

Fibrosis hepática en pacientes con infección por el VIH y coinfección crónica por el VHC

Cristina Tural
Daniel Fuster
Ángel L. Ballesteros
Guillem Sirera
Bonaventura Clotet

Hospital de día
de VIH
Servicio de Medicina
Interna
Hospital Universitari
Germans Trias i Pujol
Badalona

Correspondencia:
Cristina Tural
Hospital de día de VIH
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitari
Germans Trias i Pujol
Carretera del Canyet, s/n
08916 Badalona
E-mail:
ctural@ns.hugtip.scs.es

Resumen

La co-infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los cofactores asociados a una mayor progresión de histológica o clínica de la hepatopatía crónica causada por el Virus de la hepatitis C (VHC). Sin embargo el impacto real de la co-infección por el VIH en la época del tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA) no ha sido totalmente evaluado. El análisis de los datos que han permitido establecer esta asociación fueron recogidos en poblaciones de pacientes no sometidas a tratamiento antiretroviral o bien sometidas a tratamientos antiretrovirales subóptimos.

Dentro de la población de pacientes VIH positivos y coinfectados por el VHC la inmunosupresión es uno de los principales factores asociados a una mayor progresión de la hepatopatía crónica por el VHC. Sin embargo, se han descrito otros factores asociados que son comunes con los descritos para la población de pacientes mono infectados por el VHC.

Palabras clave: Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Fibrosis hepática. Tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA). Alcohol. Inmunosupresión. ADVP (adictos a drogas por vía parenteral).

Summary

Coinfection with human immunodeficiency virus (HIV) is one of the cofactors associated with a greater histological or clinical progression of chronic C hepatitis related liver disease. Nevertheless, the impact of HIV coinfection in chronic C hepatitis in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era has not been fully evaluated. The studies that stated the impact of HIV infection on HCV related liver disease were performed in patients without antiretroviral therapy or treated with sub-optimal antiretroviral regimens. In HIV/ HCV coinfecting patients, immune suppression is one of the main factors associated with liver damage progression. Moreover, there are other factors associated with liver disease progression that have also been described in HCV mono infected patients.

Key words: Human immunodeficiency virus (HIV). Liver fibrosis. Highly active antiretroviral therapy (HAART). Alcohol abuse. Immune suppression. Injecting drug users (IDU).

Introducción

La infección por virus de la hepatitis C (VHC) representa en la actualidad un problema sanitario de gran magnitud debido fundamentalmente a su alta prevalencia, principalmente en ciertas poblaciones de riesgo como los de los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), y al hecho de que es la principal causa de cirrosis y hepatocarcinoma. Datos de estudios realizados en poblaciones de pacientes procedentes de Estados Unidos demuestran una disminución de la incidencia de la infección por el VHC en los pacientes ADVP que han adquirido el hábito en los últimos años, lo que estaría directamente asociado a la introducción de programas de intercambio de jeringas promocionados desde distintos ámbitos así como a una mejora de la educación sanitaria de los pacientes más jóvenes en relación a la de las generaciones anteriores¹.

La característica más importante de la infección por el VHC es su tendencia a la cronicidad después de la infección aguda. Se considera que aproximadamente un 75% de los pacientes con infección aguda desarrollarán infección crónica. De estos pacientes una proporción que varía del 4-24%, dependiendo las características de las poblaciones de pacientes analizadas prospectivamente, desarrollarán cirrosis dentro de los 20 años siguientes a la adquisición de la infección. El porcentaje de pacientes que desarrollará hepatocarcinoma es del 0,7-23%, dependiendo también de los estudios y del periodo de seguimiento².

La evolución de la hepatitis crónica por el VHC es altamente variable aunque han sido identificados algunos co-factores asociados a progresión clínica acelerada como el consumo de alcohol, la edad a la adquisición de la infección, la raza, las coinfecciones víricas como la infección concomitante por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el tiempo de infección y diversos factores genéticos^{2,3}.

