



Paciente hemofílico con VIH y coinfecctado por VHC

Dra. M^a Luisa Montes Ramírez
Unidad de VIH, Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario La Paz

AGENDA

- Situación actual de los pacientes hemofílicos infectados por VIH.
- Situación actual de los pacientes hemofílicos infectados por VHC.
- Situación actual de los pacientes hemofílicos coinfecitados por VIH y VHC.

Situación actual de los pacientes hemofílicos infectados por VIH

- Pacientes con infecciones de larga duración, más de 20 años.
- Pacientes tratados con múltiples líneas de tratamiento antirretroviral.
- Alto porcentaje de pacientes tratados con pautas que incluyen **inhibidores de integrasa**.
- Reducción de las pautas con IPs y ITINANs en los últimos años.

En la era de los inhibidores de la integrasa...

Raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, bictegravir

Situación actual de los pacientes hemofílicos infectados por VIH

- La llegada de los INI han supuesto para los pacientes hemofílicos:
 - **Reducción de fármacos y comprimidos.**
 - **Mejor control** de la infección en los pacientes con virus resistentes.
 - La **ausencia de interacciones** medicamentosas significativas. *

Situación actual de los pacientes hemofílicos infectados por VIH

- Todos los pacientes hemofílicos presentan una **viremia VIH controlada** y una gran mayoría han alcanzado una **buenas recuperación de linfocitos CD4+**.
- Los problemas principales en este subgrupo de pacientes son:
 - La lipodistrofia y sus consecuencias
 - La dislipemia
 - El Sd metabólico y otros FRCV



AGENDA

- Situación actual de los pacientes hemofílicos infectados por VIH.
- Situación actual de los pacientes hemofílicos infectados por VHC
- Situación actual de los pacientes hemofílicos coinfecitados por VIH y VHC.

Evolución de la epidemia por VHC

EN ESPAÑA

SE HAN TRATADO
110.000 PERSONAS
DESDE 2014

SE HAN CURADO
97-98%

SE HAN GASTADO
1950 MILL EUROS

EL PAÍS DE EUROPA
DONDE MÁS
PACIENTE SE HAN
TRATADO

EL TERCER PAÍS DEL
MUNDO DONDE
MÁS PACIENTES SE
HAN TRATADO

Situación actual de los pacientes hemofílicos infectados por VHC

- El tratamiento de la hepatitis C crónica siempre ha sido una **prioridad** en los pacientes hemofílicos:
 - Presentaban infecciones de larga duración.
 - Elevada proporción de pacientes con fibrosis significativa y avanzada.
 - Buen perfil de adherencia al seguimiento y a los tratamientos.

Situación actual de los pacientes hemofílicos infectados por VHC

- Con la llegada de las terapias basadas en AAD:
 - Se han tratado todos los pacientes con cualquier grado de fibrosis.
 - Se han curado el 100% de los pacientes.
 - Sólo los pacientes que no han sido derivados a las consulta de Digestivo continúan con la infección activa en el momento actual.

Situación actual de los pacientes hemofílicos infectados por VHC

- Los paciente hemofílicos con una hepatitis C tratada y curada sólo deben mantener seguimiento si:
 - Presentan una **cirrosis hepática** y deben realizarse **despistaje de hepatocarcinoma** cada 6 meses.
 - Presentan **otra enfermedad hepática** que puede hacer progresar la fibrosis.



