	
AIDS previous diagnosis				
No	6 (38)	7 (44)	3 (19)	0.72
Yes	3 (25)	7 (58)	2 (16)	
HCV antiviral therapy				
Yes	1 (25)	3 (75)	—	0.47
No	8 (33)	11 (46)	5 (21)	

<sup>a</sup>Liver biopsy sample was insufficient for staging in nine patients of whom two died during follow-up.

ESLD, end stage liver disease.

to advanced forms of immunosuppression, which could irreversibly accelerate progression of liver fibrosis in some patients, though it is important to stress that this strategy makes no sense without control of other viral coinfections and promotion of abstinence from alcohol and other drugs that by themselves further increase liver damage. On the other, we should point out the need to include regular assessment of liver fibrosis by biopsy or other noninvasive methods such as elastography in the clinical management of HIV/HCV-coinfecting patients to improve early detection of liver complications and add information that can help to decide the best time to start HCV treatment.<sup>29</sup>

The finding in our study that prior AIDS diagnosis before liver biopsy performance was an independent factor for death does not appear to indicate only the association of severe immunosuppression with death from end-stage liver disease or the occurrence of new AIDS diseases, since only 25% and 17% of patients with a prior AIDS diagnosis die from liver complications or AIDS, respectively. Our study also shows that patients in our cohort who received HCV treatment had a lower mortality over the follow-up, though we were unable to demonstrate an association between the achievement of sustained virological response and lower mortality, as has been shown in other studies,<sup>7</sup> probably due to the low number of patients who received HCV treatment. We also cannot rule out that this lower mortality was related more to a selection bias of patients who finally are treated who receive or do not receive interferon treatment.

Various studies of characteristics similar to ours have also shown that liver fibrosis does not affect virological or immunological response of HIV/HCV-coinfecting patients. In our study, patients who were receiving PIs at the time of liver biopsy or who were treated with this drug family during the follow-up had a greater risk of virological failure than those who received nonnucleoside analogs. Probably the fact that more than 60% of the patients who were receiving PIs were receiving first-generation PIs associated with high rates of adverse effects that required them to discontinue treatment could have influenced these results.

In summary, our study indicates that clinical management of this subgroup of patients should be focused on preventing advanced grades of immunosuppression and control of other factors that accelerate progression of fibrosis and on screening of complications of end-stage liver disease and non-AIDS-related cancers. Specifically HIV/HCV-coinfecting patients with advanced liver fibrosis and with previous AIDS diagnosis are candidates for more intensive clinical management. Despite the limitations of our study but taking into account the benefit of HCV antiviral therapy in our cohort, this treatment should be offered at least to patients with poor predictors of survival.

#### Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

#### References

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, *et al.*: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853–860.
2. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F, *et al.*: Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: Results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002;16:1663–1671.
3. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, *et al.*: Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: The D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166(15):1632–1641.
4. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, Bouteloup V, May T, Burty C, *et al.*: Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalité 2005 study. *J Hepatol* 2009;50:736–745.
5. 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;362:1708–1713.
6. Merchante N, Girón-González JA, González-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.
7. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martinez PM, López-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, *et al.*: Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;50:407–413.
8. Pineda JA, Aguilar-Guisado M, Rivero A, Girón-González JA, Ruiz-Morales J, Merino D, *et al.*: Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2009;49:1274–1282.
9. Marcellin P, Pequinot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, *et al.*: Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: Evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008;48:200–207.
10. Poynard T, Bedossa P, and Opolon P: Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825–832.
11. Scheuer PJ: Classification of chronic hepatitis: A need for reassessment. *J Hepatol* 1991;13:372–374.
12. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, and Bacon BR: Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467–2474.
13. 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.
14. Walter SR, Thein HH, Amin J, Gidding HF, Ward K, Law MG, *et al.*: Trends in mortality after diagnosis of hepatitis B or C infection: 1992–2006. *J Hepatol* 2011;54:879–886.
15. El-Kamary SS, Jhaveri R, and Shardell MD: All-cause, liver-related, and non-liver-related mortality among HCV-infected individuals in the general US population. *Clin Infect Dis* 2011;53:150–157.
16. Younossi ZM and Stepanova M: Hepatitis C virus infection, age, and Hispanic ethnicity increase mortality from liver cancer in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:718–723.
17. Omland LH, Krarup H, Jepsen P, Georgsen J, Harritshøj LH, Riisom K, *et al.*: Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: A nationwide cohort study. *J Hepatol* 2010;53:36–42.

18. Wise M, Bialek S, Finelli L, Bell BP, and Sorvillo F: Changing trends in hepatitis C-related mortality in the United States, 1995–2004. *Hepatology* 2008;47:1128–1135.
19. Pineda JA, García-García 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;46:622–630.
20. Pérez Cachafeiro S, Del Amo J, Iribarren JA, Salavert Lleti M, Gutiérrez F, Moreno A, *et al.*: Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997–2006. *Clin Infect Dis* 2009;48:1467–1470.
21. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group, Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, Thiebaut R, Weber R, *et al.*: Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010;24:1537–48.
22. Kesselring A, Gras L, Smit C, van Twillert G, Verbon A, de Wolf F, *et al.*: Immunodeficiency as a risk factor for non-AIDS-defining malignancies in HIV-1-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2011;52:1458–1465.
23. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK, *et al.*: Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:753–762.
24. Simard EP, Pfeiffer RM, and Engels EA: Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* 2011;117:1089–1096.
25. Zucchetto A, Suligoi B, De Paoli A, Pennazza S, Polesel J, Bruzzone S, *et al.*: Excess mortality for non-AIDS-defining cancers among people with AIDS. *Clin Infect Dis* 2010;51:1099–1101.
26. Simard EP, Pfeiffer RM, and Engels EA: Spectrum of cancer risk late after AIDS onset in the United States. *Arch Intern Med* 2010;170:1337–1345.
27. Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte A, Wiercinska-Drapalo A, *et al.*: Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer* 2010;116:5306–5315.
28. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, *et al.*: Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010;304:321–333.
29. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-and Orengo JF: Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006;44:47–55.