Los hallazgos histológicos de la hepatitis crónica por el VHC se dividen en distintos grados de necrosis hepatocelular y inflamación (actividad inflamatoria) y fibrosis (estadio de la enfermedad). Diversos estudios han demostrado que el estadio histológico es el principal predictor del pronóstico y de probabilidad de progresión⁴, por lo que la biopsia hepática es la principal herramienta diagnóstica para determinar la actividad de la infección por el VHC, establecer la indicación de tratamiento con Interferon + Ribavirina (IFN+RBV) así como para descartar otras afecciones hepáticas que pueden cursar clínicamente de forma similar⁵. Sin embargo, la morbilidad de la biopsia hepática así como el retraso que supone su práctica para iniciar la terapia antiviral, ha motivado a algunos autores a desarrollar diversos tests generados a partir de parámetros bioquímicos que han demostrado predecir el estadio de fibrosis con una exactitud variable dependiendo de los distintos estadios^{6,7}. A pesar de que existe actualmente controversia sobre la necesidad de practicar biopsia hepática a todos los pacientes con hepatitis crónica antes de iniciar el tratamiento con IFN+RBV, no hay que olvidar que la gravedad de la afectación histológica es también un factor pronóstico de respuesta al tratamiento⁸. Es importante destacar que se han descrito casos de acidosis láctica sintomática en algunos pacientes VHC-VIH sometidos a tratamiento con IFN+RBV y aunque su incidencia es baja (0,9%)⁹, el tratamiento con didanosina y/o estavudina, así como la presencia de cirrosis en la biopsia hepática son los factores más fuertemente asociados. Este último aspecto debe constituir una consideración adicional en la toma de decisión respecto a la práctica o no de biopsia hepática previa al tratamiento con IFN+RBV en estos pacientes.

Los pacientes infectados por el VHC y coinfectados por el VIH (VHC-VIH) constituye una población especial, con una características propias que la distinguen de los pacientes mono infectados por el VHC. La mayoría de estudios de cohortes han demostrado el impacto negativo de la coinfección por el VIH sobre la progresión de la hepatitis crónica por el VHC^{10,11}. Sin embargo la mayoría de estudios practicados se realizaron en la época del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) por lo que la asociación de este factor con la evolución clínica o gravedad histológica en estos últimos años no ha sido por el momento lo suficientemente evaluada.

La inmunosupresión es el factor más frecuentemente asociado a la presencia de fibrosis o tasa de progresión de fibrosis en los pacientes VHC-VIH¹²⁻¹⁵. Sin embargo su impacto temporal en aquellos pacientes que han conseguido la reconstitución inmunológica mediante el TARGA está aún por determinar.

Impacto de la infección por el VIH en la evolución de la infección por el VHC

Se han realizado diversos estudios que señalan el impacto negativo de la infección por el VIH sobre la evolución de la infección crónica por el VHC. Sin embargo, diferencias metodológicas y la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas impiden la comparación de los resultados. Tal y como se ha comentado en la introducción la mayoría de estos estudios recogen datos previos a la utilización del TARGA por lo que los resultados podrían no ser extrapolables a la época actual. Por otro lado no todos los estudios evalúan la misma variable dependiente. Así mientras que unos autores estudian el impacto de la infección por el VIH sobre el estadio histológico de fibrosis, otros estudian su impacto sobre la aparición de complicaciones clínicas secundarias a enfermedad hepática terminal (ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, sangrado por varices esofágicas y encefalopatía hepática). Así, por ejemplo, únicamente dos de los cuatro estudios publicados antes del año 2002, que estudiaban la asociación de la infección del por el VIH con la presencia de complicaciones clínicas de cirrosis, señalaron la coinfección como factor asociado. Así mismo, tan solo otros dos estudios que evaluaban el impacto de la infección por el VIH sobre la evolución hacia cirrosis señalaban esta asociación. Otro aspecto importante a destacar son las diferentes variables estudiadas junto con la infección por el VIH incluidas en cada estudio.

