

# **UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**

FACULTAD DE MEDICINA



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

**Tesis Doctoral:**

***VALOR PREDICTIVO DE LA ELASTOMETRÍA  
HEPÁTICA TRANSITORIA EN EL SEGUIMIENTO  
DE PACIENTES COINFECTADOS VIH/VHC***

**Programa de doctorado:  
Biomedicina**

**María del Carmen Almodóvar Pulido**

**Córdoba 2013**

TITULO: *Valor predictivo de la elastometría hepática transitoria en el seguimiento de pacientes coinfectados VIH/VHC*

AUTOR: *María del Carmen Almodóvar Pulido*

---

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2014  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

[www.uco.es/publicaciones](http://www.uco.es/publicaciones)  
[publicaciones@uco.es](mailto:publicaciones@uco.es)

---

***Valor predictivo de la elastometría hepática  
transitoria en el seguimiento de pacientes  
coinfectados VIH/VHC***

**María del Carmen Almodóvar Pulido**

Licenciada en Medicina y Cirugía

**Directores:**

**Dr. Antonio Rivero Román**

**Dra. Ángela María Camacho Espejo**

**Universidad de Córdoba  
2013**



**TÍTULO DE LA TESIS: VALOR PREDICTIVO DE LA ELASTOMETRÍA HEPÁTICA TRANSITORIA EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES COINFECTADOS VIH/VHC**

**DOCTORANDO/A: MARÍA DEL CARMEN ALMODÓVAR PULIDO**

**INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS**

**D. Antonio Rivero Román, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga, Profesor Titular de Medicina, Jefe de Sección de la Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.**

**Dra. Angela Camacho Espejo, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Córdoba.**

El presente proyecto de Tesis Doctoral versa sobre el uso de la Elastometría Hepática Transitoria en el manejo clínico de los pacientes co-infectados por el VIH y el VHC. El trabajo se ha realizado en su totalidad en el Hospital Reina Sofía de Córdoba, derivándose del mismo 1 publicación en revista internacional situada en el Primer Cuartil de las Revistas de Enfermedades Infecciosas. El doctorando obtuvo el premio a la mejor comunicación en el XI Congreso Nacional Sobre el SIDA (SEISIDA) celebrado en Córdoba el 8- 10 Octubre del 2008 por dicha publicación. Además, el presente proyecto ha constituido la base para el desarrollo de un proyecto de investigación financiado en convocatoria pública concedido al grupo de investigación del Doctorando. Por todo ello, consideramos que el presente proyecto de Tesis Doctoral reúne los méritos suficientes para optar al grado de Doctor por la Universidad de Córdoba.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 26 de Septiembre de 2103

Firma del/de los director/es

Fdo.: Antonio Rivero Román

Fdo.: Ángela María Camacho Espejo



## ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN:	- 7 -
1. Infección por el VIH:	- 7 -
2. Coinfección VIH/ VHC:	- 8 -
3. Fibrosis Hepática:	- 9 -
3.1. Clasificación de la fibrosis hepática:	- 10 -
4. Métodos de evaluación de la fibrosis hepática:	- 16 -
4.1. Biopsia hepática:	- 16 -
4.2. Marcadores serológicos:	- 18 -
4.3 Elastometría Hepática Transitoria:	- 20 -
4.3.1 Elastometría hepática transitoria en pacientes co-infectados por VIH-VHC:	- 22 -
4.3.2. Elastometría Hepática transitoria: Puntos de corte	- 22 -
4.3.3. Elastometría hepática transitoria y marcadores serológicos:	- 24 -
5. Cirrosis hepática por VHC en el paciente coinfectado por VIH:	- 24 -
5.1 Manejo de las complicaciones de la cirrosis hepática en el paciente coinfectado:	- 25 -
5.1.1. Ascitis:	- 25 -
5.1.2. Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE):	- 26 -
5.1.3. Síndrome Hepatorrenal (SHR)	- 27 -
5.1.4. Encefalopatía hepática:	- 28 -
5.1.5. Carcinoma hepatocelular:	- 29 -
5.1.6. Trasplante hepático:	- 30 -
5.1.7. Hemorragia digestiva alta por hipertensión portal:	- 30 -
II. HIPÓTESIS:	- 37 -
1- Implicaciones:	- 38 -
III. OBJETIVOS:	- 41 -
IV. MATERIAL Y MÉTODOS:	- 45 -
1. Diseño y población:	- 45 -
2. Criterios de inclusión generales:	- 45 -
2.1 Criterios de Inclusión específicos de cada objetivo:	- 45 -
3. Variables e instrumentos de medida:	- 46 -
3.1. Rigidez hepática:	- 46 -
3.2. Histología hepática:	- 47 -
3.3. Varices esofágicas:	- 47 -
3.4. Índices pronósticos en el paciente cirrótico: Child-Turcotte-Pugh y MELD:	- 48 -
3.5. Marcadores serológicos de fibrosis hepática:	- 50 -
3.6. Otras variables:	- 51 -
4. Análisis estadístico:	- 51 -
V. RESULTADOS:	- 55 -
1. Descripción general de la población:	- 55 -
2. Resultados del Estudio 1. Evaluación del valor de la rigidez hepática medida por elastometría hepática transitoria para predecir el grado de fibrosis hepática en pacientes coinfectados por el VIH/ VHC. ....	- 55 -
3. Resultados del Estudio 2. Evaluación del valor de la rigidez hepática para predecir la ausencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado en pacientes coinfectados por el VIH/ VHC en estadio de cirrosis.	- 64 -
VI. DISCUSIÓN:	- 75 -
1. Evaluación del grado de fibrosis hepática mediante EHT:	- 75 -
2. Utilidad de la EHT en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con cirrosis hepática:	- 80 -
VII. CONCLUSIONES:	- 87 -
VIII. GLOSARIO DE TÉRMINOS:	- 91 -
IX. BIBLIOGRAFÍA:	- 95 -

## **I. INTRODUCCIÓN**

## **I. INTRODUCCIÓN:**

### **1. Infección por el VIH:**

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es el agente causal del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Pertenece a la familia de los retrovirus, siendo aislado por primera vez en el Instituto Pasteur de París en 1983. Se han identificado hasta el momento dos tipos de virus, VIH-1 y VIH-2 con características patógenas similares, aunque el VIH-1 es el causante de la mayoría de los casos de la pandemia actual mundial que en 2012 afectaba a 35 millones de personas en el mundo [1]. Las vías de transmisión del VIH demostradas son cuatro: vía sexual, vía sanguínea, tejidos y la vía vertical. Una vez producida la infección aguda, la aparición del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida es variable en el tiempo. En ausencia de tratamiento antirretroviral, el VIH se replica de forma continua y muy rápida desde el momento de la inoculación [2]. El desarrollo del deterioro global del paciente con la aparición de enfermedades oportunistas suele producirse a partir de los 10 años, sin embargo, existen formas rápidamente progresivas en las que la aparición de SIDA se produce antes de los 5 años [2], siendo a partir de este momento la supervivencia a los 3 años alrededor del 15-30%. La introducción del tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA) consigue una inhibición mantenida de la replicación viral, lo que hace posible la reconstitución del sistema inmune incluso en fases avanzadas de la enfermedad. Este hecho ha modificado de manera decisiva la historia natural de la infección [3, 4], produciéndose así un descenso en la aparición de enfermedades oportunistas, de la incidencia de SIDA y de la mortalidad asociada en estos pacientes [5, 6]. Asimismo, este aumento de supervivencia ha propiciado la aparición en los pacientes infectados por VIH de otras comorbilidades como es la hepatitis crónica producida por la infección del virus de la Hepatitis C (VHC), siendo en la actualidad la hepatopatía secundaria a la coinfección VIH/ VHC una de las causas más importante de morbimortalidad en estos pacientes [7-11].



## **2. Coinfección VIH/ VHC:**

La prevalencia de coinfección por virus de la Hepatitis C (VHC) en pacientes portadores de VIH es muy elevada. En países desarrollados como en Europa Occidental o Estados Unidos aproximadamente el 30% de los pacientes infectados por VIH presentan esta coinfección [12, 13]. Sin embargo, en algunos grupos especiales como los usuarios a drogas por vía parenteral (UDVP) estas cifras pueden alcanzar hasta el 70- 90% [5]. Como ya hemos dicho, la hepatopatía crónica y las complicaciones asociadas se han convertido en una de las mayores causas de hospitalización y morbilidad en pacientes infectados por VIH [14]. Además, la existencia de coinfección puede producir interferencias bidireccionales entre ambos agentes virales, haciendo aún más complejo el manejo y tratamiento de estos pacientes.

Por un lado, el desarrollo de fibrosis hepática (FH) e pacientes coinfectados VIH/ VHC es más rápido que en aquellos pacientes con infección por VHC únicamente [15], lo que se manifiesta en una evolución más rápida hacia la hepatopatía crónica y la cirrosis. El riesgo de desarrollar enfermedad hepática terminal se duplica en estos pacientes, multiplicándose hasta por seis la probabilidad de sufrir un episodio de descompensación hepática [16], asociándose todos estos hechos a un aumento importante de la mortalidad del paciente coinfectado [17, 18]. Además, existen factores específicos que pueden modificar la progresión del grado de fibrosis por el VHC en estos pacientes. El genotipo 3 de VHC se relaciona con un incremento en la progresión de la fibrosis hepática [19], así como el consumo de alcohol [15, 20-23] y la edad avanzada en el momento de la infección por el VHC [15, 22-24], mientras que en varios estudios no se ha observado asociación entre el sexo y la progresión de la enfermedad [15, 20-23, 25]. Sin embargo, el TARGA y la mejora inmunológica traducida en el aumento de las cifras de CD4 pueden alterar la historia natural de la infección VHC, mostrando un efecto protector sobre la progresión de la fibrosis hepática [15, 26]. Así, un buen control inmunológico y

viroológico de la infección por VIH en pacientes coinfectados disminuye la aparición de descompensaciones clínicas de la hepatopatía [14, 15, 20, 23, 26, 27]

Por otro lado, el tratamiento frente al VHC se asocia con una disminución de la mortalidad [14], sin embargo, la eficacia de este tratamiento en pacientes coinfectados es menor que en pacientes afectados únicamente por VHC [28]. Además, teniendo en cuenta que todos los fármacos antirretrovirales pueden ser potencialmente hepatotóxicos, los pacientes con hepatopatía crónica tienen una mayor probabilidad de presentar toxicidad hepática asociada a TARGA [29, 30]. En los pacientes coinfectados, la frecuencia de hepatotoxicidad grave está en torno al 10%, es decir, el doble que en los pacientes infectados únicamente por el VIH (5%), aumentando considerablemente la posibilidad de sufrir elevación de enzimas hepáticas durante el tratamiento antirretroviral [31]. Por el contrario, y a pesar de lo expuesto hasta ahora, la incidencia de fallo hepático secundario a la hepatotoxicidad por TARGA es rara, aproximadamente 1 caso por cada 100 a 1000 personas/año, sucediendo generalmente en pacientes en situación de enfermedad hepática terminal [31]. Sin embargo, la toxicidad secundaria al tratamiento antirretroviral puede favorecer la progresión del grado de fibrosis hepática [32]. Así, conocer el grado de FH de estos pacientes puede ayudarnos a seleccionar un tratamiento con un mejor perfil de seguridad hepática, siendo los inhibidores de la proteasa (IP) los que han demostrado una menor asociación con la progresión del grado de fibrosis [23, 33].

### **3. Fibrosis Hepática:**

La fibrosis hepática (FH) es el resultado de la respuesta biológica del hígado a una agresión crónica como la producida por el VHC. Se produce así un remodelado de la estructura hepática desarrollando una respuesta inflamatoria con aparición de fibrogénesis. Inicialmente, la fibrogénesis es un proceso dinámico que intenta reparar el daño producido por agentes externos sintetizando moléculas de la matriz extracelular, proteínas (colágeno y elastina), glicoproteínas (fibronectina y

laminina) y proteoglicanos a través de la activación de las células hepáticas estrelladas [34]. Esta célula, en presencia de daño hepático adquiere un fenotipo similar al de los fibroblastos remodelando la matriz extracelular [35]. De manera compensatoria se produce la fibrinólisis que equilibra el proceso destruyendo esta matriz [36, 37]. Cuando estos mecanismos reparadores de agresiones externas se perpetúan en el tiempo se produce un desequilibrio entre la fibrogénesis y la fibrinólisis a favor de la primera lo que origina una acumulación de matriz extracelular con destrucción de la estructura hepática [38]. Varios factores se han implicado en la fibrogénesis hepática: citoquinas, quimioquinas, receptores de matriz extracelular, moléculas de adhesión, endotelina, norepinefrina, inhibidores de metaloproteinasa y factores de crecimiento. El TGF- $\beta$ . (platelet derived growth factor) y citoquinas como la Interleuquina (IL) 10, la IL-13 y la angiotensina II, juegan un papel relevante en la activación de las células estrelladas [39].

### **3.1. Clasificación de la fibrosis hepática:**

Ya desde principios de los años 80 la biopsia hepática está considerada como la prueba gold estándar para el estudio de la afectación inflamatoria y del grado de necrosis hepática, así como para la evaluación del grado de fibrosis en pacientes infectados por VHC [40]. Los hallazgos anatomopatológicos muestran por un lado el grado de actividad necroinflamatoria y de fibrosis así como la evolución de los cambios arquitecturales y la presencia de cirrosis. De este modo, se han desarrollado numerosos sistemas de estadiaje o gradación anatomopatológicas de las lesiones para valorar la evolución del grado de fibrosis y de la enfermedad hepática. Cada sistema de estadiaje asigna una puntuación numérica a cada una de las tres principales alteraciones encontradas en la hepatitis crónica viral:

- Inflamación de los tractos portaes
- Necrosis y apoptosis del parénquima
- Fibrosis hepática

Se crea así un sistema por el que los resultados de diferentes biopsias pueden ser comparados de forma rápida. Sin embargo, existen varios problemas asociados a la asignación de una puntuación histológica. Por un lado, algunos sistemas de puntuación no diferencian el grado de inflamación del de fibrosis pudiendo ser la puntuación total de dos biopsias la misma pero no así el grado de lesión hepática. Además, se trata de una técnica que presenta variabilidad interobservador pudiendo modificarse el resultado dependiendo del patólogo que analice la muestra. Por otro lado, el resultado de la puntuación recae en la valoración de un pequeño fragmento de tejido que puede no ser representativo del estado del resto del órgano. Además, el pronóstico global de la enfermedad no debe basarse exclusivamente en la gravedad del daño hepático ya que existen muchos otros factores (duración de la infección, consumo de alcohol, mayor grado de inmunosupresión...) que pueden modificar el curso de la enfermedad [22, 41, 42]. Los sistemas de puntuación de los hallazgos anatomopatológicos en la biopsia hepática más importantes y más usados de la literatura son:

- La puntuación HAI (Histology Activity Index) o Índice de Knodell (tabla 1) [43], que es la puntuación combinada para necrosis, inflamación y fibrosis.
- La puntuación HAI (Histology Activity Index) modificada (también llamada Índice Ishak) (tabla 2) [44], que evalúa la gradación de la puntuación necroinflamatoria y estadiaje de la fibrosis por separado.
- El sistema METAVIR (tabla 3) [45], que también evalúa la fibrosis y actividad histológica de manera independiente.

Tabla 1: Puntuación HAI (Histology Activity Index) o Índice de Knodell

<b>I. Necrosis periportal +/- en puentes</b>	
A. Ninguna	0
B. Necrosis "piecemeal" leve	1
C. Moderada necrosis "piecemeal" (afecta a <50% de la circunferencia de la mayoría de los tractos portales)	3
D. Marcada necrosis "piecemeal" (afecta a >50% de la circunferencia de la mayoría de los tractos portales)	4
E. Moderada necrosis "piecemeal" más necrosis en puentes	5
F. Marcada necrosis "piecemeal" más necrosis en puentes	6
G. Necrosis multilobular	10
<b>II. Degeneración intralobular y necrosis focal</b>	
A. Ninguna	0
B. Leve (cuerpos acidófilos, degeneración en balón y/o focos de necrosis hepatocelular en <1/3 de lóbulos)	1
C. Moderada (afectación de 1/3 a 2/3)	3
D. Marcada (afectación de >2/3)	4
<b>III. Inflamación Portal</b>	
A. Sin inflamación	0
B. Leve (células inflamatorias en <1/3 de tractos portales)	1
C. Moderada (1/3-2/3)	3
D. Marcada (>2/3)	4
<b>IV. Fibrosis</b>	
A. Sin fibrosis	0
B. Expansión de fibrosis portal	1
C. Fibrosis en puentes (porto-portales o porto-centrales)	3
D. Cirrosis	4

Tabla 2: Puntuación HAI (Histology Activity Index) Modificada (también llamada Índice Ishak)

<u>Gradación de la puntuación necroinflamatoria</u>	
<b>A.- Hepatitis de interfase periportal o periseptal ("piecemeal" necrosis)</b>	
Ausente	0
Leve (focal, pocas áreas portales)	1
Leve-moderada (focal, la mayoría de áreas portales)	2
Moderada (<50% de tractos o septos)	3
Grave (>50% de tractos o septos)	4
<b>B.- Necrosis confluyente</b>	
Ausente	0
Necrosis focal confluyente	1
Necrosis de la zona 3 en algunas áreas	2
Necrosis de la zona 3 en la mayoría de las áreas	3
Necrosis de la zona 3 y ocasionales puentes portal-central	4
Necrosis de la zona 3 y múltiples puentes portal-central	5
Necrosis panacinar o multiacinar	6
<b>C.- Necrosis lítica focal, apoptosis e inflamación local</b>	
Ausente	0
Un foco o menos por objetivo 10x	1
Dos a cuatro focos por objetivo 10x	2
Cinco a 10 focos por objetivo 10x	3
Más de 10 focos por objetivo 10x	4
<b>D.- Inflamación Portal</b>	
Ninguna	0
Leve, alguna o todas las áreas portales	1

