



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**SUPERVIVENCIA DE LA CIRROSIS HEPÁTICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C  
DESCOMPENSADA EN PACIENTES CON Y SIN INFECCION POR EL VIRUS DE LA  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

**JOSÉ ÁNGEL GARCÍA GARCÍA**

**Tesis doctoral**

*SEVILLA*

*2007*



El Dr. Juan Antonio Pineda Vergara, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICA:

Que la tesis titulada: “**SUPERVIVENCIA DE LA CIRROSIS HEPÁTICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C DESCOMPENSADA EN PACIENTES CON Y SIN INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**”, ha sido realizada por José Angel García García y dirigida por el que la suscribe, siendo apta para ser leída ante el Tribunal correspondiente, con la aspiración de obtener el grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Lo que se hace constar a efectos oportunos, en Sevilla a 21 de Marzo de 2007.

Fdo. Juan A. Pineda

## ÍNDICE

RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	10
AGRADECIMIENTOS.....	14
1. INTRODUCCIÓN.....	19
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	28
2.1. HIPÓTESIS.....	29
2.2. OBJETIVOS.....	30
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	31
3.1. DISEÑO DE ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS.....	31
3.2. SUJETOS DE ESTUDIO.....	33
3.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	34
3.4. TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO.....	37
3.5. DETERMINACIÓN DEL ESTADO VITAL Y DE LA CAUSA DE MUERTE.....	38
3.6. FECHA DE INFECCION POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C.....	38
3.7. PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO.....	39
3.8. ANÁLISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS.....	39
4. RESULTADOS.....	42
4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	43
4.2. SUPERVIVENCIA Y CAUSAS DE MUERTE.....	46
4.3. SUBANÁLISIS EN LOS PACIENTES COINFECTADOS POR VIH.....	51
4.3.1. CARACTERÍSTICAS BASALES.....	51

4.3.2. SUPERVIVENCIA Y CAUSAS DE MUERTE.....	53
4.3.3. FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA.....	54
4.4. HEPATOCARCINOMA.....	60
4.4.1. INCIDENCIA DE HCC.....	60
4.4.2. FACTORES RELACIONADOS CON EL HCC.....	61
4.4.3. TIEMPO DESDE LA INFECCIÓN VHC AL DESARROLLO DE HCC.....	62
5. DISCUSIÓN.....	64
6. CONCLUSIONES.....	74
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
ANEXO.....	88

## RESUMEN

### Introducción

La supervivencia de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha aumentado con la introducción de pautas de tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA). Ello ha provocado la aparición de otros problemas clínicos. Además, existe una alta proporción de estos pacientes que están coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC). Por todo ello, una de las principales consecuencias de este alargamiento en la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH ha sido la elevada morbilidad y mortalidad secundaria a la hepatopatía por VHC entre los pacientes coinfectados. Existe una doble interacción entre ambos virus. Por un lado, el VHC interfiere la desactivación del sistema inmune que se produce en los pacientes infectados por el VIH tras iniciar una TARGA. Por otro lado, la infección por VIH acelera la progresión de la enfermedad hepática por el VHC. En este sentido, el tiempo hasta la aparición de la cirrosis hepática, el fallo hepático y la descompensación secundaria a enfermedad

hepática están acortados en los pacientes coinfectados. Además, una de las consecuencias de la hepatopatía avanzada que puede ocurrir tras un largo periodo de tiempo de la infección por el VHC es la aparición de hepatocarcinoma (HCC), lo que constituye una de las causas más importantes de muerte secundaria a enfermedad hepática en pacientes infectados por el VHC. Sin embargo, el impacto de la coinfección por el VIH en la supervivencia de los pacientes con enfermedad hepática terminal secundaria a infección crónica por el VHC es desconocido. Dado que la infección por el VIH ha dejado de considerarse una contraindicación para el trasplante hepático, determinar este impacto se ha convertido en una prioridad. Por tanto, los objetivos de este estudio fueron, por una parte, evaluar la supervivencia y los factores predictivos de muerte de los pacientes con cirrosis hepática descompensada secundaria a hepatitis crónica C, coinfectados y no coinfectados por el VIH. Además, se estudió el papel de la TARGA y de otros factores que pudieran afectar a la supervivencia de los pacientes coinfectados. Finalmente, se analizó la incidencia y los factores asociados con la aparición de HCC en los pacientes con cirrosis hepática descompensada por el VHC con y sin coinfección por VIH.

#### Pacientes y métodos

Mediante un análisis retrospectivo de cohortes en ocho hospitales andaluces, se estudió la supervivencia de 1037 pacientes infectados únicamente por el VHC y 180 coinfectados por el VHC y el VIH con cirrosis hepática descompensada. Además, se analizó la supervivencia y los factores asociados a la muerte entre los pacientes coinfectados. El tiempo de supervivencia fue calculado mediante curvas de Kaplan-Meier, que se compararon con el test del logaritmo de los rangos. Para determinar

los factores que se asociaron de forma independiente a la supervivencia en estas poblaciones se realizó una regresión de Cox. También se analizó la incidencia de HCC tras la primera descompensación hepática. Todas aquellas variables asociadas con el desarrollo de HCC en el estudio univariante fueron incluidas en un análisis de regresión logística.

### Resultados

Trescientos ochenta y seis (37%) pacientes mono infectados y 100 (56%) coinfectados murieron durante el seguimiento. La enfermedad hepática fue la causa de la muerte en 332 (86%) individuos no infectados por el VIH y en 81 (81%) con infección doble. La mediana de supervivencia en pacientes infectados sólo por el VHC fue tres veces mayor que en los coinfectados (48 frente a 16 meses) ( $p < 0.001$ ). La probabilidad de supervivencia al primer, segundo y quinto año fue del 74%, 61% y 44% en pacientes mono infectados y del 54%, 40% y 25% en los coinfectados, respectivamente. El riesgo relativo (RR), con un intervalo de confianza (IC) del 95%, de muerte en pacientes coinfectados por el VIH fue de 2.26 (1.51-3.38). Otros factores que se relacionaron con la supervivencia de forma independiente fueron: la edad mayor de 63 años [2.25 (1.53-3.31)]; un estadio Child-Turcotte-Pugh B comparado con A (1.95 [1.41-2.68]) y C comparado con A (2.78 [1.66-4.70]); la infección por el virus de la hepatitis D (VHD) [1.56 (1.12-4.77)]; el índice MELD (modelo de enfermedad hepática en estadio terminal) [1.05 (1.01-1.11)]; presentar más de un tipo de descompensación simultáneamente [1.23 (1.12-3.33)], y el evento causante de la primera descompensación, con un peor pronóstico asociado al desarrollo de encefalopatía hepática comparado con la aparición de hemorragia digestiva por hipertensión portal [2.03 (1.26-3.10)].

En el análisis de supervivencia restringido a los pacientes coinfectados, la probabilidad de supervivencia de pacientes bajo TARGA fue del 60% al año y del 40% a los tres años, frente al 38% y 18%, respectivamente, en pacientes sin TARGA ( $p < 0.0001$ ). El riesgo ajustado de mortalidad en pacientes con TARGA con respecto a los que no la recibieron (IC 95%) fue de 0.5 (0.3-0.9). En el análisis multivariante entre los pacientes coinfectados, los factores que predijeron la supervivencia de forma independiente fueron un estadio más pobre de la clasificación de Child-Pugh, la presencia de EH en la primera descompensación, un número de células de CD4 por debajo a 100/mL en el momento de la primera descompensación y la prescripción de TARGA a lo largo del seguimiento.

Un HCC se encontró en 238 (19.5%) participantes. Únicamente cuatro de ellos eran pacientes coinfectados por el VIH, mientras que el resto estaban sólo infectados por el VHC, resultando una frecuencia total del 2% y 23% ( $p < 0.001$ ), respectivamente. Ciento ochenta (17%) de los pacientes sin infección por VIH presentaron HCC como primera causa de descompensación, mientras que entre los sujetos coinfectados por VIH, el HCC fue la primera causa de descompensación en cuatro (2%) ( $p < 0.001$ ) (casos prevalentes). Cincuenta y cuatro (11%) pacientes mono infectados por el VHC sin HCC basal desarrollaron dicha enfermedad durante el seguimiento (casos incidentes). No hubo casos incidentes entre la población infectada por el VIH. En el estudio multivariante, el estar infectado por el VIH [Razón de riesgo (IC)=16.7 (3.9-71.1);  $p < 0.001$ ] y un nivel de ALT por encima de la mediana [Razón de riesgo (IC)=2.5 (1.1-5);  $p = 0.018$ ] fueron las variables independientes asociadas a la aparición de HCC.

### Conclusiones

La coinfección por el VIH acorta considerablemente la supervivencia de los pacientes con enfermedad hepática terminal secundaria a infección crónica por el VHC, independientemente de otros marcadores de mal pronóstico. La TARGA parece reducir la mortalidad en el grupo de pacientes coinfectados. Finalmente, esta reducción observada en la supervivencia de pacientes coinfectados por el VIH y el VHC con cirrosis descompensada al compararla con la de los pacientes únicamente infectados por el VHC es posiblemente la causante de la baja incidencia de una complicación tardía de la cirrosis como es el HCC.

**ABSTRACT**Introduction

The survival among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients has increased after the introduction of highly active antiretroviral therapies (HAART). It has allowed the development of other clinical events. A high proportion of patients are also coinfecting with hepatitis C virus (HCV). Thus, HCV-related liver disease has emerged as a major source of morbidity and mortality among HIV-infected patients. There is a dual interaction between both virus. Firstly, HCV-coinfecting patients show a less intense immune deactivation after the introduction of HAART. Secondly, HIV infection accelerates the course of HCV-related liver damage. In this sense, HIV infection accelerates the emergence of HCV-related cirrhosis, liver failure and decompensated cirrhosis. Moreover, hepatocellular carcinoma (HCC) is a late complication of liver cirrhosis and it represents a common cause of death in HCV-infected patients. However, the impact of HIV coinfection on the survival of patients with HCV-related end stage liver disease (ESLD) is unknown. Since HIV infection is no longer considered an absolute contraindication for liver transplantation in some

countries, it has become a priority to ascertain this topic. The objectives of this study were, firstly, to compare the survival of HIV-infected and HIV-uninfected patients with decompensated cirrhosis due to HCV. Moreover, the influence of HAART and other factors in the survival of HCV and HIV-coinfected people was evaluated. The last objective of the study was to compare the incidence of and factors associated with HCC in HIV/HCV-coinfected patients with decompensated cirrhosis with that found in HCV-monoinfected individuals harbouring a similar stage of liver disease was.

### Patients and methods

The survival of 1037 HCV monoinfected and 180 HCV/HIV coinfected patients with liver cirrhosis after the first hepatic decompensation was retrospectively analyzed in eight hospitals of Andalusia. The survival and factors associated with death were also evaluated among 153 HIV-coinfected patients who had been prospectively followed. The survival time was calculated using the method of Kaplan-Meier. Independent prognostic factors for survival were identified by a stepwise forward Cox regression model. In the whole population, the incidence of HCC in HCV-coinfected patients with decompensated cirrhosis with and without HIV infection was analysed.

### Results

Three hundred and eighty-six (37%) HCV monoinfected patients and 100 (56%) HCV/HIV-coinfected subjects died during the follow-up. The median survival time of HIV-infected and HIV-uninfected patients was 16 and 48 months ( $p < 0.001$ ) respectively. The relative risk [confidence of interval (CI) 95%] of death for HIV-infected patients was 2.26 (1.51-3.38). Other independent predictors of survival were age older than 63 years [2.25 (1.53-3.31)], Child-Turcotte-Pugh stage B vs. A [1.95

(1.41-2.68)], C vs. A [2.78 (1.66-4.70)], hepatitis D virus infection [1.56 (1.12-4.77)], MELD (Model for ESLD) score, [1.05 (1.01-1.11)], more than one simultaneous decompensation [1.23 (1.12-3.337)], and the type of the first hepatic decompensation, with a poorer prognosis associated with encephalopathy compared with portal hypertensive gastrointestinal bleeding [2.03 (1.26-3.10)].

The cumulative probability of survival in patients under HAART was 60% at one year and 40% at three year, vs. 38% and 18 %, respectively, in patients without HAART ( $p < 0.0001$ ). The hazard ratio (HR) (95% CI) of death in patients on HAART was 0.5 (0.3-0.9). After multivariate analysis, the factors that independently predicted survival were a poorer Child-Pugh score, the presence of HE at the first decompensation, CD4 cells counts lower than 100 cells/mL at the time of first hepatic decompensation and the prescription of HAART along the follow-up.

HCC was found in 234 (23%) HCV-monoinfected subjects and in four (2%) HIV-coinfected subjects ( $p < 0.001$ ). At the time of the first hepatic decompensation, 188 (17%) and four (2%) ( $p < 0.001$ ) patients in the former and in the latter group, respectively, showed HCC (prevalent cases). Fifty-four (11%) patients without HCC at baseline developed such a disease during the follow-up (incident cases). There were no incident cases among the HIV-coinfected population. Lack of HIV infection [Odds ratio=16.7 (3.9-71.1);  $p < 0.001$ ] and high ALT levels [Odds ratio=2.5 (1.1-5);  $p = 0.018$ ] were the only two independent predictors of the emergence of HCC.

### Conclusions

HIV coinfection reduces considerably the survival of patients with HCV-related ESLD, independently of other markers of poor prognosis. HAART seems to be associated with a reduced liver-related mortality. The incidence of HCC in patients with HCV-related cirrhosis after the first hepatic decompensation is lower in HIV-coinfected patients. This is probably due to the fact that HIV infection shortens the survival of HCV-coinfected patients with ESLD in such an extent that HCC has not chance to emerge.

### AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecer a mi director de tesis, jefe del Grupo de Investigación de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Valme, pero sobre todo amigo, Juan Antonio Pineda, por la paciencia que desde el principio tuvo conmigo. Sin la confianza que mostró en mí desde los difíciles comienzos del grupo no habría podido dar fin a esta tesis. Él me inculcó la pasión por este difícil mundo de la investigación.

