
Ahora que se cura la Hepatitis C ¿nos sigue preocupando el hígado?

VICTORIA AGUILERA

SECCIÓN DE HEPATOLOGÍA

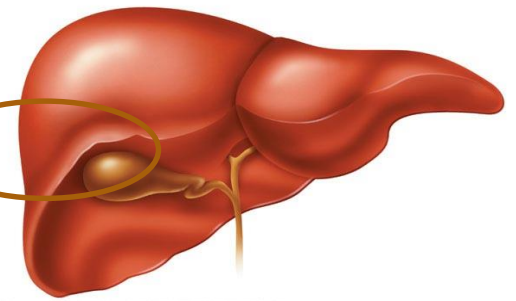
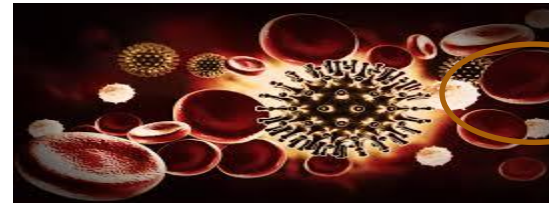
HOSPITAL UNIVERSITARIO LA FE, VALENCIA

21 DE OCTUBRE DE 2020



Introducción

- ✓ Se estima que existen 38 millones de personas infectadas por la infección VIH
- ✓ Se reconocen 770.000 muertes anuales por la infección
- ✓ En España: 160.000 infectados por VIH, casos incidentes 7.2/100.000 hab/año
- ✓ En los últimos años, la terapia TAR ha revolucionado el pronóstico de los pacientes con la infección
 - ✓ Tasas decrecientes de infecciones oportunistas y SIDA
 - ✓ Aumento de otras enfermedades y causas e muerte:
 - ✓ **Enfermedades hepáticas**
 - ✓ Enfermedad cardio-vascular
 - ✓ Neoplasias no asociadas a SIDA



Causas de muerte en el paciente VIH

Las enfermedades hepáticas son responsables de mortalidad en un 15% de pacientes así como de morbilidad

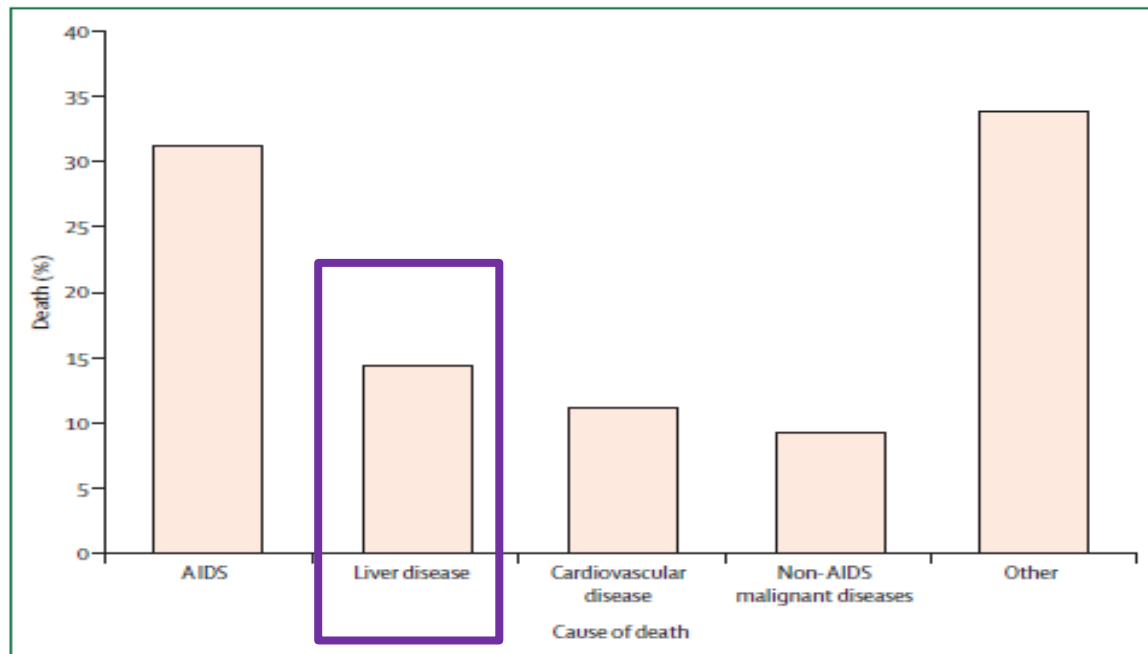
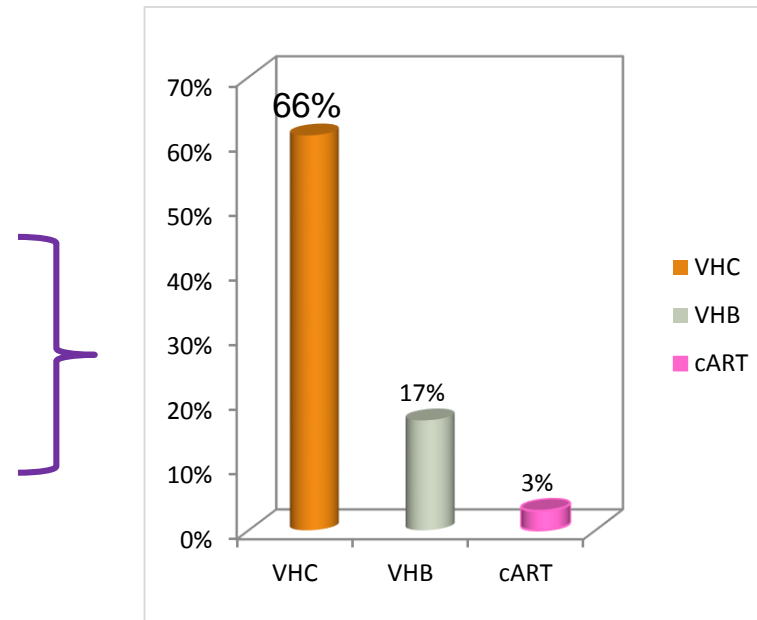


Figure 1: Causes of death in patients with HIV infection³

Causas de muerte más frecuentes en pacientes infectados por VIH a lo largo del tiempo. Fuente: Smith C et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): A multicohort collaboration. Lancet 2011³⁴



Causas de muerte en el paciente VIH

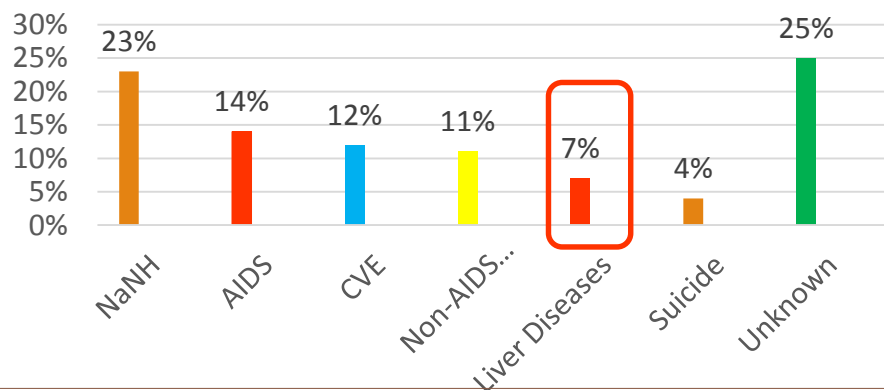
Mortality of people living with HIV in Paris Area from 2011 to 2015

14403 pacientes con VIH

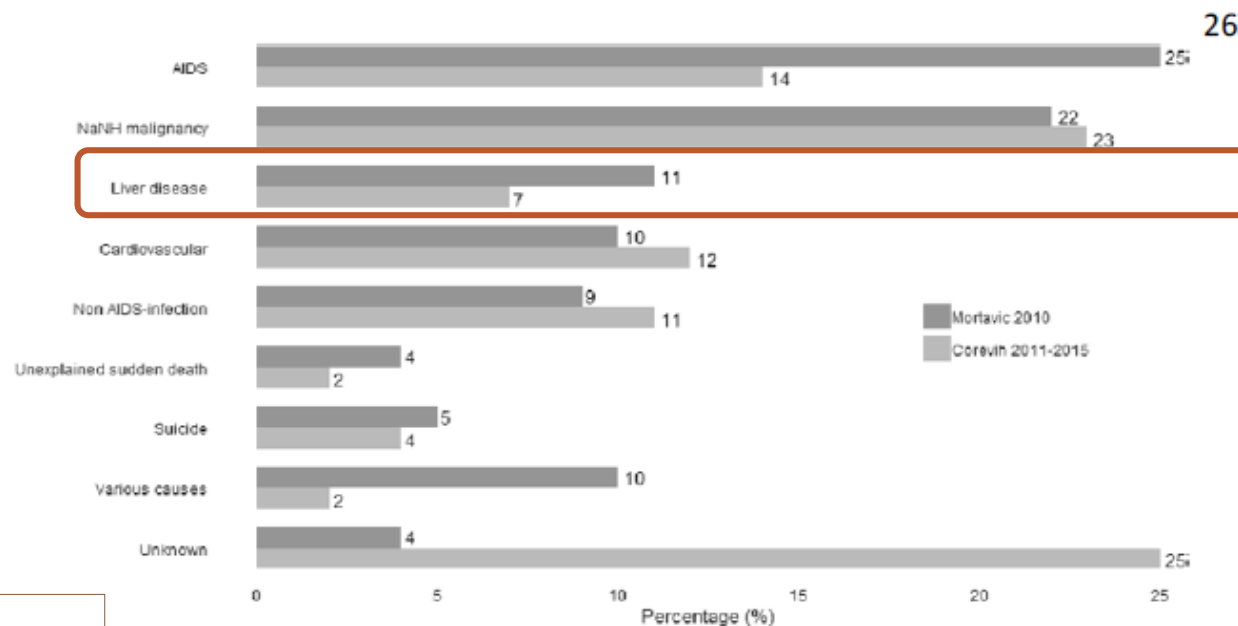
295 muertes (2%)
Mediana de edad 52 años, 77% H