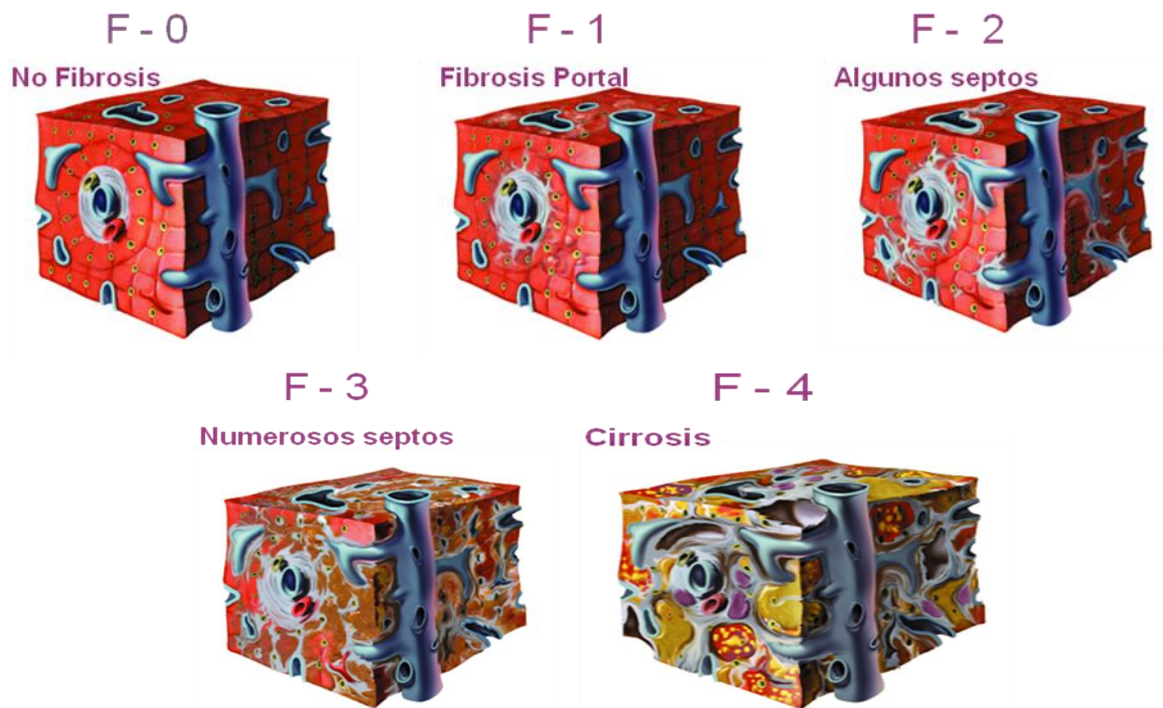
Moderada, alguna o todas las áreas portales	2
Moderada/Marcada, todas las áreas portales	3
Marcada, todas las áreas portales	4
<u>Puntuación máxima posible</u>	<b>18</b>
<u>Gradación de los cambios arquitecturales, fibrosis y cirrosis</u>	
Sin fibrosis	0
Extensión de la fibrosis a algunas áreas portales, con o sin septos fibrosos cortos	1
Extensión de la fibrosis a la mayoría de las áreas portales, con o sin septos fibrosos cortos	2
Extensión de la fibrosis a la mayoría de las áreas portales, con ocasionales puentes porto-portales	3
Extensión de la fibrosis a la mayoría de las áreas portales, con ocasionales puentes porto-portales	4
Extensión de la fibrosis a las áreas portales, con puentes porto-portales y portocentrales	5
Marcada formación de puentes porto-portales y porto-centrales con ocasionales nódulos (cirrosis incompleta)	6
Cirrosis, probable o definida	
<u>Máxima puntuación posible</u>	<b>6</b>

Tabla 3: Sistema METAVIR

<b>Algoritmo para la evaluación de la actividad histológica</b>		
<u>"Piecemeal" necrosis</u>	<u>+ Necrosis lobular</u>	<u>= Puntuación de actividad histológica</u>
0 (ninguna)	0 (ninguna o leve)	0 (ninguna)
0	1 (moderada)	1 (leve)
0	2 (grave)	2 (moderada)
1 (leve)	0, 1	1
1	2	2
2 (moderada)	0, 1	2
2	2	3 (grave)
3 (grave)	0, 1, 2	3
<b>Puntuación de fibrosis</b>		
<u>Puntuación</u>	<u>Descripción</u>	
0	Sin fibrosis	
1	Tractos portales aumentados en forma estrellada, pero sin formación de septos	
2	Aumento de los tractos portales con rara formación de septos	



En el siguiente esquema se muestra los diferentes grados de fibrosis



#### 4. Métodos de evaluación de la fibrosis hepática:

##### 4.1. Biopsia hepática

La biopsia hepática es un importante método de evaluación en los pacientes con hepatopatía crónica secundaria a infección por el VHC. El pronóstico y el manejo clínico de las enfermedades hepáticas crónicas dependen en gran manera de la extensión de la fibrosis hepática (FH), ya que las complicaciones asociadas a estas enfermedades se producen habitualmente en estadios avanzados [46]. Como ya hemos dicho, desde principios de los años 80 la biopsia hepática es considerada como la prueba gold estándar para conocer el grado de FH en estos individuos [24, 47]. Sin embargo, se trata de un método invasivo no bien tolerado por los pacientes que dada la dificultad, el elevado coste y las molestias que genera su realización no es una técnica que pueda ser utilizada de forma seriada para el seguimiento de pacientes crónicos [48]. Puede tener una importante comorbilidad asociada (dolor, sangrado, neumotórax, hemotórax, peritonitis biliar, infecciones, punciones de

órganos adyacentes) [18, 40, 49-53] y entre el 0,6 y el 5% de los pacientes que se someten a una biopsia hepática desarrollan complicaciones que incluso pueden desembocar en la muerte [54, 55]. Este método tiene además otras limitaciones ya que el examen se realiza sobre una muestra que representa el 1/50000 del total de la masa hepática [49], teniendo además una variabilidad intra e interobservador significativa [40]. A pesar de que el uso de sistemas estandarizados de evaluación de biopsias hepáticas ha reducido la variabilidad interobservador, la variación en el estadiaje de las muestras sigue siendo un problema importante [56], e incluso en aquellos casos en los que un profesional experimentado realiza la biopsia hepática y un patólogo experto interpreta los resultados la tasa de diferencia en el estadiaje puede llegar a ser hasta del 20% [57]. En un trabajo realizado por Regey y cols se evidenció que en la evaluación de biopsias realizadas en diferentes lóbulos hepáticos del mismo hígado, el estadiaje puede diferir en un tercio de los pacientes con infección crónica por VHC tras ser valoradas por el mismo observador [58]. Asimismo, Siddique y colaboradores, demostraron que en el 45% de los pacientes existía una diferencia de al menos un estadio de fibrosis tras la evaluación de dos muestras hepáticas valorables obtenidas en el mismo lugar de punción [59]. Aunque había sido aceptada una longitud igual o superior a 1.5 cm, como tamaño adecuado de los fragmentos para la interpretación de una biopsia percutánea [60], en un estudio con análisis por imagen, Bedossa y cols señalaron que las biopsias hepáticas deberían tener una longitud de al menos 2.5 cm para poder emitir un diagnóstico de seguridad en el 80% de los casos [61]. Finalmente, Colloredo y cols, han observado que se produce una infravaloración del grado de FH a medida que el tamaño de la biopsia disminuye y que ello podría minimizarse obteniendo una muestra de mayores dimensiones o bien, dos muestras de tejido hepático [62].

#### 4.2. Marcadores serológicos:

En los últimos años se han propuesto diferentes marcadores serológicos para la valoración del grado de fibrosis hepática como una alternativa viable a la biopsia hepática. Varios estudios correlacionan diversos marcadores implicados en la remodelación producida por la fibrogénesis con el grado de FH [63, 64], describiéndose múltiples test para la evaluación de la fibrosis diseñados mediante modelos estadísticos [65-74]. El Fibrotest combina concentraciones séricas de macroglobulina alfa 2, haptoglobina, GGT, bilirrubina y apolipoproteínas A1 [69]. Forns y colaboradores [70] publicaron un score que combinaba edad, GGT, colesterol y plaquetas. El Hepascore evalúa valores de bilirrubina, GGT, ácido hialurónico, macroglobulina alfa 2, edad y sexo [71]. El APRI es el test más sencillo basado en los niveles séricos de AST y recuento plaquetario [72], mientras que Cales y colaboradores [73] propusieron otro test denominado Fibrometer, combinando ácido hialurónico, tiempo de protrombina, plaquetas, AST, macroglobulina alfa 2, urea y edad, ajustando la fórmula según la causa de enfermedad hepática. El test MP3 combina procolágeno tipo III (PIIINP), un marcador de fibrogénesis, y la matriz de metaloproteinasa 1 (MMP-1) que está implicada en la fibrinólisis [74, 75].

Todos estos test serológicos se han utilizado para la evaluación del grado de fibrosis en pacientes con hepatopatía crónica por infección por VHC, siendo diseñados para discriminar pacientes con fibrosis significativa ( $\geq$  F2). El diagnóstico de seguridad se calculó mediante curvas ROC con un área bajo la curva que oscilaba entre 0.76 y 0.96 [76].

En un estudio publicado por Myers y colaboradores demostraron como el FibroTest es válido para la valoración de FH en sujetos coinfectados VHC/VIH. El estudio se realizó con 130 pacientes coinfectados, obteniendo valores predictivos elevados para grados de FH entre F2-F4. Utilizando como punto de corte 0.60, el VPP para fibrosis septal fue del 86% y scores de 0.20 o menores tuvieron un VPN

del 93%. Así, proponían que si la realización de biopsia hepática se reservara exclusivamente para rangos intermedios con valores predictivos subóptimos, la indicación de biopsia hepática se reduciría a un 55% con un 89% de probabilidad de seguridad en el diagnóstico [77].

En estudios posteriores, se propuso un nuevo test para la valoración de pacientes coinfectados VIH/VHC, el FIB-4 (tabla 4) que incluye parámetros como la edad, AST y el recuento plaquetario. Un valor  $\geq 3.25$  en el test es diagnóstico de cirrosis hepática [78, 79].

Tabla 4: Marcadores séricos

<b>Índices</b>	<b>Marcadores</b>
<b>Fibrotest.</b>	Macroglobulina alfa 2 Haptoglobina GGT Bilirrubina Apolipoproteínas A1
<b>Forns</b>	Edad GGT Colesterol Plaquetas
<b>Hepascore</b>	Bilirrubina GGT Ácido hialurónico Macroglobulina alfa 2 Edad Sexo
<b>APRI</b>	AST Plaquetas

<b>Fibrometer</b>	Ácido hialurónico Tiempo de protrombina Plaquetas AST Macroglobulina alfa 2 Urea Edad
<b>MP3</b>	PIIINP MMP-1
<b>(FIB-4)</b>	Edad AST Plaquetas

### 4.3 Elastometría Hepática Transitoria:

La elastometría hepática transitoria (FibroScan® [FS], Echosens, París, Francia) es un procedimiento diagnóstico no invasivo desarrollado en los últimos años para la medición de la rigidez hepática, un parámetro que se relaciona estrechamente con el grado de fibrosis [56, 58]. El sistema está compuesto por un transductor de ultrasonidos acoplado sobre el eje de un vibrador. Éste genera una vibración de baja frecuencia y amplitud que provoca una onda elástica de propagación a través de los tejidos. Las señales de ultrasonidos permiten determinar la propagación y velocidad de la onda elástica y la relacionan directamente con la elasticidad tisular y su inversa, la fibrosis. La EHT permite cuantificar la fibrosis de un cilindro de aproximadamente 1 cm de diámetro por 2 cm de longitud, el cual es 100 veces mayor que las muestras obtenidas habitualmente para las biopsias hepáticas, y, por tanto, es mucho más representativo de la totalidad del parénquima hepático.

La EHT ha demostrado su utilidad como método para cuantificar el grado de fibrosis hepática en pacientes con hepatopatía crónica de diversas etiologías, ya sea

viral (VHB, VHC, VIH, coinfección), alcohólica, sistémica, esteatohepatitis, etc. [80-85]. Foucher y colaboradores, tras analizar 2114 medidas de rigidez hepática realizadas mediante FS, concluyeron que la EHT es un buen método de evaluación de FH realizable en más del 95% de los pacientes. El índice de masa corporal (IMC) fue el único factor asociado al fracaso para determinar el grado de fibrosis hepática mediante FS, ya que, en pacientes con sobrepeso, el acúmulo de grasa a nivel torácico puede atenuar tanto las ondas elásticas como los ultrasonidos, ocasionando que la medida de la rigidez hepática se vea muy dificultada [86].

Esta técnica ha demostrado una elevada precisión para detectar fibrosis hepática en sujetos con hepatopatía crónica por VHC [87, 88]. Kettaneh y colaboradores realizaron un estudio en 935 pacientes con infección crónica por VHC donde evaluaron el grado de FH mediante EHT comparando los resultados con los obtenidos en la biopsia hepática. Concluyen que la EHT es un método útil para el diagnóstico de cirrosis hepática independientemente de la experiencia del operador, edad e IMC de los pacientes [87]. Se ha validado su utilidad incluso en pacientes con valores plasmáticos de transaminasas normales o cercanos a la normalidad [89]. Castera y colaboradores proponen un algoritmo de actuación en pacientes con hepatopatía crónica por VHC mediante la determinación de FH a través de la combinación de elastometría transitoria y Fibrotest, de manera que la biopsia hepática, podría evitarse en el 77% de los pacientes [90].

En el caso de pacientes infectados por VIH, la EHT ha mostrado sensibilidad en el cribaje y el diagnóstico de FH avanzada y cirrosis hepática según muestra Merchante en un estudio realizado con 1307 pacientes infectados por el VIH que fueron examinados mediante EHT [8]. En un estudio transversal realizado por Barreiro y colaboradores el FS tuvo una buena correlación con la presencia de fibrosis moderada-severa determinada mediante biopsia hepática [7].

#### **4.3.1 Elastometría hepática transitoria en pacientes co-infectados por VIH-VHC:**

Varios son los artículos publicados acerca de la utilidad de la EHT para el diagnóstico de FH en pacientes coinfectados. En un estudio prospectivo y multicéntrico de 251 pacientes con hepatitis crónica C (13 coinfectados por el VIH) se objetivó una correlación positiva entre la elasticidad hepática obtenida por FS y los distintos estadios de fibrosis [91]. Lédinghen y colaboradores observaron en un estudio en 72 pacientes coinfectados la capacidad de la EHT para detectar cirrosis hepática, obteniéndose datos similares a los estudios realizados en pacientes monoinfectados por VHC [92]. Se observó que en los casos no concordantes entre los resultados obtenidos mediante EHT y biopsia hepática con score METAVIR [45], la EHT tendía a sobreestimar el grado de fibrosis. Además, entre los distintos métodos no invasivos evaluados en este estudio, la EHT obtuvo los mejores resultados en el diagnóstico de cirrosis hepática [92]. Vergara y colaboradores realizaron un estudio de validación de los puntos de corte para la medición de rigidez hepática por FS que discrimina  $F=4$  y  $F\geq 2$ , para lo que utilizaron una población de 169 pacientes en un estudio transversal en el que los pacientes estaban diagnosticados previamente de hepatopatía avanzada mediante biopsia hepática o mediante diagnóstico no histológico (criterios clínicos, biológicos, o por pruebas de imagen). Se observó un valor predictivo negativo muy alto para la presencia de  $F=4$  (94%) y bueno para  $F\geq 2$  (75%), mientras que la capacidad para diagnosticar fibrosis moderada ( $F\leq 2$ ) mediante FS es baja [47].

#### **4.3.2. Elastometría Hepática transitoria: Puntos de corte**

Se han propuestos diversos puntos de corte para intentar identificar a los pacientes con fibrosis leve, moderada y cirrosis hepática en los diferentes estudios realizados. A continuación se muestra un cuadro resumen

Tabla nº 5: Puntos de corte identificados en diferentes estudios para diferenciar fibrosis leve, fibrosis moderada y cirrosis:

Autor	Etiología	Nº pacientes	Sistema estadiaje fibrosis	Grado fibrosis (FS) (kPa)			
				F ≥ 2		F ≥ 4	
<b>Nitta</b>	VHC	165	New Inuyama	7	0,88	12,1	0,9
<b>Sandrin</b>	VHC	106	Metavir	7,6	0,88		0,99
<b>Salto</b>	VHC	75	New Inuyama	7,8 (media)		34,0 (media)	
<b>Castera</b>	VHC	183	Metavir	7,1	0,83	12,5	0,95
<b>Ziol</b>	VHC	327	Metavir	8,8	0,79	14,6	0,97
<b>Coletta</b>	VHC con ALT normal	40	Metavir	8,74			
<b>Ledinghen</b>	VIH/VHC	72	Metavir	4,5	0,72	11,8-14,5	0,97
<b>Ganne-Carrie</b>	Varias	1007	Metavir			14,6	0,95
<b>Foucher</b>	Varias	711	Metavir	7,2	0,8	17,6	0,96
<b>Corpechot</b>	Cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante	101	Metavir	7,3	0,92	17,3	0,96
<b>Shaheen</b>	VHC	546 (metanálisis)	Metavir	8	0,83		0,95
<b>Ogawa</b>	VHC	161	Metavir	9,1 (media)		26,4 (media)	
<b>Ogawa</b>	VHB	68	Metavir	9,5 (media)		15,4 (media)	
<b>Vergara</b>	VIH/VHC	169	Scheuer	7,2	0,87	14,6-17,6	0,95
<b>Kim</b>	Varias	47	Metavir	7,35		15,1	
<b>Franquelli</b>	Enfermedades diversas	200	Metavir	7,9	0,86	11,9	0,9
<b>Yoneda</b>	Esteatosis no alcohólica	67	Brunt	6,65	0,876	17,0	0,997
<b>Marcellin</b>	VHB	170	Metavir e Ishak	7	0,81	10,3	0,92
<b>Rigamonti</b>	VHC-trasplante hepático	95		7,9	0,85	12	0,9
<b>Carrion</b>	VHC-trasplante hepático	124	Scheuer	8,5	0,9	12,5	0,98
<b>Coco</b>	VHB y VHC	228		8,3	0,93	14	0,96
<b>Gomez-Dominguez</b>	Varias	94	Metavir	4,0	0,74	16	0,94
<b>Macías</b>	VIH/VHC	197	Metavir	8,9	0,83	14,5	

En un estudio realizado previamente por nuestro grupo se validaron los siguientes puntos de corte en pacientes coinfectados VIH/VHC: para el diagnóstico de ausencia de fibrosis significativa el punto de corte 6 kPa presentaba un valor predictivo negativo del 90%, mientras que para la detección de FH significativa ( $F \geq 2$ ) el punto de corte 8,9 kPa mostraba un valor predictivo positivo del 87%. Para el diagnóstico de la presencia de cirrosis hepática el punto de corte utilizado fue 14,5 kPa con un valor predictivo positivo del 100% [93].



### **4.3.3. Elastometría hepática transitoria y marcadores serológicos:**

En los últimos años se han publicado diversos estudios enfrentando la EHT versus diversos marcadores serológicos para el diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática. La EHT ha demostrado ser similar e incluso superior a Fibrotest, demostrándose también superioridad frente a APRI en pacientes con hepatopatía crónica de diversas etiologías [89, 90, 94]. En un estudio realizado en pacientes coinfectados por VIH/VHC se observó que las áreas bajo la curva de la EHT para el diagnóstico de cirrosis hepática fueron superiores a las obtenidas mediante el recuento plaquetario, ratio AST/ALT, APRI y FIB-4 [92]. Según los autores, esto podría deberse a que los valores utilizados para el cálculo de los marcadores como las transaminasas o el recuento plaquetario, podrían verse modificados por factores como el TARGA, infección por el VIH o desnutrición.