Address correspondence to:

Cristina Tural  
Internal Medicine Service  
University Hospital Germans Trias I Pujol  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Badalona, Barcelona 08916  
Spain

E-mail: ctural.germanstrias@gencat.net



# Progression of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected individuals on antiretroviral therapy with early stages of liver fibrosis at baseline

R Sanmartín,<sup>1</sup> J Tor,<sup>1</sup> A Sanvisens,<sup>1</sup> JJ López,<sup>1</sup> A Jou,<sup>2</sup> R Muga,<sup>1</sup> I Ojanguren,<sup>3</sup> E Barluenga,<sup>4</sup> S Videla,<sup>2</sup> R Planas,<sup>5</sup> B Clotet<sup>1,2,6</sup> and C Tural<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>HIV Clinical Unit, Internal Medicine Service, University Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>2</sup>LLuita contra la SIDA Foundation, University Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>3</sup>Pathology Service, University Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>4</sup>Radiology Service, University Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>5</sup>Gastroenterology Department, CIBERehd, University Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain and <sup>6</sup>Irsicaixa Foundation, University Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

## Objectives

The aim of the study was to assess the progression of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus (HCV)-coinfected patients with no or mild-to-moderate fibrosis (stages F0–F2).

## Methods

Liver fibrosis was reassessed by transient elastometry (TE) between January 2009 and November 2011 in HIV/HCV-coinfected patients with stage F0–F2 fibrosis in a liver biopsy performed between January 1997 and December 2007. Patients with liver stiffness at the end of follow-up < 7.1 kPa were defined as nonprogressors, and those with values  $\geq 9.5$  kPa or who died from liver disease were defined as progressors. Cirrhosis was defined as a cut-off of 14.6 kPa. The follow-up period was the time between liver biopsy and TE. Cox regression models adjusted for age, gender and liver fibrosis stage at baseline were applied.

## Results

The median follow-up time was 7.8 years [interquartile range (IQR) 5.5–10 years]. The study population comprised 162 patients [115 (71%) nonprogressors and 47 (29%) progressors; 19 patients (11.7%) had cirrhosis]. The median time from the diagnosis of HCV infection to the end of follow-up was 20 years (IQR 16.3–23.1 years). Three progressors died from liver disease (1.8%). The variables associated with a lower risk of progression were age  $\leq 38$  years (hazard ratio (HR) 0.32; 95% confidence interval (CI) 0.16–0.62;  $P = 0.001$ ), having received interferon (HR 2.18; 95% CI 1.14–4.15;  $P = 0.017$ ), being hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) negative (HR 0.20; 95% CI 0.04–0.92;  $P = 0.039$ ), and baseline F0–F1 (HR 0.43; 95% CI 0.28–0.86;  $P = 0.017$ ).

## Conclusions

A high proportion of patients with stage F0–F2 fibrosis progress to advanced liver fibrosis. Advanced liver fibrosis must be included in the list of diseases associated with aging. Our results support the recommendation to offer HCV antiviral therapy to HIV/HCV-coinfected patients at early stages of liver fibrosis.

**Keywords:** HIV/HCV coinfection, liver biopsy, liver fibrosis, transient elastometry

Accepted 14 September 2013

## Introduction

Assessment of liver fibrosis in patients infected with hepatitis C virus (HCV) plays an important role in clinical practice. A key predictor of the success of treatment [1–4] and survival [5–7], liver fibrosis stage is now one of the main criteria used when selecting candidates for treatment with new direct-acting antiviral agents (DAAs) against HCV, as it enables us to identify patients who are at greater risk of the complications of chronic HCV infection (and who should thus receive DAAs immediately) than those who can wait for newer, more efficacious strategies with a better safety profile and higher genetic barrier [1–4,7,8].

Data on the progression of liver fibrosis in patients coinfecting with HCV and HIV taking effective antiretroviral therapy (ART) are scarce for a number of reasons, including the wide variability of the natural history of HIV/HCV coinfection, the long period between infection and emergence of liver-related complications, and the morbidity and mortality associated with liver biopsy [9]. In any case, the faster progression of liver fibrosis in coinfecting patients than in HCV-monoinfected patients found in most relevant studies [10,11] could justify the administration of DAAs during earlier stages of fibrosis, even though the efficacy and safety of boceprevir and telaprevir, the two currently available DAAs, have not been widely studied in this population [12,13].

As a consequence of its excellent diagnostic accuracy and nonexistent morbidity and mortality [14], transient elastometry (TE) has recently replaced liver biopsy for the assessment liver fibrosis in clinical practice. TE measures liver stiffness and could prove to be an excellent tool for evaluating progression of fibrosis in patients with a known fibrosis stage.

The objective of this study was to assess progression to advanced liver fibrosis and cirrhosis in HIV/HCV-coinfecting patients with no fibrosis or mild-to-moderate fibrosis at baseline.

## Patients and methods

### Design and patient selection

We performed a single-centre (tertiary care), ambispective cohort study of the natural history of HIV/HCV-coinfecting out-patients with a liver fibrosis histological stage of F0–F2 [15]. The study was performed according to the stipulations of the Declaration of Helsinki, and all patients gave their written informed consent for their medical information to be used for purposes of scientific research. The local ethics committee approved the study.

Between January 1997 and December 2008, we performed a prospective cohort study in the Outpatient HIV Clinic of

University Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona, Spain). The inclusion period ended in December 2007, and clinical and laboratory follow-up ended in December 2008 [16]. From January 2009 to November 2011, liver fibrosis stage was reassessed using TE as part of the algorithm for the management of these patients in routine clinical practice. Data were then recorded prospectively between January 1997 and December 2008 using a purpose-designed case report form. Between January 2009 and November 2011, data were collected retrospectively from a prospectively compiled database (electronic medical files).