Factores de riesgo de mortalidad:
MSM, UDVP, edad, VHB, VHC

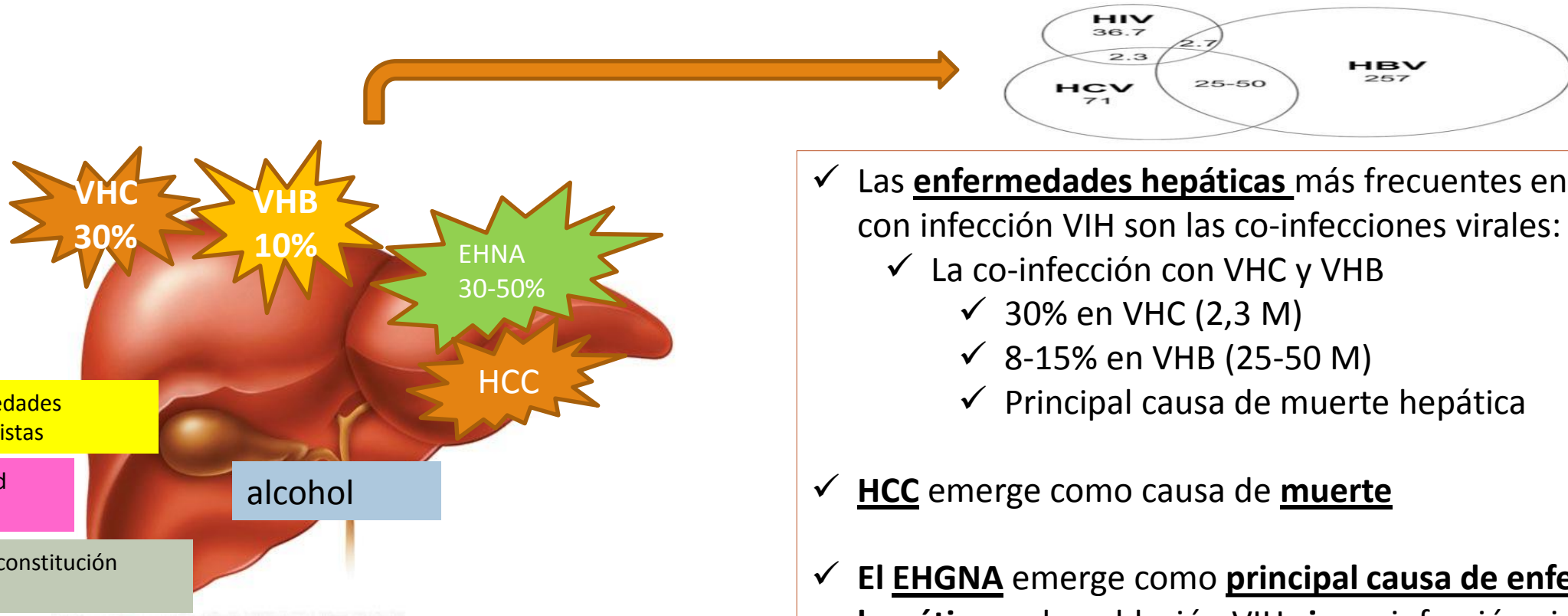
Causas de muerte en población VIH



50% por Enfermedad hepática terminal, 40% por HCC



Enfermedades Hepáticas y VIH

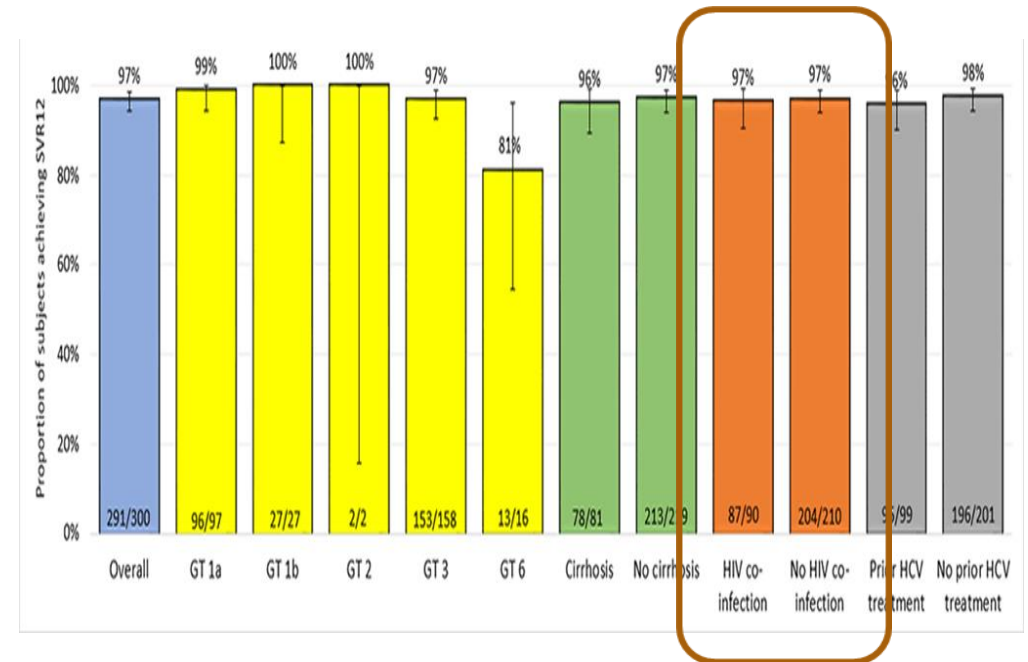


- ✓ Las **enfermedades hepáticas** más frecuentes en el paciente con infección VIH son las co-infecciones virales:
 - ✓ La co-infección con VHC y VHB
 - ✓ 30% en VHC (2,3 M)
 - ✓ 8-15% en VHB (25-50 M)
 - ✓ Principal causa de muerte hepática
- ✓ **HCC** emerge como causa de **muerte**
- ✓ El **EHGNA** emerge como **principal causa de enfermedad hepática** en la población VIH **sin** co-infección viral

Co-Infección VIH-VHC

- ✓ Co-infección en 2.3 M de personas (datos de la OMS) (25% de los pacientes con VIH)
- ✓ Peor pronóstico de la hepatopatía en la era pre-TAR
- ✓ Mayor relevancia clínica y progresión acelerada de la Hepatitis C respecto al paciente mono-infectado, debido a la ausencia de tratamiento eficaz en los pacientes VHC
- ✓ Principal causas de muerte hepática en pacientes VIH
- ✓ Prevalencia diferente según vía de transmisión:
 - ✓ Co-infección alta en UDVP (50%-75%)
 - ✓ Co-infección en MSM 20%
- ✓ Eficacia limitada del tratamiento en la era pre AAD
- ✓ Cambio radical desde los AAD

Eficacia del tratamiento antiviral en la era de AAD



-
- ¿ Nos debemos olvidar del paciente con infección VIH con Hepatitis C curada?

Beneficios del tratamiento antiviral tras RVS similar en mono-infectados y co-infectados

- Reducción de la mortalidad por cualquier causa
- Reducción de la progresión a cirrosis y de riesgo de HCC
- Mejora de enfermedades extra-hepáticas
- Reducción del nº de trasplantes y de la mortalidad post-trasplante
- Reducción del nº de hospitalizaciones
- Disminución del nº de enfermedades CV y del riesgo de diabetes
- Mejora de la calidad de vida del paciente: ansiedad, vitalidad, dolor
- Reducción del riesgo de reinfección
- Coste-eficiente

Consideraciones a tener en cuenta tras alcanzar la Respuesta Viral Sostenida

FIBROSIS BASAL PREVIA AL TRATAMIENTO

- *Biopsia Hepática
- *Fibroscan® Basal
- *Marcadores no invasivos
- *Datos clínicos, analíticos o ecográficos de cirrosis



CO-MORBILIDADES

- IMC elevados/Obesidad
- Edad avanzada
- Diabetes Mellitus
- Sexo varón
- FIB-4 post-RVS
- Esteatosis ecográfica
- Alcohol
- AFP>6ng/ml

Mayor riesgo de Hepatocarcinoma o descompensación hepática

Riesgo de progresión de fibrosis en el paciente VIH-VHC que ha eliminado la infección

Long Term changes in Hepatic fibrosis following Hepatitis C viral clearance in patients with and without HIV
Balmaceda J, Antiviral Therapy 2019

Factores de riesgo de progresión en paciente co-Infectado

- Objetivo: evaluar la progresión o regresión de la fibrosis hepática en pacientes con RVS en pacientes con y sin infección VIH
- N=162 pacientes
- 89% de los pacientes la fibrosis permaneció estable, en 7% regresó y en **4% empeoró**

Factores asociados con ausencia de progresión:

- Menor grado de fibrosis basal
- Menor IMC
- Menor esteatosis medida por CAP
- Infección VIH