Como ya se ha dicho, los valores intermedios de EHT entre 6- 8.9 kPa tienen un significado incierto para la clasificación del grado de fibrosis por lo que en estos casos el empleo de marcadores biológicos podría resultar útil para clasificar a los pacientes [93].

### **5. Cirrosis hepática por VHC en el paciente coinfectado por VIH:**

Como ha quedado reflejado previamente, la mortalidad del paciente infectado por VIH atribuible a hepatopatía crónica por coinfección por VHC ha aumentado de manera muy importante en los últimos años, llegando a ser incluso la primera causa de muerte en estos paciente según muestran varios estudios [21, 23-25]. Actualmente, se recomienda que el diagnóstico de cirrosis hepática se realice preferiblemente mediante biopsia hepática, si bien en ausencia de ésta se admite el diagnóstico en presencia de criterios clínicos (estigmas cutáneos, ascitis, ictericia...), analíticos (plaquetopenia, hiperbilirrubinemia, hipergammaglobulinemia, hipoalbuminemia, alteración de la actividad de protrombina...) y radiológicos (hígado desestructurado, contorno lobulado, signos de hipertensión portal...),

además de los marcadores serológicos y la EHT como nuevos métodos diagnósticos como ya se ha mencionado [92], tomando en los últimos años la EHT un papel muy importante tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de estos pacientes

La historia natural de la cirrosis hepática por VHC en paciente infectados por VIH se caracteriza por un periodo prolongado de enfermedad compensada asintomática, sin embargo la incidencia anual de descompensación oscila entre el 4-7% de los pacientes. Exponemos a continuación el manejo de las complicaciones de la cirrosis hepática en el paciente coinfectado.

## **5.1 Manejo de las complicaciones de la cirrosis hepática en el paciente coinfectado:**

### **5.1.1. Ascitis:**

El diagnóstico de ascitis se establece objetivando líquido ascítico mediante la realización de ecografía abdominal o de paracentesis. Debe efectuarse una paracentesis diagnóstica a todo paciente cirrótico que presente una ascitis de nueva aparición o bien en todos aquellos casos que exista sospecha de peritonitis bacteriana espontánea (PBE), es decir, en aquellos pacientes que presenten fiebre, dolor abdominal, leucocitosis, encefalopatía hepática o signos de sangrado digestivo [95, 96]. El tratamiento inicial de la ascitis incluirá la restricción de sodio a menos de 2g al día, siendo también precisa la restricción hídrica en aquellos pacientes que presenten además hiponatremia dilucional. La administración de diuréticos es el otro pilar fundamental del tratamiento de la ascitis moderada, si bien no deben utilizarse en situación de disfunción renal. La espironolactona es el fármaco de elección y está indicada la asociación a furosemida en caso de que sea preciso incrementar la diuresis [96]. En el caso de la ascitis de gran volumen o ascitis a tensión puede optarse por la realización de una paracentesis evacuadora inicial con la ventaja de que es más rápida, más efectiva y se asocia con menos efectos adversos que la utilización de diuréticos a dosis máximas [96-98]. Cuando la

extracción de líquido ascítico sea superior a cinco litros debe reponerse la volemia con expansores plasmáticos (seroalbúmina a razón de 50 ml al 20% por cada litro extraído) para evitar disfunción circulatoria que se asocian a ascitis refractaria, síndrome hepatorenal y a menor supervivencia [99, 100]. Posteriormente, debe instaurarse restricción dietética de sodio y tratamiento diurético de mantenimiento [101].

La ascitis refractaria es aquella que no responde a la administración de altas dosis de diuréticos (400 mg de espironolactona y 160 mg de furosemida al día), o bien los efectos secundarios tales como la hiponatremia, el síndrome hepatorenal, la encefalopatía hepática o la hiperpotasemia impiden alcanzar dosis óptimas para el control de la ascitis. En estos casos está indicada la realización de paracentesis periódicas cada 2-4 semanas con reposición posterior de seroalbúmina [96], o bien la utilización de derivaciones transyugulares intrahepáticas portosistémicas (TIPS). En un metaanálisis reciente se compararon 5 ensayos clínicos randomizados en los que se evaluó el uso de TIPS frente a paracentesis evacuadora en el tratamiento de la ascitis refractaria. Se observó que los TIPS son más efectivos en el control de la ascitis asociándose a una disminución de la mortalidad, si bien los pacientes tratados mediante TIPS presentaron una mayor incidencia de encefalopatía hepática [102].

### **5.1.2. Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE):**

La PBE se define como la infección de líquido ascítico en ausencia de foco séptico abdominal que la origine. La presencia de un recuento de polimorfonucleares neutrófilos mayor a 250/ml en líquido ascítico en ausencia de otro foco infeccioso abdominal, se considera criterio diagnóstico de PBE [103]. En todo paciente cirrótico con diagnóstico de PBE debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico inmediato sin esperar los resultados de los cultivos [96, 104]. El tratamiento de elección es Cefotaxima 2 gr intravenosos cada 8h o Ceftriaxona 2 g

cada 24h durante 5 días [95, 96, 104, 105], sin necesidad de realizar paracentesis de control si el cuadro clínico tiene una evolución adecuada [96]. Debe administrarse albúmina intravenosa a dosis de 1,5 g/ Kg en seis horas el primer día y 1g/ Kg al tercer día de forma concomitante para disminuir la aparición de síndrome hepatorenal [106]. La profilaxis primaria con norfloxacino a dosis de 400 mg cada 12h durante una semana está recomendada en aquellos pacientes con cirrosis hepática y hemorragia digestiva alta [96]. Todo paciente que haya sufrido un episodio de PBE debe recibir profilaxis secundaria con norfloxacino 400 mg al día de por vida [96]. Además, hay que tener en cuenta que cualquier paciente que haya sufrido una PBE debe ser considerado a partir de ese momento candidato a trasplante hepático [95].

### **5.1.3. Síndrome Hepatorrenal (SHR)**

El SHR se caracteriza por un fallo renal agudo debido a la disminución del flujo plasmático renal secundario a una vasoconstricción severa. Los criterios diagnósticos son los siguientes [107]: a. Creatinina mayor de 1,5 mg/ dl o aclaramiento de creatinina de 24h menor de 40 ml/min, b. Ausencia de shock, infección bacteriana, tratamiento con nefrotóxicos o pérdidas de volemia, c. Proteinuria menor de 500 mg/ dl y ausencia ecográfica de datos de uropatía obstructiva o enfermedad parenquimatosa renal y d. La no mejoría mantenida de la función renal tras la retirada de diuréticos o expansión de volumen.

Existen dos tipos de SHR: tipo 1 y tipo 2. Se diferencian en la rapidez del deterioro de la función renal, produciéndose un deterioro rápido, habitualmente en relación con un deterioro de la función hepática, en el tipo 1, y más moderado y lentamente progresivo en el tipo 2 [107]. Respecto al tratamiento es importante descartar que la causa del fallo renal sea de origen prerrenal por depleción de volumen. En caso del SHR tipo 1 se utilizan vasoconstrictores como terlipresina (0,5- 2 mg iv cada 4- 12h), octeótrido subcutáneo (100- 200 mcg/ 8h) o midodrine

(7.5 – 12.5 mg vo cada 8h) junto con expansión de volumen con seroalbúmina [107]. Sin embargo, el tratamiento de elección en estos pacientes es el trasplante hepático ya que es el único que ha demostrado ser eficaz, si bien el uso de TIPS ha tenido buenos resultados en estudios realizados [108].

#### **5.1.4. Encefalopatía hepática:**

La encefalopatía hepática es un síndrome de alteración del sistema nervioso central secundaria a insuficiencia hepática o a la existencia de derivaciones portosistémicas. La etiología de la encefalopatía no está bien establecida. La mayoría de las veces es el resultado de una alteración metabólica, reversible, que puede tener su origen en un empeoramiento gradual de una enfermedad hepática o en un deterioro repentino de la función hepática. Existen numerosas causas que pueden desencadenar la encefalopatía en un paciente con hepatopatía crónica estable como la hemorragia digestiva, el tratamiento con diuréticos, insuficiencia renal, alteraciones iónicas, etiología infecciosa incluyendo la PBE etc., siendo la hipertensión portal la causa más frecuente por la formación de shunt portosistémico. La encefalopatía hepática se produce con más frecuencia en pacientes coinfectados VIH/VHC en estadio de cirrosis que en pacientes mono infectados [17], siendo la principal causa de mortalidad en estos pacientes y asociándose su presencia como primera descompensación a peor pronóstico [18].

La encefalopatía hepática puede clasificarse dependiendo de la cronicidad del cuadro en:

- Encefalopatía aguda: Es la forma más frecuente de presentación caracterizándose clínicamente por un cuadro confusional agudo que puede evolucionar incluso hasta el grado de coma.
- Encefalopatía crónica o persistente: Caracterizada por trastornos cognitivos instaurados de forma lenta y progresiva con falta de atención, desorientación, pérdida de capacidad intelectual.

- Encefalopatía mínima: Signos muy leves de encefalopatía que por definición no pueden ser percibida por el clínico y que precisa de test psicométricos o pruebas neurofisiológicas para su diagnóstico. Este tipo de encefalopatía se asocia a peor calidad de vida, disminución del rendimiento laboral y a aumento de accidentes [109], incrementando así mismo la probabilidad de desarrollar encefalopatía hepática aguda y disminuyendo su supervivencia a corto plazo [110, 111].

El tratamiento del episodio agudo de encefalopatía hepática se basa en la corrección de los factores desencadenantes, suspendiendo el tratamiento con diuréticos, benzodiacepinas u opiáceos, corrigiendo los trastornos iónicos y descartándose la presencia de ascitis o hemorragia digestiva. Otras medidas de eficacia más dudosa son: La restricción proteica, utilización de disacáridos no absorbibles (Lactulosa, Lactitol) o de neomicina para disminuir el pH colónico y disminuir la actividad de las bacterias productoras de amonio, si bien en un metaanálisis reciente no se pudo demostrar disminución de mortalidad [83, 112].

#### **5.1.5. Carcinoma hepatocelular:**

Los pacientes con cirrosis deben seguir un programa de detección precoz de carcinoma hepatocelular (CHC) basado en la realización de la determinación de AFP y ecografía abdominal de forma semestral, si bien no se ha demostrado que la realización de pruebas de cribaje en pacientes de alto riesgo disminuya la mortalidad [83].

El criterio diagnóstico dependen fundamentalmente del tamaño de la lesión [83]: Las lesiones mayores a 20mm con hipervascularización arterial y determinaciones de AFP superiores a 200 ng/ml son muy sugestivas de CHC, si bien puede realizarse PAAF en caso de duda diagnóstica, aunque una citología negativa para malignidad no excluye el diagnóstico.

Respecto al tratamiento [83], se recomienda resección quirúrgica en el caso de CHC únicos menores a cinco centímetros, sin invasión vascular ni diseminación

extrahepática, con función hepática conservada y ausencia de hipertensión portal. Sin embargo, se valorará trasplante hepático en aquellos pacientes con CHC únicos menores a cinco centímetros o si hay de uno a tres nódulos mayores a tres centímetros, sin metástasis ni invasión vascular. La ablación percutánea con alcohol o radiofrecuencia y la quimioembolización son una alternativa paliativa en los casos de CHC no candidatos a cirugía o trasplante.

#### **5.1.6. Trasplante hepático:**

La infección por el VIH ha dejado de ser una contraindicación absoluta para el trasplante hepático [83], siendo una opción que debe considerarse en el manejo del paciente cirrótico coinfectado. En el momento actual, los criterios de inclusión en lista de espera relacionados con la enfermedad hepática son similares a los de los pacientes no infectados por VIH (Estadío B ó C de Child- Turcotte- Pugh con complicaciones clínicas como ascitis, SHR, hemorragia digestiva por hipertensión portal, encefalopatía hepática, PBE, CHC diseminado o malnutrición grave), además de los relacionados con la infección por el VIH (no enfermedades definitorias de SIDA, recuento de CD4 y carga viral indetectable [84]).

#### **5.1.7. Hemorragia digestiva alta por hipertensión portal:**

La hipertensión portal es un síndrome clínico definido como un aumento patológico del gradiente de presión portal y por la formación de colaterales portosistémicas. Los valores normales de presión portal son de 1-5 mmHg. La hipertensión portal es clínicamente significativa cuando aparecen manifestaciones clínicas de la enfermedad o cuando el gradiente de presión portal excede 10 mmHg [113]. En el paciente con hepatopatía crónica la presencia de hipertensión portal puede desencadenar la aparición de varices esofágicas (VE), por lo que se recomienda la realización de estudio endoscópico periódico en el paciente cirrótico para evidenciar la presencia de estas lesiones y prevenir así episodios de

hemorragia digestiva alta. Según la clasificación de la Sociedad Japonesa de investigación de Hipertensión Portal las VE se clasifican en grados según se muestra en la siguiente tabla:

Tabla nº 6: Clasificación de VE según la Clasificación de la Sociedad Japonesa de investigación de la hipertensión portal:

GRADO	
F0	Ausencia de varices
F1	Varices pequeñas y no tortuosas
F2	Varices tortuosas pero con un diámetro menor al 50% del esófago
F3	Varices muy tortuosas y de gran diámetro

Si existen además signos rojos en la superficie de la variz, el riesgo de sangrado es alto. Estas manchas aparecen especialmente en las de grado 2 y 3 [81].

Se recomienda la realización de endoscopia digestiva alta (EDA) de cribado para el diagnóstico de VE ante todo paciente con sospecha clínica de cirrosis, especialmente si existe plaquetopenia, esplenomegalia o signos de hipertensión portal en las pruebas de imagen, así como en los casos de cirrosis descompensada en el momento del diagnóstico [80]. Tras la endoscopia inicial, se deben realizar endoscopias periódicas de control. En pacientes sin VE en la endoscopia inicial se recomienda repetir cada 2-3 años, o bien ante la aparición de cualquier descompensación clínica o signos clínicos o ecográficos de hipertensión portal. En aquellos pacientes con varices pequeñas debe repetirse la gastroscopia cada 2 años, mientras que en pacientes con varices F2 ó F3 o en caso de pacientes con cirrosis hepática descompensada la EDA debe repetirse anualmente [80].

La profilaxis primaria de sangrado por VE se recomienda en los pacientes con varices grado F2 y F3 y en los pacientes con varices pequeñas con signos rojos o en estadio C de Child- Turcotte- Pugh [80, 82]. Los betabloqueantes no selectivos son el tratamiento de elección, siendo la dosis individualizada en cada paciente



hasta alcanzar una frecuencia cardiaca de 55 lpm, disminuir un 25% del valor inicial de ésta o bien hasta la aparición de efectos adversos. El tratamiento endoscópico con ligadura endoscópica con bandas de varices esofágicas (LBVE) que erradica y evita la reaparición de las varices debe reservarse para los casos de VE grandes y contraindicaciones o intolerancia a los betabloqueantes [82].

Los criterios diagnósticos para la definición de hemorragia por varices son: La observación de sangrado activo procedente de una variz esofágica o gástrica, la presencia de signos de hemostasia reciente de una variz como un coágulo adherido o de fibrina, o bien objetivar sangre en estómago en ausencia de otras lesiones potencialmente sangrante en una endoscopia hecha en las primeras 24 horas del comienzo de la hemorragia [82].

En el tratamiento de la hemorragia digestiva aguda deben tenerse en cuenta diversos factores. Es indispensable la reposición de la volemia con expansores plasmáticos y con transfusión de concentrados de hematíes si es preciso, así como la utilización precoz de fármacos vasoactivos como la terlipresina o la somatostatina para prevenir la recidiva hemorrágica. La realización de endoscopia diagnóstica está indicada en todos los pacientes con sospecha de hemorragia aguda y debe realizarse de forma temprana y siempre dentro de las primeras 12 horas. Así mismo, se puede realizar LBVE como acto terapéutico, utilizándose la inyección de esclerosante si la ligadura no es factible [82], o colocación de TIPS si persiste la hemorragia a pesar del tratamiento farmacológico y endoscópico. El taponamiento esofágico está indicado sólo en casos de sangrado masivo para estabilización del paciente hasta el tratamiento definitivo. Además, todo paciente cirrótico con hemorragia digestiva activa debe recibir profilaxis de PBE con quinolonas durante al menos 5 días.

Todos los pacientes que sobrevivan a una hemorragia por varices deben recibir tratamiento preventivo. Este tratamiento debe iniciarse de forma inmediata tras el control del sangrado digestivo a partir del sexto día tras la hemorragia. La asociación de betabloqueantes y LBVE es la asociación más recomendable [82]. En

aquellos casos en clase B ó C de Child- Turcotte- Pugh debe considerarse el trasplante hepático, pudiéndose usar las TIPS como puente terapéutico. Tanto la profilaxis primaria como la secundaria, ya sea mediante tratamiento farmacológico como endoscópico deben mantenerse de por vida.

La presencia de VE en el paciente cirrótico VIH/VHC marca tanto el seguimiento clínico como el manejo terapéutico de estos pacientes. Hasta ahora, la EDA es el único procedimiento diagnóstico que permite objetivar la presencia de VE, sin embargo, la endoscopia es un procedimiento invasivo, costoso y mal tolerado por los pacientes, más aún cuando debe realizarse de manera periódica, por lo que actualmente la EHT se está utilizando como método alternativo no invasivo y fácilmente reproducible para predecir la presencia de VE en el paciente coinfectado VIH/VHC en estadio de cirrosis.



## **II. HIPÓTESIS**



## **II. HIPÓTESIS:**

- El grado de rigidez hepática medida por elastometría hepática transitoria tiene un alto valor predictivo del grado de fibrosis hepática en pacientes coinfectados por el VIH/VHC.
- EL grado de rigidez hepática medida por elastometría hepática transitoria tiene un alto valor predictivo para predecir la ausencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado en pacientes coinfectados por el VIH/VHC en estadio cirrótico.

## **1- Implicaciones:**

La determinación del grado de fibrosis hepática es de gran importancia en el seguimiento del paciente coinfectado VIH/VHC. Permite identificar pacientes con enfermedad hepática avanzada en los que implementar las estrategias para la detección precoz y profilaxis de las complicaciones de la enfermedad. En segundo lugar permite optimizar la indicación de tratamiento del VHC en función de las herramientas terapéuticas disponibles. Por último permite individualizar la selección del régimen de tratamiento antirretroviral en función del perfil de seguridad hepática de los fármacos antirretrovirales. La validación y empleo de una herramienta que permita explorar la evolución del grado de fibrosis de forma no invasiva facilitaría la evaluación de los pacientes coinfectados por VIH/VHC y contribuiría a mejorar las expectativas de vida de estos pacientes.