La publicación de un metaanálisis que incluye los estudios caso-control más significativos, publicados con el mismo objetivo de evaluar el impacto del VIH, ha permitido concluir que este factor está asociado a una peor evolución tanto clínica (RR: 6,14, IC 95%: 2.8-13.2) como histológica (2,02, IC 95%: 1.4-3,07) de la infección por el VHC¹⁰.

Un estudio retrospectivo caso-control, recientemente publicado por Di Martino, *et al.*¹¹, que evalúa la influencia del VIH en el curso de la hepatitis crónica por el VHC mediante un análisis multivariado que incluye la edad, el consumo de alcohol, la situación inmunológica y otros factores virológicos del VHC, ha señalado también una mayor incidencia de cirrosis en los pacientes VHC-VIH que en aquellos controles mono infectados por el VHC (Tabla 1). Este estudio también ha demostrado que el tratamiento con Interferon podría retrasar la progresión a cirrosis en los pacientes VHC-VIH. El largo periodo de seguimiento de este trabajo (52 semanas) así como las características de los controles seleccionados (cru-

zados por edad, sexo, tiempo de evolución del VHC y consumo de alcohol) dan una gran validez sus resultados.

Factores asociados fibrosis hepática en los pacientes VHC-VIH

Se han publicado diversos estudios sobre las alteraciones histológicas hepáticas en los pacientes VHC-

VIH así como sus posibles factores asociados¹²⁻¹⁹ (Tabla 2). La mayoría de estos estudio concluyen que los pacientes VHC-VIH presentan estadios avanzados de fibrosis hepática. Sin embargo, el escaso número de pacientes incluidos en cada estudio, así como las diferentes características de los pacientes analizados y los distintos índices utilizados para valorar las lesiones histológicas contribuyen a que existan grandes diferencias en la prevalencia de los distintos estadios de fibrosis. Como puede observarse en la Tabla 3, la prevalencia de los distintos estadios de fibrosis es altamente variable. En el caso del estadio 0 (ausencia de fibrosis) la prevalencia varía del 4 al 27%, mientras que la presencia de cirrosis (estadio 4) varía del 5 al 18%.

La biopsia hepática continúa siendo el estándar de oro para la valoración de la fibrosis y para su determinación se han desarrollado diversos índices. A pesar de que estos índices han sido extremadamente útiles en el los estudios clínicos y de historia natural de

Tabla 1. Incidencia de cirrosis (Di Martino, et al.)²¹

	10 años	20 años	25 años
Pacientes con infección por el VHC y coinfección VIH	7%	37%	69%
Pacientes monoinfectados por VHC	3%	10%	10%

Tabla 2. Principales características de las poblaciones estudiadas en las publicaciones sobre la presencia de alteraciones histológicas hepáticas en pacientes VHC-VIH

	Puoti et al. ¹⁴	Benhamou et al. ¹²	Benhamou et al. ¹³	Quereda et al. ¹⁶	Berenguer et al. ¹⁷	Murillas et al. ¹⁸	Tural et al. ¹⁵	M. Carbonero et al. ¹⁹
Año	1988-1996	1995-1998	1995-2000	-	2000-2002	2000-2001	1998-2001	-
n	84	122	182	99	104	70	126	492
Edad en el momento de la Bx	31 (6)	35.5 (34.5-36.7)	37.7(09)* 36.3 (0.5)**	38 (29-51)	38	-	36 (24-60)	35 (31-39)
Evolución de la infección VHC ^Δ (años)	20 (4)	13.3 (12.4-14.1)	16.6 (0.63)* 14.0 (0.5)**	17 (3-34)	19	-	19 (3.1)	14 (10-18)
CD4	482 (26)	305 (268-356)	286 (22)* 399 (22)**	494	560	-	623 (440-794)	463 (300-630)
% con SIDA	-	-	-	-	26	-	21	-
% con TAR	7	67	78	-	83	-	93	54.5
% con IPs	-	11	34	-	-	-	67	32
Meses IPs	-	-	14.5	-	-	-	12 (0-30)	-