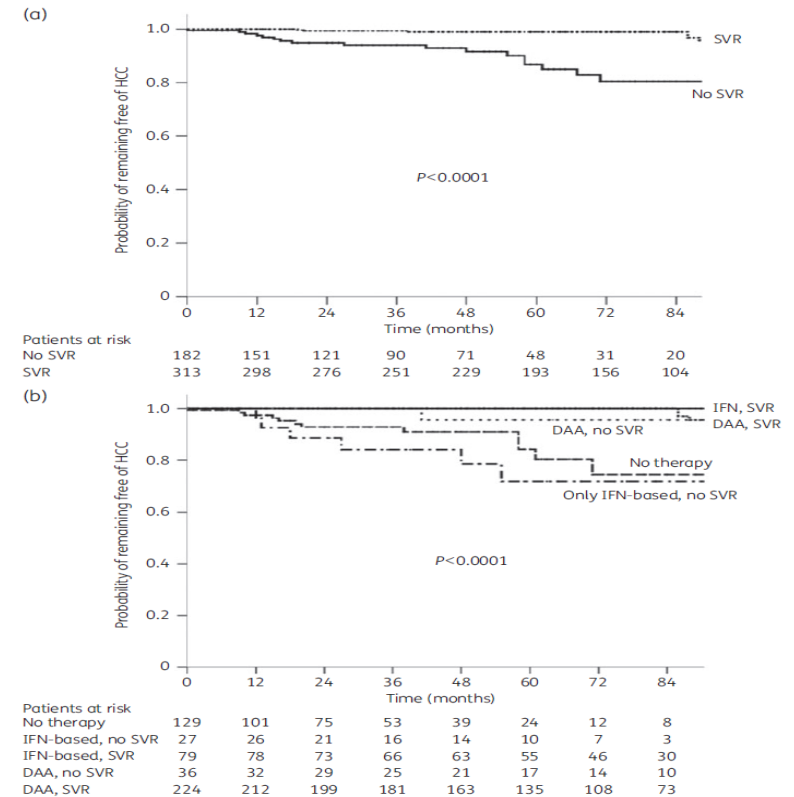
Factores asociados con progresión de fibrosis:

- IMC más elevado
- Mayor esteatosis medida por CAP
- Tabaquismo

Conclusiones: Hacer hincapié en factores de riesgo modificables como sobre-peso y tabaco para evitar la progresión

Riesgo de desarrollo de HCC en el Paciente con Hepatitis C curada en Estadio de Cirrosis y co-infección VIH


- Objetivo: valorar si la RVS en pacientes VIH se asocia tb a una reducción de HCC en pacientes con cirrosis
- N=495 pacientes
- RVS=61%
- Mediana de seguimiento 59 meses
- Pacientes con desarrollo de HCC 22 (4.4%), IR 0.33(0.14-0.85)
- Riesgo de HCC en patients con AAD sin RVS 0.32 por 100 pacientes/año (0.12-0.86) vs 0 pacientes/año en pacientes con RVS
- Los factores de riesgo independiente de desarrollo de HCC fueron:
 - Edad
 - Sexo varón
 - AFP basal
 - Child Pugh B vs A
 - IFN o AAD con RVS frente a no RVS



Causas de muerte en el paciente con co-infección VIH-VHC

Pacientes tratados con DAA entre 2014-2017

Impact of HIV co-infection on mortality and morbidity after DAA in HCV-infected participants

HCV infected treated by DAA  2641

Treated outside a clinical trial

Without history of liver transplantation

Available SVR status

HCV mono-infected

 2049

ANRS CO22
HEPATHER cohort

HIV/HCV co-infected

 592

ANRS CO13
HEPAVIH cohort

Up to 4 HCV mono-infected matched on age and sex to each HIV/HCV co-infected

Increased non-liver-related mortality



3 times higher risk in HIV/HCV co-infected

Similar risk of liver-related mortality and events



No difference between the two populations

HIV increased risk of non-liver-related mortality but not of liver-mortality and events in HCV infected patients

18 (3%) VIH/HCV
28 (1.3%) VHC

8 (1%) VIH/VHC
28(1.3%) VHC

- Razones: Inflamación crónica relacionada con VIH, Tabaco y OH

Seguimiento del paciente Hepatitis crónica C mono-infectado o co-infectado con RVS

1-Paciente con fibrosis baja y sin co-morbilidades—poco riesgo de progresión—alta y seguimiento por Atención Primaria y seguimiento del VIH por UEI

2-Paciente con fibrosis baja pero con co-morbilidades—Seguimiento por **UEI/Atención Primaria**

- DM
- Dislipemia
- Obesidad
- Alcohol



3-Paciente con riesgo de re-infección (UDVP, MSM): control anual de RNA-VHC

4-Paciente con fibrosis avanzada-cirrosis—seguimiento por **Hepatología**

- ❖ Riesgo de descompensación por presencia de otros co-factores
- ❖ Riesgo de desarrollo de HCC (Hombres, FIB-4 elevado, FS basal alto, IMC, tabaco, AFP>6ng/mL)

Programas de cribado de Hepatocarcinoma y de Varices Esofágicas

Co-infección VIH-VHB

-La co-infección VIH-VHB ha sido en parte eclipsada por:

- -La hepatitis C que hasta hace poco tiempo carecía de tratamiento efectivo
- -La existencia de tratamientos antivirales SIMILARES efectivos para el VHB y el VIH

-90% de los pacientes VIH tienen marcadores de Hepatitis B pasada

-8-15% tienen una co-infección (definida por la presencia de AgHBs durante >6 meses)—**25-50 M** a nivel mundial

-La presencia de cirrosis o una CV >2000UI/mL o FS>8Kpa son indicación de tratamiento

-Es necesario excluir co-infección delta: 8% de pacientes y asociada a mas riesgo de descompensación y HCC

Historia natural alterada se ha asociado con

- Aclaramiento menor del VHB
- Progresión a hepatitis crónica en mayor frecuencia (23%)
- Viremias más altas
- Interacción entre ambos virus y el sistema inmune
- Consumo de Alcohol
- CD4 bajos
- Fibrosis avanzada pre-tratamiento

Trabajos recientes en pacientes en tratamiento:

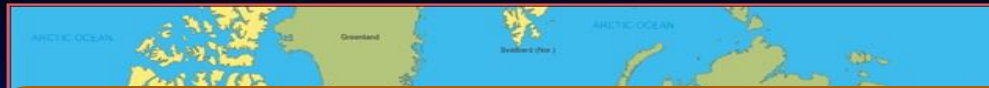
- Mismo riesgo de descompensación en VIH vs no VIH
- Más muerte de causa hepática y no hepática

La simplificación de los TAR puede poner en riesgo la reactivación VHB o infección *de novo* en pacientes VIH

EHGNA (Enfermedad Grasa Hepática No Alcohólica) en población general

The Global Epidemic of NAFLD A Systematic Review

Global Prevalence of NAFLD



Meta-análisis Europeo: NAFLD 27.6%,
NASH 64%, 6% Fibrosis avanzada



Younossi Z et al. Hepatology 2016

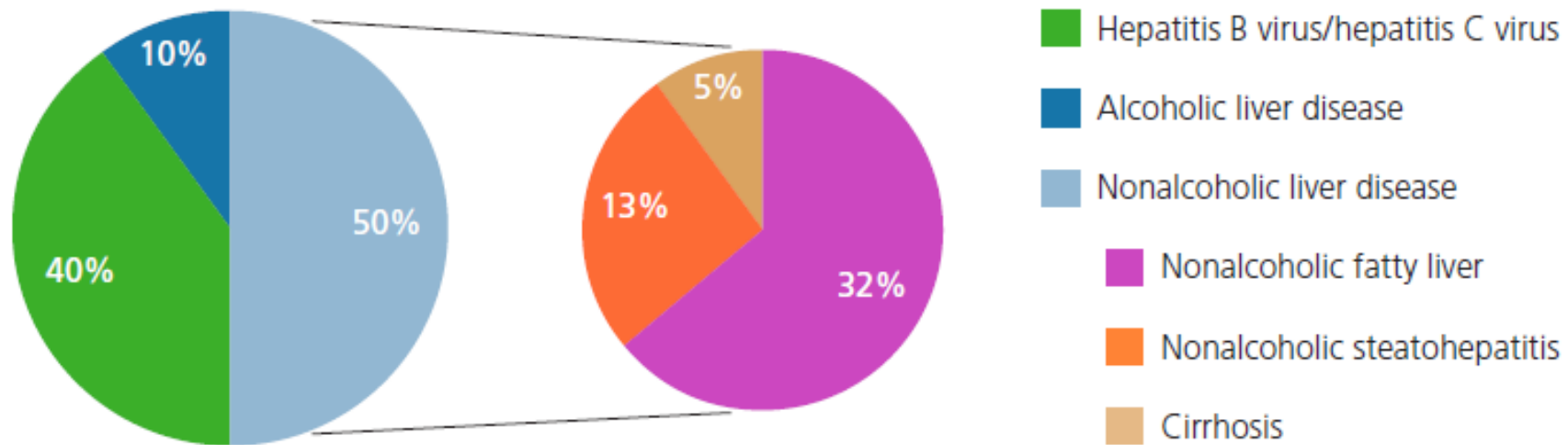
- ✓ Medio Oriente: 31%
- ✓ Sud América: 30%
- ca:
- Europa: 27.7%
- ✓ África: 11%

VIH y EHGNA: Problema emergente

- La EHGNA es la principal causa de elevación de enzimas hepáticas en los pacientes VIH
- Se estima que la prevalencia de EHGNA en población VIH es mayor que en población general (30-50%) aunque existen algunos trabajos contradictorios
- Mientras que algunas enfermedades empeoran con la severidad de la infección VIH, la EHGNA puede acontecer en pacientes con adecuado control de la infección VIH
- Algunos estudios sugieren una mayor progresión de la fibrosis en pacientes VIH y EHGNA
- La EHGNA aumenta a medida que aumenta la edad de los pacientes con VIH
- La EHGNA puede co-existir con otras enfermedades hepáticas como: (1) Enfermedad Hepática por alcohol, (2) Esteatosis inducida por fármacos (estavudina, didanosina, zidovudina) c (3) Infección por VHC, G3 o infección curada