A Juan Macías, Jesús Gómez Mateos, Fernando Lozano, José Antonio Mira, Juan Corzo, Eva León, Carmen Roldán, Gloria Sebastián, Nicolás Merchante y Salvador Vergara. Ellos hicieron posible que ese humilde grupo de investigación se convirtiese en referencia mundial de la hepatitis vírica y SIDA. Con ellos compartimos momentos de frustración y de éxito, pero que llevaron a crear verdaderos vínculos de amistad.

A todos los compañeros de otros hospitales de Andalucía que participaron conjuntamente en la realización de esta tesis. Porque soportaron el continuo bombardeo de correos electrónicos para poder llevar a buen fin este trabajo. Especialmente me gustaría destacar a Mercedes y Pepa, porque a pesar de los problemas personales, nunca perdieron la sonrisa ni las ganas de trabajar.

No podría olvidar a todos aquellos amigos que durante este tiempo compartieron pacientes, guardias y también momentos de ocio y esparcimiento. Ellos me dieron la energía necesaria para la consecución de la tesis.

Quisiera tener un recuerdo muy especial para mi familia. A mi hermano Fernando, por ese saber renacentista que tanto admiré. A mi madre y Emilio, a mis abuelos Ángel y María y al resto del equipo, Leonor, Gloria y Cecilia. Ellos me dieron el cariño y la educación necesaria para poder llegar a completar mis estudios. Y, finalmente, a mi padre, que sin quererlo me inculcó el amor por ejercer el arte de la Medicina Interna. Por esto, mis pacientes y yo le estaremos eternamente agradecidos.

Pero si hay una persona a la que tuviera que dedicar esta tesis, esa es la que fue durante muchos años, y provisionalmente, mi novia, y que durante la realización de esta tesis se convertiría en mi esposa: Mercedes. Ella soportó mis noches en vela, mis preocupaciones y frustraciones en el trabajo. Siempre tuvo una palabra de ánimo y siempre me dio el apoyo y la fuerza necesaria para continuar con mi trabajo.

“...Por si no lo saben, de eso está hecha la vida,  
sólo de momentos; no te pierdas el ahora...”

*(Instantes, Jorge Luis Borges)*

Parte del contenido de esta tesis ha sido publicada en las siguientes revistas:

- Juan A. Pineda, Manuel Romero-Gómez, Fernando Díaz-García, José A. Girón-González, José L. Montero, Julián Torre-Cisneros, Raúl J. Andrade, Mercedes González-Serrano, José Aguilar, Manuela Aguilar-Guisado, José M. Navarro, Javier Salmerón, Francisco J. Caballero-Granado, José A. García-García. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 779-789.
- Nicolás Merchante, José A. Girón-Gonzalez, Mercedes González-Serrano, Julián Torre-Cisneros, José A. García-García, Ana Arizcorreta, Josefa Ruiz-Morales, Pilar Cano-Lliteras, Fernando Lozano, C Martínez-Sierra, Juan Macías, Juan A. Pineda. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006; 20: 49-57.

- José A. García-García, Manuel Romero-Gómez, José A. Girón-González, Robin Rivera-Irigoin, Julián Torre-Cisneros, José L. Montero, Mercedes González-Serrano, Raúl J. Andrade, Manuela Aguilar-Guisado, Israel Grilo, Javier Martín-Vivaldi, Javier Salmerón, Francisco J. Caballero-Granado, Juan Macías, Salvador Vergara-López, Juan A. Pineda. Incidence of and factors associated with hepatocellular carcinoma among HCV- and HIV-coinfected patients with decompensated cirrhosis. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2006; 22: 1236-1241.

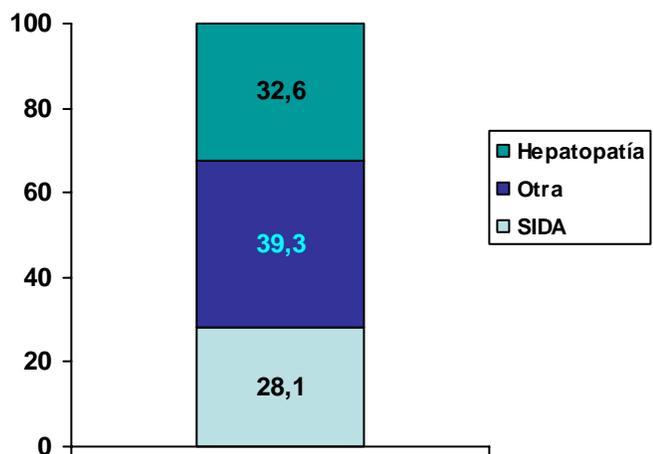
## **1. INTRODUCCIÓN**

Desde la descripción de los primeros casos a principios de la década de los ochenta, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se ha convertido en una de las primeras pandemias del siglo XXI. Sin embargo, y aunque la epidemia sigue avanzando a nivel mundial, los logros terapéuticos alcanzados en los últimos años han modificado la evolución natural de la enfermedad en los países más desarrollados. En 1987 se publicó el primer ensayo clínico con un tratamiento antirretrovírico, que demostró que la zidovudina conseguía reducir la mortalidad de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aunque el beneficio clínico se reducía con el tiempo (1). Posteriormente, el uso simultáneo de dos inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de los nucleósidos sí demostró un mayor beneficio clínico e inmunológico, aunque no conseguía detener la progresión clínica de la enfermedad (2). A finales de 1995, se observó que la asociación de dos inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de los nucleósidos junto con un inhibidor de la proteasa conseguía suprimir la replicación viral y producir una recuperación inmunológica significativa, lo que se tradujo en un drástico descenso de la incidencia de enfermedades oportunistas (3). Esta terapia antirretrovírico de

gran actividad (TARGA) comenzaría a utilizarse de forma generalizada en España a partir de 1996.

Uno de los problemas que ha cobrado mayor importancia en los últimos años es la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), dado que ambos agentes comparten vías de transmisión, como ocurre en los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) (4). En este sentido, se ha descrito recientemente que entre una población de 5957 pacientes infectados por el VIH de la cohorte EuroSIDA, 1960 (33%) estaban coinfectados por el VHC (5). Esta proporción aumenta considerablemente en poblaciones con un mayor porcentaje de ADVP. Casi las dos terceras partes de los pacientes infectados por el VIH en nuestra área, se encuentran también coinfectados por el VHC (6).

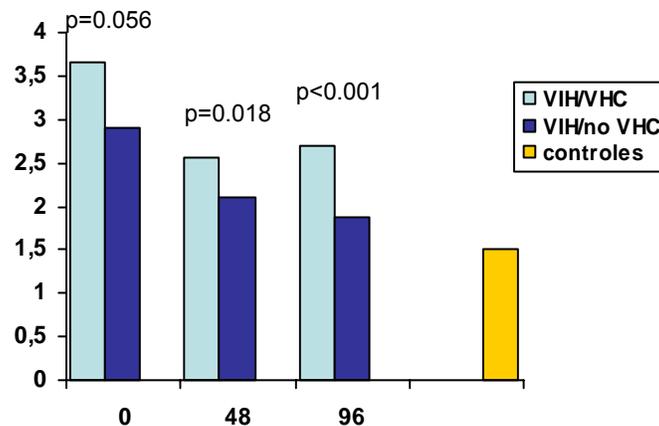
Tras la introducción de la TARGA, la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH ha aumentado de forma espectacular. Como consecuencia, han surgido otros eventos clínicos en estos pacientes que hasta ahora se habían mantenido ocultos bajo la alta mortalidad relacionada con el SIDA. Una de las consecuencias de este alargamiento en la supervivencia de los pacientes infectados



**Figura 1.** Causas de muerte en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (9).

por el VIH ha sido que la hepatopatía crónica por el VHC se haya convertido en una de las causas de morbilidad y mortalidad más importante de los pacientes infectados por el VIH (7-9) (figura 1).

Ambos virus interaccionan entre sí. Por un lado, el VHC interfiere la desactivación del sistema inmune que se produce en los pacientes infectados por el VIH tras iniciar una TARGA (10). En este sentido, los niveles de un marcador de activación del sistema inmune, la beta2-microglobulina, se reducen en respuesta al inicio de una TARGA, tanto en pacientes coinfectados por VIH/VHC como en los que no lo

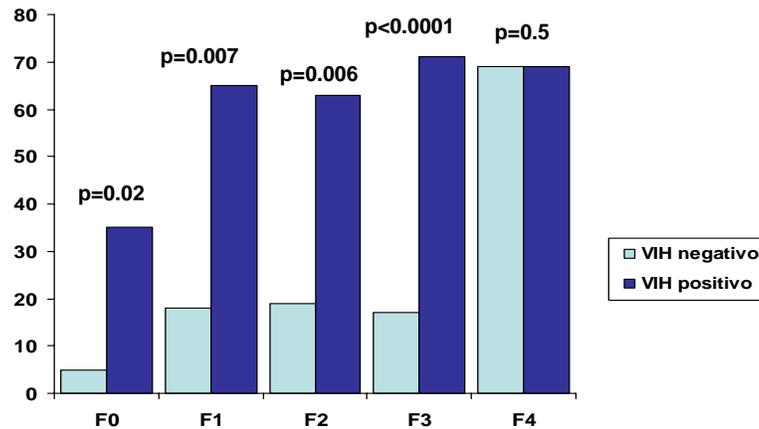


**Figura 2.** Evolución de los niveles de beta2-microglobulina como marcador de activación del sistema inmune en pacientes infectados por el VIH con y sin coinfección por el VHC (10).

estaban. Sin embargo, los niveles del marcador de activación inmune permanecen significativamente más elevados en los pacientes coinfectados por el VHC incluso tras dos años de TARGA eficaz (figura 2). Del mismo modo, la ganancia de células

CD4+ es inferior en los pacientes coinfectados (11). Sin embargo, esta interacción ha sido objeto de controversia (5, 11-15) al igual que las consecuencias clínicas de dicho efecto. Así, mientras que algunos estudios indican que la mortalidad de los pacientes con infección por VIH portadores del VHC es superior a la de los infectados sólo por VIH (12), en otros trabajos no se ha constatado este hallazgo (7).

Por otro lado, la infección por VIH acelera la progresión de la enfermedad hepática por el VHC. Es conocido que la progresión de la fibrosis hepática es más rápida en pacientes coinfectados (16), aunque el mecanismo patogénico por el que esto ocurre no ha sido aclarado hasta el momento. La inmunosupresión es un factor que se ha asociado con la progresión de la fibrosis en varios estudios previos (17, 18). También, se ha sugerido que la coinfección provoca una mayor apoptosis hepatocitaria y ésta, a su vez, favorece la progresión a fibrosis hepática (19) en estos pacientes. En este sentido, en un estudio reciente se observó que los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC mostraban una mayor expresión del receptor Fas, mediador de una de las vías principales de apoptosis, en la superficie de los hepatocitos que los pacientes mono infectados por el VHC (19) (figura 3). Otros estudios han encontrado una presencia del ARN del VHC más elevada en pacientes coinfectados, lo que podría suponer que el VIH facilitarí la replicación del VHC (20). Sin embargo, la relación entre los niveles de carga viral del VHC y el daño histológico por este virus no se ha probado.

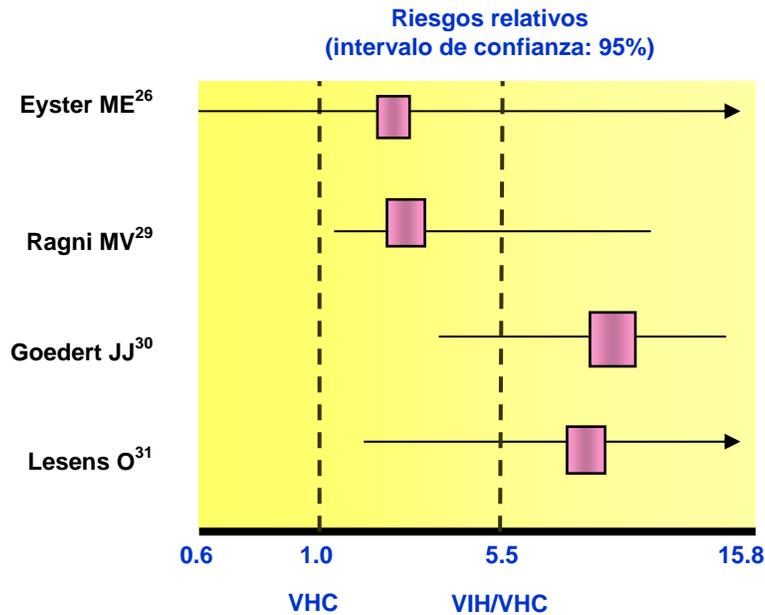


**Figura 3.** Comparación de los valores de Fas, un marcador de apoptosis hepatocitaria, entre pacientes infectados por el VHC con y sin coinfección por el VIH (19).

En los individuos coinfectados existen otras variables que pueden estar interaccionando en la historia natural de la hepatopatía por el VHC. En los últimos años, varios trabajos han observado una relación entre los fármacos antirretrovíricos utilizados para el control de la infección por el VIH y la fibrosis hepática. Los inhibidores de la proteasa se han asociado a una menor progresión de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados en algunos estudios (21, 22), mientras que no se ha observado tal relación en otros (23, 24). Por el contrario, el tratamiento con nevirapina, un inhibidor de la retrotranscriptasa no análogo de los nucleósidos, se ha asociado con una progresión de la fibrosis hepática más rápida (22). El efavirenz, un fármaco de la misma familia que la nevirapina, se relacionó con una menor progresión de fibrosis hepática en este mismo estudio, aunque sin llegar a la significación estadística (22). Otros antirretrovíricos inducen esteatosis hepática por

toxicidad mitocondrial, con lo cual podrían favorecer la aparición y progresión del daño histológico por el VHC (25).