Por otro lado, en pacientes con cirrosis hepática está indicada la realización periódica de EDA para cribar de la presencia de varices esofágicas, debido a que en aquellos pacientes con varices esofágicas con signos predictivos de sangrado, es posible disminuir la incidencia de hemorragia digestiva alta mediante el empleo de diversas estrategias preventivas. La identificación de valores de rigidez hepática con alto valor predictivo negativo para la presencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado tendría importantes ventajas en el seguimiento clínico de estos pacientes, ya que podría evitar la realización de un procedimiento invasivo como es la EDA en un subgrupo de estos pacientes, con el consiguiente ahorro en recursos y potenciales complicaciones.

### **III. OBJETIVOS**





### **III. OBJETIVOS:**

#### Objetivo Principal:

- 1.- Evaluar el valor de la rigidez hepática medida por elastografía hepática transitoria para predecir el grado de fibrosis hepática en pacientes coinfectados por el VIH/ VHC
- 2.- Evaluar el valor de la rigidez hepática para predecir la ausencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado en pacientes coinfectados por el VIH/ VHC en estadio de cirrosis.



## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **1. Diseño y población:**

Estudio prospectivo transversal realizado en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Se incluyeron pacientes coinfectados por el VIH-VHC en seguimiento en la UGC de Enfermedades infecciosas entre los periodos de Enero de 2007 y Diciembre 2010. Para evaluar el **Objetivo 1** del proyecto se diseñó un estudio (**Estudio 1**) en el que se incluyeron pacientes coinfectados por VIH/VHC a los que se realizó una determinación de EHT coincidente con una biopsia hepática indicada y realizada según criterios de práctica clínica habitual. Para evaluar el **Objetivo 2** del proyecto se diseñó un estudio (**Estudio 2**) en el que se incluyeron pacientes infectados por el VIH/VHC con cirrosis hepática a los que se les realizó una determinación de EHT coincidente con una EDA indicada y realizada según criterios de práctica clínica habitual

### **2. Criterios de inclusión generales**

- Infección VIH confirmada por Western-Blot
- Infección VHC diagnosticada por serología y confirmada por RIBA-III
- RNA-VHC detectable en sangre periférica mediante PCR
- Edad superior a 18 años

#### **2.1 Criterios de Inclusión específicos de cada objetivo**

- **Estudio 1.-** Se incluyeron pacientes coinfectados por VIH/VHC a los que se realizó una determinación de EHT coincidente con una biopsia hepática indicada y realizada según criterios de práctica clínica habitual.

- **Estudio 2.-** Se incluyeron pacientes infectados por el VIH/VHC con cirrosis hepática a los que se les realizó una determinación de EHT coincidente con una EDA indicada y realizada según criterios de práctica clínica habitual

### **3. Variables e instrumentos de medida:**

#### **3.1. Rigidez hepática:**

La medición de la rigidez hepática fue realizada mediante EHT, usando FibroScan® (Echosen, Paris) Las determinaciones fueron realizadas por el mismo operador, entrenado y cualificado para la realización de EHT (más de 1000 determinaciones). Se realizaron en el lóbulo hepático derecho con el paciente en posición de decúbito supino y con el brazo en abducción máxima. Para ello, se colocó la sonda en el espacio intercostal a nivel del lóbulo hepático derecho, en la intersección de una línea horizontal que parte desde el apéndice xifoides con la línea axilar media. Como rutina habitual, el operador realizó un examen sonográfico usando la misma sonda para la realización de FS para localizar la mejor ventana elastométrica. En cada medición se evaluó una porción de hígado de al menos 6 cm de grosor libre de grandes estructuras vasculares. Las medidas debían tener una profundidad entre 25-65 mm bajo la superficie de la piel. Las medidas que no contaran con una correcta onda de vibración o con un correcto seguimiento de la propagación de la vibración fueron desechadas. Se realizaron al menos diez medidas correctas en cada paciente, y se consideró una exploración idónea si las determinaciones tuvieron un porcentaje de éxito mayor al 60% y con un rango intercuartílico inferior al 30% [114]. El valor de la determinación de la rigidez hepática transitoria fue el resultado de la mediana de todas las medidas realizadas, expresándose en kilopascales (kPa) [115].

### **3.2. Histología hepática:**

El sistema de evaluación histológica que se ha utilizado para la realización de este estudio es el índice Metavir [45] que evalúa tanto la actividad necro-inflamatoria (grado) como la fibrosis (estadio), asignando un sistema de codificación de dos letras y dos números:

- A= actividad histológica (A0= ausencia de actividad, A1= actividad leve, A2= actividad moderada; A3= actividad intensa), el cual tiene en cuenta la presencia de necrosis parcelar periférica (en sacabocados) y la necrosis lobulillar
- F= fibrosis (F0= ausencia de fibrosis, F1= fibrosis portal sin tabiques, F2= fibrosis portal con pocos tabiques, F3= numerosos tabiques sin cirrosis, F4= cirrosis).

Este sistema es lineal y presenta menor variabilidad inter e intraobservador que otras escalas de evaluación histológica hepática. El grado de fibrosis 0 y 1 se considera fibrosis leve, mientras que la fase igual o superior a 2 se considera fibrosis moderada o severa, siendo F4 un estadio con cambios estructurales y por lo tanto de cirrosis [45].

Todas las biopsias hepáticas fueron analizadas por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

### **3.3. Varices esofágicas:**

La clasificación de las varices se realizó en base a la clasificación de la Sociedad Japonesa de investigación de Hipertensión Portal. Así, siguiendo este sistema las varices fueron clasificadas con el siguiente esquema:

- Grado 0: Ausencia de varices
- Grado 1: Varices pequeñas y no tortuosas



- Grado 2: Varices tortuosas pero con un diámetro menor al 50% del esófago
- Grado 3: Varices muy tortuosas y de gran diámetro (Mayor al 50% del esófago)

Las varices grado 1 son aquellas varices pequeñas que se colapsan y aplanan cuando se examina el esófago distendido a plena insuflación, grado 2 son aquellas que colapsan menos del 50% de la luz del esófago, mientras que las de grado 3 son aquellas que colapsan más del 50%. Así mismo, también se evaluó la presencia de signos de sangrado reciente (puntos rojos). De acuerdo con el consenso de Baveno, consideramos que los pacientes subsidiarios de recibir tratamiento profiláctico para evitar episodios de sangrado son aquellos que presentan varices tortuosas grado 2 y 3, o bien pacientes con varices de pequeño tamaño (grado 1) pero que presentaran signos de sangrado reciente o un grado C en la clasificación de Child-Pugh [80]

### **3.4. Índices pronósticos en el paciente cirrótico: Child-Turcotte-Pugh y MELD:**

La clasificación de Child-Turcotte-Pugh es un score que se realizó inicialmente para estratificar el riesgo quirúrgico en pacientes cirrótico, sin embargo, actualmente es el sistema más usado para clasificar el grado de disfunción hepática, siendo validado como buen predictor pronóstico de las complicaciones de la hipertensión portal. Para realizar el cálculo de la clasificación de Child-Turcotte-Pugh, se analizó el valor de bilirrubina total, albúmina y tiempo de protrombina, así como la presencia de encefalopatía y ascitis, obteniéndose un valor numérico que clasifica a los pacientes en sus diferentes clases (A, B o C)[116]. (Tabla 7)

Tabla 7. Cálculo de Índice Child-Pugh

	PUNTUACIÓN OBTENIDA		
	1	2	3
<b>Ascitis</b>	Ausente	Leve	Moderada
<b>Bilirrubina (mg/dl)</b>	</= 2	2-3	>3
<b>Albúmina (g/dl)</b>	> 3,5	2.8- 3.5	<2.8
<b>Tiempo protrombina</b> (segundos sobre el control)	1-3	4-6	>6
<b>INR</b>	<1.8	1.8-2.3	>2.3
<b>Encefalopatía</b>	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Dependiendo de la puntuación obtenida se realiza la siguiente clasificación y se correlaciona con la supervivencia del paciente medida al año y a los dos años (Tabla 8):

Tabla 8: Clasificación Child-Pugh y supervivencia

PUNTOS	GRADO	SUPERVIVENCIA AÑO (%)	SUPERVIVENCIA 2 AÑOS (%)
5-6	A: Enfermedad bien compensada	100	85
7-9	B: Compromiso funcional significativo	80	60
10-15	C: Enfermedad descompensada	45	35

El índice de MELD es un modelo matemático de predicción de supervivencia en pacientes cirróticos basado en los valores analíticos de bilirrubina total, creatinina e INR para su cálculo obteniéndose un valor numérico neto que oscila entre 6 y 40, siendo peor el pronóstico a peor puntuación [116]. La fórmula utilizada para el cálculo de este índice es la siguiente:

$$MELD\ Score = 9,57 \ln(Creat) + 3,78 \ln(Bili) + 11,2 \ln(INR) + 6,43$$

Es más objetivo y preciso que la clasificación de Child-Turcotte-Pugh y actualmente se utiliza en muchos países para asignar la prioridad en la lista de trasplante hepático (pacientes con puntuación mayor tienen prioridad para recibir un órgano).

### 3.5. Marcadores serológicos de fibrosis hepática:

Los marcadores serológicos utilizados en este estudio han sido los siguientes:

- APRI es un marcador en el que se utilizan los valores de laboratorio de aspartato aminotransferasa (AST) y plaquetas según la siguiente fórmula

$$APRI: \text{AST} / (\text{Límite superior de la normalidad}) * 100 / \text{Plaquetas} (109/L)$$

El resultado obtenido es un valor numérico neto. Una puntuación superior a 1.5 en el índice APRI > 1.5 supone una la probabilidad de presentar F2-4 del 87% [77]

- El índice Forns es un índice más complejo en el que además de valores analíticos de plaquetas, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y colesterol total se tiene en cuenta la edad del paciente utilizando la siguiente fórmula

$$\text{Índice de Forns: } 7.811 - 3.131 \ln(\text{plaquetas}, 109/L) + 0.781 \ln(\text{GGT}, \text{UI/L}) + 3.467 \ln(\text{edad}, \text{años}) - 0.014(\text{colesterol}, \text{mg/dL})$$

El resultado obtenido es un valor numérico neto. Una puntuación superior a 6.9 en el índice de Forns supone una probabilidad de presentar F2-4 del 94% [77]

- El Índice FIB 4 se utilizan los valores analíticos de plaquetas, AST y ALT además de la edad del paciente según la siguiente fórmula:

$$FIB\ 4: \text{Edad (años)} \times \text{AST(U/L)} / (\text{Plaquetas}) \times (\text{ALT elevado a } 1/2)$$

El resultado obtenido es un valor numérico neto. Una puntuación inferior a 1.45 en el índice de FIB4 tiene un valor predictivo negativo para grados avanzados de fibrosis y cirrosis (F3 y F4) del 94.7%, mientras que un valor

superior a 3.25, tiene un valor predictivo positivo para F3 y F4 del 82.1%[77]

### **3.6. Otras variables:**

- Variables demográficas: edad, sexo, talla y peso.
- Variables relacionadas con la infección por el VIH: diagnóstico clínico de síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA) previo según categoría clínica de los Center for Disease Control (CDC), carga viral (Cobas Taqman, Roche Diagnostics Systems Inc., Pleasanton, CA, USA) con un límite mínimo de detección de 20 UI/mL), niveles de células CD4+ nadir y en el momento del estudio, práctica de riesgo.
- Variables relacionadas con la infección por VHC: genotipo y carga viral del VHC (Cobas Taqman, Roche Diagnostics Systems Inc., Pleasanton, CA, USA) con un límite mínimo de detección de 15 UI/mL).

### **4. Análisis estadístico:**

Las variables categóricas se expresaron como número de casos y porcentajes, y las variables continuas como mediana y rango intercuartílico (Q1-Q3).

Las variables categóricas se analizaron mediante la prueba de Chi Cuadrado, o mediante el Test exacto de Fisher en caso de que alguno de los grupos tuviese menos de 5 pacientes. Las variables cuantitativas se analizaron mediante prueba *t* de Students (para variables con dos categorías) o mediante prueba de ANOVA (para variables con más de dos categorías), siempre que se cumpliesen los siguientes criterios:

- 1) Un número de al menos 30 pacientes en cada grupo o que la variable siga una distribución normal evaluada mediante test de Shapiro.
- 2) La varianza de la variable dependiente fuese igual en todos los grupos, evaluada mediante test de Levene.

En caso de que no se cumpliera el primer criterio, las variables cuantitativas se compararon mediante test U de Mann-Whitney (para variables con dos categorías) o prueba de Kruskal-Wallis (variables con más de dos categorías)

Fue evaluado el valor predictivo negativo y positivo de la rigidez hepática sobre grado de fibrosis y presencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado mediante el área bajo la curva ROC. El valor predictivo fue determinado mediante la comparación del área bajo la curva ROC (AUROC), usando z test y comparando el área bajo la curva para 0.5, siendo el AUROC calificada de "no útil" para un valor inferior a 0.5. El valor diagnóstico se definió como "excelente" para una AUROC superior a 0.9, como "buena" para un valor de AUROC superior a 0.8, o como "clínicamente útil" si el valor de AUROC estaba por encima de 0.7.

Se compararon los grupos en función del grado de fibrosis hepática (F0-F2 versus F2-F4 y F0-F2 vs F3-F4), siendo los puntos de corte evaluados 6, 7.2, 8.9 y 14.5 kPa y en función de la presencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado.

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS 18 el paquete de software estadístico (SPSS, Chicago, Illinois, EE.UU.).

## **V. RESULTADOS**



## **V. RESULTADOS:**

### **1. Descripción general de la población:**

Se incluyeron un total de 214 pacientes en el estudio. Para evaluar el **Objetivo 1** se diseñó el **estudio 1** en el que se incluyeron 101 pacientes coinfectados por VIH/VHC a los que se realizó una determinación de EHT coincidente con una biopsia hepática indicada y realizada según criterios de práctica clínica habitual. Para evaluar el **Objetivo 2** se diseñó el **estudio 2** en el que se incluyeron 113 pacientes infectados por el VIH con cirrosis hepática a los que se les realizó una determinación de EHT coincidente con una EDA indicada y realizada según criterios de práctica clínica habitual.

### **2. Resultados del Estudio 1. Evaluación del valor de la rigidez hepática medida por elastometría hepática transitoria para predecir el grado de fibrosis hepática en pacientes coinfectados por el VIH/ VHC.**

Las características epidemiológicas de la población y las variables relacionadas con la infección VIH y VHC de los pacientes del estudio 1 se resumen en la tabla 9.

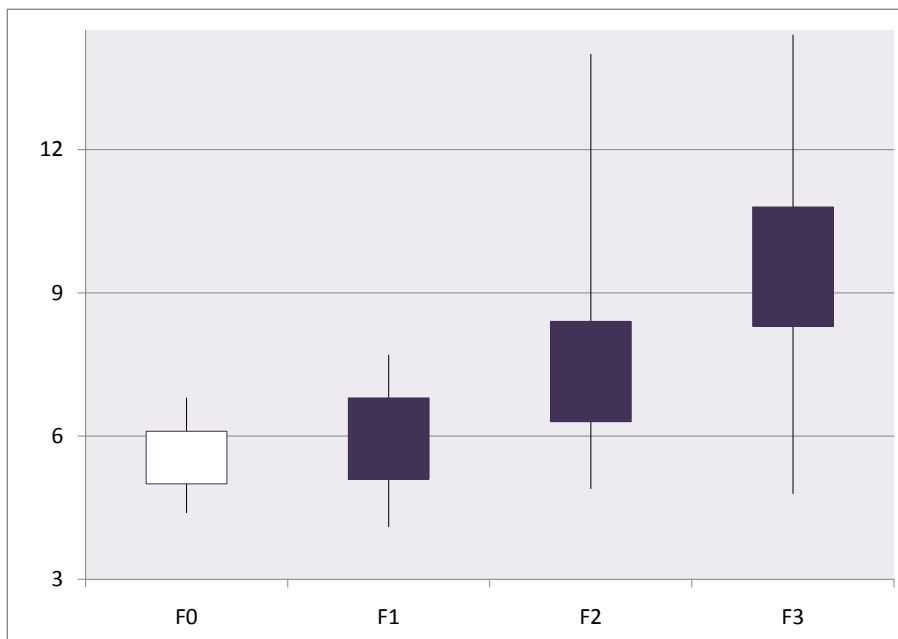
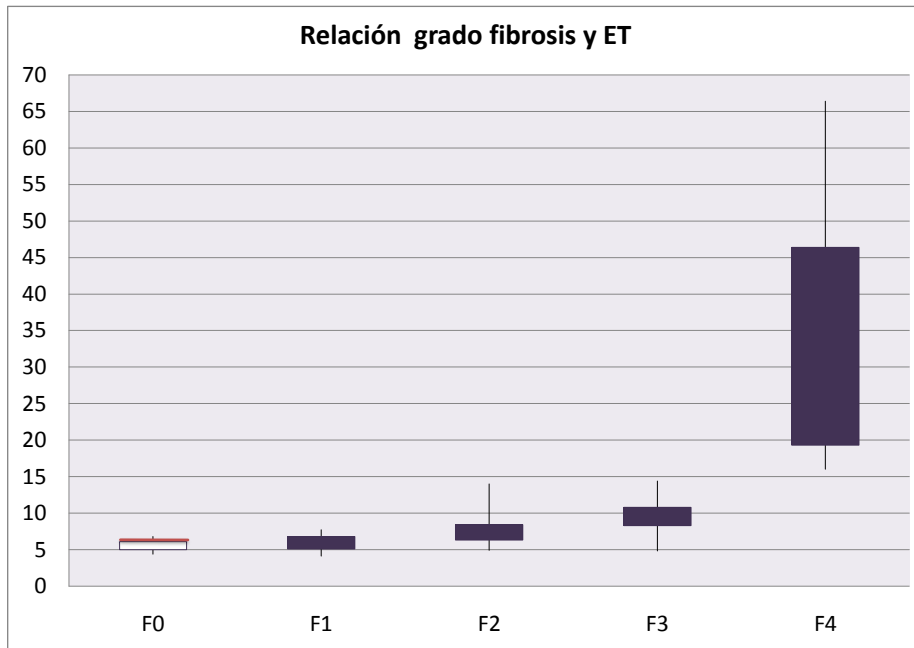


Tabla 9: Características de la población incluida en el estudio 1

<b>ESTUDIO 1: CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN</b>	
<b>Sexo, nº varones (%)</b>	76 (75,2)
<b>Edad años, media (DE)</b>	41,48 (6,29)
<b>EHT kPa media (mínimo-máximo)</b>	10,8 (4,1-66,9)
<b>Práctica de riesgo nº (%)</b>	
<b>ADVP</b>	88 (87,1)
<b>Heterosexual</b>	2 (1,9)
<b>Homosexual</b>	10 (9,9)
<b>Transfusión</b>	0 (0)
<b>Desconocido</b>	1 (1,1)
<b>Grado de fibrosis nº (%)</b>	
<b>F0</b>	7 (6,9)
<b>F1</b>	28 (27,7)
<b>F2</b>	34 (33,7)
<b>F3</b>	19 (18,8)
<b>F4</b>	13 (12,9)
<b>Índices serológicos</b>	
<b>APRI <math>\geq 1,5</math> nº (%)</b>	17 (16,8)
<b>FORNS <math>\geq 6,9</math> nº (%)</b>	26 (25,7)
<b>FIB4 <math>\geq 3,25</math> nº (%)</b>	11 (10,9)
<b>Carga viral VIH indetectable, nº (%)</b>	85 (84,2)
<b>CD4 <math>\geq 250</math> cél/mm<sup>3</sup>, nº (%)</b>	98 (97)
<b>Categoría de los CDC, nº (%)</b>	
<b>A</b>	53 (52,5)
<b>B</b>	15 (14,9)
<b>C</b>	33 (32,6)
<b>Genotipo VHC nº (%)</b>	
<b>1</b>	63 (62,4)
<b>2</b>	1 (1)
<b>3</b>	15 (14,9)
<b>4</b>	22 (21,8)

El valor medio de EHT para cada grado de fibrosis se muestra en las figuras 1a y 1b

Figuras 1a y 1b: Relación entre grado de fibrosis y EHT



El valor diagnóstico de EHT para la presencia de fibrosis hepática se muestra en la figura 2.