La European AIDS Clinical Society Guidelines, recomienda el cribado de EHGNA en pacientes con elevación de transaminasas

Enfermedades Hepáticas y VIH. Relevancia de EHGNA



VIH y Enfermedad Grasa Hepática No Alcohólica (EHGNA): Prevalencia real

Table 1 Diagnosis of NAFLD and/or liver fibrosis in HIV mono-infected patients

Study design	Study population	Country	n	Diagnostic modality	Findings	Comments
Prospective, cross-sectional [42]	HIV+ patients with abnormal LFTs	United States	14	Liver Biopsy	NAFLD: 65% NASH: 26% Significant Fibrosis: N/A	Steatosis and NASH were common in a small cohort of HIV patients with abnormal LFTs
Prospective, cross-sectional [16]	HIV+ patients enrolled in a naval base clinic	United States	216	Ultrasound & Liver Biopsy	NAFLD: 31% NASH: N/A Significant Fibrosis: N/A	Only 55 patients underwent biopsy
Prospective, cross-sectional [44]	HIV+ patients enrolled in a university-based clinic	Canada	202	TE, serum cytokeratin-18 & liver biopsy	NAFLD: N/A NASH: 11.4% Significant Fibrosis: 58.9%	Only 17/23 patients underwent biopsy
Prospective, cross-sectional [43]	HIV+ patients with abnormal LFTs	France	30	Liver Biopsy	NAFLD: 60% NASH: 53% Significant Fibrosis: N/A	High prevalence of NAFLD & NASH in a small cohort of HIV patients with abnormal LFTs
Multi-center prospective, cross-sectional [45]	HIV+ patients at risk for NAFLD enrolled in the ECHAM study	7 centers in Belgium, France, Germany	49	Hepatic MRI-PDFF, TE, biochemical tests, & liver biopsy	NAFLD: 76% NASH: N/A Significant Fibrosis: 63%	Selective population ("at risk" for NAFLD). 64% of eligible patients deferred biopsy
Retrospective review [46]	HIV+ patients with liver biopsy performed due to abnormal LFTs	United Kingdom	97	Liver Biopsy and TE	NAFLD: 28% NASH: 33% Significant Fibrosis: N/A	TE data available for only 28% of biopsies. Significant fibrosis defined using cutoff value of ≥ 7.5 kPa
Prospective, cross-sectional [59]	HIV+ patients with abnormal LFTs	United States	66	Liver Biopsy/TE	NAFLD: 72.6% NASH: 64% Significant Fibrosis: N/A	25/59 (42%) of patients screened with TE had increased liver stiffness
Prospective, cross-sectional [20]	HIV+ patients enrolled in a university-based clinic	Canada	300	Transient Elastography	NAFLD: 48% NASH: N/A Significant Fibrosis: 15%	Predominantly male population. 35% overweight and 20% obese
Prospective, cross-sectional [60]	HIV+ patients on HAART ≥ 6 months enrolled in the PROSPEC-HIV study	Brazil	395	Transient Elastography	NAFLD: 35% NASH: N/A Significant Fibrosis: 9%	Fibrosis defined using higher cutoff value of ≥ 8 kPa
Cross-sectional, case-control [21]	HIV+ patients enrolled in general ID and HIV metabolic clinics	China	80	Transient Elastography & 1 H-MRS	NAFLD: 28.8% NASH: N/A Significant Fibrosis: 14.3%	Fibrosis defined using cutoff value of 7.0 kPa

HIV human immunodeficiency virus, LFTs liver function tests, NASH nonalcoholic steatohepatitis, NAFLD nonalcoholic fatty liver disease, TE transient elastography, ECHAM European Cohort on HIV, Aging and Metabolic Liver Disease, MRI-PDFF magnetic resonance imaging proton density fat fraction, kPa kilopascal, 1 H-MRS proton-magnetic resonance spectroscopy, HAART highly active antiretroviral therapy

28-70% de NAFLD
20% de NASH

Riesgo de progresión de EHGNA

El espectro de NAFLD

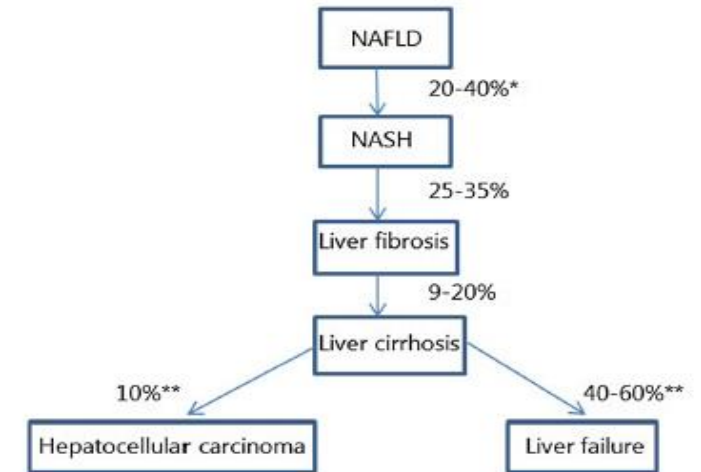
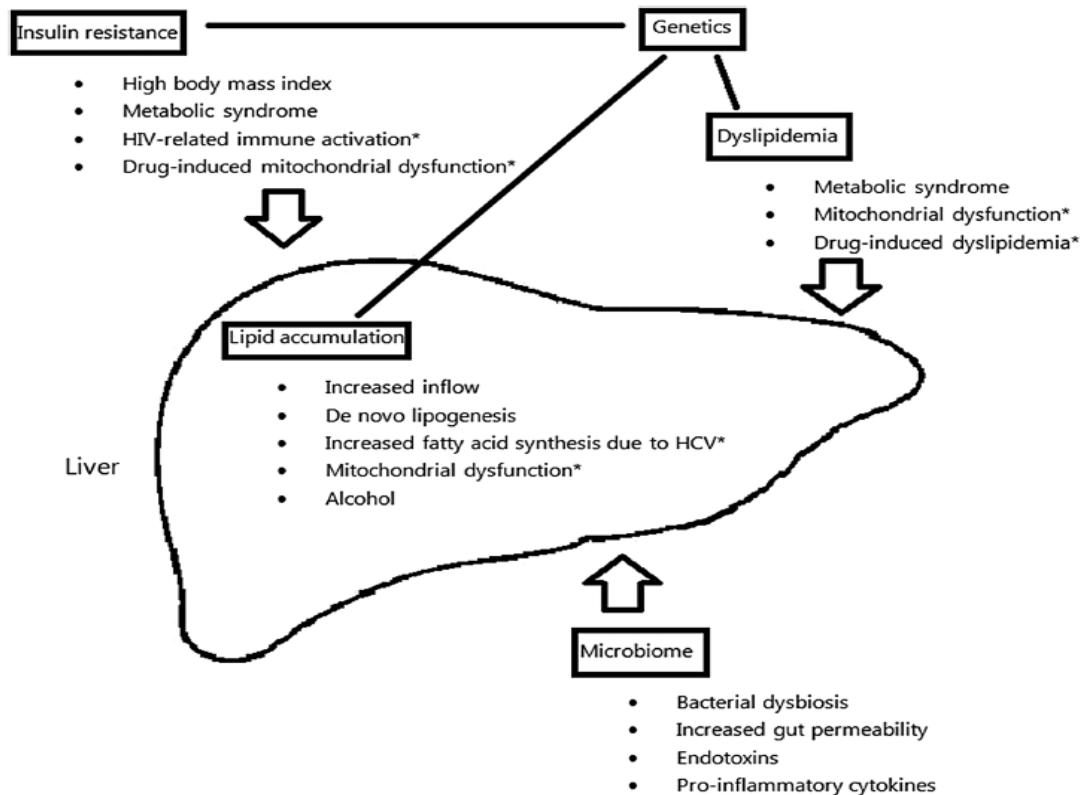


Fig. 1 Schematic representation of the natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NASH non-alcoholic steatohepatitis. *In 3-6 years of follow-up **In 5-7 years of follow-up

Riesgo de progresión de NAFLD—>>>25-40%
La presencia de Cirrosis entraña: riesgo de HCC en 10% y de descompensación en 40-60%

VIH y EHGNA: Fisiopatología



➤ Disfunción metabólica caracterizada por exceso de lípidos que condicionan un aumento de la activación de las células estrelladas y mayor riesgo de fibrosis

➤ Activación inmune crónica que condiciona también inflamación a nivel hepático

➤ Translocación bacteriana debido a disrupción de la barrera endotelial debido al descenso de CD4 a nivel intestinal

➤ Disfunción mitocondrial debido a efectos directos del VIH o de la medicación TAR y condicionando acumulo de mas ácidos grasos libres

VIH y EHGNA: Factores de Riesgo

Factores asociados en población general:

- Obesidad
- DM
- Síndrome Metabólico (IMC, HTA, DL, DM)
- Raza Hispana
- Factores genéticos

Factores asociados en población VIH:

- Síndrome Metabólico (HTA, DL, aumento de perímetro abdominal, resistencia Insulina)
- Terapia antirretroviral más antigua
- Ganancia ponderal con inhibidores integrasa
- Polimorfismos genéticos: PNLPA rs738409
- Raza Hispana
- EHGNA más frecuente en pacientes delgados y jóvenes
- Lipodistrofia asociada al VIH o al TAR
- El propio virus VIH
- Hiperuricemia
- Microbioma