Finalmente, y lo que es más importante, el daño hepático en los pacientes portadores de ambos virus conlleva un acortamiento en el tiempo que tarda en aparecer la cirrosis hepática (20), el fallo hepático (26), la descompensación de la cirrosis hepática (27-31) y la supervivencia, considerada desde el momento en el que se produce la infección (32) (figura 4).



**Figura 4.** Resultados de estudios previos que analizaron los riesgos relativos de desarrollar una enfermedad hepática avanzada entre pacientes coinfectados por el VIH y el VHC comparados con aquellos infectados únicamente por el VHC.

Una de las consecuencias de la hepatopatía avanzada que puede ocurrir tras un largo periodo de tiempo de la infección por el VHC es la aparición de hepatocarcinoma (HCC), lo que constituye una de las causas más importantes de muerte secundaria a enfermedad hepática en este grupo de pacientes (33). Sin embargo, la información disponible hasta el momento acerca de este problema en los pacientes coinfectados es escasa y contradictoria. En un estudio de casos y controles, se observó que los pacientes coinfectados desarrollan HCC en un periodo de tiempo inferior tras la infección por el VHC que los sujetos no infectados por el VIH (34). Otros estudios también observaron una asociación entre la infección por el VIH y el desarrollo de HCC (35), e incluso, una mayor mortalidad secundaria a HCC en los sujetos coinfectados (32). Sin embargo, en otro trabajo no se observó un aumento de la incidencia de HCC en estos pacientes durante la era pre-TARGA, probablemente a causa de la prematura muerte ocurrida en estos individuos infectados por el VIH en aquella época en la que no existían aún tratamientos de alta eficacia (36). Finalmente, un estudio en el cual se incluyeron pacientes coinfectados en la era TARGA y pre-TARGA no reveló ninguna asociación entre la aparición de HCC y la infección por el VIH, independientemente del tiempo de estudio considerado (37).

Por todos los aspectos comentados anteriormente, la hepatopatía crónica en pacientes infectados por el VIH es un tema de enorme relevancia en la actualidad. Además, muchos autores han comenzado a considerar el trasplante hepático como una alternativa útil en el tratamiento de la hepatopatía avanzada de pacientes infectados por el VIH. (38, 39). Esta hipótesis fue reforzada por la publicación de una serie de casos de trasplante hepático donde no encontraron diferencias en los

resultados de las intervenciones realizadas entre los sujetos infectados por el VHC con y sin coinfección por el VIH (40).

Hasta el momento no se han realizado estudios en los que se haya comparado la supervivencia de la cirrosis hepática descompensada entre ambas poblaciones. Conocer si la supervivencia de la cirrosis hepática descompensada es menor en los enfermos infectados por el VIH tendría una gran importancia, pues de confirmarse, la infección por ambos virus podría incluso constituir un dato de prioridad a la hora de seleccionar a los candidatos para el trasplante hepático. Si esto fuera así, sería necesario identificar dentro de este grupo de enfermos qué factores se asocian con la supervivencia, para poder establecer prioridades y reconocer a aquellos pacientes con mayor riesgo. En estos casos, sería necesario incluir factores específicos de los pacientes coinfectados, como el tratamiento antirretrovírico, el recuento de células CD4 o el tiempo de control de la viremia VIH, que, obviamente, no pueden influir en la hepatopatía de los pacientes mono infectados.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## 2.1. HIPÓTESIS

- 1) La supervivencia de los enfermos coinfectados por VIH con cirrosis hepática secundaria a la infección por VHC descompensada es inferior a la de los cirróticos descompensados infectados únicamente por el VHC.
  
- 2) En los pacientes coinfectados por VIH y VHC con cirrosis hepática descompensada, factores propios de la enfermedad por el VIH, como el grado de inmunodepresión o los fármacos antirretrovíricos recibidos, modifican la supervivencia.
  
- 3) La incidencia de HCC en los pacientes coinfectados por VIH y cirrosis hepática por VHC descompensada es distinta a la de los infectados únicamente por el VHC.

## **2.2. OBJETIVOS**

- 1) Comparar la supervivencia de los enfermos con cirrosis hepática descompensada por VHC coinfectados y no coinfectados por VIH.
  
- 2) Determinar los factores relacionados con la supervivencia en la población coinfectada por el VIH y el VHC.
  
- 3) Comparar la incidencia de HCC entre los pacientes con cirrosis hepática descompensada por el VHC con y sin coinfección por el VIH.

### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**

### **3.1. Diseño de estudio y recogida de datos**

En este estudio multicéntrico participaron ocho hospitales andaluces: los Hospitales de Valme y Virgen del Rocío (Sevilla), Virgen de la Victoria (Málaga), Reina Sofía (Córdoba), San Cecilio (Granada), Puerta del Mar (Cádiz), Costa del Sol (Marbella) y Punta de Europa (Algeciras).

Además del estudio principal para conocer la supervivencia y los factores asociados a la misma de pacientes con cirrosis hepática descompensada por el VHC con y sin coinfección por el VIH, se realizaron dos subestudios: el primero, para conocer los factores específicos asociados a la supervivencia de los pacientes coinfectados y, el segundo, para conocer la incidencia y los factores de riesgo de HCC en los pacientes coinfectados por el VIH/VHC.

Todos los pacientes infectados por el VHC que ingresaron por una descompensación hepática en alguno de los hospitales mencionados previamente fueron analizados retrospectivamente en este estudio de cohortes. En el subestudio para conocer los factores que se pudieran relacionar de forma específica con la

supervivencia de los pacientes coinfectados por el VIH, sólo los cuatro hospitales que disponían de un seguimiento prospectivo de los pacientes, en los que se hubiese incluido el TARGA realizado durante el seguimiento, pudieron participar (Hospital Universitario de Valme, Hospital Universitario Reina Sofía, Hospital Universitario Virgen de la Victoria y Hospital Universitario Puerta del Mar).

La identificación de los pacientes se realizó por medio de los servicios de documentación clínica y utilizando las bases de datos de cada hospital. Los términos utilizados para llevar a cabo la búsqueda de los pacientes estaban incluidos en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9). Se elaboró una base de datos común para incluir a todos los pacientes. El estudio principal para comparar la supervivencia de los enfermos con cirrosis hepática descompensada por VHC coinfectados y no coinfectados por VIH fue diseñado para detectar una diferencia de 18 meses en la mediana de supervivencia (30 vs. 48 meses, respectivamente), con un error tipo I del 0.05 y una potencia de 0.9. Se estimó una relación de pacientes únicamente infectados por VHC frente a coinfectados por VIH/VHC de seis. El tamaño calculado fue de 1079 pacientes.

### **3.2. Sujetos de estudio**

Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron por una primera descompensación de su hepatopatía en alguno de los hospitales andaluces participantes en este estudio entre enero de 1997 y diciembre de 2002, y que cumplían los siguientes criterios: mayores de 18 años, serología positiva para VHC y ARN-VHC plasmático detectable o elevación crónica de transaminasas y sin evidencia de enfermedad metabólica o autoinmune.

Como criterio de exclusión se incluyó la existencia en el momento de la primera descompensación de una situación comórbida grave que, sin estar relacionada con el VHC y/o el VIH, pudiera modificar la supervivencia de los pacientes, como es una insuficiencia cardíaca, una insuficiencia renal crónica avanzada, una neoplasia, etc.

Para conocer los factores relacionados con la supervivencia en la población infectada por el VIH los criterios de selección incluían, además de los ya mencionados, un seguimiento prospectivo de los pacientes con documentación del TARGA realizado en cada momento. El periodo de inclusión se prolongó hasta junio de 2004 para este subestudio.

### **3.3. Criterios diagnósticos**

Entre las causas de descompensación se incluyeron los cuadros de encefalopatía hepática (EH), hemorragia digestiva alta o baja, ictericia no obstructiva, descompensación hidrópica, peritonitis bacteriana espontánea y HCC. Se consideraron como episodios de ingreso todas las actuaciones asistenciales que se hubiesen realizado en pacientes cirróticos, como consecuencia de alguna de las descompensaciones antes citadas en algún área de hospitalización, unidad de día o de observación.

Tras la primera descompensación hepática y durante el seguimiento, los pacientes recibieron los cuidados habituales recomendados por la Asociación Española para el Estudio del Hígado ([www.aeeh.org](http://www.aeeh.org)). Así, el diagnóstico de ascitis se realizó mediante examen ecográfico o paracentesis. La peritonitis bacteriana espontánea

se diagnosticó cuando el recuento de polimorfonucleares en el líquido ascítico era igual o superior a 250 células/ $\mu$ L o si se observó crecimiento bacteriano en el cultivo del líquido ascítico en ausencia de una peritonitis secundaria u otra infección intraabdominal que lo justificara. La hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal se diagnosticó según los criterios de Baveno (41): observación de sangrado activo (en chorro o rezumante) procedente de una variz esofágica o gástrica, presencia de signos de hemostasia reciente en una variz (coágulo de fibrina o coágulo adherido), o la presencia de sangre en estómago en ausencia de otras lesiones potencialmente sangrantes en una endoscopia hecha en las primeras 24 horas.

La profilaxis primaria para la hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal se realizó con betabloqueantes no selectivos (nadolol o propanolol). Después del episodio de sangrado, se utilizaron betabloqueantes con o sin nitratos o la combinación de betabloqueantes con ligadura endoscópica de varices esofágicas con bandas (41). A los pacientes con un episodio de peritonitis bacteriana espontánea se les administró norfloxacin como profilaxis secundaria con una dosis de 400 mg/día de forma indefinida. A aquellos pacientes con hemorragia digestiva secundaria a gastropatía de la hipertensión portal la dosis de norfloxacin administrada fue de 800 mg al día durante una semana.

La EH fue definida como un episodio de confusión mental evidenciado por el paciente, sus familiares o un médico, en ausencia de otras causas que lo justificasen. Si el paciente presentó un episodio de EH se utilizaron lactitol o lactulosa. La ictericia se consideró como descompensación hepática cuando las

cifras de bilirrubina fueron mayores o iguales a 5 mg/dL y en la ecografía no se observó dilatación u obstrucción de las vías biliares. El síndrome hepatorenal se definió según los criterios de Ginés et al (42): creatinina mayor de 2,5 mg/dL ó aclaramiento de creatinina de 24 horas menor de 40 mL/min, ausencia de shock, infección bacteriana, tratamiento reciente con fármacos nefrotóxicos o pérdidas de volumen, ausencia de mejoría mantenida en la función renal (descenso de cifras de creatinina inferior a 1,5 mg/dL) tras la retirada de diuréticos y expansión de volumen con 1,5 litros de suero fisiológico y proteinuria menor de 500 mg/dL y ausencia en la ecografía de datos de uropatía obstructiva o enfermedad parenquimatosa renal.

	1	2	3
<b>Encefalopatía</b>	No	Grados I-II	Grados III-IV
<b>Ascitis</b>	Ausente	De fácil control	De difícil control
<b>Bilirrubina (mg/dL)</b>	<2	2-3	>3
<b>Albúmina (g/dL)</b>	>3.5	2.8-3.5	<2.8
<b>Actividad protrombina</b>	>50%	30-50%	<30%

**Tabla 1.** Clasificación de Child-Turcotte-Pugh. Estadio A: ≤6 puntos; estadio B: 7-9 puntos; estadio C: ≥10 puntos (45, 46).

Finalmente, el diagnóstico de HCC se realizó siguiendo los criterios de la reunión de consenso de la Sociedad Europea para el Estudio del Hígado (43): masa hepática

con diagnóstico anatómico-patológico (punción y/o biopsia hepática), dos imágenes radiológicas (ecografía, TAC, RMN, angiografía) que muestren una lesión hepática con hipervascularización arterial  $\geq 2$  cm de diámetro, o, un valor de alfafetoproteína  $\geq 200$  U/L y una lesión hepática  $\geq 2$  cm en alguna técnica de imagen radiológica.

El índice MELD (modelo de enfermedad hepática en estadio terminal) fue calculado según la siguiente fórmula:  $3.8 \times \ln(\text{bilirrubina}) + 9.6 \times \ln(\text{creatinina}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 6.4$  (44). También se utilizó el sistema de puntuación de Child-Turcotte-Pugh (CTP) (45, 46) (tabla 1).

Los pacientes se revisaron al menos cada seis meses, realizándose una ecografía abdominal durante este tiempo para la búsqueda de HCC. En pacientes con un estadio CTP B ó C, pacientes con HCC como única lesión con un tamaño inferior a 5 cms, o aquellos con tres o menos lesiones ocupantes de espacio de menos de 3 cms y sin datos de extensión, se consideró la posibilidad de realizar un trasplante hepático.

#### **3.4. Tratamiento antirretrovírico**

Los pacientes infectados por el VIH recibieron tratamiento antirretrovírico según la disponibilidad y las recomendaciones de las guías internacionales, aunque la decisión final del tratamiento fue tomada por el propio clínico. Los inhibidores de la proteasa estuvieron disponibles durante todo el periodo de estudio y los no análogos de nucleósidos a partir de 1999.

### **3.5. Determinación del estado vital y de la causa de muerte**

Para conocer el estado vital de cada paciente y, en su caso, determinar la causa de muerte, se utilizaron las historias clínicas y las bases de datos de los hospitales participantes. Cuando fue posible, los enfermos perdidos a lo largo del seguimiento se localizaron por vía telefónica. Se consultaron los registros de mortalidad del Instituto de Estadística de Andalucía y del Registro Civil para obtener la fecha y la causa de muerte de los enfermos perdidos en los que no se pudo obtener información por ningún otro mecanismo.

La muerte se clasificó como secundaria a la enfermedad hepática cuando fue consecuencia de un HCC, de una hemorragia digestiva por hipertensión portal, de un síndrome hepatorenal, de EH, de peritonitis bacteriana espontánea o siempre que el fallo hepático tuvo un papel relevante en la muerte. El SIDA se consideró como causa de muerte cuando ésta sucedió como consecuencia de una enfermedad definitoria de estadio C según la clasificación de 1993 de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC). Si la causa de muerte no se pudo incluir en ninguno de los apartados anteriores se clasificó como “otra”.