The inclusion criteria for the present study were as follows: HIV/HCV coinfection, no previous HCV therapy, stage F0–F2 [15] fibrosis confirmed by a liver biopsy performed between January 1997 and December 2007 and TE performed between January 2010 and November 2011 with a success rate  $\geq$  60% and a liver stiffness value of either  $<7.1$  or  $\geq 9.5$  kPa at the end of follow-up, or death from a liver-related disease (Fig. 1). The criteria for liver biopsy have been reported elsewhere [16]. Briefly, liver biopsy was performed in this cohort before patients initiated anti-HCV therapy with interferon; therefore, patients with self-reported active drug use, excess alcohol consumption, or a Child–Pugh score  $> 6$  did not undergo liver biopsy, as these factors were considered key contraindications for anti-HCV therapy. Alcohol and drug abuse were assessed by personal interviews in accordance with the protocol for routine clinical practice for the evaluation of the patients as candidates to receive HCV antiviral therapy.

We recorded date of birth, sex, date of diagnosis of HIV and HCV infection, nadir CD4 count, route of HCV acquisition, histological stage (F0–F2), CD4 cell count, plasma HIV viral load, biochemical parameters (values preceding liver biopsy), ART at liver biopsy, time on ART, mortality rate, interferon treatment, sustained virological response (SVR), changes in ART schedule, and TE results.

### Evaluation of liver fibrosis

Liver fibrosis was evaluated at baseline using ultrasound-guided liver biopsy, which was performed by an expert radiologist. The liver biopsies were assessed by the same pathologist, who was blinded to the identity of the patients. Liver fibrosis stage and grade of necroinflammatory activity were evaluated using the Scheuer score [15]. Liver steatosis was evaluated using the Brunt score [17]. The Scheuer index was used because it was the preferred scoring system for grading necroinflammatory activity and staging fibrosis in our centre during the period in which liver biopsies were performed.

Liver fibrosis at the end of follow-up was measured using FibroScan® (Echosens, Paris, France) according to

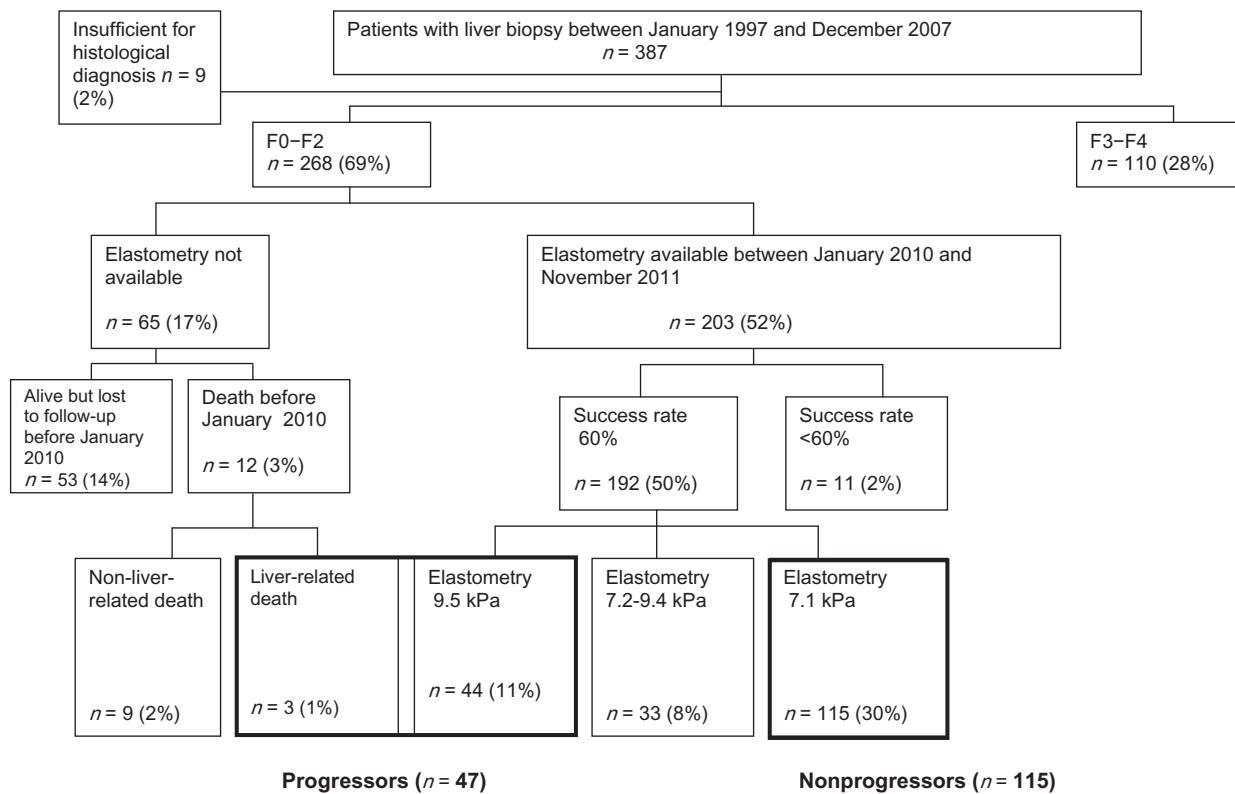


Fig. 1 Flow chart of the steps from the screened population to the study population.

the manufacturer's recommendations [18]. Patients were excluded if the success rate (the ratio of the number of successful measurements to the total number of acquisitions) was < 60% [18].

#### Interferon treatment

Both the physician and the patient agreed on the decision to administer interferon during follow-up according to current international guidelines [19]. Patients who were eventually treated received interferon three times weekly or peginterferon alpha 2a or alpha 2b with ribavirin 800–1200 mg/day.