VIH y EHGNA: Métodos diagnósticos

Esteatosis

Esteatohepatitis

Fibrosis

Cirrosis

Hepatocarcinoma

- Sospecha diagnóstica ante: elevación de transaminasas o Factores de riesgo de EHGNA (DM, Obesidad, lipodistrofia, Dislipemia)
- **Excluir** otras causas de enfermedad hepática (VHC, VHB, alcohol)
- Pruebas diagnósticas:
 - Marcadores no invasivos de fibrosis (FIB-4, NAFLD, Hepamed score)
 - Ecografía Hepática
 - Elastografía Hepática (Fibroscan®)
 - Elastografía con CAP (Parámetro de atenuación controlada)
 - Resonancia Magnética
 - Tomografía Computarizada
 - Resonancia Magnética+ Elastografía/ resonancia Magnética con PDFF)
 - Biopsia Hepática

VIH y EHGNA: Test no-invasivos

Score	Población validada	Valores de Fibrosis significativa	Valores de Cirrosis	Método de referencia
FIB-4	VIH mono infectada VIH-VHC	1.45-3.25	>3.25	Biopsia hepática
APRI	VIH mono infectada VIH-VHC	0.5-1.5	>1.5	Biopsia hepática
NAFLD	VIH mono infectada VIH-VHC	-1.4556-0.676	>0.676	Biopsia hepática
Hepatic Steatosis Index	VIH mono infectada VIH-VHC	30	36	Biopsia Hepática

VIH y EHGNA: Valor del Fibroscan y CAP

❖ Fibroscan:

- Estima el grado de fibrosis en la EHGNA
- Predice la presencia de varices esofágicas y el riesgo de HCC
- Puede predecir la mejoría de la fibrosis tras aplicación de tratamientos)
- Limitaciones: obesidad, espacios intercostales pequeños, valores altos de transaminasas, ascitis
- Valores estimados de Fibrosis Significativa:
 - F2: >7Kpa
 - F3: 8-9Kpa
- Valores estimados de Cirrosis
 - F4: 12Kpa



Buena correlación entre la capacidad de Fibroscan® para detectar F>2 y los MNI

❖ CAP (control attenuation parameter):

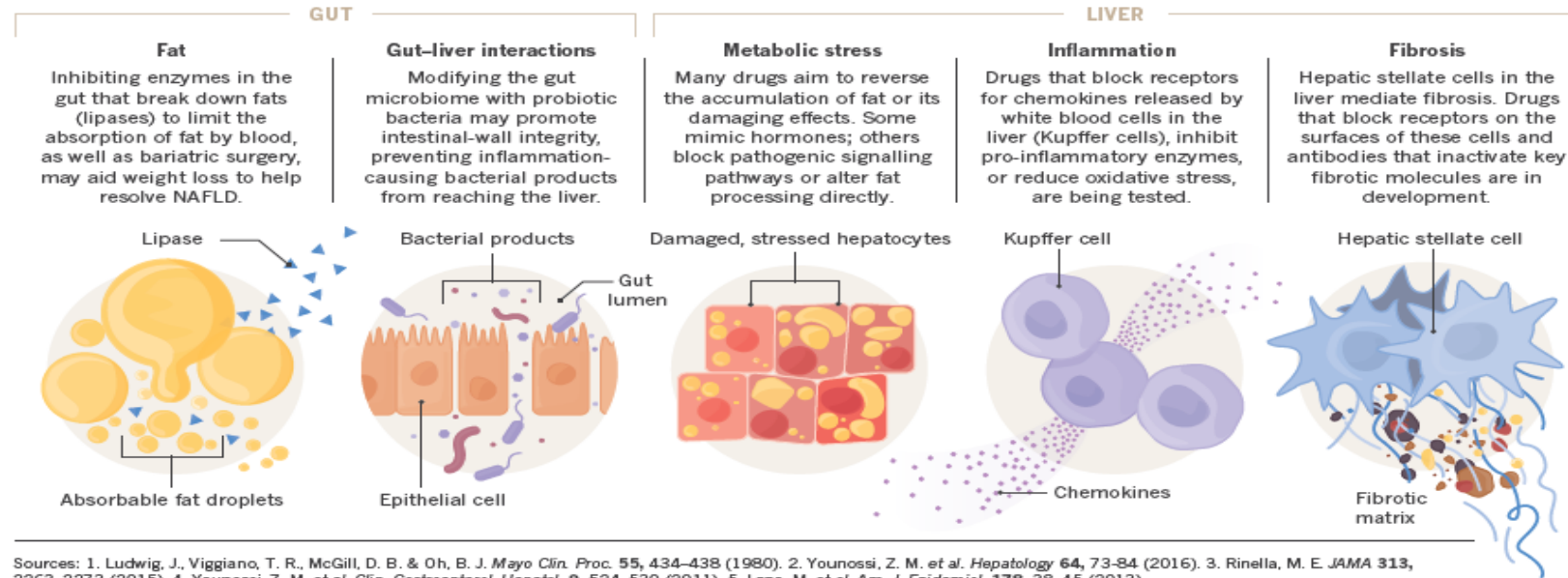
- Diagnostico de hígado graso
- Cribado de hígado graso en población general
 - 248dB/m---Esteatosis grado 1
 - 268dB/m—Esteatosis grado 2
 - 280dB/m—Esteatosis grado 3

Dianas terapéuticas

HALTING NAFLD

The cornerstones of NAFLD treatment are weight loss and increased amounts of exercise, but maintaining these lifestyle changes can be hard. NASH is now considered to be a serious condition that requires the development of targeted drugs. As a result, hundreds of trials of potential treatment strategies are under way.

**MORE THAN
75 MILLION**
people in the
United States may
have NAFLD²



Sources: 1. Ludwig, J., Viggiano, T. R., McGill, D. B. & Oh, B. J. *Mayo Clin. Proc.* 55, 434–438 (1980). 2. Younossi, Z. M. *et al. Hepatology* 64, 73–84 (2016). 3. Rinella, M. E. *JAMA* 313, 2263–2273 (2015). 4. Younossi, Z. M. *et al. Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 524–530 (2011). 5. Lazo, M. *et al. Am. J. Epidemiol.* 178, 38–45 (2013).

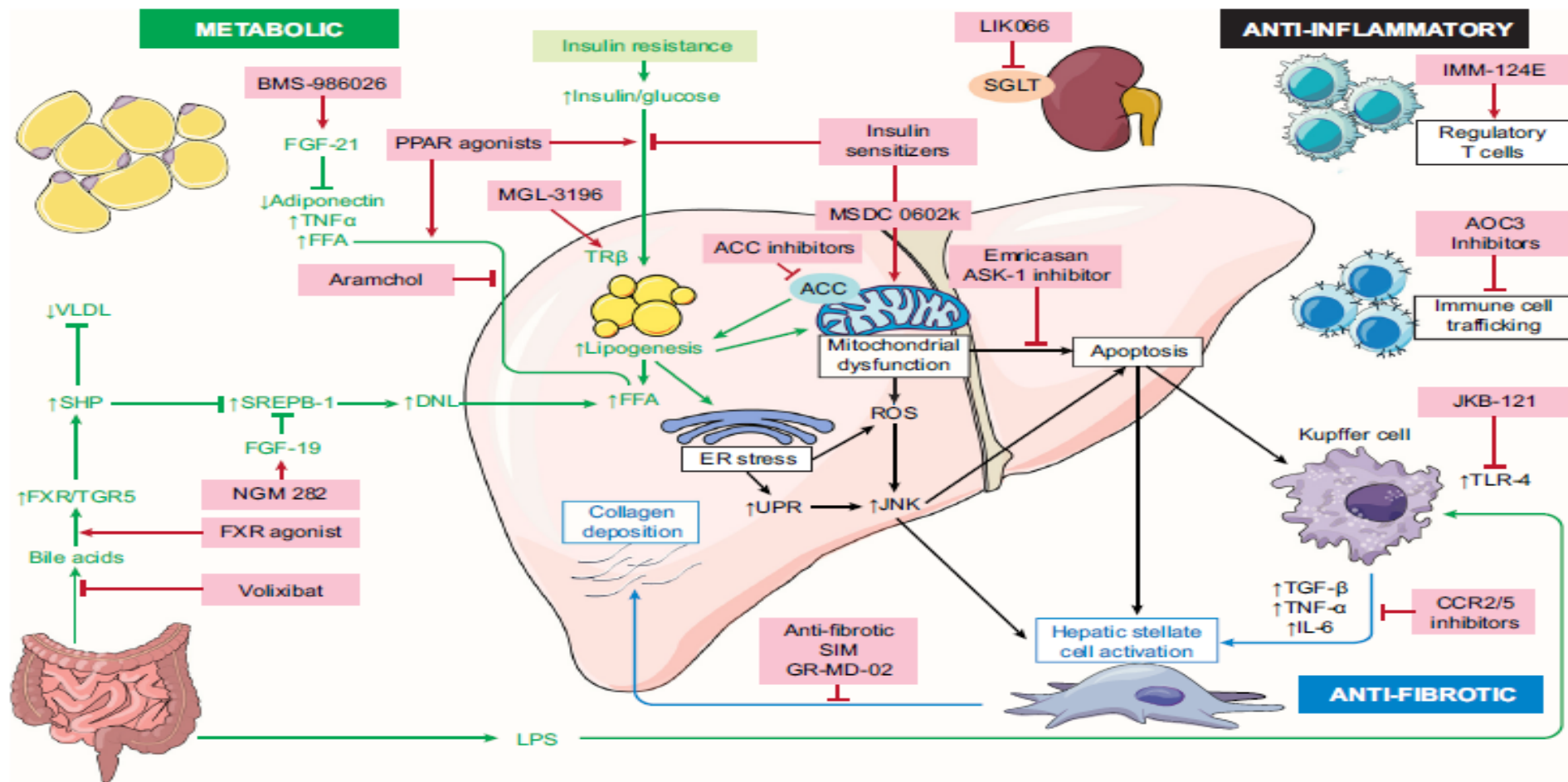


Fig. 4. Mechanism of action of pharmacologic treatments for NAFLD and NASH. ACC, Acetyl-CoA Carboxylase; AOC, amine oxidase, copper containing; ASK, Apoptosis signal-regulating kinase; DNL, *de novo* lipogenesis; ER, endoplasmic reticulum; FGF, fibroblast growth factor; FFA, free fatty acids; FXR, Farnesoid X receptor; IL, interleukin; LPS, lipopolysaccharide; ROS, reactive oxygen species; SIM, simtuzumab; SHP, small heterodimer partner; SREBP, Sterol regulatory element binding proteins; TGF, Transforming growth factor; TLR, toll like receptor; TNF, tumor necrosis factor; TR, thyroid receptor; UPR, unfolded protein response; Jun N-terminal kinases; VLDL, very low density lipoprotein.