Figura 2a: Valor de EHT para la ausencia de Fibrosis Hepática Significativa (F0-F1)

**Curva COR: Ausencia de Fibrosis Hepática Significativa y EHT**

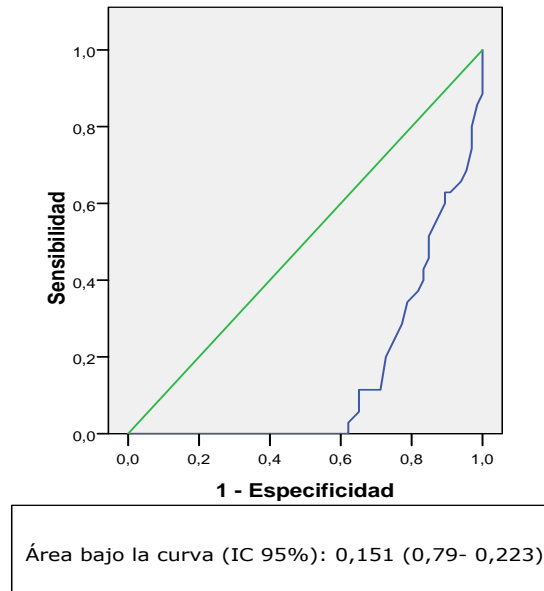


Figura 2b: Valor de EHT para la presencia de Fibrosis Hepática Significativa (F2-F4)

**Curva COR: Presencia de Fibrosis Hepática Significativa y EHT**

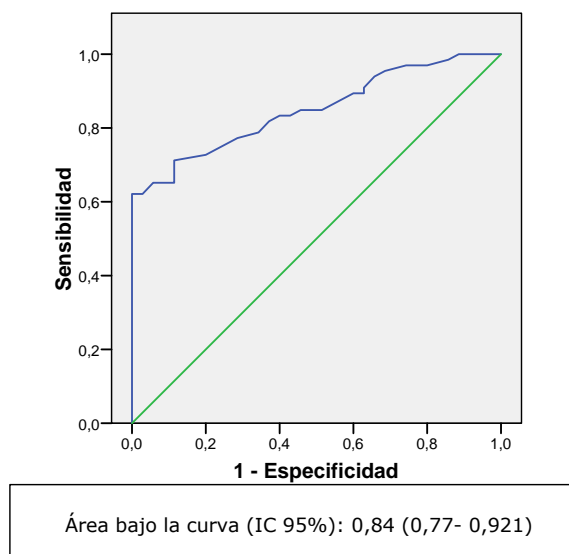


Figura 2c: Valor de EHT para la presencia de Fibrosis Hepática Avanzada (F3-F4)

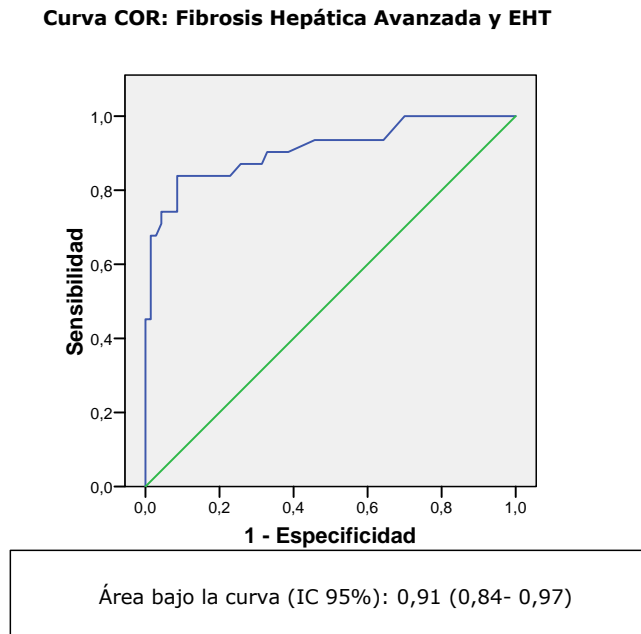
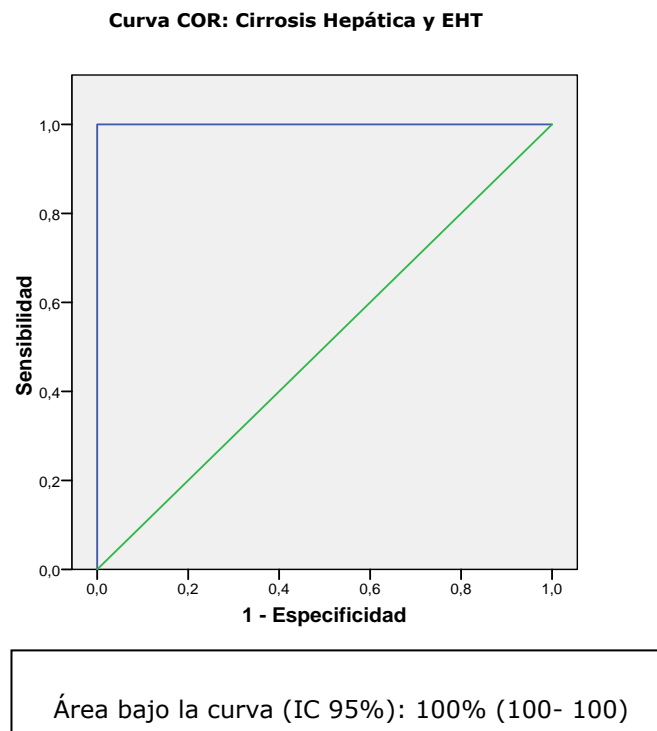


Figura 2d: Valor de EHT para la presencia de Cirrosis Hepática (F4)



En la Tabla nº 10 se expresa el grado de fibrosis hepática obtenido en el estudio histológico en relación al valor de la rigidez hepática medido por EHT, utilizando como puntos de corte 6, 7.2, 8.9 y 14.6 kPa.

En la Tabla nº 11 se expresan los VPP y VPN de la rigidez hepática (utilizando como puntos de corte 7.2, 8.9 y 14.6 kPa) para fibrosis significativa (F2-F4), fibrosis avanzada (F3-F4) y cirrosis hepática.

Como hallazgos más importantes conviene destacar: 1.- Ninguno de los pacientes con valores de rigidez hepática inferior a 6 kPa presentaron fibrosis avanzada. 2.- De los 52 pacientes con valores de rigidez hepática inferior a 7.2 kPa, 18 (34,6%) presentaron un grado de fibrosis hepática F2 y 3 (5,8%) un grado de fibrosis hepática F3 en el estudio histológico. 3.- Cuatro (3,9%) pacientes con valores de rigidez hepática inferior a 8,9 kPa presentaron un grado de fibrosis hepática F3 en la biopsia hepática. 4.- Todos los pacientes con un valor de rigidez hepática igual o superior 14,6 kPa presentaron un grado de fibrosis F4 en la biopsia hepática. 5.- ningún paciente con valores inferiores a 14,6 kPa evidenciaron F4 en el examen histológico.

El valor predictivo negativo (VPN) para fibrosis avanzada (F3-F4) de valores de rigidez hepática superior a 6 kPa fue del 100% (IC 95%: 81,8-100%).

El valor predictivo positivo (VPP) para la presencia de fibrosis hepática significativa ( $F \geq 2$ ) fue del 91,8% (IC 95%: 80,3- 97,3%) para valores de rigidez hepática superiores a 7,2 kPa, y del 100% (IC 95%: 87,3-100%) para valores superiores a 8,9 kPa.

El valor predictivo VPP para la presencia de fibrosis hepática avanzada ( $F \geq 3$ ) fue del 81,3% ((IC 95%: 64,9- 91,5) para valores de rigidez hepática superiores a 8,9 kPa .

El valor predictivo positivo para cirrosis hepática de valores de rigidez hepática superiores a 14,6 kPa fue del 100% (IC 95%: 73,4- 100%) y su valor predictivo negativo fue del 100% (IC 95%: 95-100%)

Tabla nº 10: Grado de fibrosis hepática en relación al valor de la rigidez hepática medido por EHT, utilizando diferentes puntos de corte:

<b>EHT (N 101)</b>	<b>Grado de Fibrosis</b>					
	<b>N</b>	<b>F0 N=7</b>	<b>F1 N=28</b>	<b>F2 N= 35</b>	<b>F3 N= 18</b>	<b>F4 N= 13</b>
<b>&lt; 6 kPa</b>	N= 21	5/21	9/21	7/21	0/21	0/21
<b>≥ 6 kPa</b>	N= 80	2/80	19/80	28/80	18/80	13/80
<b>&lt; 7,2 kPa</b>	N= 52	7/52	24/52	18/52	3/52	0/52
<b>≥ 7,2 kPa</b>	N= 49	0/49	4/49	17/49	15/49	13/49
<b>&lt; 8,9 kPa</b>	N= 69	7/69	28/69	30/69	4/69	0/69
<b>≥ 8,9 kPa</b>	N= 32	0/32	0/32	5/32	14/32	13/32
<b>&lt;14,6 kPa</b>	N= 88	7/88	28/88	35/88	18/88	0/88
<b>≥14.6 kPa</b>	N= 13	0/13	0/13	0/13	0/13	13/13

Tabla nº 11: VPP y VPN de la rigidez hepática fibrosis significativa (F2-F4), fibrosis avanzada (F3-F4) y cirrosis hepática utilizando distintos puntos de corte:

Rigidez Hepática			Grado de Fibrosis		
	N		F2-F4	F3-F4	F4
≥6 Kpa	80	VPP (IC95%)	73,8% (63,1- 82,2)	38,8% (28,8%- 49,7)	16,3% (9,6- 2,6)
	21	VPN (IC95%)	33,3% (17- 54,8)	100% (81,8- 100)	100% (81,8- 100)
≥7.2 kPa	49	VPP (IC95%)	91,8% (80,3- 97,3)	55,1 % (41,3- 68,2)	26,5% (16,1- 40,4)
	52	VPN (IC95%)	51,9% (38,7- 64,9)	92,3% (81,3- 97,5)	100% (91,8-100)
≥8.9 kPa	32	VPP (IC95%)	100% (87,3-100)	81,3% (64,3%- 91,5)	40,6% (25,2- 53,8)
	69	VPN (IC95%)	44,9% (33,8-56,6)	92,8% (84,8-97,8)	100% (93,7-100)
≥14.6 kPa	13	VPP (IC95%)	—————	—————	100% (73,4- 100)
	88	VPN (IC95%)	35,3% (26-45,7)	79,5% (69,9-86,7)	100% (95-100)

En nuestro estudio la utilización de 8.9 kPa como punto de corte tuvo una mayor sensibilidad para el diagnóstico de fibrosis avanzada que 9.5 kPa, con una especificidad equiparable. De este modo el 88,4% (IC 95% 70,2-96,8%) (23/26) y 84,3% (IC 95% 67,8- 93,6%) (27/32) de los pacientes con valores de rigidez hepática  $\geq 9.5$  kPa y  $\geq 8.9$  kPa respectivamente presentaron fibrosis avanzada. Sin embargo el 5,8% (IC 95% (4/69) y 11,5% (IC 95% (3/26) de los pacientes con valores de rigidez hepática  $< 8.9$  kPa y  $< 9.5$  kPa respectivamente, presentaron fibrosis avanzada.

En relación a los índices serológicos (APRI, FORNS y FIB4) a los pacientes del estudio 1 los resultados se muestran en la tabla nº 12.

Tabla nº 12: Relación entre los índices serológicos y grado de fibrosis en el estudio 1

N= 101		Grado de Fibrosis			
Índices Serológicos	N	F0-F1 N= 35	F2-F4 N= 66	F3-F4 N= 31	F4 N= 13
APRI<1,5	84	34/84	50/84	22/84	7/84
APRI≥1,5	17	1/17	16/17	9/17	6/17
FORNS<6,9	75	31/75	44/75	17/75	5/75
FORNS≥ 6,9	26	4/26	22/26	14/26	8/26
FIB-4<3,25	90	34/90	56/90	26/90	9/90
FIB-4≥3,25	11	1/11	10/11	5/11	4/11

En nuestro estudio 48 pacientes tenían un valor de EHT intermedio entre 6-8,9 Kpa. De estos pacientes, dos (4,2%) presentaron un grado de fibrosis hepática F0, 19 (39,6%) mostraron F1, 23 (47,9%) presentaron F2 y cuatro (8,3%) presentaron fibrosis avanzada (F3) tal y como muestra la tabla nº 13

Tabla nº 13: Relación entre los índices serológicos y grado de fibrosis en los pacientes con valor intermedio de EHT

N= 48			Marcadores Serológicos		
Grado de Fibrosis	N	APRI≥1,5	FORNS≥6,9	FIB-4≥3,25	
F0- F1	21	1/21	4/21	1/21	
F2- F3	27	3/27	5/27	2/27	



En los pacientes con EHT con valores entre 6-8,9 Kpa los índices APRI, FORNS y FIB-4 no sirvieron para discriminar entre ausencia o presencia de fibrosis significativa (tabla nº 13). De los 21 pacientes con F0-F1, un paciente mostraba los tres índices serológicos con valores sugestivos de Fibrosis significativa y tres presentaban únicamente el valor de  $\text{FORNS} \geq 6,9$ . De los veintisiete pacientes que con EHT con valores entre 6-8,9 kPa y F2-F3 en la histología, dos pacientes mostraban todos los índices serológicos con valores sugestivos de FS y cuatro tenían un marcador serológico sugestivo de FS (uno mostraba  $\text{APRI} \geq 1,5$  y tres mostraban  $\text{FORNS} \geq 6,9$ ). Los cuatro pacientes con fibrosis avanzada (F3) tenían índice serológicos no sugestivos de FS.

### **3. Resultados del Estudio 2. Evaluación del valor de la rigidez hepática para predecir la ausencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado en pacientes coinfectados por el VIH/ VHC en estadio de cirrosis.**

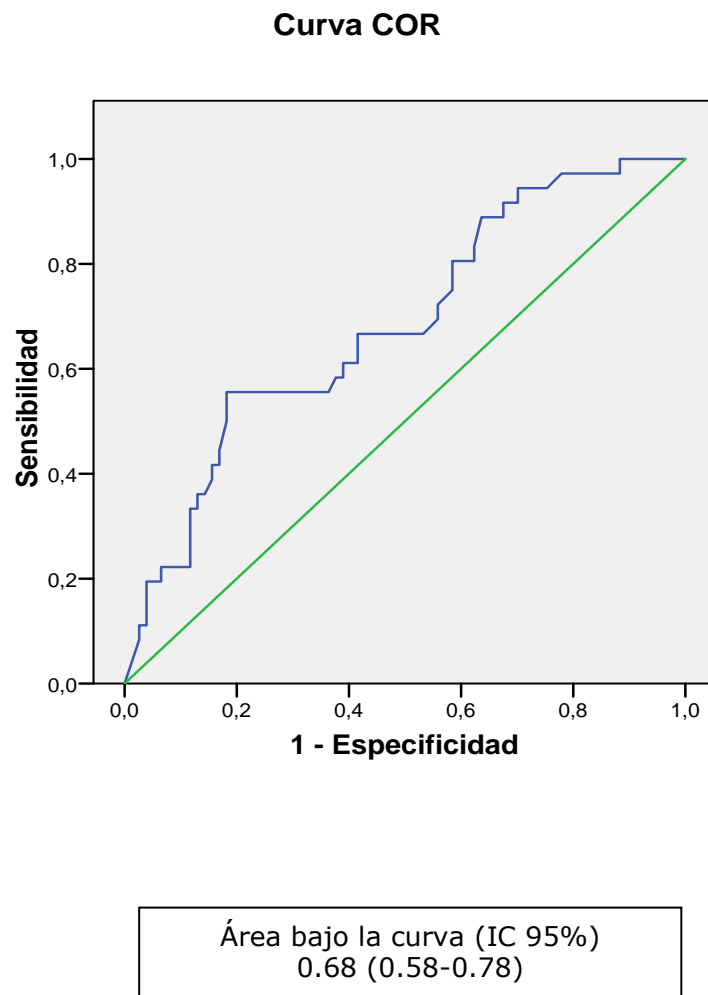
Se incluyeron en el estudio 113 pacientes cuyas características epidemiológicas y relacionadas con la infección VIH se resumen en las tablas nº 14.

Tabla nº 14: Características de la población incluida en el estudio 2:

<b>ESTUDIO 2: CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN</b>	
<b>Sexo, nº varones (%)</b>	91 (80,5)
<b>Edad años, media (DE)</b>	44,15 (4,66)
<b>EHT kPa, media (máximo- mínimo)</b>	35,5 (4,4-75)
<b>Práctica de riesgo nº (%)</b>	
<b>ADVP</b>	104 (92)
<b>Heterosexual</b>	0 (0)
<b>Homosexual</b>	3 (2,7)
<b>Transfusión</b>	5 (4,4)
<b>Desconocido</b>	1 (0,9)
<b>Presencia de Varices esofágicas nº (%)</b>	
<b>No</b>	77 (68,1)
<b>Si</b>	36 (31,9)
<b>Varices Grado I</b>	23 (20,4)
<b>Varices Grado II</b>	11 (9,7)
<b>Varices Grado III-IV</b>	2 (1,8)
<b>Índices serológicos</b>	
<b>APRI&gt;1,5 nº (%)</b>	70 (61,9)
<b>FORNS&gt; 6,9 nº (%)</b>	85 (72,5)
<b>FIB4&gt; 3,25 nº (%)</b>	71 (62,8)
<b>Child-Pugh media (DE)</b>	5,88 (1,4)
<b>Child A nº (%)</b>	89 (78,8)
<b>Child B nº (%)</b>	20 (17,7)
<b>Child C nº (%)</b>	4 (3,5)
<b>MELD media (DE)</b>	8,81 (3,4)
<b>Carga viral VIH indetectable, nº (%)</b>	85 (81,4)
<b>CD4 ≥ 250 cél/mm<sup>3</sup>, nº (%)</b>	65 (57,5)
<b>Categoría de los CDC, nº (%)</b>	
<b>A</b>	39 (34,5)
<b>B</b>	25 (22,1)
<b>C</b>	49 (43,3)
<b>Genotipo VHC nº (%)</b>	
<b>1</b>	
<b>2</b>	
<b>3</b>	
<b>4</b>	
<b>Desconocido</b>	

El valor medio de EHT de los 36 pacientes que mostraban varices esofágicas en la EDA era 43,4 (16,1-75) kPa, mientras que el de aquellos pacientes que no tenían VE era 31,7 (4,4-75) kPa siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa (11,68 (18,4-4,89)  $p > 0,001$ ).