### **3.6. Fecha de infección por el VHC**

La duración de la infección por el VHC pudo ser calculada en la mayoría de los pacientes adictos a drogas por vía parenteral y en los que recibieron transfusiones sanguíneas. El año de infección se consideró como aquel en el que iniciaron el consumo de drogas por vía parenteral compartiendo el material de inyección y el año de la primera transfusión, respectivamente.

### 3.7. Procedimientos de laboratorio

Los anticuerpos frente al VIH se analizaron por técnicas de inmunoensayo (EIA) (Genscreen HIV-1/2, Pasteur Diagnostics, París, Francia) y se confirmaron por western-blot (New LAV Blot I, Pasteur Diagnostics, París, Francia). Las células CD4+ se midieron por citometría de flujo. Los anticuerpos séricos del VHC se identificaron por EIA (EIA, Ortho Diagnostic System, Raritan, Estados Unidos). El ARN del VHC se detectó por PCR cualitativa (Amplicor HCV or Cobas Amplicor HCV, Hoffman-La Roche, Basilea, Suiza) o PCR cuantitativa (Amplicor HCV Monitor or Cobas Amplicor HCV Monitor, Hoffman-La Roche, Basilea, Suiza). El antígeno de superficie del VHB (HBsAg) se detectó por EIA (HBsAg Abbott Axsyn System, Abbott Científica S.A. Madrid). Los anticuerpos del VHD se testaron por EIA (Delta Bioelisa HDV, Biokit, Barcelona). Finalmente, la alfa-fetoproteína se analizó por EIA (Elecsys Modular Analytics E170, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).

### 3.8. Análisis de los datos obtenidos

Las variables continuas se expresan como mediana (Q1-Q3). Las variables categóricas se expresan como números (porcentajes). El tiempo de supervivencia se expresa como mediana. Se realizó un análisis univariante de las características de la población coinfectada y la mono infectada, usando el test de la t-Student o la U de Mann-Whitney para la comparación de variables continuas y los tests de la  $\chi^2$  y Fisher para la comparación de variables categóricas.

El tiempo de supervivencia se calculó desde la fecha de la primera descompensación hepática hasta la fecha de censura del estudio. El análisis univariante para comparar las curvas de supervivencia se realizó por el método de

Kaplan-Meier y el test de log-rank. La misma prueba se utilizó para analizar el tiempo hasta la muerte de la población categorizada de acuerdo con todas las variables que podían modificar la supervivencia de los enfermos con cirrosis hepática producida por el VHC: serología VIH, estadio CTP, edad, sexo, vía de infección por el VHC, duración de la infección por el VHC, ingesta diaria de alcohol durante el seguimiento, tratamiento frente al VHC, genotipo y carga viral del VHC, coinfección por los VHB y VHD, niveles de alfa-fetoproteína, hospital y unidad en el que se atendieron, uso de drogas vía parenteral y el tipo de primera descompensación hepática. En el subestudio de los pacientes coinfectados se incluyeron, además, las variables relacionadas con la infección por el VIH, como son la carga viral, el recuento de células CD4+ en el momento de la primera descompensación, el nadir de CD4+ a lo largo del seguimiento y los fármacos antirretrovíricos recibidos, así como la duración de los mismos. Las variables continuas se dicotomizaron por la mediana salvo la alfa-fetoproteína, para la que se eligió como valor de corte 20 ng/mL. Se realizó una regresión de Cox en la que la variable desenlace fue la supervivencia desde la primera descompensación y en la que se incluyeron como covariables todos aquellos parámetros que se asociaron a la supervivencia de la población con un nivel de significación menor o igual a 0.2 en el estudio univariante.

Asimismo, la comparación de la frecuencia de las distintas causas de muerte en las dos poblaciones se realizó utilizando los tests de la  $\chi^2$  y Fisher.

Para realizar el estudio de incidencia de HCC, se calcularon las personas-año en riesgo desde la primera descompensación hepática hasta la fecha de censura.

Todas aquellas variables asociadas con el desarrollo de HCC con un nivel de significación  $p < 0.2$  en el estudio univariante fueron incluidas en un análisis de regresión logística.

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS 11 (SPSS, Chicago, Illinois, EE.UU). Se utilizó el programa PS (Power Sample Size Calculations, versión 2.1.30, accesible en <http://www.mc.vanderbilt.edu/prevmed/ps/index.htm>) para realizar los cálculos.

## 4. RESULTADOS

#### **4.1. Características basales de la población de estudio**

En el estudio global se incluyeron 1217 pacientes infectados por el VHC con una descompensación de su hepatopatía. De ellos, 180 (15%) estaban también coinfectados por el VIH. Las principales características demográficas, virológicas y clínicas han sido recogidas en la tabla 2. En 258 (21%) pacientes mono infectados y en 41 (23%) coinfectados ( $p=0.59$ ) el diagnóstico de cirrosis hepática se realizó mediante una biopsia hepática.

La mediana de seguimiento de la población de estudio fue de 13 (4-33) meses. Diecisiete (9%) pacientes infectados por el VIH y 891 (86%) sin infección por el VIH se siguieron en una Unidad de Hepatología. El resto de los sujetos acudieron a revisión en Unidades de Enfermedades Infecciosas o en Servicios de Medicina Interna. Ochenta y siete (7%) pacientes, todos ellos VHC mono infectados, se sometieron a un trasplante hepático. La frecuencia de cada tipo específico de descompensación hepática se muestra en la tabla 3.

Variables	Pacientes infectados por VIH (n=180)	Pacientes no infectados por VIH (n=1037)	p
Edad (años)*	38 (35-41)	66 (55-72)	<0.001
Sexo varón (%)	154 (86)	597 (58)	<0.001
Vía de infección por el VHC (%)			
Drogadicción intravenosa	154 (86)	31 (3)	
Transfusión sanguínea	4 (2)	149 (14)	<0.001
Otros	22 (12)	857 (83)	
ADVP durante el seguimiento	25 (14)	3 (0.3)	<0.001
Ingesta alcohólica diaria >50 g (%)	81 (45)	250 (24)	<0.001
Duración de infección por VHC (años)*†	15 (12-18)	26 (18-33)	<0.001
Terapia anterior frente al VHC (%)	6 (3)	62 (6)	0.154
Genotipo del VHC (%)‡			
1	17 (63)	53 (83)	
3	6 (22)	9 (14)	0.059
4	4 (15)	2 (3)	
Carga viral del VHC log UI/mL*§	6.02 (5.46-6.32)	5.87 (5.35-6.25)	0.861
HBsAg positivo (%)	44 (24%)	40 (4%)	<0.001
Anti-VHD positivo (%)	14 (8)	6 (1)	<0.001
Estadio Child-Turcotte-Pugh (%)			
A	17 (9)	292 (28)	
B	84 (47)	555 (53)	<0.001
C	79 (44)	190 (18)	
Nivel de $\alpha$ -fetoproteína $\geq$ 20 ng/mL (%)¶	18 (24)	301 (35)	0.047
Número de eventos simultáneos			
1	107 (59)	711 (69)	
2	49 (27)	262 (25)	0.027
3	22 (12)	54 (5)	
4	2 (1)	10 (1)	
Índice MELD*‡	16 (12-20)	12 (9-16)	<0.001

**Tabla 2.** Principales características de la población de estudio. \*Valores expresados como mediana (Q1-Q3) †Calculado sólo en 180 enfermos VIH negativo y en 158 VIH positivo. ‡Disponible en 91 pacientes. § Disponible en 110 pacientes. ¶ Disponible en 166 enfermos VIH positivo y 990 VIH

Evento	Número (%) de pacientes					
	Primera descompensación			Causa de muerte*		
	VIH/VHC	VHC	p	VIH/VHC	VHC	p
Encefalopatía	26 (14)	89 (8)	0.013	37 (46)	73 (22)	<0.001
HDHP‡	7 (4)	280 (27)	<0.001	13 (16)	59 (18)	0.714
Ascitis	118 (66)	394 (38)	<0.001	NA†	NA†	NA†
Ictericia	20 (11)	26 (2)	<0.001	NA†	NA†	NA†
PBE§	5 (3)	26 (2)	0.832	12 (15)	16 (5)	0.001
HCC¶	3 (2)	178 (17)	<0.001	2 (2)	99 (30)	<0.001
Síndrome hepatorenal	0	0	NA†	10 (12)	67 (20)	0.105
Otros	1 (0.6)	44 (4)	0.016	7 (9)	20 (6)	0.393

negativo. † Pudo ser estimado en 168 enfermos VIH positivo y 840 VIH negativo. ADVP: adicción a drogas por vía parenteral.

**Tabla 3.** Frecuencia de eventos como causa de primera descompensación hepática y causa de muerte. \*Pacientes fallecidos por enfermedad hepática. †NA: no aplicable (la ictericia y la ascitis no fueron considerados como causas específicas de muerte). ‡HDHP: Hemorragia digestiva por hipertensión portal. §PBE: Peritonitis bacteriana espontánea. ¶HCC: Hepatocarcinoma.

Entre los pacientes con infección por el VIH recogidos en los ocho hospitales, 77 (43%) recibieron TARGA. Cincuenta y dos (29%) de los pacientes infectados por el VIH se encontraban en estadio A de la clasificación de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en el momento de la descompensación, 43 (24%) en un estadio B y 85 (47%) en estadio C. La mediana de células CD4+ en los pacientes coinfectados fue de 191 (75-342)/µL. Se dispuso de la carga viral VIH en 163 individuos coinfectados en el momento de la descompensación. Veinticuatro (15%) presentaban niveles indetectables de viremia (por debajo de 200 copias/mL).

El valor mediano en los pacientes con viremia detectable fue de 4.16 (2.84-4.92) log copias/mL.

#### 4.2. Supervivencia y causas de muerte

En 225 (18%) individuos, 13 (7%) de ellos coinfectados por el VIH y 212 (20%) mono infectados por el VHC, no se pudo determinar la situación vital al cierre del estudio. Se dispuso de los datos de las autopsias de ocho (8%) enfermos coinfectados y de 34 (9%) mono infectados.

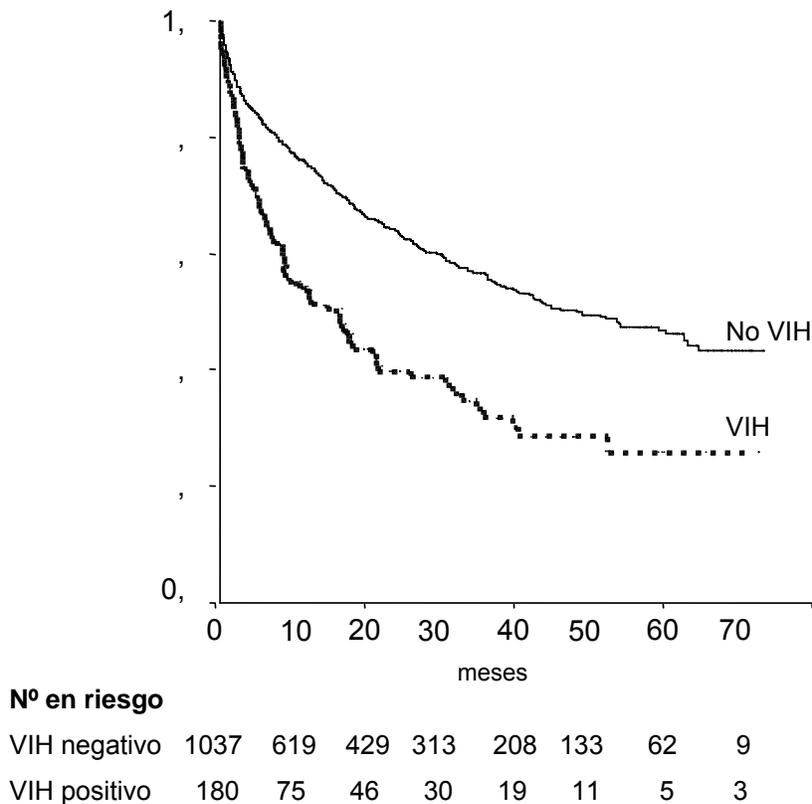


Figura 5. Probabilidad de supervivencia según la serología del VIH.