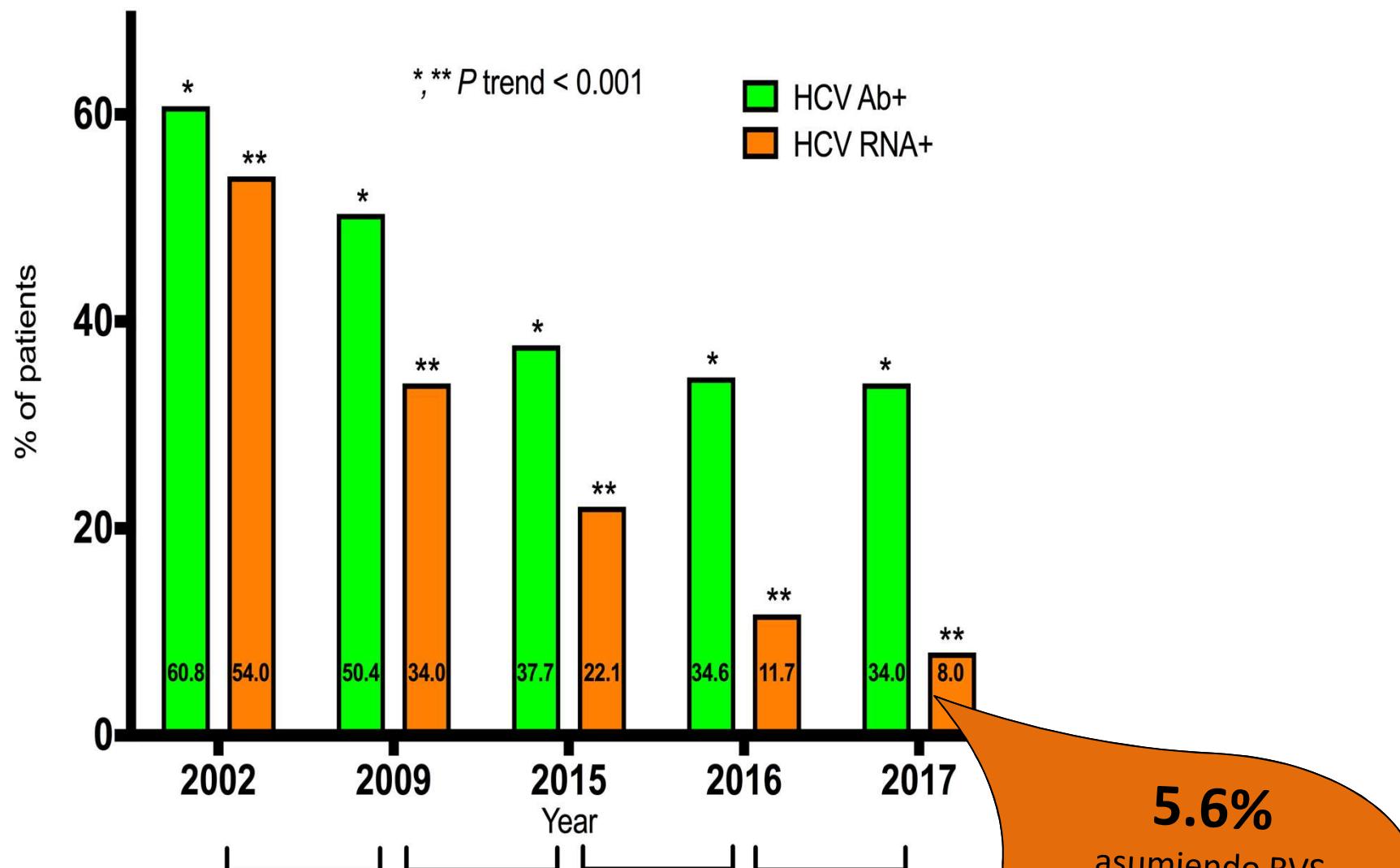
AGENDA

- Situación actual de los pacientes hemofílicos infectados por VIH.
- Situación actual de los pacientes hemofílicos infectados por VHC
- Situación actual de los pacientes hemofílicos coinfecitados por VIH y VHC.