Figura 3. Curva ROC: Valor diagnóstico de EHT para la presencia de varices esofágicas



Utilizando curva ROC (figura 3) identificamos 21 kPa como el punto de corte con mayor valor predictivo negativo (VPN=100% (IC 95%: 81,8-100)) para la existencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado. En nuestro estudio 28 pacientes (24,8%) presentaron valores de rigidez hepática < 21 kPa y en ninguno se objetivó varices esofágicas con riesgo de sangrado. Dos pacientes (1,7%) con ETH < 21 presentaron VE pequeñas (grado I) sin riesgo de sangrado.

En nuestro estudio la correlación entre los valores de Child-Turcotte-Pugh-score y MELD-score con la presencia de varices esofágicas y varices esofágicas con riesgo de sangrado fue inferior al de la EHT (Figuras 4-9) No se identificaron puntos de corte en Child-Turcotte-Pugh-score ni en el MELD-score con el suficiente VPN para descartar la existencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado.

Figura 4: Curva ROC: Valor diagnóstico de Child- Pugh para la presencia de VE

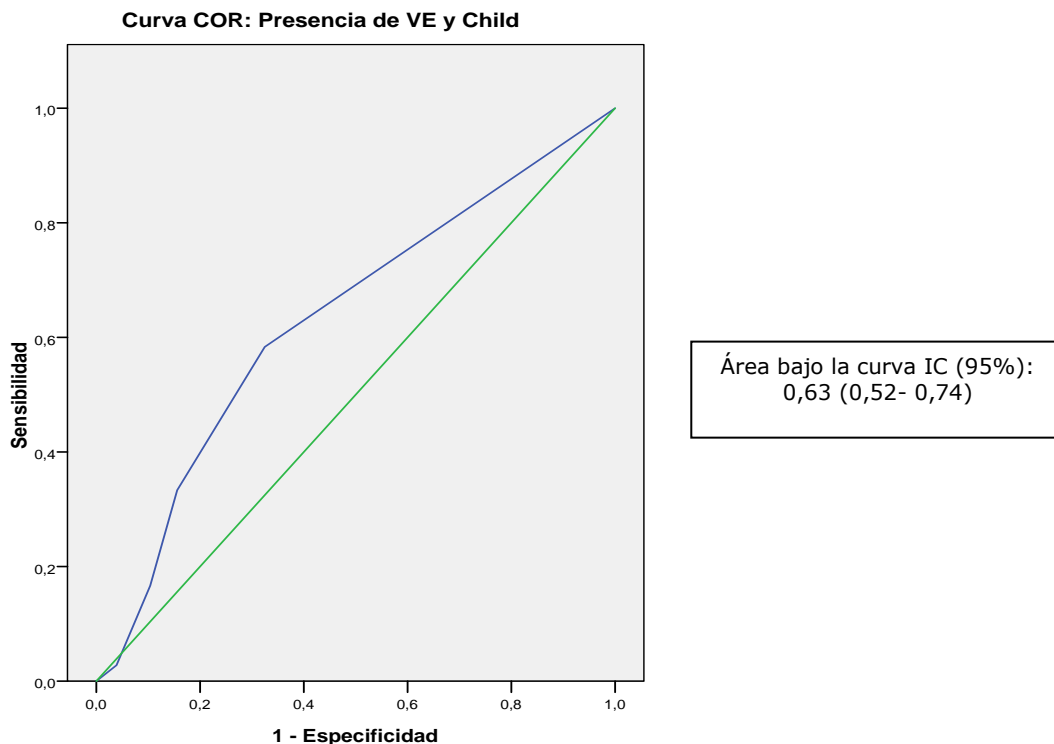


Figura 5: Curva ROC: Valor diagnóstico de MELD para la presencia de varices esofágicas

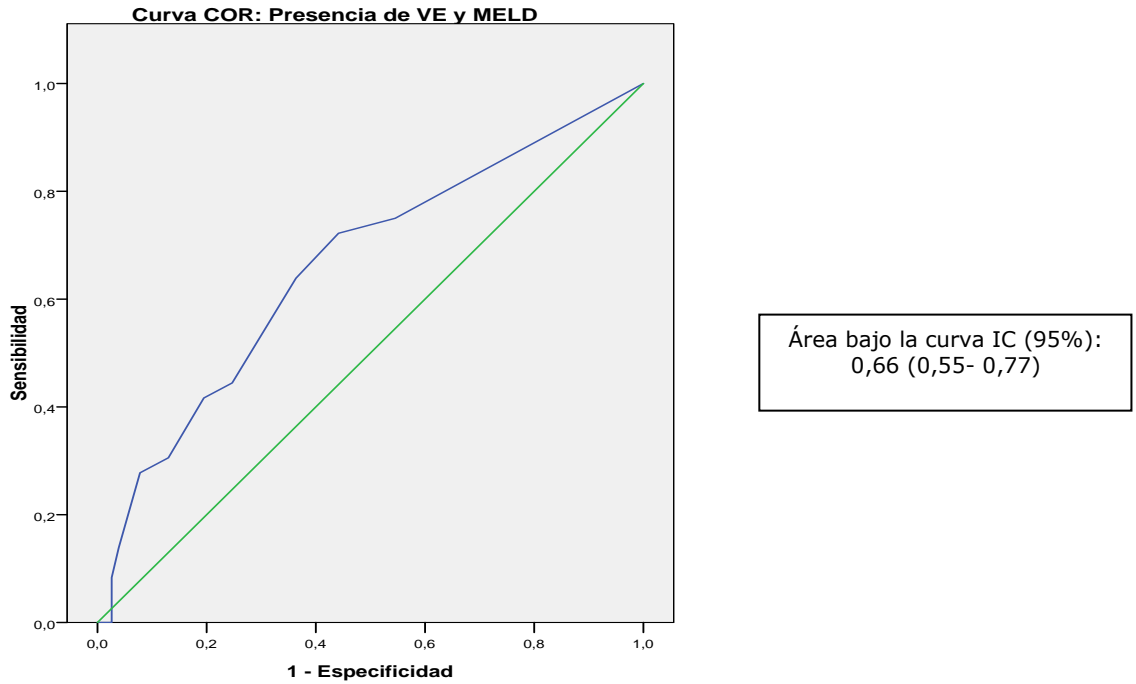


Figura 6: Curva ROC: Valor diagnóstico de EHT para la presencia de VE

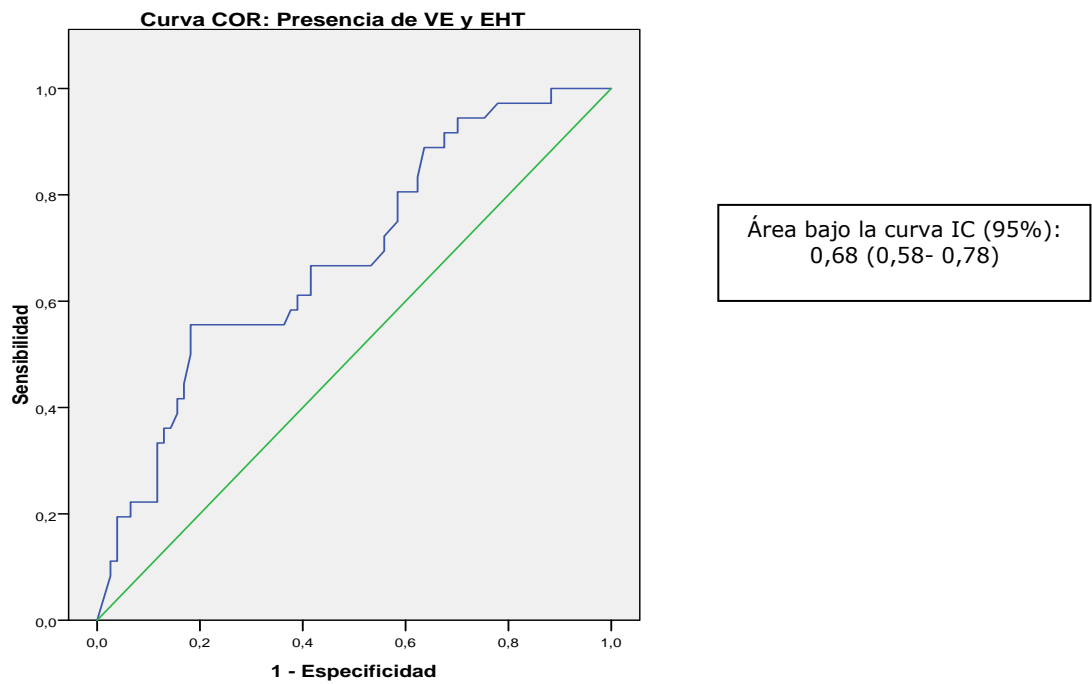


Figura 7: Curva ROC: Valor diagnóstico de Child- Pugh para la presencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado:

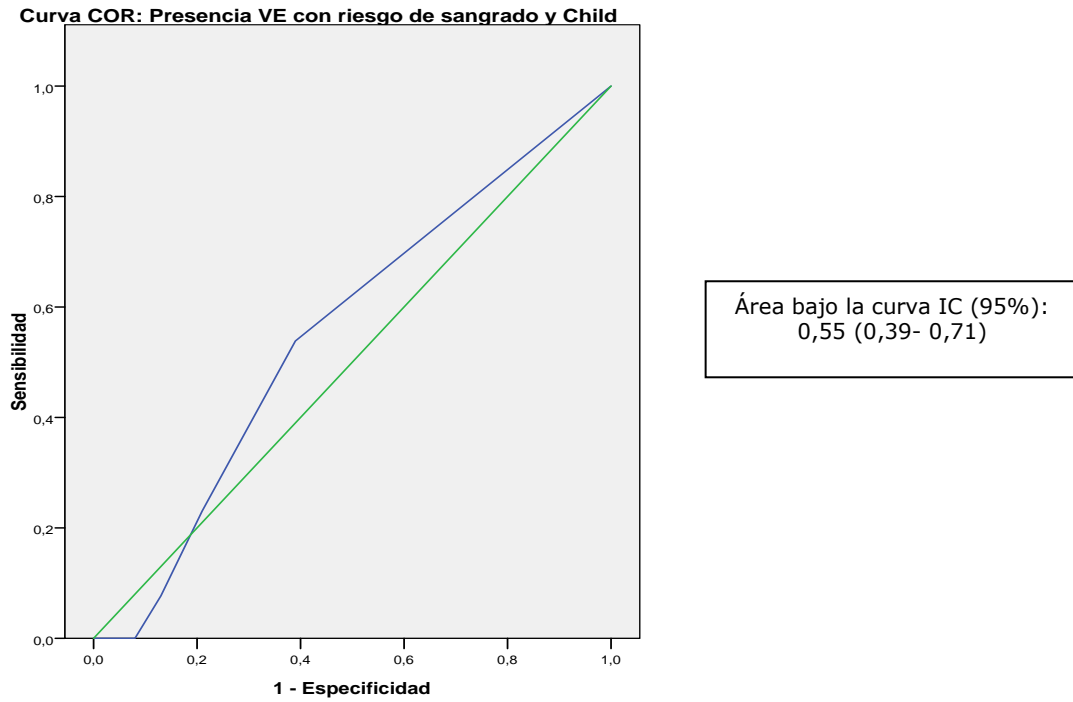


Figura 8: Curva ROC: Valor diagnóstico de MELD para la presencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado:

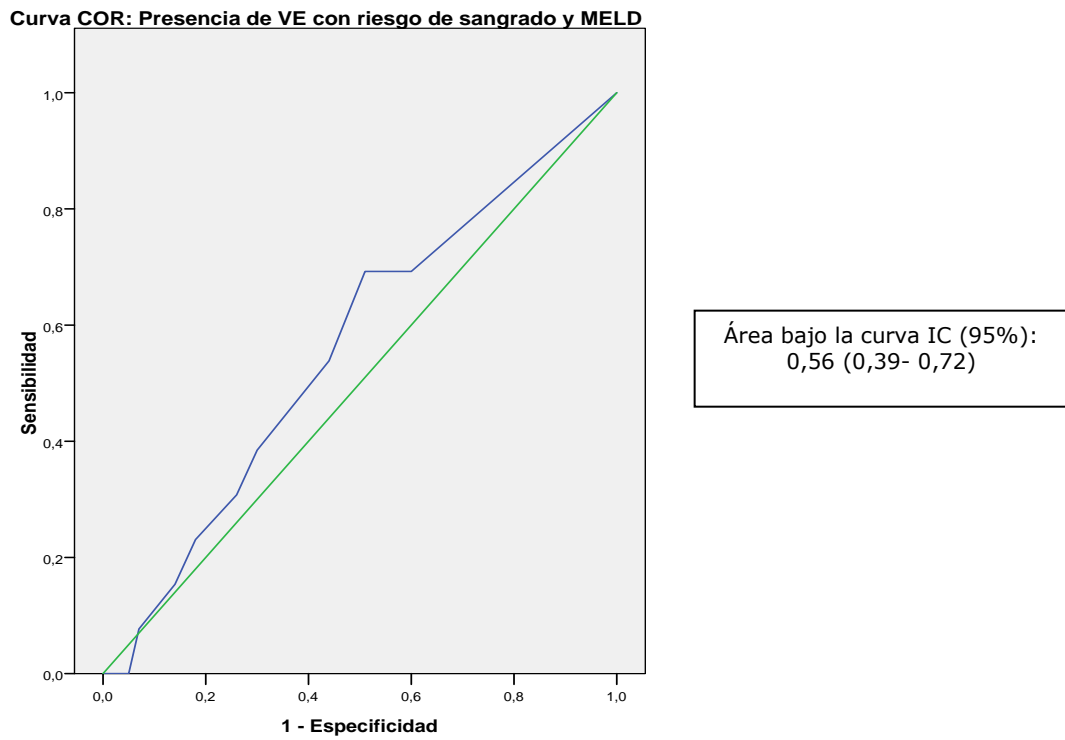
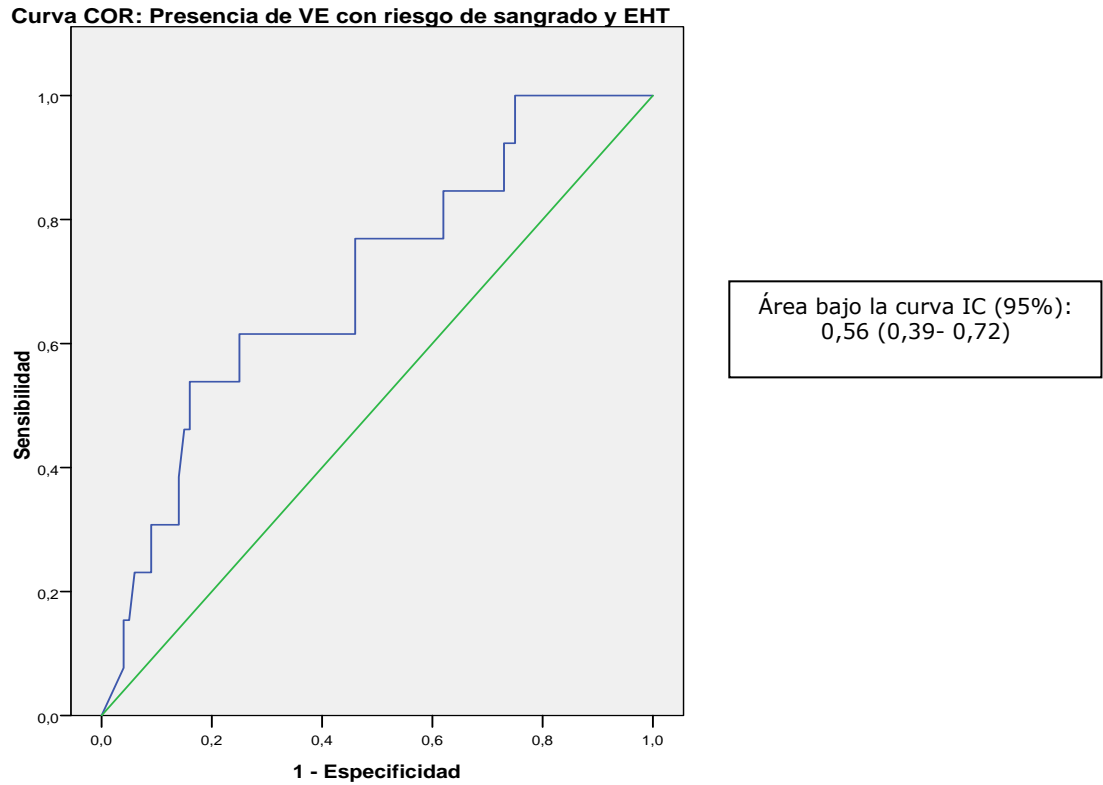


Figura 9: Curva ROC: Valor diagnóstico de EHT para la presencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado:



En la tabla nº 15 se puede apreciar la frecuencia de varices esofágicas y varices esofágica con riesgo de sangrado en función de los índices serológicos (APRI, FORNS y FIB4) utilizados en nuestro estudio.

Tabla nº 15: Relación entre los índices serológicos y presencia de varices esofágicas en el estudio 2:

<b>N= 113</b>		<b>Presencia de VE</b>	
<b>Índices Serológicos</b>	<b>N</b>	<b>Presencia VE N= 36</b>	<b>Presencia VE con riesgo sangrado N=13</b>
<b>APRI &lt; 1,5</b>	43	12/43	5/43
<b>APRI ≥ 1,5</b>	70	24/70	8/70
<b>FORNS &lt; 6,9</b>	28	9/28	2/28
<b>FORNS ≥ 6,9</b>	85	27/85	11/85
<b>FIB-4 &lt; 3,25</b>	42	10/42	3/42
<b>FIB-4 ≥ 3,25</b>	71	26/71	10/71





## **VI. DISCUSIÓN**



## **VI. DISCUSIÓN:**

La EHT ha demostrado ser una herramienta de gran utilidad en el manejo del paciente con hepatopatía crónica [56, 58]. Su utilidad como método para cuantificar el grado de fibrosis hepática ha sido demostrada en pacientes con hepatopatía crónica de diversas etiologías (viral, alcohólica, sistémica, esteatohepatitis, etc) [80-85] y su utilidad como herramienta para el diagnóstico precoz de cirrosis hepática ha sido observada en distintas cohortes [8, 87, 89, 90]. En nuestro estudio confirmamos la utilidad de la EHT en la evaluación del grado de fibrosis hepática, en el diagnóstico precoz de cirrosis hepática y para predecir la presencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado, en una población de pacientes coinfectados por VIH/VHC.