--: no especificado en el estudio; *Grupo de pacientes en tratamiento con inhibidores de proteasas; **Grupo de pacientes sin inhibidores de proteasas; ^ΔCalculado desde el inicio de la drogadicción hasta el momento de la biopsia hepática; TAR: tratamiento antirretroviral; IP: inhibidores de proteasas

Tabla 3. Prevalencia de los distintos estadios de fibrosis en los distintos estudio publicados sobre la alteraciones histológicas hepáticas en pacientes VHC-VIH

	F0 (%)	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)
Puoti, et al. ¹⁴	6	54	27	7	5
Benhamou, et al. ¹²	9	31	26	18	16
Benhamou, et al. ¹³	9	35	24	18	12
Quereda, et al. ¹⁶	6	38	18	26	12
Berenguer, et al. ¹⁷	4	25	24	29	18
Murillas, et al. ^{18*}	37	37	48	48	11
Tural, et al. ¹⁵	27	21	-	46	6
M. Carbonero, et al. ¹⁹	13	35	19	21	12

F0: estadio 0 de fibrosis; F1: estadio 1 de fibrosis; F2: estadio 2 de fibrosis; F3: estadio 3 de fibrosis; F4: estadio 4 de fibrosis o cirrosis *37% = F0+F1 y 48% = F3+F4

Puntuación	Descripción	Knodell, <i>et al.</i>	Sciot y Desmet*	Scheuer
0	No fibrosis	No Fibrosis	No fibrosis	No fibrosis
1	Fibrosis leve	Expansión fibrosa portal	Expansión fibrosa periportal	Tractos fibróticos portales
2	Fibrosis moderada		Septos porto-portales (≥ 1 septo)	Septos periportales o porto-portales sin alteración de la arquitectura
3	Fibrosis severa	Puentes de fibrosis (unión porto-portal o unión central-portal)	Septos Porto-centrales (≥ 1 septo)	Fibrosis con alteración de la arquitectura, pero sin cirrosis
4	Cirrosis	Cirrosis	Cirrosis	Probable o definitiva cirrosis

*datos no publicados

Tabla 4. Descripción de algunos índices utilizados para la valoración del estadio de fibrosis

	CD4 < 500 cel/mm ³	Edad BX	Evolución VHC*	OH**	Tiempo con TAR	tto con IPs
Benhamou, <i>et al.</i> ¹²	+ (≤ 200)	-	+	+	NE	NE
Benhamou, <i>et al.</i> ¹³	+ (≤ 200)	-	+	+	NE	+
Puoti, <i>et al.</i> ¹⁴	+ (< 500)	+	+	\pm	NE	NE
Tural, <i>et al.</i> ¹⁵	+	-	+	+	+	-

*mayor tiempo de evolución o mayor edad desde la adquisición de la infección; **consumo de alcohol; TAR: tratamiento antiretroviral; tto: tratamiento; IPs: Inhibidores de proteasas; NE: no evaluado

Tabla 5. Factores asociados a fibrosis o progresión de la fibrosis hepática en los pacientes VHC-VIH

la hepatitis C, tienen importantes limitaciones. Las principales limitaciones son el hecho de que la distribución de la fibrosis no es homogénea y en segundo lugar que existe una variabilidad inter-observador (índice kappa, de correlación para el índice de Knodell de 0,91 y para el índice Metavir de 0,78) y intra-observador. Estos hechos favorecen que en ocasiones los resultados realizados con objetivos similares no sean extrapolables. Dentro los índices más comunmente utilizados se hallan los índices de Knodell, Sciot y Desmet, Ishak, Scheuer y Metavir²⁰⁻²³. En la Tabla 4 se resumen las puntuaciones que reciben los distintos índices para los distintos estadios de fibrosis.