NAFLD: Alternativas terapéuticas

- Cambios en el estilo de vida: perder peso, ejercicio
 - 3-5% de pérdida de peso—Mejora la esteatosis
 - 7% de pérdida de peso—Mejora el NASH
 - 10% de pérdida de peso---Mejora la fibrosis
- Fármacos que actúan sobre la inflamación
 - Vitamina E—mejora la fibrosis pero no la inflamación
- Fármacos que actúan sobre el metabolismo
 - Pioglitazonas
 - Inhibidores GLP 1 (semaglutida, liraglutida...)
 - Estatinas
- Fármacos que actúan sobre la fibrosis hepática
 - Antagonista CCR2/5 (cenicriviroc)
 - Agonista del receptor farsenoide—ácido obeticolico—agonista de ácidos biliares
 - Proliferador /activador del receptor PPAR alfa/delta (actua sobr el met lípidos)--elafibranor
- Cambios en el TAR



Alternativas terapéutica en VIH con NASH

- Aramchol es un ácido biliar que ha demostrado reducir la grasa hepática medida mediante RM.
 - Ensayo clínico demostró que la administración de aramchol se asociaba con disminución de la grasa tras un periodo de tres meses
- Tesamorelin: análogo de la hormona del crecimiento
 - Ensayo clínico demostró que el fármaco conseguía una reducción de grasa visceral del 35% vs 4% respecto a los que recibieron placebo
- CR2/CR5 antagonista: cenicriviroc
 - Ensayo clínico en VIH que demuestra reducción de la fibrosis al 1er y 2º año

VIH y NAFLD: Aspectos relacionados con el TAR

- Inicio de TAR en todos los pacientes y en especial en aquellos con factores de riesgo de SM o en pacientes con NAFLD----Papel del VIH “per se”
- Utilizar fármacos “**Metabólicamente Friendly**”
 - Evitar NRTIs/t (lamivudina, didanosina, adefovir, tenofovir) relacionados con resistencia a insulina, dislipemia y disfunción mitocondrial
 - Evitar IP relacionados con alteración de la grasa visceral (indinavir, ritonavir) o usar IP con perfil metabólico más favorable (atazanavir, darunavir)
 - Inhibidores de transcriptasa: Rilpivirina y nevirapina tienen perfil metabólico más favorable que efavirenz
- Tener en cuenta ganancia ponderal excesiva en pacientes con dolutegravir



VIH y Hepatocarcinoma: Generalidades

- 6ª neoplasia más frecuente en el mundo
- Segunda causa de muerte por cáncer
- Suele asentar sobre CIRROSIS aunque puede aparecer sin cirrosis en% bajo de pacientes
- Aumento del 11% anual en los pacientes VIH
- Prevalencia aumentada en pacientes con co-infecciones
 - Debido a mayor supervivencia por TAR y eficacia de los AAD
- HCC emerge como causa de mortalidad en este grupo de pacientes (40% atribuidas a HCC)
- Entre las estrategias de tratamiento, el Trasplante Hepático (TH) es la mejor opción terapéutica cuando éste asienta sobre una cirrosis
 - Diversas series han reportado un menor acceso al TH debido a diagnóstico en estadios avanzados
 - Mismos criterios que para el paciente no co-infectado
 - Tasas similares de supervivencia
 - Tasas similares de recurrencia

Aumento incidencia 12 veces desde 1996 hasta 2009

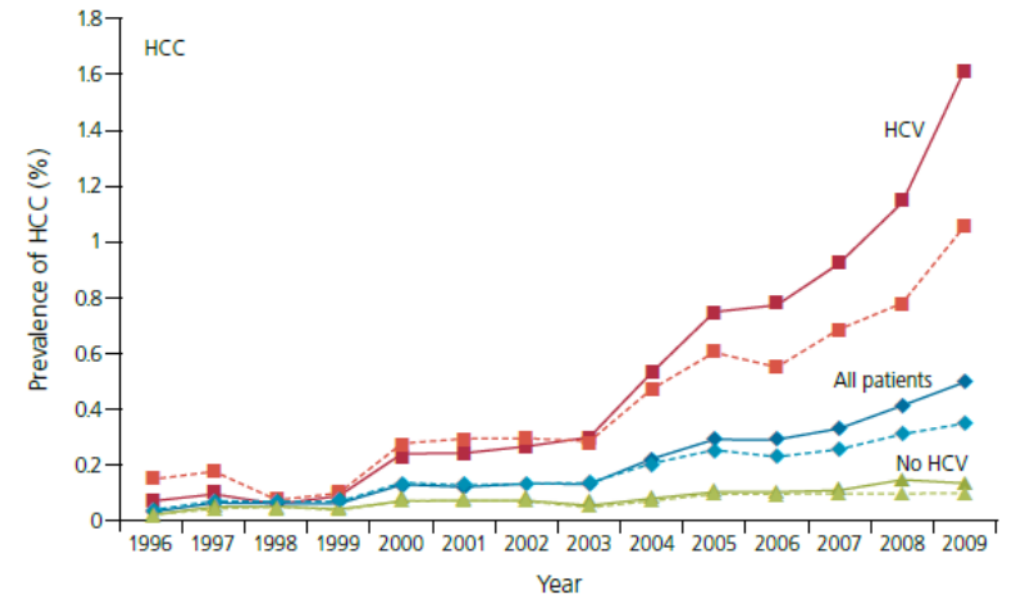


Figure 4. Prevalence of hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States in individuals with HIV infection.⁵⁶ (Used with permission from John Wiley and Sons). Solid lines represent actual prevalence. Dotted lines represent prevalence adjusted by direct standardization to age distribution of entire population from all calendar years.

VIH y Hepatocarcinoma: Importancia del Cribado

SHORT COMMUNICATION

JVH WILEY

Low compliance with hepatocellular carcinoma screening guidelines in hepatitis B/C virus co-infected HIV patients with cirrhosis

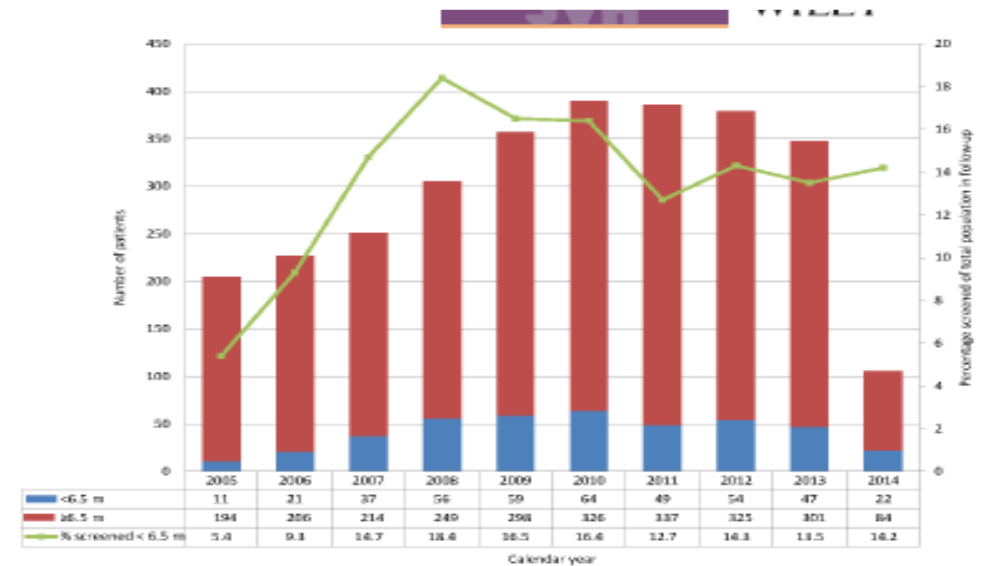
Sophie Willemse^{1,2} | Colette Smit^{2,3} | Philippe Sogni^{4,5,6} | Mario Sarletti^{7,8} |

N=6430 con VIH → N=1180 cirrosis

Los factores asociados con más cumplimentación fueron:

- Diagnóstico de Cirrosis por Bx o FS
- Tiempo de seguimiento mayor
- Cribado de HCC según guidelines:

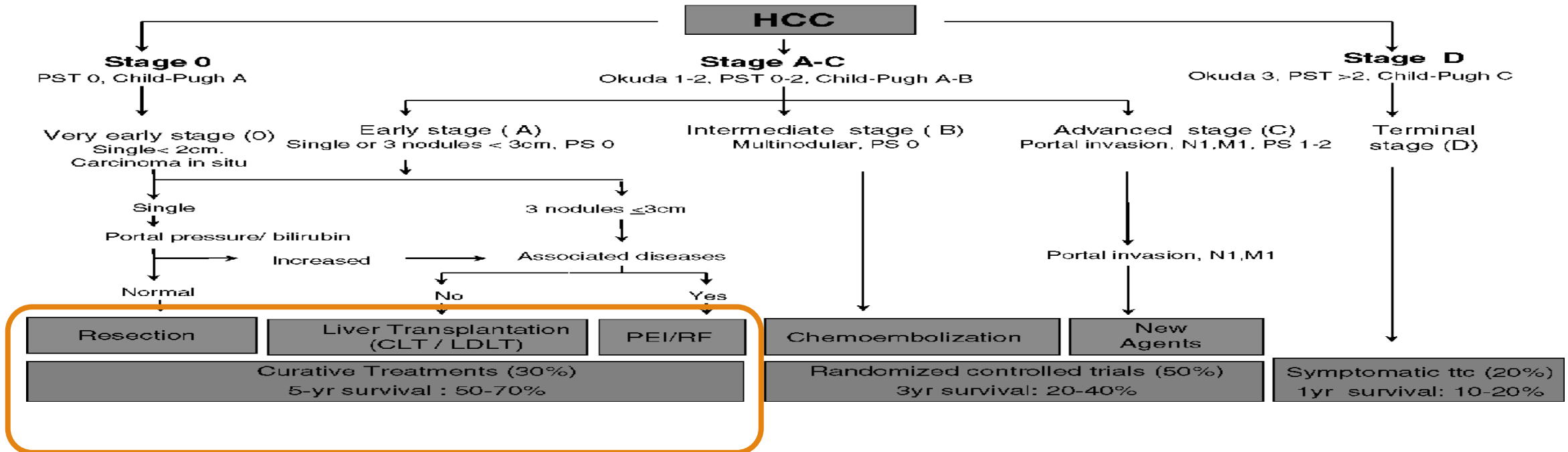
5% en 2005, 18% en 2008 y 14% en 2014



VIH y Hepatocarcinoma: Papel del Hepatólogo

- El diagnóstico de Hepatocarcinoma en paciente con infección VIH debe ser remitido a Hepatología para realizar el mejor abordaje terapéutico---- BCLC

BCLC Staging and treatment schedule



VIH y Hepatopatía por Alcohol

1. Se estima que el consumo de alcohol es superior en los pacientes VIH
 - 15% consumo de riesgo
1. El consumo de alcohol se ha asociado a peor adherencia al TAR, mayor riesgo de enfermedad hepática y enfermedad cardiovascular
2. El alcohol impacta directamente en el TAR por varios mecanismos:
 1. Alteración de funciones hepáticas
 2. Alteración del sistema inmune aumentando la replicación viral
 3. Actuando como co-factor en otras enfermedades como VHC y VHB y HGNA

Cantidad de consumo de Alcohol y Mortalidad

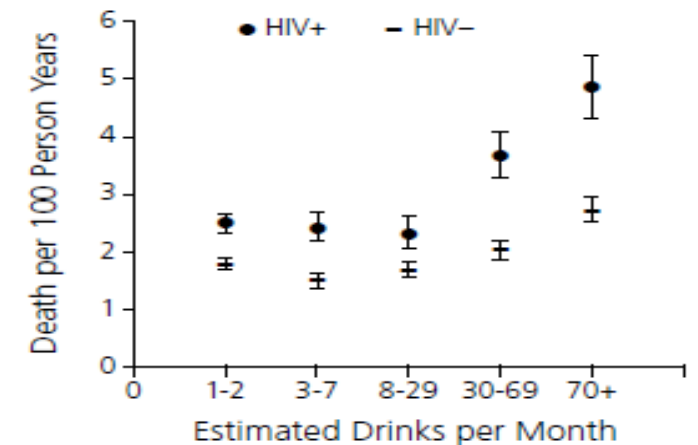
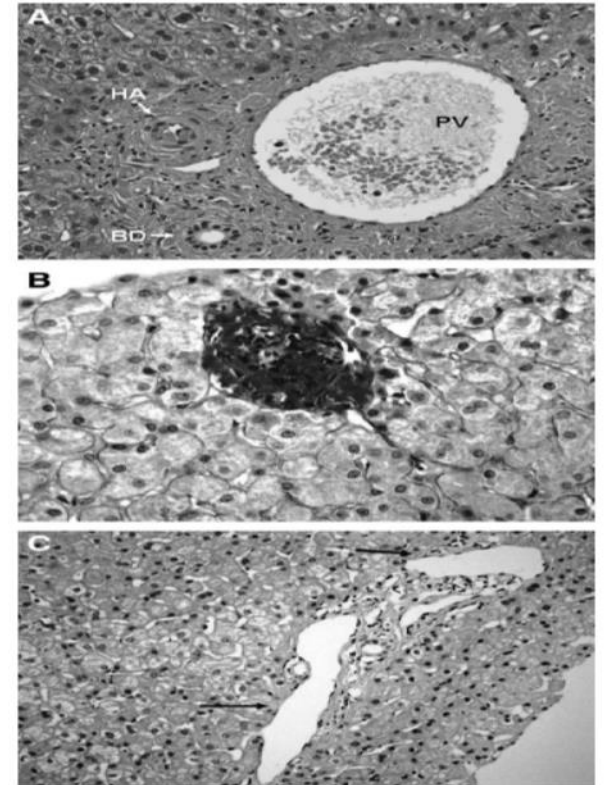


Figure 5. Alcohol and HIV infection: mortality rates per 100 person-years by total drinks per month and by HIV infection status.⁹⁷ (Used with permission from Elsevier Ireland Ltd Publishers).

VIH e Hipertensión Portal

- La Hipertensión Portal es un síndrome clínico que se acompaña de complicaciones entre las que destaca el desarrollo de varices esofágicas—riesgo de Sangrado del 12% anual—mortalidad 20%
- La principal causa de **Hipertensión Portal** en el paciente VIH es la presencia de **Cirrosis Hepática**
- Otras causas: **Hipertensión Portal Idiopática o Hiperplasia Nodular Regenerativa**, relacionada con la propia infección VIH así como la terapia TAR
- Expresión clínica: trombopenia, esplenomegalia, alt transaminasas, fibroscan bajo
- Criterios de Baveno VI establecen los criterios para la búsqueda de varices esofágicas en pacientes con cirrosis
 - Pacientes con FS>20Kpa o plaquetas <150.000 deben someterse a cribado de VE
 - En caso de existencia de VE deberá iniciarse tratamiento con BB o LVE
- En el paciente VIH, una elastografía >21Kpa se asoció con riesgo de hemorragia por hipertensión portal
 - *Merchante y cols, AIDS 2017*



Paciente candidato a Trasplante Hepático con infección VIH

1-El riesgo de muerte tras el primer episodio de descompensación hepática es mayor en el paciente VIH por lo que la remisión a un centro de TH debe ser tras el primer episodio de descompensación

Pineda y cols, Hepatology 2005

2-Existen unos criterios específicos de trasplante que deben cumplirse antes de plantear el TH

3-Los criterios de Trasplante Hepático respecto a la hepatopatía y/o la presencia de HCC son similares al paciente no VIH

- MELD>15

- Excepciones al MELD: encefalopatía, ascitis refractaria

- Hepatocarcinoma: Criterios de MILAN

4-Pese a los buenos resultados tras el TH en la actualidad, la accesibilidad al TH en estos pacientes es menor debido a mayor mortalidad en lista de espera

Araiz et al, Liver Transpl 2016

Cuando remitir a Hepatología para valorar TH

Cuando remitir a Trasplante Hepático:

Remitir pronto por progresión acelerada de la enfermedad

- Puntuación MELD 10-12 (criterio de entrada en lista MELD 15)
- Cirrosis descompensada
 - Ascitis
 - Encefalopatía Hepática
 - Hemorragia Varicosa
 - PBE
 - SHR
 - Hepatocarcinoma

Criterios en relación al VIH

- recuento de células T CD4+ > 100 células/mm³ o > 200 células/mm³ en algunos contextos (si antecedentes de infecciones oportunistas)