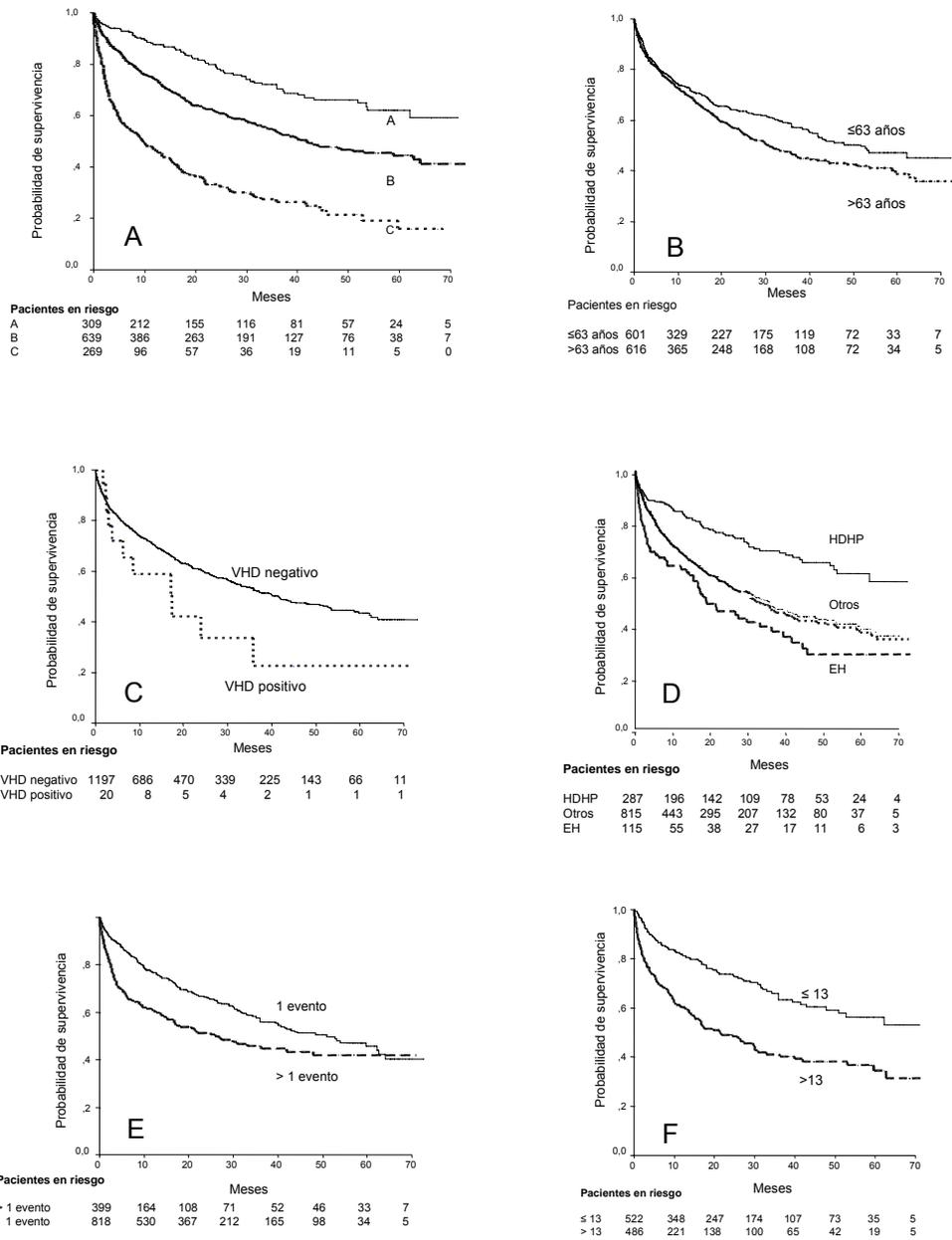
Trescientos ochenta y seis (37%) enfermos mono infectados y 100 (56%) coinfectados murieron durante el seguimiento. La enfermedad hepática fue la causa de la muerte en 332 (86%) individuos mono infectados y en 81 (81%) individuos coinfectados.

Variable	Mediana de supervivencia (meses)	p univariante	RR* (95% IC)	p multivariante
Edad (años)				
≤63	52			
>63	31	0.02	2.25 (1.53-3.31)	<0.001
Vía de transmisión del VHC				
Drogadicción IV	21			
Otras	44	<0.001	-	0.101
Infección por el VIH				
No	48			
Sí	16	<0.001	2.26 (1.51-3.38)	<0.001
Estadio CTP†				
A	>72			
B	42	<0.001	1.95 (1.41-2.68)	<0.001
C	10		2.78 (1.66-4.70)	<0.001
Terapia anterior frente VHC				
Sí	>72			
No	42	0.016	-	0.211
Unidad responsable				
Hepatología	43			
Otras	30	0.005	-	0.901
Serología frente al VHD				
Negativa	41			
Positiva	17	0.08	1.56 (1.12-4.77)	0.05
Drogadicción IV activa				
Sí	13			
No	41	0.022	-	0.935
Primera descompensación				
HDHP‡	>72			
Encefalopatía	19	<0.001	2.03 (1.26-3.10)	0.003
Otros	34		1.16 (0.77-1.73)	0.480
Indice MELD				
≤ 13	>72			
>13	22	<0.001	1.05 (1.01-1.11)†	<0.001

**Tabla 4.** Factores relacionados con la mortalidad en pacientes infectados por el VHC tras la primera descompensación hepática. \* RR: Riesgo relativo. †CTP: estadio de Child-Turcotte-Pugh. ‡HDHP: Hemorragia digestiva por hipertensión portal.

El SIDA fue la causa de muerte en el 5 % de los enfermos portadores del VIH que fallecieron durante el estudio. La frecuencia de las complicaciones hepáticas que condujeron a la muerte fue diferente en las poblaciones de mono y coinfectados (tabla 3). Específicamente, la EH y la peritonitis bacteriana espontánea fueron las causas de muerte más frecuentes en la población coinfectada, mientras que el HCC fue responsable de la muerte en un mayor porcentaje de casos en los pacientes monoinfectados.

La supervivencia de los pacientes coinfectados fue menor que la de los monoinfectados ( $p < 0.001$ ) (figura 5 y tabla 4). La probabilidad de supervivencia al primer, segundo y quinto año fue del 74%, 61% y 44% respectivamente, en pacientes monoinfectados y del 54%, 40% y 25% respectivamente, en los coinfectados. Los factores que se relacionaron con la supervivencia en el análisis univariante fueron el estadio CTP, el índice MELD, la edad, la complicación que dio lugar a la primera descompensación hepática, el número de eventos simultáneos, y la presencia de serología positiva frente al VHD (figura 6 y tabla 4).



**Figura 6.** Probabilidad de supervivencia según otros predictores de mortalidad (a excepción de la infección por el VIH). A: Estadio Child-Turcotte-Pugh. B: Edad. C: Serología del VHD. D: Tipo de primera descompensación. HDHP: Hemorragia digestiva por hipertensión portal. EH: Encefalopatía hepática. E: Número de complicaciones simultáneas en la primera descompensación. F: Índice MELD.

La mediana de supervivencia fue menor en pacientes con niveles basales de alfa-fetoproteína en plasma mayores o iguales a 20 ng/mL (30 frente a 63 meses;  $p < 0.01$ ). Sin embargo, este parámetro no se relacionó con la supervivencia tras ajustar por la aparición de HCC a lo largo del seguimiento. Así, la mediana de supervivencia de 553 pacientes sin HCC y niveles basales de alfa-fetoproteína por debajo de 20 ng/mL fue mayor de 72 meses, mientras que fue de 60 meses en 169 enfermos sin HCC y niveles basales de alfa-fetoproteína de 20 ng/mL o mayores ( $p = 0.16$ ). En 215 pacientes que desarrollaron un HCC durante el seguimiento, la mediana de supervivencia fue de 37 y 11 meses según tuvieran niveles basales de alfa-fetoproteína  $< 20$  ó  $\geq 20$  ng/mL, respectivamente ( $p = 0.003$ ).

En el análisis multivariante, la infección por el VIH, un estadio CTP avanzado, el índice MELD, más de un evento como causa de primera descompensación, la edad avanzada y la serología positiva frente al VHD al comienzo del estudio, al igual que el desarrollo de EH como causa de primera descompensación, fueron factores relacionados con la supervivencia de manera independiente (tabla 4).

El impacto de la duración de la infección por el VHC en la supervivencia se analizó en un subgrupo de 338 pacientes en los que fue posible determinar este dato. La mediana de supervivencia en los pacientes con una duración de la infección por el VHC mayor de 18 años fue de 44 meses, mientras que dicha cifra fue de 30 meses en aquellos que llevaban 18 años o menos infectados por el VHC ( $p = 0.01$ ). Sin embargo, este parámetro no se relacionó con la supervivencia de manera

independiente al realizar el análisis multivariante en este subgrupo de pacientes ( $p=0.41$ ).

### **4.3. Subanálisis en los pacientes coinfectados por VIH**

#### **4.3.1. Características basales**

Ciento cincuenta y tres pacientes coinfectados por el VIH participaron en este subestudio procedentes de cuatro hospitales en los que disponíamos de un seguimiento prospectivo y en los que se pudo recoger el TARGA realizado. Las características de esta población en el momento de la primera descompensación hepática están resumidas en la tabla 5.

Ochenta y nueve (58%) pacientes estaban recibiendo TARGA en la fecha de la primera descompensación hepática. Sin embargo, sólo 33 (38%) de ellos mostraron una carga viral del VIH por debajo de 50 copias/mL.

Ochenta y seis (56%) pacientes tuvieron un único evento en el primer episodio de descompensación hepática, mientras 40 (26%), 22 (15%) y 5 (3%) presentaron 2, 3 ó 4 eventos simultáneos en el momento de entrada en el estudio. Cien (65%) de los individuos presentaron ascitis como causa de primera descompensación. En cuatro casos, la ascitis se acompañó de una peritonitis bacteriana espontánea. Cuarenta y cuatro (28%) sujetos presentaron una EH como primera descompensación hepática. En 22 (14%) casos el primer evento fue la ictericia no obstructiva, mientras que hubo 6 (4%) y 4 (2%) sujetos con hemorragia digestiva por hipertensión portal y HCC, respectivamente.

Parámetros	n=153
Edad (años) <sup>1</sup>	38 (35-41)
Sexo varón (%)	132 (86)
Adictos previos a drogas vía parenteral (%)	135 (88)
Ingesta diaria de alcohol > 50 g (%)	66 (46)
Tiempo desde la fecha de infección por VHC (años) <sup>1</sup>	17 (13-19)
Genotipo 1 del VHC (%) <sup>2</sup>	18 (60)
Log de la carga viral VHC UI/mL <sup>1,3</sup>	6.04 (5.73-6.38)
Tratamiento previo frente a la infección VHC (%)	9 (6)
HBsAg positivo (%)	28 (19)
Anti-VHD positivo (%) <sup>4</sup>	9 (13)
ALT, UI/mL <sup>1</sup>	70 (44-114)
Estadio C de los CDC (%)	72 (47)
Número de células CD4+ <sup>1</sup>	202 (109-376)
Nadir células CD4+ < 50 (%)	37 (25)
Log. de la carga viral en plasma VIH (UI/mL) <sup>1</sup>	4.01 (1.69-4.86)
Pacientes con TARGA (%)	89 (58)
Estadio Child-Turcotte-Pugh (%)	
A	18 (12)
B	77 (50)
C	58 (38)
Número de eventos simultáneos > 1 (%)	67 (43)
Clasificación MELD <sup>1,5</sup>	14 (9-19)

**Tabla 5.** Características de los pacientes infectados por el VIH con seguimiento prospectivo e inclusión de TAR en la primera descompensación hepática. <sup>1</sup>Valores expresados como mediana (Q1-Q3), <sup>2</sup>Disponible en 30 pacientes, <sup>3</sup>Disponible en 54 pacientes, <sup>4</sup>Disponible en 69 pacientes, <sup>5</sup>Disponible en 146 pacientes.

El TARGA fue prescrito en 101 (66%) pacientes después de presentar el primer episodio de descompensación hepática, pero sólo 63 (41%) de ellos consiguieron alcanzar una viremia de VIH indetectable durante el seguimiento. Las combinaciones de antirretrovíricos utilizadas están recogidas en las tablas 6a y 6b. Quince (10%) de los individuos eran ADVP activos durante el seguimiento.

Drogas antirretrovirales	Pacientes, n (%)	Regímenes antirretrovirales	Pacientes, n (%)
Análogos nucleósidos	101 (100)	D4T+DDI+IP	13 (13)
Zidovudina	44 (44)	AZT+3TC+IP	9 (9)
Lamivudina	81 (81)	AZT+3TC+ABC	9 (9)
Estavudina	70 (70)	AZT+3TC+EFV	7 (7)
Didanosina	40 (40)	AZT+DDI+IP	4 (4)
Zalcitabina	10 (10)	DDI+3TC+EFV	2 (2)
Abacavir	23 (23)	D4T+3TC+LPV/RTV	2 (2)
Inhibidores de la Proteasa	70 (70)	DDI+TDF+LPV/RTV	2 (2)
Nelfinavir	35 (35)	3TC+TDF+LPV/RTV	2 (2)
Indinavir	19 (19)	3TC+TDF+EFV	1 (1)
Saquinavir	21 (21)	DDI+3TC+LPV/RTV	1 (1)
Ritonavir	17 (17)		
Lopinavir	12 (12)		
Amprenavir	1 (1)		
No análogos nucleósidos	43 (43)		
Efavirenz	37 (37)		
Nevirapina	6 (6)		

**Tabla 6.** Antirretrovíricos utilizados (a) y regímenes de antirretrovíricos más frecuentes (b) durante el seguimiento (n=101). D4T: estavudina; DDI: didanosina; IP: inhibidores de la proteasa; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; EFV: efavirenz; LPV: lopinavir; RTV: ritonavir; TDF: tenofovir.

#### 4.3.2. Supervivencia y causas muerte

En el grupo de pacientes infectados por el VIH de los cuatro hospitales participantes en la segunda parte del estudio, el tiempo mediano de supervivencia de la población estudiada fue de 13 (3-53) meses. Noventa y cinco (62%) pacientes murieron

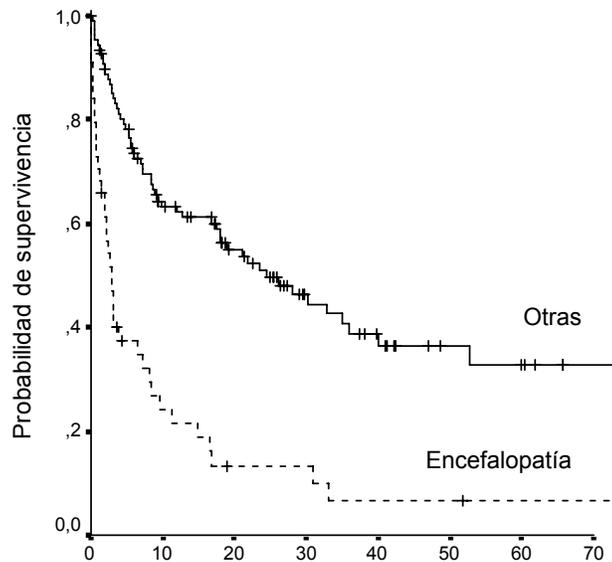
durante el seguimiento. La probabilidad de supervivencia a uno, tres y cinco años fue del 50%, 30% y 26% respectivamente. El estado vital no se supo en siete (5%) sujetos. Sólo en dos (1%) de los restantes pacientes, la causa de muerte no pudo ser averiguada. La hepatopatía fue la causa de muerte en 79 (85%) de ellos. La EH fue la principal causa de muerte por hepatopatía con 46 (49%) fallecimientos, mientras la peritonitis bacteriana espontánea fue la causa de muerte en 10 (11%), la hemorragia digestiva por hipertensión portal en ocho (8%) y el síndrome hepatorenal y el HCC fueron las causas de ocho (8%) y tres (3%) sujetos, respectivamente. El SIDA fue únicamente la causa de tres (3%) de las muertes. En 13 (14%) de los sujetos la causa de la muerte no fue ni la hepatopatía ni el SIDA.