#### Statistical analysis

The primary outcome of this study was the proportion of patients who progressed to advanced liver fibrosis at the end of follow-up. Patients with a liver stiffness value  $\geq 9.5$  kPa or who died of liver disease were considered progressors ( $\geq F3$ ), while patients with a liver stiffness value < 7.1 kPa were considered nonprogressors. We also evaluated the proportion of patients who progressed to cirrhosis at the end of follow-up using a cut-off of 14.6 kPa [14]. The follow-up period was defined as the time between

liver biopsy and reassessment of liver fibrosis using TE. SVR was defined as the presence of HCV RNA below the limit of detection 24 weeks after the end of interferon treatment [19]. For patients lost to follow-up, status (dead/alive) was obtained from the clinical history and from the regional death registry. Causes of death were established based on the information recorded from the clinical charts and ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision). Hypertriglyceridaemia and hypercholesterolaemia were defined as the presence of two consecutive determinations ( $\geq 1.7$  and  $\geq 5$  mmol/L, respectively) separated by 3 months from the liver biopsy. Diabetes was defined as a baseline blood sugar level  $\geq 6.1$  mmol/L [20].

No formal sample size was calculated. The final sample comprised all patients fulfilling the inclusion criteria. Categorical baseline variables were expressed as number (percentage) of patients; continuous variables were expressed as median [interquartile range (IQR)]. Necroinflammatory activity was calculated using the sum of portal activity and lobular activity [15], which was converted to a dichotomous variable depending on whether the result was < 3 or  $\geq 3$  (median value). Steatosis was evaluated depending on its absence (grade 0) or presence (grade  $\geq 1$ ) [17].

Cox regression models were used to establish the risk factors for progression to advanced liver fibrosis. The covariates used for the multivariate analysis were those that were found to be statistically significant in the univariate analysis ( $P < 0.1$ ). Multivariate analysis was adjusted for age, gender, and baseline stage of liver fibrosis. Stepwise forward selection was used to identify predictors by establishing  $\alpha = 0.05$  and  $\alpha = 0.1$  as the inclusion and exclusion criteria, respectively. Mann–Whitney and  $\chi^2$  tests were used to compare the baseline characteristics of patients excluded because of a  $< 60\%$  successful TE determination, or those in whom TE was not determined because of loss to follow-up, with the baseline characteristics of the study patients.

The statistical analysis was performed using SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

## Results

### Study population

The final study population comprised 162 of the 387 patients (42%) who underwent liver biopsy between January 1997 and December 2007. Patients were followed for a median of 7.8 (IQR 5.5–10) years. Fig. 1 shows the progress of patients from the initially screened population to the final study population. No statistically significant differences were found between the study population and patients excluded from the analysis because TE was  $< 60\%$  successful or patients who did not undergo TE because of loss to follow-up.

### Baseline patient characteristics

Table 1 shows the main characteristics of the study population. Most of the patients were men, with a median age of 38 years. HIV/HCV coinfection was acquired through injecting drug use in most cases. HCV infection was diagnosed at the same time as HIV infection in all cases. The median time between diagnosis of HCV infection and the liver biopsy was 11.6 years (IQR 7.8–15.4 years); the median time with HCV infection from diagnosis until the end of follow-up was 20 years (IQR 16.31–23.12 years). Most patients were receiving protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors at the time of the liver biopsy. Seventy patients (43%) had triglyceride values  $\geq 1.7$  mmol/L, whereas 51 (31%) had total cholesterol values  $\geq 5$  mmol/L. Fig. 2 shows the significant univariate association between cholesterol and triglyceride values and other baseline variables. Baseline hypertriglyceridaemia was independently associated with male gender only [odds ratio (OR) 3.21; 95% confidence interval

**Table 1** Baseline characteristics of study patients

Variable	Study population ( <i>n</i> = 162)
Age (years) [median (IQR)]	38 (35–42)
Men	118 (73)
HIV infection and HCV infection	
Time between diagnosis of HIV/HCV infection and liver biopsy (years) [median (IQR)]	11.6 (7.8–15.4)
Time between diagnosis of HIV/HCV infection and end of follow-up (years) [median (IQR)]	19.6 (16.3–23.1)
Category of HIV transmission ( <i>n</i> = 147)	
Injecting drug use	123 (76)
Other	24 (24)
Previous AIDS diagnosis	29 (18)
Nadir CD4 count (cells/ $\mu$ L) [median (IQR)]	212 (121–296)
CD4 count at liver biopsy (cells/ $\mu$ L) [median (IQR)]	515 (379–741)
HIV RNA $< 200$ copies/ml at liver biopsy ( <i>n</i> = 154)	104 (68)
Antiretroviral therapy at liver biopsy	149 (92)
Protease inhibitor-based regimen ( <i>n</i> = 149)	85 (57)
NNRTI-based regimen ( <i>n</i> = 149)	57 (38)
HCV RNA ( $\log_{10}$ IU/mL) [median (IQR)]	5.7 (5.3–5.9)
HCV genotype ( <i>n</i> = 156)	
HCV genotypes 1 and 4	126 (81)
HCV genotype 3	30 (19)
HCV antiviral therapy	87 (54)
Sustained virological response ( <i>n</i> = 86)	34 (40)
Other laboratory parameters	
HBV infection (HBsAg+)	4 (2)
Alkaline phosphatase (U/L) [median (IQR)]	69 (56–89)
Total bilirubin (mmol/L) [median (IQR)]	9.9 (7.1–13.5)
Alanine aminotransferase (U/L) [median (IQR)]	64 (45–96)
Aspartate aminotransferase (U/L) [median (IQR)]	48 (33–63)
Gamma-glutamyl transferase (U/L) [median (IQR)]	74 (38–142)
Total cholesterol (mmol/L) [median (IQR)]	4.4 (3.8–5.1)
Total cholesterol $\geq 5$ mmol/L	51 (31)
Triglycerides (mmol/L) [median (IQR)]	1.5 (1.0–2.2)
Triglycerides $\geq 1.7$ mmol/L	70 (43)
Glucose (mmol/L) [median (IQR)]	4.9 (4.6–5.3)
Liver disease evaluation	
Liver fibrosis stage	
F0	74 (46)
F1	45 (28)
F2	43 (26)
Necroinflammatory activity ( $\geq 3$ )	78 (48)
Steatosis ( $\geq 1$ )	27 (17)