Dentro de la población de los pacientes VHC-VIH los factores más fuertemente asociados a la presencia de fibrosis o bien a la progresión de la fibrosis (relación entre el estadio de fibrosis según el índice de Metavir y los años de infección por el VHC) son: la inmunosupresión (cifra de CD4 < 500 o < 200 según los estudios analizados), la edad en el momento de la biopsia hepática, la edad en el momento de la adquisición de la infección por el VHC o la duración de la misma y el consumo de alcohol¹²⁻¹⁵. Solamente el estudio de Benhamou¹³ y el publicado por nuestro grupo¹⁵ señala el factor protector del tratamiento antiretroviral o con Inhibidores de proteasas sobre la progresión de la fibrosis o su presencia (Tabla 5).

Conclusiones

De todo lo expuesto en este capítulo, se podrían concluir los siguientes puntos:

1. La infección por el VIH acelera la progresión de la fibrosis hepática y la evolución clínica hacia la enfermedad hepática terminal. Sin embargo, no existen estudios amplios que evalúen este factor en pacientes VHC-VIH que hayan respondido de forma eficaz al TARGA.
2. La inmunosupresión, junto con otros co-factores como el alcohol, y el tiempo de evolución de la infección por el VHC, es el principal factor de progresión de la fibrosis hepática. El impacto del tratamiento antirretroviral con o sin IPs sobre la fibrosis hepática podría contribuir a establecer prioridades en cuanto al inicio del tratamiento antiretroviral en aquellos pacientes VHC-VIH. Por otro lado el control del consumo de alcohol en estos pacientes debe ser prioritario.

Bibliografía

1. Glynn SA, Kleinman SH, Schreiber GB, *et al.* Trends in incidence and prevalence of major transfusion -

- transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. Retrovirus Donor Study (REDS). *JAMA* 2002; 284:238-40.
2. Hoofnagle JH. Course and Outcome of Hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(suppl 1):S21-S29.
 3. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and Disease Progression in Hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(suppl 1):S47-S56.
 4. Yano M, Kumada H, Kage M, et al. The long term pathological evolution of chronic Hepatitis C. *Pathology* 1996;23:1334-9.
 5. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-51.
 6. Forns X, Asmpurdanés S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-92.
 7. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, et al. Serum Biochemical Markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus infected patients. *AIDS* 2003; 17:721-5.
 8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
 9. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Evidence suggesting mitochondrial toxicity in HIV/HCV co-infected patients receiving ribavirine and didanosine. *10th CROI*. February 2003. Abstract 763.
 10. Graham CS, Baden LR, Yu E, Murs JM, Carnie J, Heeren T, Koziel M. Influence of Human Immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C Virus infection: A Meta-Análisis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:562-9.
 11. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, et al. The Influence of Human Immunodeficiency Virus coinfection on chronic Hepatitis C in injection drug users: a long term retrospective cohort. *Hepatology* 2001;34:1193-9.
 12. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino B, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999; 30:1054-8.
 13. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus -coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001;34: 283-7.
 14. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, et al. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2001;183:134-7.
 15. 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) coinfecting patients. *J Viral Hepat* 2003;10(2):118-25.
 16. Quereda C, Moreno L, Navas E, et al. Features and biochemical markers of histological severity in HIV-HCV coinfecting patients. *42nd ICAAC*. San Diego, California. Abstract H-1722
 17. Berenguer J, et al. *42nd ICAAC*, San Diego, California.
 18. Murillas J, Mallolas J, Sánchez-Tapias J, et al. Analysis of liver fibrosis progression markers in a cohort of 70 HIV/HCV co-infected patients. *XIV International AIDS Conference*. Barcelona 2002. Abstract WePeB6038.
 19. Martín Carbonero L, Soriano V, Benhamou Y, et al. Histological damage in liver biopsy specimens from 492 HIV-HCV co-infected patients: A collaborative study. *10th CROI*. February 2003. Abstract 830.
 20. Dsemet VJ; Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of Chronic Hepatitis: Diagnosis, Grading and Staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
 21. Bedosa P, Poynard T. The METAVIR cooperative study group. An Algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289-93.
 22. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatology* 1995;22:696-9.