#### 4.3.3. Factores relacionados con la supervivencia

Los factores que predijeron la supervivencia en el análisis univariante en estos pacientes coinfectados fueron los niveles de ALT, el estadio de CTP, la puntuación en el MELD, el tipo de primera descompensación hepática, el número de eventos hepáticos simultáneos, el estadio CDC, el nadir de células CD4+, el número de células CD4+ en el momento de la primera descompensación, estar tomando TARGA en el momento de la primera descompensación, la carga viral VIH en la primera descompensación y presentar al menos una determinación con viremia indetectable durante el seguimiento (tabla 7, figura 7). La supervivencia, tanto la global como aquella relacionada con la hepatopatía, fue significativamente más larga en los pacientes a los que se les prescribió TARGA después de la primera descompensación hepática (tabla 7 y figura 8). La probabilidad de supervivencia en pacientes con TARGA fue del 60% en el primer año y del 40% a los tres años frente al 38% y el 18% en pacientes sin TARGA, respectivamente ( $p < 0.0001$ ).

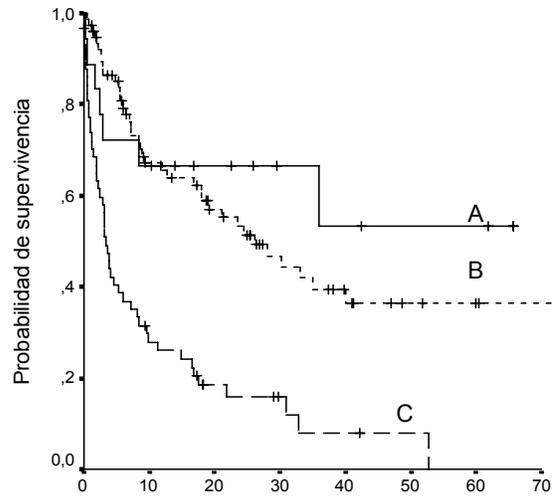
La carga viral del VHC se pudo conocer en 54 pacientes. La mediana de supervivencia fue más corta en los pacientes que presentaron niveles de viremia del VHC por encima de 6.04 UI/mL (17 frente a 48 meses,  $p < 0.08$ ). La edad, el sexo, la ingesta diaria de alcohol, el uso activo de drogas intravenosas durante el seguimiento, la coinfección por los VHB o VHD, la vía y el tiempo de infección por el VHC, así como el genotipo del VHC no se asociaron con la supervivencia. En el análisis multivariante, los factores que predijeron la muerte de forma independiente fueron un peor estadio en la clasificación CTP, la presencia de EH en la primera descompensación, un número de células de CD4+ por debajo de 100/mL en el momento de la primera descompensación y la no prescripción de TARGA a lo largo del seguimiento (tabla 7).

A)



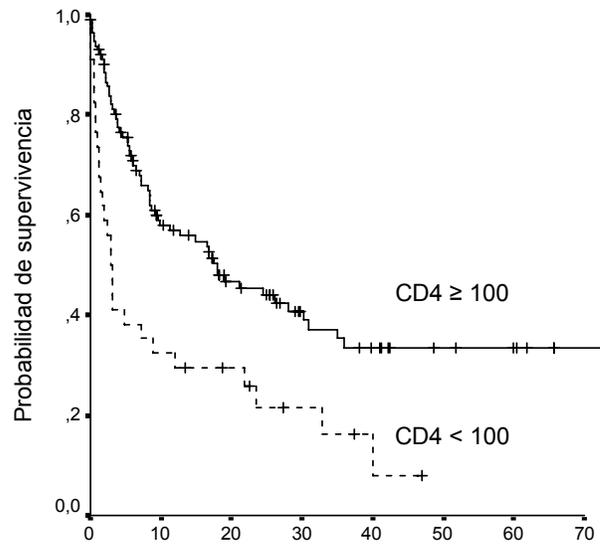
	meses							
No. en riesgo								
Encefalopatía	44	9	4	4	2	2	1	1
Otras	109	60	42	24	16	10	8	4

**B)**



	meses							
No. en riesgo								
A	309	212	155	116	81	57	24	5
B	639	386	263	191	127	76	38	7
C	269	96	57	36	19	11	5	0

**C)**



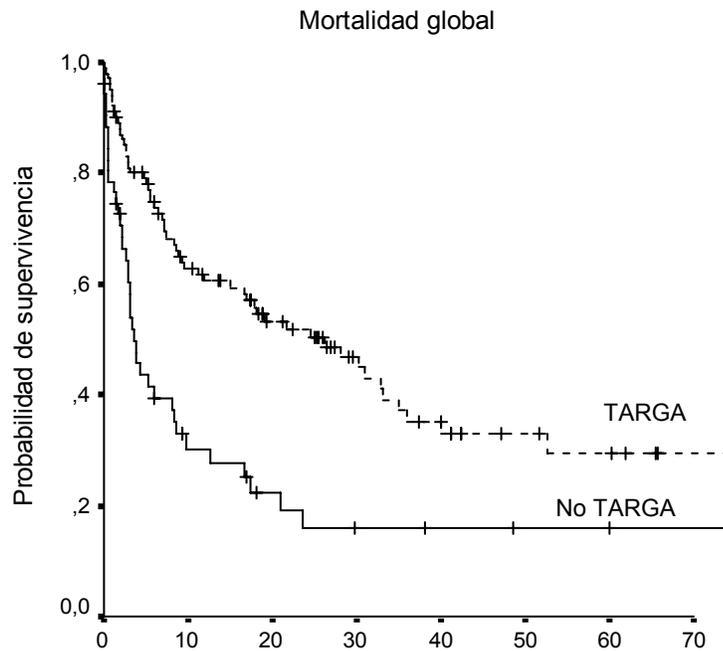
	meses							
No. en riesgo								
CD4 ≥ 100	119	58	38	24	17	12	9	5
CD4 < 100	34	11	8	4	1	0	0	0

**Figura 7.** Probabilidad de supervivencia en la población coinfectada por el VIH según A) el estadio Child-Turcotte-Pugh en el momento de la primera descompensación, B) presencia de encefalopatía hepática, C) el número de células CD4+ en la descompensación.

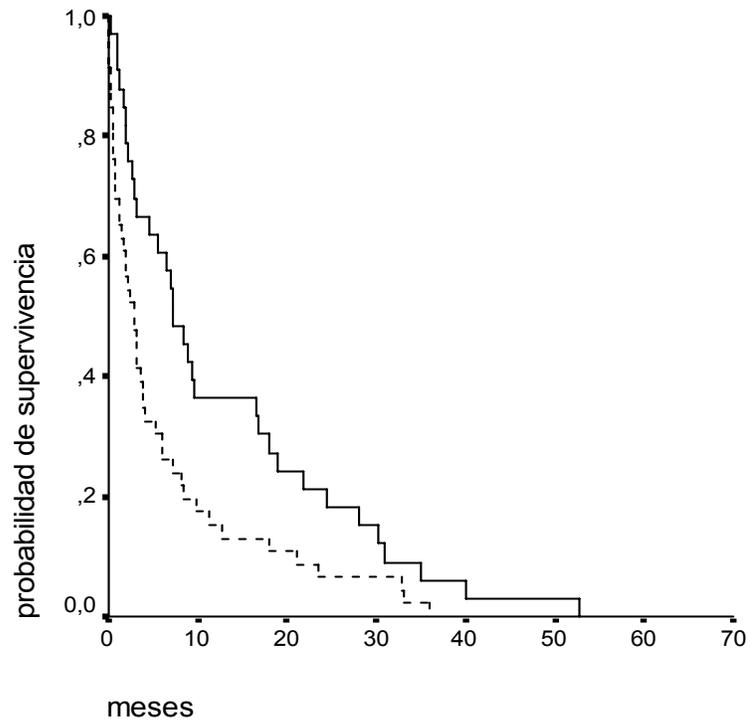
Variable	Mediana de supervivencia (meses)	p univariante	RR <sup>1</sup> (95% CI)	p multivariante
Tratamiento previo VHC				
Sí	21			
No	11	0.2		
ALT				
<70	8	0.04		0.9
≥70	21			
Estadio Child-Turcotte-Pugh				
A	>90			
B	26			
C	3	<0.0001	1.22 (1.08-1.37) <sup>2</sup>	0.001
Tipo de primera descompensación				
Encefalopatía	3	<0.0001	2.45 (1.41-4.27)	0.001
Otras	33			
Número de eventos en la descompensación				
1	33			
>1	4	<0.0001		0.5
Clasificación MELD <sup>3</sup>				
<20	19			
≥20	5	0.0002		0.3
Estadio C de los CDC <sup>4</sup>				
Sí	7	0.02		0.2
No	23			
Nadir células CD4+				
<50 cels/mL	9	0.03		0.8
≥50 cels/mL	17			
Número de células CD4+ en la descompensación				
<100 cells/mL	3	0.0004	2.48 (1.52-4.06)	<0.0001
≥100 cells/mL	18			
TARGA en la descompensación				
Sí	24			
No	5	0.0007		0.1
Log. carga viral VIH en la descompensación				
<4.69 copias/mL	8	0.08		0.5
≥4.69 copias/mL	18			
TARGA durante el seguimiento				
Sí	26	<0.0001	0.57 (0.34-0.95)	0.03
No	4			
Meses de viremia indetectable durante el seguimiento				
<1	8	0.0004		0.4
≥1	36			

**Tabla 7.** Predictores de mortalidad después de la primera descompensación hepática. <sup>1</sup>RR: Riesgo relativo, <sup>2</sup>Por unidad de incremento, <sup>3</sup>MELD: modelo de enfermedad en estadio terminal, <sup>4</sup>CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades.

El impacto de los fármacos antirretrovíricos sobre la supervivencia fue analizado en el subgrupo de 101 pacientes que recibieron TARGA durante el seguimiento. Los sujetos que siguieron regímenes con inhibidores de la proteasa presentaron una supervivencia similar a los que habían recibido regímenes que incluían efavirenz (30 frente a 33 meses,  $p=0.9$ ). Debido a que la nevirapina se prescribió a tan sólo seis pacientes, su efecto en la supervivencia no pudo ser estudiado. Por tanto, ninguno de los regímenes antirretrovíricos utilizados se asoció a una supervivencia más prolongada.



	meses							
No. en riesgo	0	10	20	30	40	50	60	70
Grupo TARGA	101	57	39	24	15	10	8	4
Grupo No-TARGA	52	12	7	4	3	2	1	1



No. en riesgo								
Grupo TARGA	46	17	11	8	1	1	0	0
Grupo No TARGA	33	3	2	0	0	0	0	0

**Figura 8.** Relación de la TARGA en la población coinfectada por el VIH con A) la mortalidad global, B) la mortalidad por enfermedad hepática.

## 4.4. HCC

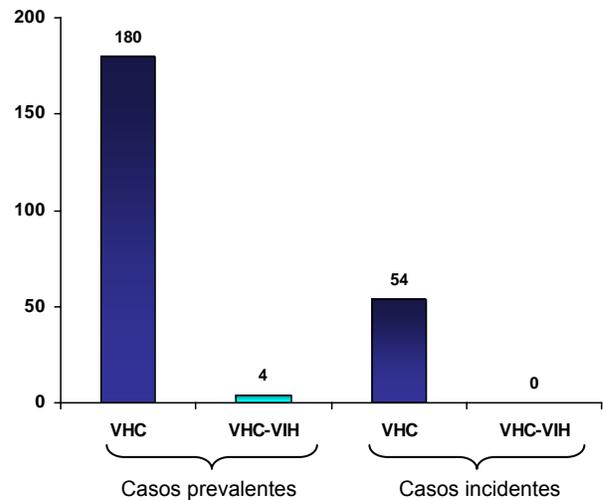
### 4.4.1. Incidencia de HCC

El HCC fue encontrado en 238 (19.5%) participantes. Cuatro de ellos estaban coinfectados por el VIH, mientras que el resto estaban infectados sólo por el VHC, resultando una frecuencia total del 2% y 23% ( $p < 0.001$ ), respectivamente. Ciento ochenta (17%) sujetos sin infección por el VIH y cuatro (2%) pacientes coinfectados presentaron el HCC como causa de

primera descompensación (casos prevalentes) ( $p < 0.001$ , figura 9).

Cincuenta y siete (31.5%) casos prevalentes de HCC entre los pacientes no infectados por el VIH y uno (25%) entre los coinfectados tuvieron otra descompensación simultánea. Cincuenta y cuatro (11%) pacientes mono infectados por el VHC sin HCC basal desarrollaron dicha

enfermedad durante el seguimiento (casos incidentes) (figura 9). No hubo casos incidentes entre la población infectada por el VIH. Así pues, la densidad de incidencia de HCC en los pacientes coinfectados y mono infectados fue de 0 (0-1.70) y 3.31 (2.70-4.64) casos por 100 personas-años ( $p < 0.001$ ), respectivamente.



**Figura 9.** Casos incidentes y prevalentes de carcinoma hepatocelular en pacientes infectados por el VHC con y sin infección por el VIH.