### **1. Evaluación del grado de fibrosis hepática mediante EHT:**

La determinación del grado de fibrosis hepática tiene una gran importancia en el seguimiento del paciente coinfectado por VIH/VHC. En primer lugar, permite identificar pacientes con enfermedad hepática avanzada en los que implementar las estrategias dirigidas a la detección precoz y profilaxis de sus complicaciones. En segundo lugar permite optimizar la indicación del tratamiento del VHC en función de las herramientas terapéuticas y mejores evidencias disponibles en cada momento. En tercer lugar permite individualizar la selección del régimen de tratamiento antirretroviral en función del perfil de seguridad hepática de los fármacos antirretrovirales [117]. En cuarto lugar el grado de fibrosis hepática es un factor predictivo independiente de las probabilidades de alcanzar respuesta viral sostenida (RVS) en el tratamiento del VHC. De forma que los pacientes con estadios más avanzados de fibrosis tienen menos posibilidades de alcanzar respuesta al tratamiento incluso en aquellos casos en los que se incorporen los nuevos fármacos de acción directa (telaprevir o boceprevir) al tratamiento. Por último la EHT permite monitorizar la evolución del grado de fibrosis como expresión

del daño hepático, tanto en pacientes que han recibido un tratamiento exitoso para el VHC, como para aquellos que están siendo evaluados como candidatos a tratamiento [118, 119].

Estudios previos en los que se evaluó la correlación entre el grado de fibrosis y la rigidez hepática medida por EHT, pusieron en evidencia una alta sensibilidad de la EHT tanto para predecir la ausencia de fibrosis hepática como para realizar un diagnóstico cierto de cirrosis [47, 92, 93]. Sin embargo en estos estudios la EHT demostró menor capacidad para evaluar los grados de fibrosis intermedia [47, 92, 93].

En nuestro estudio la EHT tuvo una alta sensibilidad para descartar fibrosis avanzada (F3-F4). Ninguno de los 21 pacientes con valores de rigidez hepática inferiores a 6 kPa presentaron fibrosis avanzada en la biopsia hepática. El valor predictivo negativo (VPN) para fibrosis avanzada utilizando como punto de corte 6 kPa fue del 100%. Este hallazgo tiene importantes implicaciones clínicas ya que demuestra que es posible identificar un subgrupo de pacientes con muy baja probabilidad de presentar fibrosis avanzadas mediante un procedimiento incruento, carente de complicaciones y que puede ser empleado para valorar la evolución de los pacientes.

En nuestro estudio la EHT tuvo una alta sensibilidad para identificar fibrosis significativa (F2-F4). El valor predictivo positivo (VPP) para la presencia de fibrosis hepática significativa ( $F \geq 2$ ) fue del 91,8% (IC 95%: 80,3- 97,3%) para valores de rigidez hepática superiores a 7,2 kPa, y del 100% (IC 95%: 87,3-100%) para valores superiores a 8,9 kPa. Todos los pacientes con valores de rigidez hepática igual o superior a 8,9 kPa presentaron fibrosis significativa (F2-F4) en el estudio histológico hepático. En el mismo sentido, como hemos referido anteriormente, ningún paciente con rigidez hepática igual o superior a 8,9 kPa presentaba fibrosis grado F0-F1.

Por tanto nuestro estudio sugiere que la EHT tiene una alta capacidad discriminativa para descartar la existencia de fibrosis avanzada pero no para

descartar la presencia de fibrosis significativa. Estos hallazgos tienen importantes implicaciones en el seguimiento clínico de los pacientes.

En nuestro estudio valores de rigidez hepática iguales o superiores a 8.9 kPa tuvieron un alto valor predictivo positivo para la presencia de fibrosis avanzada. El 84,3% (27/32) de los pacientes con rigidez hepática igual o superior a 8.9 kPa, incluidos en nuestro estudio presentaron fibrosis avanzada en el estudio histológico hepático.

El diagnóstico de fibrosis avanzada es de gran importancia para el seguimiento de pacientes coinfectados por VIH/VHC. En primer lugar permite estrechar la vigilancia de aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollo de cirrosis hepática. En segundo lugar el diagnóstico de fibrosis avanzada justifica el empleo de recursos terapéuticos con alta frecuencia de efectos adversos y alto coste debido a la mayor probabilidad de desarrollar cirrosis hepática de estos pacientes. Así en España en la actualidad el empleo de los nuevos fármacos de acción directa para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC genotipo 1 (telaprevir y boceprevir), solo está permitido para el tratamiento de pacientes con fibrosis avanzada, diagnosticados por biopsia hepática o por valores de rigidez hepática  $>9.5$  kPa [120].

En nuestro estudio la utilización de 8.9 kPa como punto de corte tuvo una mayor sensibilidad para el diagnóstico de fibrosis avanzada que 9.5 kPa, con una especificidad equiparable. De este modo el 88,4% (23/26) y 84,3% (27/32) de los pacientes con valores de rigidez hepática  $\geq 9.5$  kPa y  $\geq 8.9$  kPa respectivamente presentaron fibrosis avanzada. Sin embargo el 5,8% (4/69) y 11,5% (3/26) de los pacientes con valores de rigidez hepática  $< 8.9$  kPa y  $< 9.5$  kPa respectivamente, presentaron fibrosis avanzada.

En nuestro estudio la EHT tuvo una alta especificidad (100%; IC95%:73,4-100%) y sensibilidad (100%; IC 95% 95-100%) para el diagnóstico de cirrosis hepática. En ningún paciente (0/88) con rigidez hepática  $< 14.6$  kPa se comprobó la existencia de cirrosis hepática en el estudio histológico hepático. En el mismo sentido, en todos los pacientes (13/13) con rigidez hepática  $\geq 14.6$  kPa se

comprobó la existencia de cirrosis hepática en el estudio histológico. Nuestro estudio demuestra que la EHT es una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico y discriminación de cirrosis hepática en el paciente coinfectado por VIH/VHC. La utilización de 14.6 kPa como punto de corte tiene una alto VPP y VPN para el diagnóstico de cirrosis hepática que permite su utilización para la toma de decisiones en la práctica clínica habitual. El valor predictivo positivo para cirrosis hepática de valores de rigidez hepática superiores a 14,6 kPa fue del 100% (IC 95%: 73,4- 100%) y su valor predictivo negativo fue del 100% (IC 95%: 95-100%)

Este aspecto es de gran importancia, ya que el diagnóstico precoz de la cirrosis hepática, permite la adopción temprana de estrategias dirigidas al diagnóstico y tratamiento de las complicaciones de la misma, que van a tener una importante repercusión en la calidad y expectativas de vida de los pacientes.

Sin embargo, en nuestro estudio no hemos identificado ningún valor de rigidez hepática con el suficiente valor discriminativo para descartar fibrosis significativa (F2-F4) que pueda ser empleado en la práctica clínica habitual. Así, en nuestro estudio el 49% de los pacientes con valores de rigidez hepática inferior a 8,9 kPa presentaron fibrosis significativa. Tampoco la utilización como punto de corte de valores inferiores de rigidez hepática pudo aumentar la capacidad discriminativa de la EHT para fibrosis significativa. Así, el 34,6% de los pacientes con un valor de rigidez hepática inferior a 7.2 kPa. presentaron un grado F2 de fibrosis en la biopsia hepática, y el 33% de los pacientes con rigidez hepática inferior a 6 kPa presentaron un grado F2 de fibrosis en la biopsia hepática.

En un estudio multicéntrico retrospectivo en el que se incluyeron un total de 519 pacientes coinfectados VIH/VHC en los que se había realizado biopsia hepática y en los que se realizó el cálculo de los índices APRI y FORNS, se comprobó que el valor predictivo positivo del índice APRI para fibrosis significativa fue del 79% y su VPN del 66%. En el mismo estudio el VVP del índice FORNS fue del 74% y su VPN del 64%. En este estudio se analizaron de forma adicional sólo las 120 biopsias

hepáticas con criterios de calidad de la muestra analizada (definida por una longitud del fragmento > 15mm). En este subgrupo de pacientes, el VPP del índice APRI fue del 85% y el del índice FORNS del 81%. Basándose en estos resultados, se ha sugerido un algoritmo diagnóstico en el que se utiliza tanto la EHT como los marcadores serológicos [93, 121]. En dicho algoritmo aquellos pacientes con valores de rigidez hepática entre 6-8,9 kPa, se clasifican como fibrosis significativa en función de que los índices de APRI y FORNS sean igual o superior a 1,5 y 6,9 respectivamente. Los resultados de nuestro estudio sin embargo, no apoyan la utilidad de este algoritmo. En nuestro estudio 48 pacientes presentaron un valor de rigidez hepática de entre 6-8,9 Kpa. De estos pacientes, dos (4,2%) presentaron un grado de fibrosis hepática F0, 19 (39,6%) F1, 23 (47,9%) F2 y cuatro (8,3%) F3. En estos pacientes los índices APRI, FORNS y FIB-4 no sirvieron para discriminar entre ausencia o presencia de fibrosis significativa. Así, de los 21 pacientes con F0-F1, cinco mostraban al menos un índice con valores sugestivos de Fibrosis significativa. Por el contrario de los 27 pacientes con 6-8,9 kPa y F2-F3 en la histología hepática solo 6 presentaban algún índices serológicos con valores sugestivo de Fibrosis Significativa.

El hecho de que la EHT sea un método incruento de exploración permite que pueda ser repetida sin daño ni riesgo para el paciente. Ello supone que la evolución de la rigidez hepática puede ser monitorizada en cada paciente y permite la toma de decisiones individualizadas. En este sentido se han descrito la existencia de cambios evolutivos en la rigidez hepática en pacientes que han alcanzado RVS. En un estudio [118], en el que se evaluaron los cambios en la rigidez hepática en 143 pacientes que recibieron terapia con interferón pegilado y ribavirina desde el inicio del tratamiento hasta la fecha prevista para valorar la presencia de RVS, se observó un descenso en la mediana de los valores de rigidez hepática respecto a la basal superior al 20% en el 46% de los pacientes que alcanzaron RVS.



## **2. Utilidad de la EHT en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con cirrosis hepática:**

El diagnóstico de cirrosis hepática se realiza a menudo de forma tardía, coincidiendo incluso con el momento de la primera descompensación. Numerosos estudios han demostrado que hepatopatía crónica por VHC progresa a mayor velocidad en pacientes infectados por el VIH que en monoinfectados por VHC [17, 122], con un incremento significativo de la mortalidad tras el primer episodio de descompensación hepática [18, 122, 123]. En nuestro estudio se confirma que la EHT permite un diagnóstico precoz de cirrosis hepática [47, 92, 93], sin necesidad de procedimientos invasivos.

En un estudio publicado por nuestro grupo [124] en el que se incluyeron 239 pacientes coinfectados VIH/VHC con cirrosis hepática compensada, se observó una probabilidad de presentar un primer episodio descompensación del 7% al año, 10% a los 2 años y del 15% a los 3 años. Además se observó que el riesgo de descompensación era significativamente mayor en aquellos pacientes que presentaban un valor de rigidez hepática medido por EHT >40 kPa. En estos pacientes el riesgo de descompensación al año fue del 20%, a los dos años de 26% y a los tres años del 37%. El grado de rigidez hepática medida por EHT se identificó como un factor de riesgo de descompensación independiente, junto a otros factores conocidos como la carga viral del VHC, la coinfección con VHB y el estadio de Child-Pugh (clase B respecto a A) [124]. Además el valor de la rigidez se identificó como un factor independiente asociado a la mortalidad por enfermedad hepática terminal junto al índice de Child-Pugh. Por lo tanto, en dicho estudio la EHT permite identificar pacientes con alto y bajo riesgo de descompensación y muerte a medio plazo.

Las varices esofágicas son una de las complicaciones que más agrava el pronóstico del paciente cirrótico, ya que su presencia puede desencadenar en último término en una hemorragia digestiva que puede llegar a ser una complicación potencialmente mortal para estos pacientes [18]. La realización de

EDA en el seguimiento del paciente cirrótico es un procedimiento imprescindible como método de cribado para evidenciar la presencia de varices esofágicas [80] tanto en el momento del diagnóstico como en el posterior seguimiento de estos pacientes. Así, tras la endoscopia inicial, son necesarios controles endoscópicos periódicos precisando repetir la exploración ante la aparición de cualquier signo de descompensación clínica. La EDA es un procedimiento invasivo, costoso, no exento de complicaciones y en general mal tolerado por los pacientes, más si cabe cuando en un gran número de ocasiones debe realizarse como cribaje de manera seriada, encontrándose el clínico en muchos casos con la negativa del paciente a realizarse la exploración.

En nuestro estudio la EHT permitió predecir la presencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado [80] en pacientes coinfectados VIH/VHC. Esta correlación se había observado en pacientes mono infectados VHC. Los resultados obtenidos en este estudio confirman los publicados previamente en un estudio multicéntrico, en el sentido de que los pacientes que presentaban VE muestran valores significativamente más elevados de rigidez hepática que aquellos pacientes sin VE. En nuestro estudio 21 kPa resultó como el punto de corte con mayor valor predictivo negativo para la presencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado. Así, de 28 pacientes (24,8%) que presentaron valores de rigidez hepática < 21 kPa, en ninguno de ellos se objetivó la presencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado (VPN 100%, IC95%: 81,8- 100%). Nuestros resultados sugieren que no sería precisa la realización de EDA para cribaje de varices esofágicas en pacientes con valores de rigidez hepática inferiores a 21 kPa

Los estudios realizados en pacientes mono infectados por VHC han obtenido mejores resultados a los que se han hallado en nuestro estudio, obteniéndose áreas bajo la curva algo superiores en la correlación de EHT con la presencia de VE. Este hecho podría tener varias explicaciones, por un lado, los trabajos publicados en paciente mono infectados se centraron en hallar la correlación entre la EHT y la presencia de varices  $F \geq 2$ , sin embargo, en nuestro estudio, se han incluido las

varices con riesgo de sangrado entre las que se encuentran además de las anteriores, las varices pequeñas (F1) con signos de sangrado (puntos rojos). Por otro lado, parece demostrado que la EHT tiene una menor capacidad para discriminar grados de fibrosis hepática significativa en pacientes coinfectados [47, 85]. Este hecho puede estar en relación con un mayor grado de inflamación hepática por la propia coinfección, así como por una mayor incidencia de síndrome metabólico en estos pacientes, lo que dificulta la realización de la EHT y la obtención veraz del grado de fibrosis [125, 126].

Así, valores de rigidez hepática inferiores a 21 kPa son altamente predictores de ausencia de VE significativas, por lo que la utilización del EHT en la práctica clínica permitiría identificar a un subgrupo de pacientes que precisarían la realización de EDA de aquellos en los que se podría diferir dicha exploración con monitorización del grado de rigidez hepática. El seguimiento secuencial con EHT nos permite identificar de forma individualizada el momento adecuado para solicitar una EDA en cada paciente. Esta observación tiene importantes implicaciones en el seguimiento de los pacientes coinfectados por el VIH/VHC con cirrosis hepática, ya que podría evitar hasta el 25% de las EDA solicitadas en la práctica clínica habitual, lo cual repercutiría favorablemente en el coste del seguimiento de los pacientes, así como en la calidad de vida para éstos.

Si bien es cierto que la utilización de la EHT podría ahorrar un número no despreciable de exploraciones innecesarias con la consiguiente disminución de complicaciones asociadas a la técnica, todavía es preciso la realización de un elevado número de endoscopias, ya que no se ha encontrado un punto de corte con un alto valor predictivo positivo para la presencia de varices que sean subsidiarias de tratamiento. Este hecho nos lleva a que un importante número de pacientes con  $EHT > 21$  kPa se realizará EDA sin que se evidencien varices esofágicas. Así, en nuestra muestra, 52 pacientes (46,01%) no presentaban varices esofágicas tras realizarse la endoscopia, teniendo un valor de rigidez hepática superior a 21 kPa.

Es por esto, que es necesario aún el desarrollo de procedimientos no invasivos que permitan acotar la indicación de EDA de forma más precisa.



## **VII. CONCLUSIONES**



## VII. CONCLUSIONES:

La EHT es una herramienta de gran utilidad en el manejo del paciente coinfectado por VIH/VHC.

La EHT permite identificar un subgrupo de pacientes con muy baja probabilidad de presentar fibrosis avanzadas (F3-F4). El valor predictivo negativo para fibrosis avanzada utilizando valor de rigidez hepática de 6 kPa fue del 100%.

La EHT permite identificar un subgrupo de pacientes con muy alta probabilidad de presentar fibrosis significativa (F2-F4). El valor predictivo positivo para la presencia de fibrosis hepática significativa ( $F \geq 2$ ) utilizando valor de rigidez hepática igual o superior a 8,9 kPa fue del 100% (IC 95%: 87,3-100%).

En nuestro estudio un valor de rigidez hepática igual o superior a 8.9 kPa tuvo una mayor sensibilidad para el diagnóstico de fibrosis avanzada (F3-F4) que 9.5 kPa con una especificidad equiparable. Este hallazgo tiene importantes implicaciones clínicas para la indicación de tratamiento con telaprevir ó boceprevir en pacientes infectados por coinfectados por VIH/VHC genotipo 1 según las recomendaciones vigentes.

La EHT es una herramienta de gran utilidad para el diagnosticar y discriminar cirrosis hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC. La utilización de 14.6 kPa como punto de corte tiene una alto VPP (100%; IC95%:73,4- 100%) y un alto VPN (100%; IC 95% 95-100%) para el diagnóstico de cirrosis hepática.

En nuestro estudio no hemos identificado ningún valor de rigidez hepática con el suficiente valor discriminativo para descartar fibrosis significativa (F2-F4) para poder ser empleado en la práctica clínica habitual.

La EHT permite predecir la presencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado en pacientes coinfectados VIH/VHC. La utilización de 21 kPa como punto de corte tiene un alto VPN para la presencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado (VPN 100%, IC95%: 81,8- 100%). Nuestros resultados sugieren que no sería precisa la realización de EDA para cribaje de varices esofágicas en pacientes con valores de rigidez hepática inferiores a 21 kPa.