- carga viral VIH suprimida bajo TARGA adecuado

- ausencia de enfermedades definitorias de SIDA*

Criterios sociales y psiquiátricos

- evaluación psicosocial favorable con abstinencia a alcohol y otras drogas

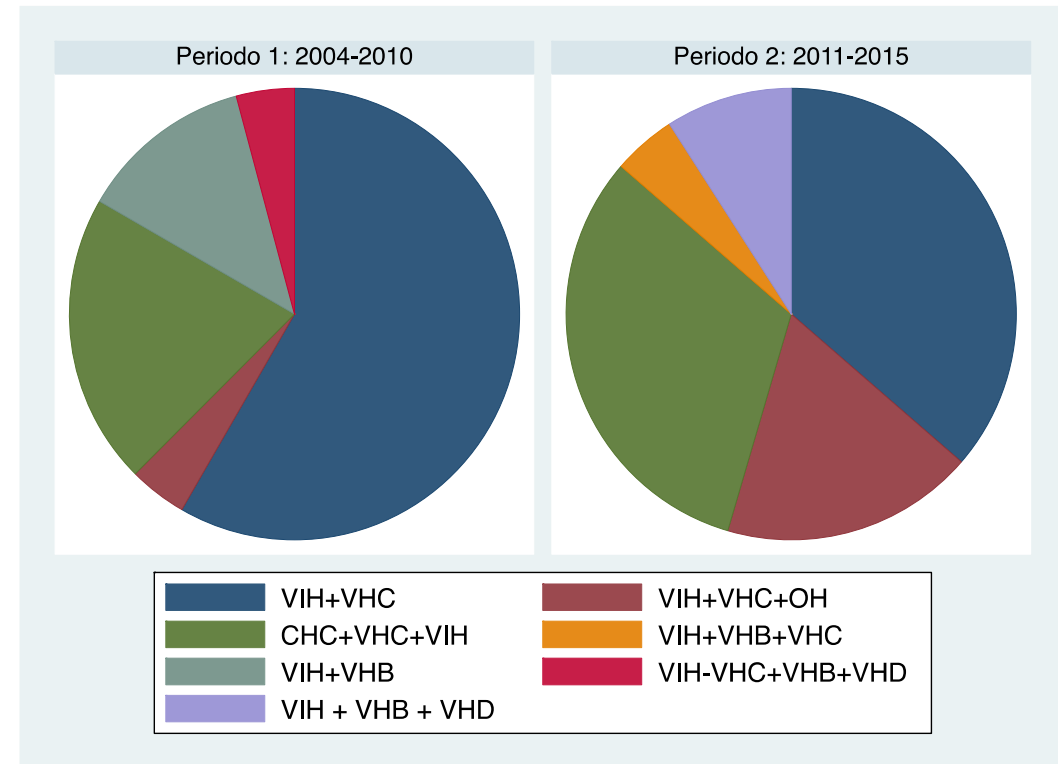
Criterios de exclusión

Enfermedades intratables o incurables:

- leucoencefalopatía multifocal progresiva
- criptosporidiosis crónica
- infecciones fúngicas sistémicas o invasivas resistentes a antifúngicos
- linfoma primario del sistema nervioso central

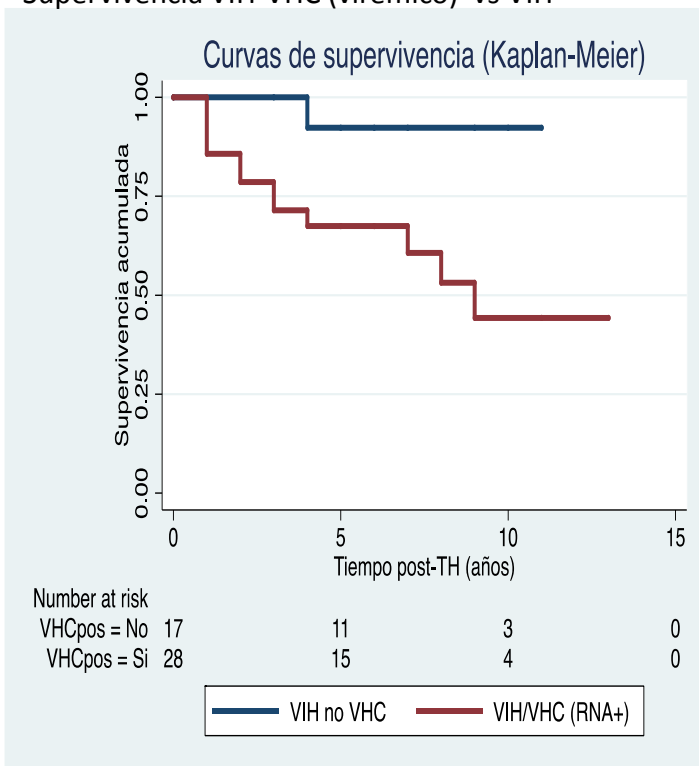
Resultados de TH en H. La Fe según periodos

- Desde Junio 2004 hasta Oct 2020
- N= 56 pacientes (3 THR)
- Muy buenos resultados en co-infección VHB
- Resultados pobres en el primer periodo en cirrosis VHC pero mejoría tras los AAD con resultados equiparables a mono-infectados
- Tendencia a mayor indicación por Hepatocarcinoma que cirrosis VHC en los últimos años



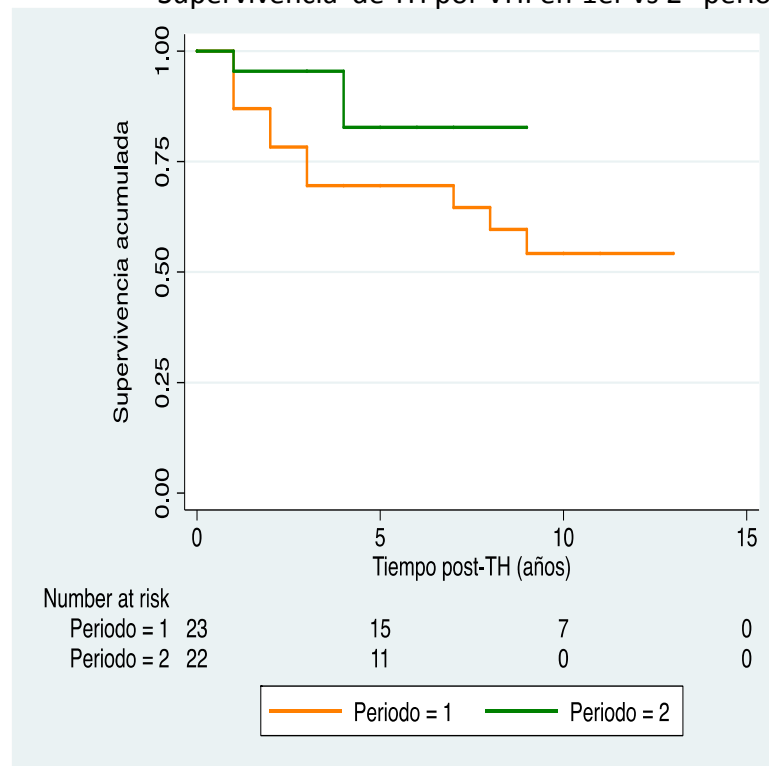
Resultados de supervivencia post-TH

Supervivencia VIH-VHC (virémico) vs VIH



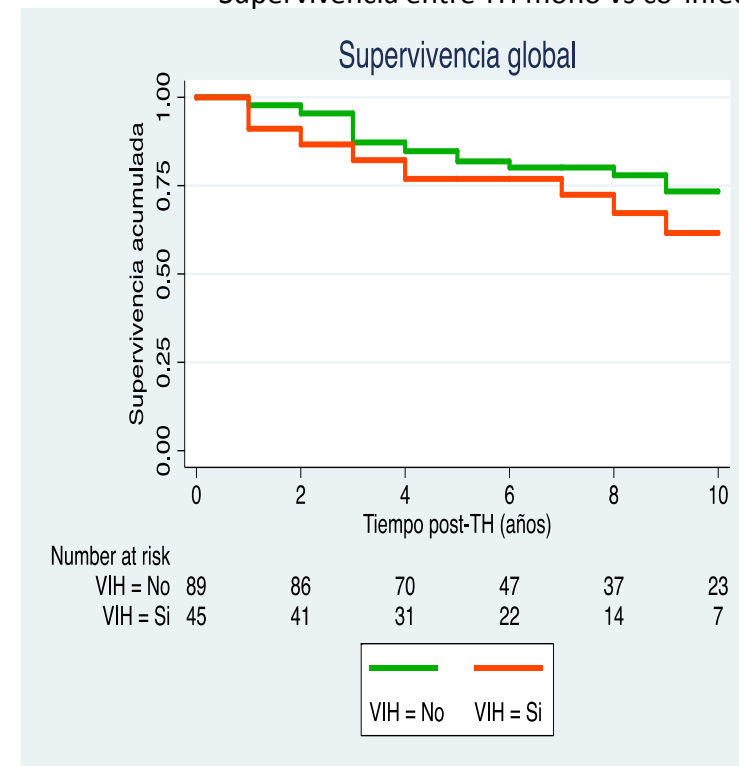
P=0.012 log rank test

Supervivencia de TH por VHI en 1er vs 2º periodo



P=0.1496 log rank test

Supervivencia entre TH mono vs co-infectados



P=0.404 log rank test

Conclusiones

1-La Enfermedad Hepática en el paciente con infección VIH está cambiando debido a la eficacia del TAR y de los AAD para la Hepatitis C

- Menos Hepatitis virales pero todavía mucho paciente curado con fibrosis avanzada o cirrosis
- Más Hepatocarcinoma—Importancia del cribado para poder acceder a tratamientos curativos
- Más Enfermedad Hepática por EHGNA—alta sospecha diagnóstica—alternativas terapéuticas en marcha

2-Es importante el diagnóstico de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica y su estadio para:

- Hacer un seguimiento adecuado en pacientes con Fibrosis avanzada
- Hacer hincapié en factores de riesgo y ofrecer ttos para ello

3-Preguntar por consumo de alcohol de riesgo (>2 UBE en mujeres y más de 3 en Hombres/día)

4-En pacientes con Hepatopatía avanzada la colaboración entre Hepatología / Unidades de Infecciosas es fundamental para mejorar el pronóstico de los pacientes

GRACIAS
ARIGATO
SHUKURIA
JUSPAXAR
DANKSCHEEN
YASHAKKUR ATU
YAGHAYELAY
SUKSAMA
BOUMET
TRICKI
BIYAN
SHUKRIA
GRAZIE
MEHRBANI
PALDES
THANK
YOU
BOLZIN
MERCI
GOZAHASHITA
EPCARISTO
KOMAFFUNDA
MALKE