#### 4.4.2. Factores asociados con el HCC

Los niveles medianos (Q1-Q3) en plasma de alfa-fetoproteína fueron de 44 (10-422) ng/mL en la población no infectada por el VIH y de 726 (75-4048) (p=0.39) entre los coinfectados que habían presentado HCC. Los niveles en plasma de alfa-fetoproteína fueron superiores a 400 ng/mL en 64 (25.1%) y dos (50%) (p=0.12) pacientes sin y con infección por el VIH que desarrollaron HCC, respectivamente. En el análisis univariante, el desarrollo de HCC, tanto los casos prevalentes como los incidentes, se asoció con el sexo varón, la edad avanzada, menos ingesta de alcohol, un nivel de ALT más alto, la infección por el VIH y el haber tenido un seguimiento en una Unidad de Hepatología (tabla 8). Sin embargo, en el estudio multivariante, sólo el estar infectado por el VIH y el nivel de ALT permanecieron como variables independientes asociadas a la aparición de HCC (tabla 8).

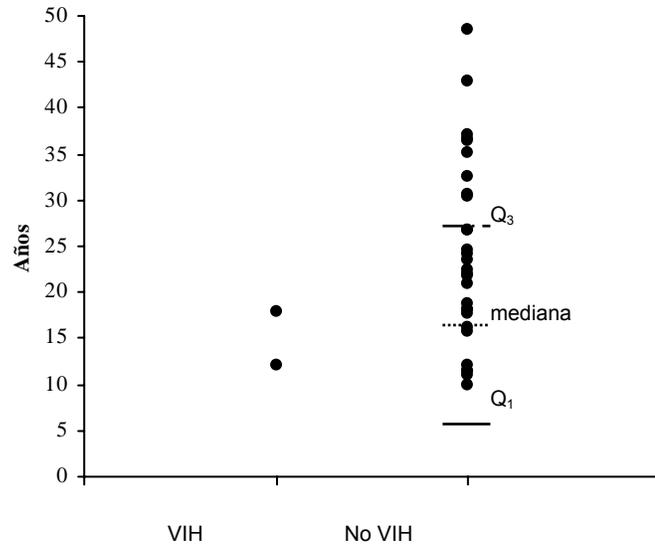
Parámetros	HCC, n (%)	p univariante	OR (95% CI)	p multivariante
Sexo				
Varón	162 (22)	0.027		0.226
Mujer	76 (17)			
Edad mediana				
≤63 años	80 (14)	<0.001		0.208
>63 años	158 (25)			
Ingesta de alcohol				
≤50 g/día	186 (21)	0.019		0.1
>50 g/día	52 (15)			
HBsAg				
Positivo	10 (12)	0.073		0.988
Negativo	228 (20)			
Anti-VHD				
Positivo	1 (5)	0.109		0.478
Negativo	237 (20)			
Categoría Child-Turcotte-Pugh (%)				
A/B	217 (53)	<0.001		0.118
C	21 (8)			
Infección por VIH				
Sí	4 (2)	<0.001	16.7 (3.9-71.1)	<0.001
No	234 (23)			
Tratamiento previo Interferón				
Sí	17 (25)	0.198		0.913
No	221 (19)			
Unidad de cuidados				
Hepatología	212 (24)	<0.001		0.274
Otros	26 (9)			
Mediana nivel ALT (U/mL)				
≤60	88 (14)	<0.001	2.5 (1.1-5)	0.018
>60	150 (25)			

**Tabla 8.** Asociación entre hepatocarcinoma celular y otros factores.

#### 4.4.3. Tiempo desde la infección por el VHC al desarrollo de HCC

La duración estimada desde la fecha de infección por el VHC pudo ser calculada en 33 pacientes que desarrollaron HCC, dos de ellos coinfectados por el VIH y 31 sujetos monoinfectados (figura 10). La mediana de tiempo estimada desde la fecha de infección por el VHC hasta el diagnóstico de HCC fue de 22.4 (16.8-31.6) años

en los sujetos mono infectados. En los sujetos infectados por el VIH, el diagnóstico de HCC se hizo 12 y 18 años después de la fecha estimada de infección por el VHC (figura 10).



**Figura 10.** Tiempo estimado desde la infección por el VHC hasta el diagnóstico de HCC en 33 pacientes, según el estado de infección por el VIH.

## 5. DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que la coinfección por el VIH acorta significativamente la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática por el VHC tras la primera descompensación. De hecho, cerca de la mitad de estos enfermos mueren durante el año que sigue a la primera descompensación hepática. Este efecto es independiente de otros marcadores de supervivencia, como el índice MELD, el estadio CTP, la edad, la coinfección por el VHD, el tipo de primera descompensación hepática o el número de complicaciones simultáneas.

Los predictores de supervivencia en la población de infectados por VIH fueron los marcadores de enfermedad hepática avanzada, como el estadio CTP o la presencia de EH. Además, el grado de inmunosupresión, medido por el número de células CD4+ en el momento de entrada en la cohorte, fue otro fuerte predictor de mortalidad relacionada con hepatopatía.

Finalmente, también hemos observado una menor incidencia de HCC en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC con cirrosis descompensada al compararla con la de los pacientes únicamente infectados por el VHC.

Probablemente, esto es debido a que la supervivencia de los pacientes coinfectados está acortada y, por tanto, no daría tiempo a que se desarrolle una complicación tardía de la cirrosis como es el HCC (47).

Nuestro análisis se realizó de forma retrospectiva. Lo ideal sería que el impacto de la coinfección por el VIH en la supervivencia de pacientes con cirrosis hepática por el VHC se analizase mediante un estudio prospectivo. Un diseño así podría obviar los sesgos potenciales debido a la falta de uniformidad en el manejo de los pacientes. Sin embargo, con la excepción del trasplante hepático, la mayoría de las intervenciones en la cirrosis hepática descompensada secundaria a hepatitis crónica C producen reducciones de la morbilidad, mientras que sólo algunas de ellas tienen un impacto limitado sobre la mortalidad. En concordancia con lo anterior, nuestro análisis no mostró diferencias con respecto a la supervivencia cuando comparamos los distintos hospitales o unidades donde fueron atendidos los pacientes. Además, este estudio ha permitido dar respuesta a la cuestión que lo suscitó de forma más rápida de lo que lo hubiera hecho un estudio prospectivo, mediante el cual se hubieran necesitado años para responder a dicha pregunta. Dado que la supervivencia de este tipo de pacientes es corta, se requería contestar de forma rápida. Por consiguiente, la información proporcionada por estos resultados es relevante y útil, como mínimo hasta que se lleve a cabo un estudio prospectivo. El gran tamaño muestral de este trabajo es otro pilar importante, debido a la reducción de sesgos potenciales que lleva aparejado.

Del mismo modo, el hecho de tener un diseño retrospectivo, no permitió fijar pautas de TARGA en los pacientes. Por esta razón, no podemos excluir potenciales

problemas de homogeneidad en el manejo de los pacientes, así como que la TARGA pudiera ser prescrita a aquellos pacientes con una mejor situación clínica, aquellos con mejor situación inmunológica o a aquellos con un mayor cumplimiento de la medicación. Debido a esto, los resultados de este estudio relacionados al efecto de la TARGA sobre la mortalidad relacionada a enfermedad hepática descompensada en pacientes coinfectados deben ser interpretados de forma cautelosa. Sólo un estudio prospectivo randomizado de pacientes con TARGA y grupo control obviaría estos problemas. Este tipo de estudio sería éticamente aceptable sólo en pacientes asintomáticos infectados por el VIH y elevado número de células CD4, lo cual requeriría de muchos años para poder realizarlo. Sin embargo, los beneficios de la introducción de la TARGA en pacientes coinfectados previamente publicados (8, 48) sugieren que los datos aquí recogidos sean también reales.

Un último problema que pudiera tener nuestro estudio por su diseño retrospectivo es que los casos incluidos como incidentes de HCC realmente fuesen casos prevalentes, por cuanto que el diagnóstico hubiese pasado desapercibido por el clínico en el momento de la primera descompensación hepática. Sin embargo, si este problema hubiese ocurrido, esto tendría un impacto muy pequeño ya que el análisis se realizó considerando los casos incidentes y prevalentes de forma independiente y de forma conjunta, obteniendo los mismos resultados en ambos casos.

Los mecanismos por los que el VIH acelera la progresión del daño hepático secundario a hepatitis crónica C no están del todo claros (49). En este sentido, el

efecto del VIH sobre la respuesta inmune frente al VHC puede tener un papel muy importante (50). Además, la coinfección VHC/VIH puede conducir a un incremento de la muerte de hepatocitos por apoptosis (51), lo que podría empeorar la fibrosis hepática (52). Finalmente, algunos antirretrovirales hepatotóxicos comúnmente utilizados en pacientes coinfectados pueden modificar la progresión de la fibrosis hepática (53). Probablemente como consecuencia de estos hechos, los enfermos coinfectados muestran desde el momento de la primera descompensación signos de enfermedad hepática más grave, tales como un estadio CTP más avanzado o un índice MELD mayor. A pesar de esto, el hecho de que el estar coinfectado por el VIH constituya un predictor de mortalidad independiente de los mencionados anteriormente, sugiere que el impacto negativo que la coinfección ejerce sobre la enfermedad hepática por VHC antes de la descompensación (30, 31) se mantiene también durante el estadio final de la enfermedad.

En los pacientes coinfectados por el VIH, la EH fue otro predictor de mortalidad independiente. La EH tiene un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes cirróticos (54, 55), incluyendo aquellos con cirrosis secundaria a la infección por el VHC (56). Sin embargo, se desconocen cuáles son las razones de que exista una mayor frecuencia de EH como tipo de primera descompensación o como causa de muerte entre los pacientes coinfectados por el VIH. La mayoría de los pacientes doblemente infectados son consumidores de drogas y por tanto, están sometidos al efecto de sustancias depresoras del SNC más frecuentemente que los pacientes no coinfectados, lo cual puede precipitar la aparición de la EH. Una frecuencia más alta de infecciones bacterianas secundarias a la inmunodepresión asociada a la infección por el VIH podría explicar estas diferencias. Sin embargo,

será necesario realizar nuevos estudios encaminados a clarificar mejor estos aspectos y, de confirmarse estos hallazgos, a intentar determinar los mecanismos responsables de los mismos.

El efecto favorable de la TARGA fue independiente en nuestro estudio de un marcador de buen control de la infección por el VIH como es la carga viral en plasma del VIH. Esto sugiere que la TARGA en sí misma es capaz de retrasar la evolución de la hepatopatía en estos individuos. Esto pudiera estar en relación con la reconstitución inmune asociada con la TARGA. De hecho, existe una correlación entre tener un bajo número de células CD4+ y una más rápida progresión de la fibrosis (21, 22, 57). Un recuento de células CD4 más bajo de 100/ $\mu$ L en la fecha de la primera descompensación hepática se asoció en nuestro estudio con un incremento en la mortalidad por hepatopatía. La TARGA induce una recuperación del sistema inmune aun en ausencia de una respuesta virológica completa (58). Consecuentemente, la recuperación inmune asociada a la TARGA podría influir positivamente en la evolución de la hepatopatía mediante la recuperación de células CD4+, independientemente de que se consiga un completo control de la viremia plasmática.

En este estudio, el HCC se incluyó como un tipo de descompensación hepática. En otros trabajos en los que se estudió la supervivencia de pacientes con cirrosis hepática descompensada, el HCC no se incluyó como un tipo de descompensación (56, 59). Este hecho puede haber dado lugar a una supervivencia menor de los pacientes incluidos en este estudio. Sin embargo, la cifra obtenida en los pacientes no infectados por el VIH fue del 44 % a los cinco años, muy parecida al 51%

descrito por Planas et al. (56) y al 50% encontrado en la cohorte EUROHEP (59). Además, la presencia de HCC en este estudio no fue un predictor de supervivencia, aunque en el caso de que la hubiera afectado negativamente, las diferencias reales entre pacientes mono infectados y coinfectados podrían haber sido incluso mayores tras ajustar por HCC, debido a que este proceso fue mucho más frecuente en el primer grupo.

Los factores de riesgo independientemente relacionados con la mortalidad -aparte de la infección por el VIH- observados en este estudio no resultan sorprendentes. Así, el índice MELD, el estadio CTP o el número de complicaciones de la cirrosis hepática son marcadores de gravedad de la enfermedad. Estos parámetros, al igual que la edad, se han descrito como variables pronósticas en la cirrosis hepática descompensada en pacientes mono infectados por el VHC (56, 59, 60). La coinfección por el VHD se asocia con un peor pronóstico en pacientes con cirrosis hepática por el VHB descompensada (61). La coinfección por el VHB se ha asociado en otros estudios a un alto riesgo de enfermedad hepática terminal en pacientes con hepatitis crónica C (30, 31). Debido a esto, es verosímil que se produzca un daño hepático aditivo por estos tres virus, que podría explicar el efecto de la infección por el VHD sobre la supervivencia que hemos encontrado en este estudio.

La falta de asociación entre la ingesta diaria de alcohol y la mortalidad es relativamente sorprendente, dado que el alcohol parece aumentar el daño hepático causado por el VHC (62). No obstante, hallazgos muy parecidos a los observados en este estudio han sido publicados ya por otros autores (56). Además, otros

muchos estudios no han encontrado asociación alguna entre el consumo de alcohol y la fibrosis hepática (22, 24, 63, 64). En el presente trabajo, como en muchos otros, el cálculo de la ingesta alcohólica se basó en la entrevista clínica. Este procedimiento de estimación es poco fiable (65) y por ello es muy probable que se haya producido una subestimación de la ingesta alcohólica diaria, lo que podría explicar este hallazgo.