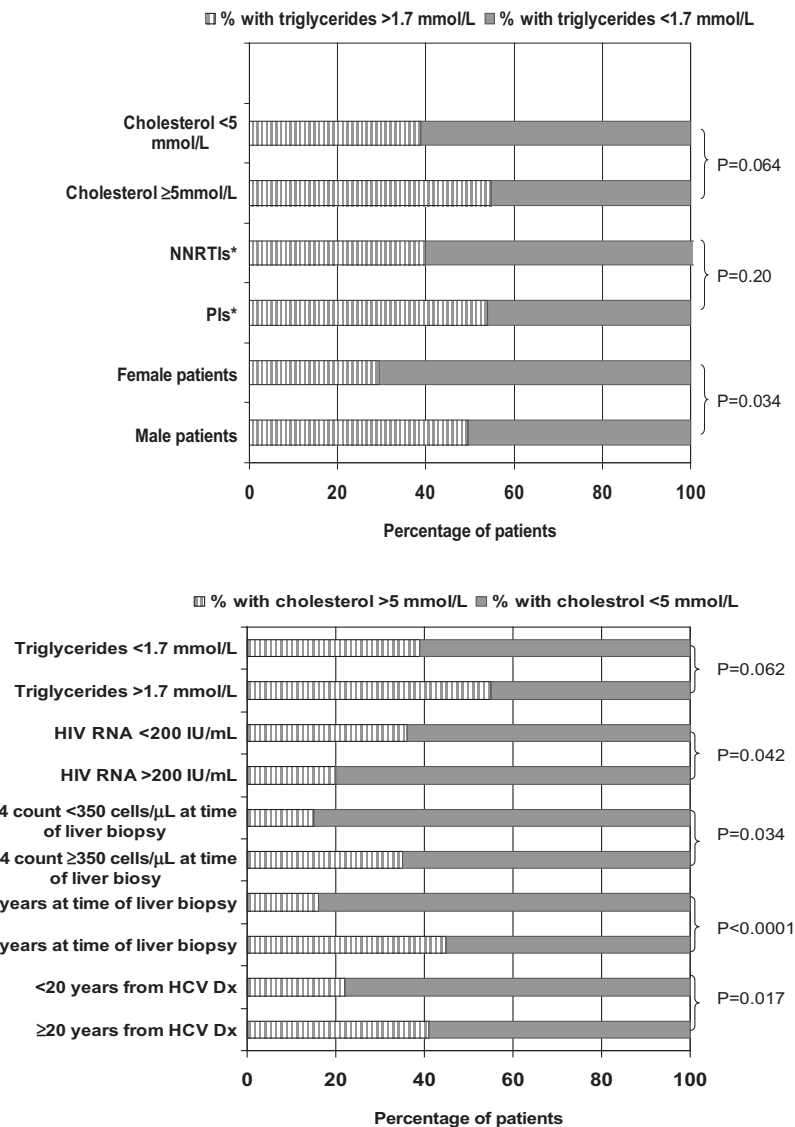
Data are expressed as *n* (%) unless otherwise indicated.

HBsAg, hepatitis B virus surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; IQR, interquartile range; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor.

(CI) 1.37–7.05;  $P = 0.007$ ], whereas high total cholesterol concentration was associated with older age (OR 4.16; 95% CI 1.73–8.92;  $P = 0.001$ ) and a CD4 count  $> 350$  cells/ $\mu$ L at the time of the liver biopsy (OR 3.41; 95% CI 1.06–10.5;  $P = 0.033$ ). Only two patients had diabetes.

Almost half of the patients (46%) had stage 0 fibrosis and moderate necroinflammatory activity (median 3; IQR 2–4), whereas only 17% had some degree of steatosis (mild, 10%; moderate, 5%; and severe, 2%). The most common HCV genotype was 1a/b.





**Fig. 2** Univariate association between baseline characteristics and hypertriglyceridaemia/hypercholesterolaemia. HCV, hepatitis C virus; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor. \*Only patients on antiretroviral therapy including PIs ( $n = 85$ ) or NNRTIs ( $n = 57$ ) at the time of liver biopsy.

### Treatment of chronic HCV infection with interferon

During follow-up, 87 patients (54%) received treatment for HCV infection. The median time from biopsy to treatment with interferon was 0.78 years (IQR 0.34–1.93 years). The median time between the end of treatment with interferon and measurement of liver elasticity was 6.12 years (IQR 4.01–8.29 years). The only baseline factor associated with receiving treatment for HCV infection was fibrosis stage (72% of F2 *vs.* 47% of F0–F1 patients;  $P = 0.007$ ).

An SVR was recorded in 34 patients (39%). The only factor associated with the SVR was HCV genotype (67% for genotype 3 and 33% for genotypes 1 and 4;  $P = 0.023$ ).