## **VII. GLOSARIO DE TÉRMINOS**



## VIII. GLOSARIO DE TÉRMINOS:

- ALT: Alaninoaminotransferasa
- AST: Aspartato Aminotranferasa
- APRI: Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index
- CDC: Center for Disease Control
- CHC: Carcinoma Hepatocelular
- Cols: Colaboradores
- EDA: Endoscopia Digestiva Alta
- EHT: Elastometría Hepática Transitoria
- FH: Fibrosis hepática
- FHS: Fibrosis Hepática Significativa
- FS: Fibroscan
- GGT: Gamma Glutamyl Transpeptidasa
- HAI: Histology Activity Index
- HDA: Hemorragia Digestiva Alta
- IL: Interleuquina
- INR: International Normalized Ratio
- IMC: Índice de Masa Corporal
- IP: Inhibidores de la Proteasa
- kPa: Kilopascales
- LBVE: Ligadura endoscópica con bandas de varices esofágicas
- MELD: Model for end-stage Liver Disease
- PAAF: Punción y Aspiración con Aguja Fina
- PBE: Peritonitis Bacteriana Espontánea
- RVS: Respuesta Viral Sostenida
- SHR: Síndrome Hepatorrenal
- SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- TAR: Tratamiento Antirretroviral
- TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran eficacia
- TGF- $\beta$ : Factor de Crecimiento Transformador beta
- TGF $\beta$ 1: Factor de Crecimiento Tisular beta 1
- TNF-  $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral alfa
- TIPS: Derivaciones transyugulares intrahepáticas portosistémicas
- VE: Varices Esofágicas
- VHC: Virus de la Hepatitis C
- VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- VPN: Valor Predictivo Negativo
- VPP: Valor Predictivo Positivo
- UDVP: Usuarios a Drogas por Vía Parenteral



## **IX. BIBLIOGRAFÍA**



## IX. BIBLIOGRAFÍA:

1. ; Available from: [http://www.unaids.org/en/HIV\\_data/epi2006/default.asp](http://www.unaids.org/en/HIV_data/epi2006/default.asp).
2. Blanco JL, M.J., Pérez-Cuevas JB, Gatell JM, *Historia natural, clasificación y pronóstico de la infección por el VIH*, in *Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento* P.D. C.B. Gatell JM, Miró JM, Mallotas J, Editor, Editor. 2002, Masson S.A: **Barcelona**. p. 47-58.
3. Pineda J, R.A., Macías J, Leal M, *Reconstitución inmune*, in *Manual del sida*, V.S.y.J. González-Lahoz, Editor. 2001, Permanyer S.A.: Barcelona. p. p. 478-94.
4. Connick, E., et al, *Immune reconstitution in the first year of potent antiretroviral therapy and its relationship to virologic response*. J Infect Dis, 2000.
5. Palella, F.J., Jr., et al., *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection*. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med, 1998. **338**(13): p. 853-60.
6. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. The CASCADE Collaboration. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. Lancet.
7. Barreiro P, M.-C.L., Maida I, Labarga P, Castellares C, Ruíz-Sancho A, González-Lahoz J and Soriano V. , CROI, Editor. 2007: Los Ángeles., *Liver fibrosis in HIV-infected patients without chronic viral hepatitis – prevalence, clinical characteristics and potential causes*, CROI, Editor. 2007: Los Ángeles.
8. Merchante N, R.E., Mira JA, Vergara S, García-García JA, del Valle J, Macías J, Gómez-Mateos J, Lozano F, Pineda JA., *Low prevalence of moderate-severe liver fibrosis assessed by transient hepatic elastography in HIV-infected patients without HBV or HCV coinfection*, CROI, Editor. 2007: Los Angeles.
9. Bica, I., et al., *Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection*. Clin Infect Dis, 2001. **32**(3): p. 492-7.
10. Rosenthal, E., et al., *Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study)*. Aids, 2003. **17**(12): p. 1803-9.
11. Martín-Carbonero, L., et al., *Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admissions and mortality among HIV-infected patients*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2001. **17**(16): p. 1467-71.
12. Sulkowski, M.S., et al., *Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus*. Clin Infect Dis, 2000. **30 Suppl 1**: p. S77-84.
13. Soriano, V., et al., *Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel*. Aids, 2002. **16**(6): p. 813-28.
14. Pineda, J.A., et al., *Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy*. Hepatology, 2007. **46**(3): p. 622-30.
15. Martín-Carbonero, L., 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**(1): p. 128-33.
16. Graham, C.S., et al., *Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(4): p. 562-9.
17. Pineda, J.A., et al., *HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis*. Hepatology, 2005. **41**(4): p. 779-89.
18. Merchante, N., et al., *Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease*. Aids, 2006. **20**(1): p. 49-57.
19. McGovern, B.H., et al., *Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients*. Clin Infect Dis, 2006. **43**(3): p. 365-72.
20. Macías, J., et al., *Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine*. Aids, 2004. **18**(5): p. 767-74.
21. Macías, J., et al., *Mortality due to liver failure and impact on survival of hepatitis virus infections in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2002. **21**(11): p. 775-81.



22. Benhamou, Y., et al., *Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group.* Hepatology, 1999. **30**(4): p. 1054-8.
23. Benhamou, Y., et al., *Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy.* Hepatology, 2001. **34**(2): p. 283-7.
24. Salmon-Ceron, D., 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**(6): p. 799-805.
25. Martinez-Sierra, C., 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**(4): p. 491-8.
26. Tural, C., 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**(2): p. 118-25.
27. Backus, L.I., et al., *Effects of hepatitis C virus coinfection on survival in veterans with HIV treated with highly active antiretroviral therapy.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2005. **39**(5): p. 613-9.
28. Torriani, F.J., et al., *Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients.* N Engl J Med, 2004. **351**(5): p. 438-50.
29. Sulkowski, M.S., *Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors.* Clin Infect Dis, 2004. **38 Suppl 2**: p. S90-7.
30. Arribas J, P.F., Peng J, et al, , *Evaluation of multiple-dose pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir (LPV/r) in HIV and HCV co-infected patients with mild or moderate hepatic insufficiency,* P.a.A.o.t.t.E.A. Conference:, Editor: Varsovia, Polonia.
31. Bonacini, M., *Liver injury during highly active antiretroviral therapy: the effect of hepatitis C coinfection.* Clin Infect Dis, 2004. **38 Suppl 2**: p. S104-8.
32. Mehta, S.H., et al., *The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection.* Hepatology, 2005. **41**(1): p. 123-31.
33. Macias, J., et al., *Antiretroviral therapy based on protease inhibitors as a protective factor against liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C.* Antivir Ther, 2006. **11**(7): p. 839-46.
34. Tuyama A, H.F., Mosoian A, Chen P, Chen B, Fiel I, Schecter A, Klotman M, Bansal M., *HIV entry and replication in stellate cells promotes cellular activation and fibrogenesis: Implications for hepatic fibrosis in HIV/HVC co-infection,* in in *15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* 2008: Boston.
35. Areson DM, F.S., Bissel DM., *Formation of extracellular matrix in normal rat liver: lipocytes as a major source of proteoglycan.* . Gastroenterology, 1998. **95**: p. 441-7.
36. Antonucci, G., et al., *HIV/HCV co-infection: putting the pieces of the puzzle together.* Cell Death Differ, 2003. **10 Suppl 1**: p. S25-6.
37. Aguilera, V. and M. Berenguer, *Hepatitis C and fibrosis.* Rev Esp Enferm Dig, 2004. **96**(6): p. 402-8; 409-14.
38. Schuppan, D., *Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins.* Semin Liver Dis, 1990. **10**(1): p. 1-10.
39. M, A.V.a.B., *Hepatitis C and fibrosis.* Rev Esp Enferm Dig (Madrid), 2004. **96**((6)): p. 404-414.
40. Van Thiel, D.H., et al., *Liver biopsy. Its safety and complications as seen at a liver transplant center.* Transplantation, 1993. **55**(5): p. 1087-90.
41. Group, A.C.T., *Table of Grading Severity of Adult Adverse Experiences, N.I.o.A.a.I.D.* Rockville Md: Division of AIDS, Editor. 1996: Bethesda., *Table of Grading Severity of Adult Adverse Experiences, N.I.o.A.a.I.D,* in Rockville Md, E.B. Division of AIDS, Editor. 1996.
42. Rousselet, M.C., et al., *Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis.* Hepatology, 2005. **41**(2): p. 257-64.
43. Knodell, R.G., et al., *Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis.* Hepatology, 1981. **1**(5): p. 431-5.
44. Ishak, K., et al., *Histological grading and staging of chronic hepatitis.* J Hepatol, 1995. **22**(6): p. 696-9.
45. Bedossa, P. and T. Poynard, *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group.* Hepatology, 1996. **24**(2): p. 289-93.
46. Poynard, T., et al., *Viral hepatitis C.* Lancet, 2003. **362**(9401): p. 2095-100.
47. Vergara, S., et al., *The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection.* Clin Infect Dis, 2007. **45**(8): p. 969-74.

48. Bonny, C., et al., *[Medical practices and expectations of general practitioners in relation to hepatitis C virus infection in the Auvergne region]*. Gastroenterol Clin Biol, 2003. **27**(11): p. 1021-5.
49. Bravo, A.A., S.G. Sheth, and S. Chopra, *Liver biopsy*. N Engl J Med, 2001. **344**(7): p. 495-500.
50. Strader, D.B., et al., *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C*. Hepatology, 2004. **39**(4): p. 1147-71.
51. Cadranel, J.F., P. Rufat, and F. Degos, *Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF)*. Hepatology, 2000. **32**(3): p. 477-81.
52. Saadeh, S., et al., *The role of liver biopsy in chronic hepatitis C*. Hepatology, 2001. **33**(1): p. 196-200.
53. Poynard, T., V. Ratziu, and P. Bedossa, *Appropriateness of liver biopsy*. Can J Gastroenterol, 2000. **14**(6): p. 543-8.
54. Perrault, J., et al., *Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients*. Gastroenterology, 1978. **74**(1): p. 103-6.
55. Wong, J.B. and R.S. Koff, *Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis*. Ann Intern Med, 2000. **133**(9): p. 665-75.
56. Snyder, N., et al., *The APRI may be enhanced by the use of the FIBROSpect II in the estimation of fibrosis in chronic hepatitis C*. Clin Chim Acta, 2007. **381**(2): p. 119-23.
57. Maharaj, B., et al., *Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver*. Lancet, 1986. **1**(8480): p. 523-5.
58. Regev, A., et al., *Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection*. Am J Gastroenterol, 2002. **97**(10): p. 2614-8.
59. Siddique, I., et al., *Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection*. Scand J Gastroenterol, 2003. **38**(4): p. 427-32.
60. Afdhal, N.H. and D. Nunes, *Evaluation of liver fibrosis: a concise review*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(6): p. 1160-74.
61. Bedossa, P., D. Dargere, and V. Paradis, *Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C*. Hepatology, 2003. **38**(6): p. 1449-57.
62. Colloredo, G., et al., *Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease*. J Hepatol, 2003. **39**(2): p. 239-44.
63. McHutchison, J.G., et al., *Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group*. J Gastroenterol Hepatol, 2000. **15**(8): p. 945-51.
64. Croquet, V., et al., *Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002. **14**(10): p. 1133-41.
65. Lok, A.S., et al., *Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort*. Hepatology, 2005. **42**(2): p. 282-92.
66. Patel, K., et al., *Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients*. J Hepatol, 2004. **41**(6): p. 935-42.
67. Sud, A., et al., *Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index*. Hepatology, 2004. **39**(5): p. 1239-47.
68. Rosenberg, W.M., et al., *Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study*. Gastroenterology, 2004. **127**(6): p. 1704-13.
69. Imbert-Bismut, F., et al., *Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study*. Lancet, 2001. **357**(9262): p. 1069-75.
70. Forns, X., et al., *Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model*. Hepatology, 2002. **36**(4 Pt 1): p. 986-92.
71. Adams, L.A., et al., *Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection*. Clin Chem, 2005. **51**(10): p. 1867-73.
72. Wai, C.T., et al., *A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology, 2003. **38**(2): p. 518-26.
73. Cales, P., et al., *A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis*. Hepatology, 2005. **42**(6): p. 1373-81.
74. Leroy, V., et al., *Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(2): p. 271-9.

75. Trocme C, L.V., Sturm N, Hilleret MN, Bottari S, Morel F, Zarski JP., *Longitudinal evaluation of a fibrosis index combining MMP-1 and PIIINP compared to MMP-9, TIMP-1 and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C treated by interferon alpha and ribavirin.* J Viral Hepat., 2005.
76. Leroy, V., et al., *Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C.* J Hepatol, 2007. **46**(5): p. 775-82.
77. Myers, R.P., et al., *Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients.* Aids, 2003. **17**(5): p. 721-5.
78. Sterling R, L.E., Clumeck N, et al. , *Can routine non-invasive tests predict liver histology in HIV/HCV co-infection? [abstract]. Analysis of patients entering the AIDS PEGASYS Ribavirin International Co-Infection Trial (APRICOT), in in Presented at: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* 2005: Boston.
79. Bambha K, F.A., Pierce C, Seaberg E, Strickler H, Howard A, Sharp G, Tien P, Peters M and WIHS., *Use of serum markers to assess progression of liver disease in HIV/HCV co-infected women., in in 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* 2008: Boston.
80. Pineda, J.A., et al., *Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **51**(4): p. 445-9.
81. Jalan, R. and P.C. Hayes, *UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients.* British Society of Gastroenterology. Gut, 2000. **46 Suppl 3-4**: p. III1-III15.
82. de Franchis, R., *Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension.* J Hepatol, 2005. **43**(1): p. 167-76.
83. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma.* Hepatology, 2005. **42**(5): p. 1208-36.
84. Prieto, M., et al., *[Consensus document on indications for liver transplantation. 2002].* Gastroenterol Hepatol, 2003. **26**(6): p. 355-75.
85. Foucher, J., et al., *Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study.* Gut, 2006. **55**(3): p. 403-8.
86. Foucher, J., et al., *Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006. **18**(4): p. 411-2.
87. Kettaneh, A., et al., *Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients.* J Hepatol, 2007. **46**(4): p. 628-34.
88. Sandrin, L., et al., *Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis.* Ultrasound Med Biol, 2003. **29**(12): p. 1705-13.
89. Colletta, C., et al., *Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases.* Hepatology, 2005. **42**(4): p. 838-45.
90. Castera, L., et al., *Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C.* Gastroenterology, 2005. **128**(2): p. 343-50.
91. Ziol, M., et al., *Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C.* Hepatology, 2005. **41**(1): p. 48-54.
92. de Ledinghen, V., et al., *Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2006. **41**(2): p. 175-9.
93. Macias, J., et al., *Application of transient elastometry to differentiate mild from moderate to severe liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients.* J Hepatol, 2008. **49**(6): p. 916-22.
94. Castera, L., et al., *Comparison of transient elastography (FibroScan), FibroTest, APRI and two algorithms combining these non-invasive tests for liver fibrosis staging in HIV/HCV coinfectd patients: ANRS CO13 HEPAVIH and FIBROSTIC collaboration.* HIV Med, 2013.
95. Gines, P., et al., *Management of cirrhosis and ascites.* N Engl J Med, 2004. **350**(16): p. 1646-54.
96. Runyon, B.A., *Management of adult patients with ascites due to cirrhosis.* Hepatology, 2004. **39**(3): p. 841-56.
97. Gines, P., et al., *Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study.* Gastroenterology, 1987. **93**(2): p. 234-41.
98. Salerno, F., et al., *Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat 'tense' ascites in cirrhotic patients. A safe alternative therapy.* J Hepatol, 1987. **5**(1): p. 102-8.
99. Gines, P., et al., *Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis.* Gastroenterology, 1988. **94**(6): p. 1493-502.

100. Panos, M.Z., et al., *Single, total paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size*. Hepatology, 1990. **11**(4): p. 662-7.
101. Fernández-Esparrach G, G.M., Sort P, et al., *Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis: a randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo*. J Hepatology, 1997. **2**(6).
102. D'Amico, G., et al., *Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis*. Gastroenterology, 2005. **129**(4): p. 1282-93.
103. Rimola, A., et al., *Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club*. J Hepatol, 2000. **32**(1): p. 142-53.
104. BA., R., *Ascites and spontaneous bacterial peritonitis*, in *Gastrointestinal and Liver Disease.*, F.L. Feldman m, Sleisenger MH, eds. Sleisenger and Fordtran's Editor. 2002, Saunders: Philadelphia. p. 1517-1542.
105. Felisart, J., et al., *Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections*. Hepatology, 1985. **5**(3): p. 457-62.
106. Sort, P., et al., *Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis*. N Engl J Med, 1999. **341**(6): p. 403-9.
107. Arroyo, V., et al., *Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club*. Hepatology, 1996. **23**(1): p. 164-76.
108. Guevara, M., et al., *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems*. Hepatology, 1998. **28**(2): p. 416-22.
109. Arguedas, M.R., T.G. DeLawrence, and B.M. McGuire, *Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis*. Dig Dis Sci, 2003. **48**(8): p. 1622-6.
110. Hartmann, I.J., et al., *The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(8): p. 2029-34.
111. Amodio, P., et al., *Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests*. Hepatology, 1999. **29**(6): p. 1662-7.
112. Als-Nielsen, B., L.L. Gluud, and C. Gluud, *Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials*. Bmj, 2004. **328**(7447): p. 1046.
113. Bureau, C., et al., *Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2008. **27**(12): p. 1261-8.
114. Castera, L., X. Forns, and A. Alberti, *Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography*. J Hepatol, 2008. **48**(5): p. 835-47.
115. Fraquelli, M., et al., *Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease*. Gut, 2007. **56**(7): p. 968-73.
116. Campos-Varela, I. and L. Castells, *[Prognostic scores of cirrhosis]*. Gastroenterol Hepatol, 2008. **31**(7): p. 439-46.
117. Labarga, P., et al., *Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients*. J Infect Dis, 2007. **196**(5): p. 670-6.
118. Macias, J., et al., *Changes in liver stiffness in patients with chronic hepatitis C with and without HIV co-infection treated with pegylated interferon plus ribavirin*. J Antimicrob Chemother, 2010. **65**(10): p. 2204-11.
119. Feuth, T., et al., *Impact of transient elastography on clinical decision-making in patients with chronic viral hepatitis*. Scand J Gastroenterol, 2013. **48**(9): p. 1074-81.
120. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-VHC-offlabel.pdf>.
121. Macías Sánchez, J., Téllez Pérez, F., in *Manejo de la infección por VHC en pacientes infectados por el VHI*. 2011. p. 37-57.
122. Giron-Gonzalez, J.A., et al., *Natural history of compensated and decompensated HCV-related cirrhosis in HIV-infected patients: a prospective multicentre study*. Antivir Ther, 2007. **12**(6): p. 899-907.
123. Tuma, P., et al., *Survival of HIV-infected patients with compensated liver cirrhosis*. AIDS, 2010. **24**(5): p. 745-53.
124. Merchante, N., et al., *Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfecting patients with compensated liver cirrhosis*. Hepatology, 2012. **56**(1): p. 228-238.
125. Mohsen, A.H., et al., *Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients*. Gut, 2003. **52**(7): p. 1035-40.

126. Pao, V., G.A. Lee, and C. Grunfeld, *HIV therapy, metabolic syndrome, and cardiovascular risk*. *Curr Atheroscler Rep*, 2008. **10**(1): p. 61-70.