Al contrario de lo que sucede con la EH, la frecuencia de HCC fue menor en los pacientes coinfectados. Este hallazgo contrasta con los resultados de un estudio caso-control donde se concluyó que el tiempo de aparición de dicha neoplasia se reducía en los pacientes coinfectados por el VIH (34). De hecho, el HCC como causa de mortalidad relacionada con la hepatopatía parece haber aumentado en los últimos años en los pacientes coinfectados (66, 67). En nuestro estudio, los dos pacientes coinfectados que desarrollaron HCC lo hicieron después de 12 y 18 años de la fecha estimada de infección por el VHC. Este periodo fue más corto que la mediana de tiempo en desarrollar HCC entre los pacientes mono infectados, de acuerdo con otros artículos publicados (34, 67). Sin embargo, la coinfección puede acortar tanto la supervivencia de los pacientes con enfermedad hepática por el VHC que no de tiempo para que se desarrolle el HCC, una complicación que aparece normalmente de forma tardía en la historia natural de la hepatopatía por el VHC. Por otro lado, sólo el 15% de los pacientes que estaban infectados por el VIH tenían un buen control de la carga viral VIH. Más aún, sólo al 43% de los sujetos se le había prescrito TARGA durante el seguimiento, ya fuese porque el paciente lo rechazó o por el deterioro del estado del paciente. Por tanto, los efectos de TARGA probablemente son poco significativos en esta población. El incremento en la

supervivencia de los pacientes coinfectados bajo TARGA probablemente llevará al desarrollo de más casos de HCC en el futuro. Mientras tanto, será necesario determinar la relación coste/efectividad de programas enfocados a la detección precoz de HCC en pacientes cirróticos coinfectados, con y sin descompensación hepática previa, que son dos escenarios distintos. Aunque el acortamiento en la supervivencia parece ser la causa de las diferencias encontradas en la incidencia de HCC entre ambas poblaciones, no podemos olvidar otras consideraciones. De hecho, la apoptosis hepatocitaria está aumentada en pacientes coinfectados por el VIH/VHC (19, 51) y esta hiperactivación de la apoptosis dependiente del TNF alfa podría tener efectos antitumorales.

Otra variable que se asoció de forma independiente al desarrollo de HCC fue el nivel de ALT al inicio del seguimiento. Los niveles elevados de ALT se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar HCC (68) y con hepatocarcinogenesis multicéntrica (69) en pacientes con cirrosis por VHC, pero estos hallazgos no se confirmaron en otros estudios (70). La ALT es un marcador de necrosis hepatocitaria. Así pues, la asociación entre los niveles de ALT y la aparición de HCC probablemente refleje que la persistencia de los procesos necroinflamatorios, con la subsecuente proliferación de hepatocitos, favorecen la hepatocarcinogénesis (69).

Los protocolos utilizados actualmente para incluir a pacientes infectados por el VIH con enfermedad hepática terminal en programas de trasplante hepático consideran que los criterios hepatológicos aplicados para establecer dicha indicación deben ser los mismos que los utilizados para la población general (38, 71). Sin embargo, estos criterios están basados en estudios de supervivencia realizados en enfermos

seronegativos para el VIH. De acuerdo con los datos mostrados en este estudio, en pacientes coinfectados estas recomendaciones pueden ser inapropiadas, dado el efecto de la infección por el VIH sobre la supervivencia de la enfermedad hepática. En series españolas de pacientes infectados por el VIH sometidos a trasplante hepático, el tiempo medio en lista de espera ha sido de 3 meses (rango: 1-12) y va aumentando progresivamente, dada la demanda creciente de órganos (72). Si se observan los resultados expuestos anteriormente, muchos pacientes coinfectados por el VIH con enfermedad hepática terminal por el VHC podrían no sobrevivir el tiempo suficiente para tener acceso a una donación. Esto puede ser particularmente importante si están presentes varios factores de mal pronóstico, como un estadio CTP B o C, un índice MELD elevado, un episodio de EH, varias complicaciones simultáneas como forma de presentación de cirrosis hepática descompensada o una infección concomitante por el VHD. Dentro de la población coinfectada por el VIH, el bajo número de células CD4, el estadio de CTP y la presencia de EH son los factores que debieran ser tenidos en cuenta a la hora de decidir la prioridad del trasplante.

Por tanto, la inmunosupresión parece jugar un papel importante en el desarrollo de la hepatopatía. En contraste, la TARGA reduce la mortalidad asociada a hepatopatía en esta población. Aunque no se pueden realizar recomendaciones específicas basándose únicamente en estos resultados, podría ser adecuado iniciar la TARGA de forma más temprana en pacientes coinfectados que en los únicamente infectados por el VIH. De hecho, el prevenir una inmunosupresión avanzada en estos pacientes podría tener un impacto importante en la progresión de la enfermedad hepática.

## **6. CONCLUSIONES**

1. La coinfección por el VIH acorta la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática por el VHC tras la primera descompensación.
2. El efecto de la infección VIH sobre la reducción de la supervivencia en pacientes con cirrosis hepática es independiente de otros marcadores pronósticos, como el índice MELD, el estadio CTP, la edad, la coinfección por el VHD, el tipo de primera descompensación hepática o el número de complicaciones simultáneas.
3. Los predictores de supervivencia en la población de pacientes coinfectados por VIH son los marcadores de enfermedad hepática avanzada, como el estadio CTP o la presencia de EH, y el grado de inmunosupresión medido por el número de células CD4 en el momento de entrada en la cohorte.
4. El uso de TARGA se asocia a una menor mortalidad hepática en pacientes coinfectados.

5. La reducción en la supervivencia de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC con cirrosis descompensada, comparada con la de los pacientes únicamente infectados por el VHC, determina una menor incidencia de HCC en los pacientes coinfectados, al no dar tiempo a que se desarrolle una complicación tardía de la cirrosis como es el HCC.

## **7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317: 185-91.
2. Delta: A randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996; 348: 283-91.
3. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
4. Sherman KE, Freeman S, Harrison S, Andron L. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1991; 163: 414-5.
5. 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.
6. Macías J, Pineda JA, Leal M, Abad MA, García-Pesquera F, Delgado J, et al. Influence of hepatitis C virus infection on the mortality of antiretroviral-treated patients with HIV disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 167-70.
  7. Macías J, Melguizo I, Fernández-Rivera J, Garcia-Garcia A, Mira JA, Ramos AJ, et al. Mortality due to liver failure and impact on survival of hepatitis C virus infection in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 775-81.
  8. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS* 2004; 18: 2038-45.
  9. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005; 42: 799-805.
  10. García-García JA, Mira JA, Fernández-Rivera J, Ramos AJ, Vargas J, Macías J, et al. Influence of hepatitis C virus coinfection on failure of human immunodeficiency virus infected patients receiving highly active antiretroviral therapy to achieve normal serum  $\beta$ 2microglobulin levels. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 194-6.
  11. Macías J, Pineda JA, Lozano F, Corzo JE, Ramos A, León E, et al. Impaired CD4+ cell counts recovery following highly active antiretroviral therapy (HAART) among drug-naive HIV/HCV-coinfected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 675-80.

12. De Luca A, Bugarini R, Lepri AC, Puoti M, Girardi E, Antinori A, et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2125-32.
13. Al-Harhi L, Voris J, Du W, Wright D, Nowicki M, Frederick T, et al. Evaluating the Impact of Hepatitis C Virus (HCV) on Highly Active Antiretroviral Therapy-Mediated Immune Responses in HCV/HIV-Coinfected Women: Role of HCV on Expression of Primed/Memory T Cells. *J Infect Dis* 2006; 193: 1202-10.
14. Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JM, et al. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. *AIDS* 2004; 18: 1169-77.
15. 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.
16. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut* 2003; 52: 1035-40.
17. Martínez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, Roldán R, Martín-Herrera L, Pérez-Guzmán E, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clinical Infect Dis* 2003; 36: 491-498.
18. Martín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency

- virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 128-133.
19. Macías J, Japón MA, Sáez C, Palacios RB, Mira JA, García-García JA, et al. Increased hepatocyte Fas expression and apoptosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection. *J Infect Dis* 2005; 192: 1566-76.
  20. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology* 2001; 34: 1193-9.
  21. Benhamou Y, Bochet M, di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutelier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999; 30: 1054-8.
  22. Macías J, Castellano V, Merchante N, Palacios RB, Mira JA, Sáez C, et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: Harmful impact of nevirapine. *AIDS* 2004; 18: 767-74.
  23. Martínez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, Roldán R, Martín-Herrera L, Pérez-Guzmán E, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 491-8.
  24. 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.
  25. Bruno R, Sacchi P, Puoti M, Soriano V, Filice G. HCV chronic hepatitis in patients with HIV: clinical management issues. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:

- 1598-606.
26. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehman WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The multicenter hemophilia cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 602-10.
  27. Verucchi G, Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection: epidemiology, natural history, therapeutic options and clinical management. *Infection* 2004; 32: 33-46.
  28. Sterling RK, Sulkowski MS. Hepatitis C virus in the setting of HIV or hepatitis B virus coinfection. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 61-8.
  29. Ragni MV, Belle SH. Impact of human immunodeficiency virus infection on progression to end-stage liver disease in individuals with hemophilia and hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2001; 183: 1112-5.
  30. Goedert JJ, Eyster ME, Lederman MM, Mandalaki T, De Moerloose P, White GC 2nd, et al. End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusion-associated infections. *Blood* 2002; 100: 1584-9.
  31. Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belanger G, Tsoukas CM. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 1999; 179: 1254-8.
  32. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJD, Rizza CR, Dusheiko GM, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997; 350: 1425-31.

33. Llovet JM. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology Rev* 2004; 1: 89-98.
34. García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodríguez-Rosado R, Carbó J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3441-2.
35. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004; 18: 2285-93.
36. Smukler AJ, Ratner L. Hepatitis viruses and hepatocellular in HIV-infected patients. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 657-79.
37. Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, Richardson P, Hwang L, El-Serag HB. The effect of HIV coinfection on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in U.S. veterans with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 56-63.
38. García-Samaniego J, Soriano V, Miró JM, del Romero J, Bruguera M, Castilla J, et al. Management of chronic viral hepatitis in HIV-infected patients: Spanish consensus conferences. *HIV Clin Trials* 2002; 3: 99-114.
39. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Mauss F, Cacoub P, Cargnel A, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV coinfection. *AIDS* 2004; 18: 1-12.
40. Ragni MV, Belle SH, Im K, Neff G, Roland M, Stock P, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1412-20.
41. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846-52.

42. Ginés P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819-27.
43. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
44. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.
45. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension*. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964: 50-64.
46. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus in bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 648-52.
47. Castells L, Vargas V, González A, Esteban J, Esteban R, Guardia J. Long interval between HCV infection and development of hepatocellular carcinoma. *Liver* 1995; 15:159-63.
48. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters 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.
49. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected person. *Ann Intern Med* 2003; 138:197-207.
50. Koziel MJ. Influence of HIV co-infection on hepatitis C immunopathogenesis. *J Hepatol* 2006; 44: S14-8.
51. Munshi N, Balasubramanian A, Koziel M, Ganju RK, Groopman JE. Hepatitis C and human immunodeficiency virus envelope proteins cooperatively induce

- hepatocytic apoptosis via an innocent bystander mechanism. *J Infect Dis* 2003; 188: 1192-204.
52. Yoon JH, Gores GJ. Death receptor-mediated apoptosis and the liver. *J Hepatol* 2003; 37: 400-10.
53. Pineda JA, Macías J. Progression of liver fibrosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus undergoing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 417-9.
54. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 890-5.
55. Romero-Gómez M, Grande L, Camacho I. Prognostic value of altered oral glutamine challenge in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2004; 39: 939-43.
56. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004; 40: 823-30.
57. 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: 283-7.
58. Connick E, Lederman MM, Kotzin BL, Spritzler J, Kuritzkes DR, St Clair M, et al. Immune reconstitution in the first year of potent antiretroviral therapy and its relationship to virological response. *J Infect Dis* 2000; 181: 358-63.

59. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-72.
60. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangon R, Musat A, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; 40: 897-903.
61. Fontana RJ. Management of patients with decompensated HBV cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 89-100.
62. Degos F. Hepatitis C and alcohol. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl 1): 113-8.
63. Rai R, Wilson LE, Astemborski J, Anania F, Torbenson M, Spoler C, et al. Severity and correlates of liver disease in hepatitis C virus-infected injection drug users. *Hepatology* 2002; 35: 1247-55.
64. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124 :97-104.
65. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Kapur BM, Israel Y. Reliability of assessment of alcohol intake based on personal interviews in a liver clinic. *Lancet* 1979; 2: 1354.
66. Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, Perronne C, Salmon-Ceron D, Geffray L, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003; 17: 1803-9.
67. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004; 18: 2285-93.
68. Sato A, Kato Y, Nakata K, Nakao K, Daikoku M, Ishii N, et al. Relationship between sustained elevation of serum alanine aminotransferase and

69. progression from cirrhosis to hepatocellular carcinoma: comparison in patients with hepatitis B virus- and hepatitis C virus-associated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 944-8.
70. Terao K, Rino Y, Ohkawa S, Tamai S, Miyakawa K, Takakura H, et al. Close association between high serum alanine aminotransferase levels and multicentric hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Cancer* 2002; 94: 1787-95.
71. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005; 142: 105-14.
72. Soriano V, Miró JM, García-Samaniego J, Torre-Cisneros J, Nuñez M, del Romero J, et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. *J Viral Hepat* 2004; 11: 2-17.
73. Miró JM, Torre-Cisnero J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23: 353-62.

**ANEXO**

**RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS**

TABLA 1.....	36
TABLA 2.....	44
TABLA 3.....	45
TABLA 4.....	47
TABLA 5.....	52
TABLA 6.....	53
TABLA 7.....	57
TABLA 8.....	62
FIGURA 1.....	21
FIGURA 2.....	22
FIGURA 3.....	24
FIGURA 4.....	25
FIGURA 5.....	46
FIGURA 6.....	49

FIGURA 7.....	55
FIGURA 8.....	58
FIGURA 9.....	60
FIGURA 10.....	63