### Progression of fibrosis

Nonprogressors accounted for 115 of the 162 patients (71%) and progressors for 47 (29%). Baseline liver stiffness  $\geq 9.5$  kPa was the criterion applied to classify 44 patients as progressors; of these, 15 had liver fibrosis stage F0 (32%), 16 F1 (34%) and

**Table 2** Characteristics of transient elastometry in nonprogressors and progressors

	Nonprogressors ( <i>n</i> = 115)	Progressors ( <i>n</i> = 44)*	<i>P</i> -value
Liver stiffness (kPa) [median (IQR)]	5.4 (4.8–6.1)	13.8 (10.6–18.1)	< 0.0001
Success rate (%) [median (IQR)]	100 (91–100)	100 (91–100)	0.79
Patients with IQR ≤ 30% of their median LS value [% ( <i>n</i> )]	90.4% (104)	81.8% (36)	0.17

IQR, interquartile range; LS, liver stiffness.

\*Three of 47 patients were classified as progressors because they had died from end-stage liver disease and transient elastometry was not available.

16 F2 (34%) ( $P = 0.076$ ). The remaining three patients were classified as progressors, because they had died of liver-related causes (F1, one patient; F2, two patients; cumulative incidence of 1.8%). One of these patients died before TE was available at our centre, and the remaining two presented ascitic decompensation when FibroScan® was installed at our centre; therefore, liver elasticity could not be determined. Five patients who achieved an SVR were considered progressors. According to TE, 19 patients developed cirrhosis (40.4% of those with a liver stiffness value of  $\geq 9.5$  kPa and 11.7% of the total study population).

No significant differences in IQR or success rate were detected between progressors and nonprogressors (Table 2).

Univariate regression analysis revealed a lower risk of progression among patients aged  $\leq 38$  years, women, patients with a CD4 count nadir  $\geq 200$  cells/mL, patients with a CD4 count  $\geq 350$  cells/mL at time of liver biopsy, patients not receiving an NNRTI, patients who were hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) negative at liver biopsy, and those who received HCV antiviral therapy during follow-up. Multivariate regression analysis adjusted for age, sex and baseline liver fibrosis stage (F0–F1 *vs.* F2) showed age  $\leq 38$  years, no or mild liver fibrosis (F0–F1), being HBsAg negative at liver biopsy, and having received anti-HCV therapy during follow-up to be the only independent factors associated with a lower risk of progression of liver fibrosis (Table 3).

## Discussion

Coinfection of an HIV-infected patient with HCV is a common finding that has considerable clinical and epidemiological relevance. HIV/HCV coinfection carries a greater risk of death than HIV infection alone as a result of increased liver-related mortality – but not AIDS-related mortality – in coinfecting patients [21]. Fibrosis stage is one of the strongest predictors of overall and liver-related mortality in HIV/HCV-coinfecting patients, regardless of the degree of immunosuppression, suppression of HIV replication, age, and exposure to effective ART [16,22]. As is the

case in the HCV-monoinfecting population [7], the mortality rate of HIV/HCV-coinfecting patients increases from stage F2 onwards [22]. In particular, the incidence of end-stage liver disease complications and overall mortality in patients with this stage of fibrosis are approximately double those of patients with no or minimal fibrosis, much lower than in patients with cirrhosis, and, surprisingly, similar to those of stage F3 patients [22]. Few data have been reported on the natural history of HCV infection in coinfecting patients with earlier stages of fibrosis, as most studies on the survival of patients with a known fibrosis stage – directly or indirectly – include mainly patients with cirrhosis [23–25] and short follow-up periods. In this context, we observed that almost 30% of the 162 HIV/HCV-coinfecting patients with baseline fibrosis stage F0–F2 progressed to advanced liver fibrosis, of whom 1.8% died from complications of cirrhosis after almost 8 years of follow-up. Our results differ from those of studies in HCV-monoinfecting patients based on serial liver biopsies, which suggest that patients with mild hepatitis and limited fibrosis progress slowly or not at all over a 10- to 20-year period [5–7]. The relevance of our results is reinforced by the fact that we observed such a high rate of progression in patients with most of the classic predictors of a good prognosis in terms of survival and progression of fibrosis, namely, suppression of HIV replication, favourable immune status, exposure to ART, and absence of active consumption of drugs and alcohol [26–28]. Moreover, these predictors were present despite the long course of HCV infection.

With respect to coinfection, our results also differed from those of two studies performed to evaluate the progression of fibrosis using paired liver biopsies, which both showed accelerated progression of initial fibrosis in 20% of coinfecting patients at 3 years of follow-up [29,30]. Differences in the proportions of heavy drinkers [29] and patients with mild-to-moderate steatosis [30], and the inclusion of a subset of patients with advanced immunosuppression at the time of the first liver biopsy [30], could explain the differences in the results between these two studies and ours. The SLAM-C study (Sustained Long-term Antiviral Maintenance with Pegylated Interferon in HCV/HIV Coinfecting Patients Study) [31], however, was unable to show progression of liver fibrosis in coinfecting patients that was as rapid as in the two studies mentioned above; in this sense, the results are more similar to ours.

We detected a lower risk of progression to end-stage liver disease in younger patients, patients with no or mild liver fibrosis, patients not coinfecting with hepatitis B virus, and patients who received interferon-based therapy.

Age has been associated with accelerated progression of fibrosis [22,26–28,32], and there is strong epidemiological evidence of the significant increase in the prevalence of

**Table 3** Univariate and multivariate Cox regression analyses of the baseline characteristics for nonprogressors (NP) and progressors (P)

	NP (n = 115) % (n)	P (n = 47) % (n)	Univariate			Multivariate		
			HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Age								
> 38 years	64 (55)	36 (31)	1	0.21–0.71	0.02	1	0.16–0.64	0.001
≤ 38 years	79 (60)	21 (16)	0.39			0.32		
Sex								
Men	65 (77)	35 (41)	1	0.20–1.12	0.09	1	0.14–1.12	0.081
Women	86 (38)	14 (6)	0.47			0.39		
HIV infection and HCV infection								
Time between diagnosis of HIV/HCV and end of follow-up								
> 20 years	65 (53)	35 (28)	1	0.38–1.25	0.22			
≤ 20 years	76 (62)	24 (19)	0.69					
Category of HIV transmission								
Injecting drug user	70 (86)	30 (37)	1	0.60–2.47	0.57			
Other	74 (29)	26 (10)	1.22					
Previous AIDS diagnosis								
Yes	69 (29)	31 (9)	1	0.44–1.90	0.81			
No	71 (95)	29 (38)	0.91					
Nadir CD4 count								
< 200 cells/μL	61 (42)	39 (27)	1	0.24–0.79	0.006			
≥ 200 cells/μL	79 (73)	21 (20)	0.44					
CD4 count at liver biopsy								
< 350 cells/μL	52 (17)	48 (16)	1	0.24–0.8	0.007			
≥ 350 cells/μL	76 (98)	24 (31)	0.43					
HIV RNA at liver biopsy								
≤ 200 copies/mL	68 (71)	32 (33)	1	0.84–3.21	0.14			
> 200 copies/mL	74 (37)	26 (13)	1.65					
Antiretroviral therapy at liver biopsy								
Yes	70 (104)	30 (45)	1	0.46–8.13	0.36			
No	85 (11)	15 (2)	1.94					
PI treatment at liver biopsy								
Yes	69 (59)	31 (26)	1	0.60–1.93	0.78			
No	73 (56)	27 (21)	1.1					
NNRTI treatment at liver biopsy								
Yes	63 (36)	37 (21)	1	0.3–0.91	0.02			
No	75 (79)	25 (26)	0.51					
HCV genotype								
1 and 4	69 (87)	31 (39)	1	0.22–1.25	0.15			
2 and 3	80 (24)	20 (6)	0.53					
HCV RNA (log <sub>10</sub> IU/mL) [median (IQR)]	5.7 (5.3–5.8)	5.7 (4.8–5.9)	0.79	0.40–1.55	0.50			
HCV antiviral therapy								
Yes	74 (64)	26 (23)	1	0.96–3.05	0.067	1	1.14–4.15	0.017
No	68 (51)	32 (24)	1.71			2.18		
Sustained virological response								
Yes	85 (29)	15 (5)	1	0.55–4.13	0.42			
No	68 (36)	32 (17)	1.50					
Other laboratory parameters								
HBV infection								
Yes	50 (2)	50 (2)	1	0.06–1.1	0.063	1	0.04–0.92	0.039
No	70 (96)	30 (1)	0.25			0.20		
Alkaline phosphatase								
≥ 130 IU/mL	63 (5)	37 (3)	1	0.19–2.04	0.43			
< 130 IU/mL	71 (110)	29 (44)	0.62					
Aspartate aminotransferase								
≥ 40 IU/ mL	65 (64)	35 (35)	1	0.33–1.26	0.21			
< 40 IU/mL	81 (50)	19 (12)	0.65					
Alanine aminotransferase								
≥ 40 IU/mL	69 (89)	31 (40)	1	0.42–2.13	0.98			
< 40 IU/mL	78 (25)	22 (7)	0.95					
Bilirubin								
≥ 19 μmol/mL	64 (9)	36 (5)	1	0.54–3.50	0.48			
< 19 μmol/mL	71 (104)	29 (42)	1.38					
GGT								
≥ 50 IU/mL	21 (10)	78 (37)	1	0.25–1.04	0.067			
< 50 IU/mL	40 (46)	60 (69)	0.51					

Table 3 (Contd.)

	NP (n = 115) % (n)	P (n = 47) % (n)	Univariate			Multivariate		
			HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Total cholesterol								
≥ 5 mmol/L	67 (34)	33 (17)	1	0.42–1.40	0.39			
< 5 mmol/L	73 (81)	27 (30)	0.76					
Glucose								
≥ 6.9 mmol/L	1 (1)	4 (2)	1	0.15–2.53	0.49			
< 6.9 mmol/L	72 (114)	28 (45)	0.61					
Triglycerides								
≥ 1.7 mmol/L	63 (44)	37 (26)	1	0.37–1.20	0.18			
< 1.7 mmol/L	78 (69)	22 (20)	0.67					
Liver disease evaluation								
Liver fibrosis stage								
F2	64 (56)	36 (32)	1	0.21–0.76	0.005	1	0.28–0.86	0.017
F0–F1	80 (59)	20 (15)	0.40			0.43		
Necroinflammatory activity								
≥ 3	67 (73)	32 (35)	1	0.31–1.2	0.15			
< 3	78 (42)	22 (12)	0.61					
Steatosis								
≥ 1	59 (16)	41 (11)	1	0.36–1.37	0.23			
< 1	73 (99)	27 (36)	0.69					

CI, confidence interval; GGT, gamma-glutamyl transferase; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; IQR, interquartile range; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor.

cirrhosis and related complications over time as a result of the impact of aging and prolonged infection on fibrosis. One recent study conducted in a cohort of veterans diagnosed with HCV infection showed a 2-fold and 19-fold increase in the prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma, respectively, over the past 10 years [32]. Moreover, the authors found that the increasing burden of cirrhosis and its complications was significantly greater than predicted by previous mathematical models [33], suggesting the presence of unmeasured factors contributing to clinical progression that could initiate or perpetuate activation of stellate cells, the main cells involved in fibrogenesis. In our study, this hypothesis is reinforced by the observation of progression in five patients with initial stages who achieved an SVR.

Our finding that faster progression indicated more severe liver fibrosis is consistent with those of other studies showing the importance of fibrosis as a predictor of clinical outcomes [5–7,16,22]. It is also important to highlight that we were unable to demonstrate the deleterious effect of immunosuppression or the presence of steatosis on the progression of fibrosis. Our results are determined by the characteristics of the study population we selected, who presented with the early stages of fibrosis as a result of a minimal impact on inflammation and fibrosis of several decades of HCV infection and other virus- and host-associated factors that lead to liver injury. It must be taken into account that the way in which we evaluated alcohol consumption may have led us to underestimate its effect on liver fibrosis.

In line with Pineda *et al.* [34], we observed the benefit of interferon-based therapy, although we were unable to show a benefit of the HCV clearance induced by antiviral therapy with respect to progression of mild-to-moderate fibrosis. However, given the evidence of the unquestionable positive impact of curing HCV reported elsewhere [22,35], we suggest that the low number of patients who are eventually treated and the low rate of SVR also make it difficult to interpret this finding. Again, we cannot rule out the possibility that the benefit we observed in treated patients is associated more with unmeasured characteristics of the candidates selected to receive anti-HCV therapy than with exposure to interferon. Current data on the safety and efficacy of telaprevir and boceprevir in HIV/HCV-coinfected individuals are limited to the results of phase II clinical trials [12,13]. Therefore, the lack of solid scientific evidence prevents us from making recommendations on administration in this population. However, some consensus documents already recommend use of both drugs in HIV/HCV-coinfected patients because of the rapid course of fibrosis, the low possibility of cure with pegylated interferon, the greater possibility of transmission of HCV infection by uncommon routes, and the low probability of adverse effects different from those affecting HCV-monoinfected patients [36]. The benefit of anti-HCV treatment we observed supports the recommendation to offer triple therapy including interferon plus ribavirin plus telaprevir or boceprevir to HIV/HCV-coinfected patients at early stages of fibrosis.

One limitation of our study is that we employed a single determination of liver stiffness using TE instead of a paired liver biopsy to follow up liver fibrosis. This approach could have led us to misclassify some cases at the end of follow-up. Nevertheless, given the high diagnostic accuracy of TE for the diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis, we believe that this probability is low, although not zero.

In summary, our study confirms rapid progression of liver fibrosis in patients with long-term HIV/HCV coinfection and early stages of liver fibrosis. Furthermore, the finding of more accelerated progression in older patients indicates that advanced liver fibrosis and cirrhosis should be included in the list of medical conditions associated with aging in this population. Finally, anti-HCV therapy could modify the natural history of chronic HCV infection in this population.

## Acknowledgements

This study was partially funded by RETICS de SIDA (RD 12/0017 and RD 12/0028), an FIS grant (PI051550) and EC11-042.

## References

- 1 Zeuzem S, Andreone P, Pol S *et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; **364**: 2417–2428.
- 2 Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH *et al.* Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; **365**: 1014–1024.
- 3 Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E *et al.* Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; **364**: 1207–1217.
- 4 Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR *et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; **364**: 1195–1206.
- 5 Fontaine H, Nalpas B, Poulet B *et al.* Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001; **32**: 904–909.
- 6 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.
- 7 Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; **36** (Suppl 1): S35–S46.
- 8 Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; **54**: 1433–1444.
- 9 Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; **344**: 495–500.
- 10 Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V *et al.* Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999; **30**: 1054–1058.
- 11 Fuster D, Planas R, Muga R *et al.* Advanced liver fibrosis in HIV/HCV-coinfecting patients on antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; **20**: 1293–1297.
- 12 Mallolas J, Pol S, Rivero A *et al.* Boceprevir Plus Peginterferon/Ribavirin for the Treatment of HCV/HIV Co-Infected Patients: End of Treatment (Week 48) Interim Results. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Spain, Barcelona, 2012 [Abstract 366].
- 13 Sulkowski MS, Sherman KE, Soriano V *et al.* Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin in HCV/HIV Co-Infected Patients: SVR24 Final Study Results. 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2012). Boston, MA, 2012 [Abstract 54].
- 14 Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011; **53**: 325–335.
- 15 Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; **13**: 372–374.
- 16 Sanmartin R, de Felipe E, Tor J *et al.* Effect of liver fibrosis on long-term mortality in HIV/hepatitis C virus-coinfecting individuals who are evaluated to receive interferon therapies in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; **28**: 1235–1243.
- 17 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**: 2467–2474.
- 18 Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM *et al.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; **29**: 1705–1713.
- 19 Soriano V, Puoti M, Sulkowski 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**: 1073–1089.
- 20 Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; **120**: 1640–1645.
- 21 Chen TY, Ding EL, Seage III GR, Kim AY. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in

- HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin Infect Dis* 2009; **49**: 1605–1615.
- 22 Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG *et al.* Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *JAMA* 2012; **308**: 370–378.
- 23 Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M *et al.* Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006; **20**: 49–57.
- 24 Pineda JA, Aguilar-Guisado M, Rivero A *et al.* Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2009; **49**: 1274–1282.
- 25 Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F *et al.* HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; **41**: 779–789.
- 26 Tural C, Fuster D, Tor J *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**: 118–125.
- 27 Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006; **44**: 47–55.
- 28 Blanco F, Barreiro P, Ryan P *et al.* Risk factors for advanced liver fibrosis in HIV-infected individuals: role of antiretroviral drugs and insulin resistance. *J Viral Hepat* 2011; **18**: 11–16.
- 29 Macías J, Berenguer J, Japón MA *et al.* Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; **50**: 1056–1063.
- 30 Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS *et al.* Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS* 2007; **21**: 2209–2216.
- 31 Sherman KE, Andersen JW, Butt AA *et al.* Sustained long-term antiviral maintenance therapy in HCV/HIV-coinfecting patients (SLAM-C). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **55**: 597–605.
- 32 Kanwal F, Hoang T, Kramer JR *et al.* Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2011; **140**: 1182–1188.
- 33 Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003; **9**: 331–338.
- 34 Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M *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**: 622–630.
- 35 Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM *et al.* Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; **50**: 407–413.
- 36 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines version 6.1. Treatment and recommendations for therapy of Hepatitis C in HIV coinfection. Available at: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org> (accessed 15 May 2013).