Situación actual de los pacientes hemofílicos coinfecitados por VIH-VHC

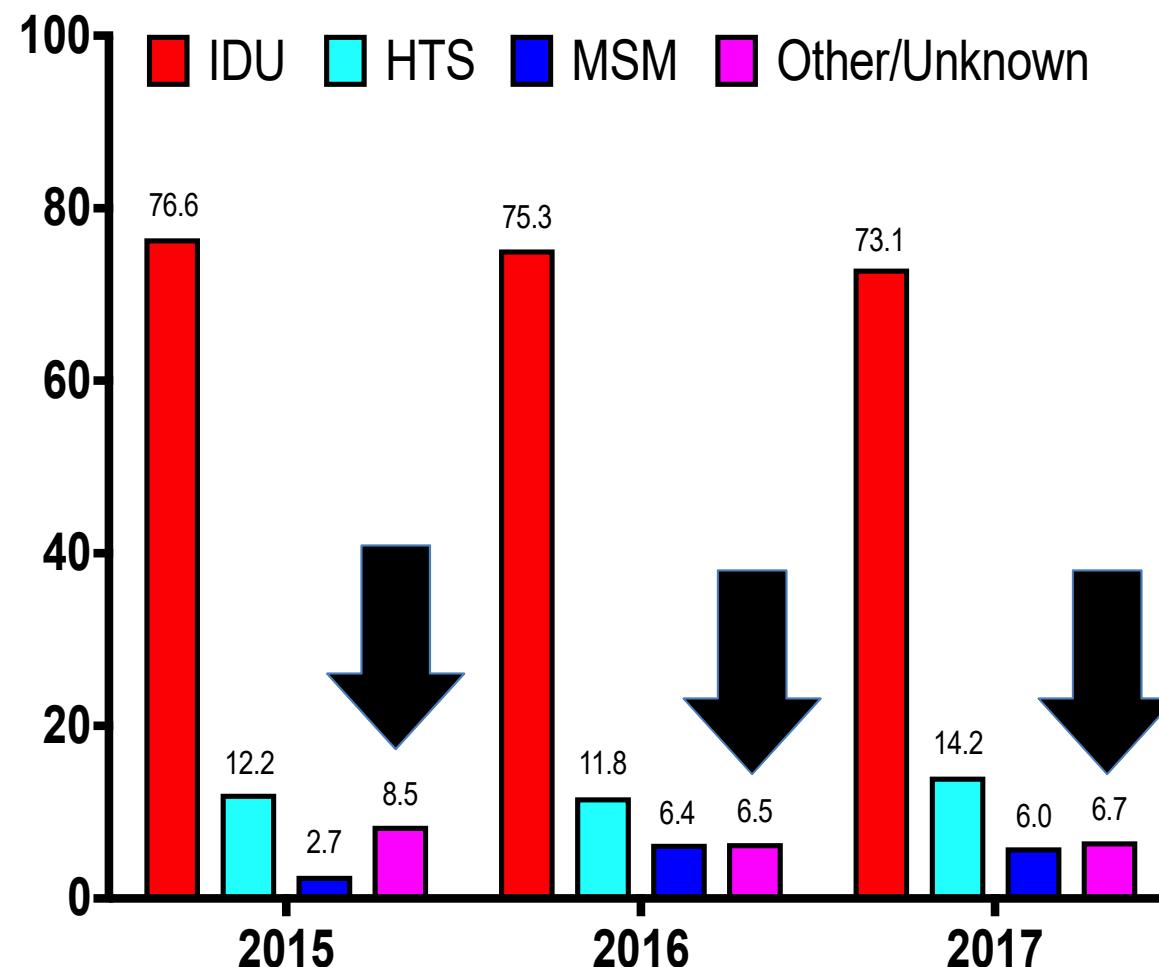
- En nuestro hospital todos los pacientes coinfecitados por VIH-VHC tienen:
 - Hepatitis C tratada y curada.
 - Un infección por VIH bien controlada con una viremia VIH suprimida.

Prevalence of HCV infection



1. González J, et al. Enferm Infect Microbiol Clin 2005; 23:37.0%
2. González J, et al. IV Congreso Nacional de GeSIDA; 2012.
3. Berenguer J, González J, et al. Open Forum Infect Dis 2016;3:ofw059
4. Berenguer J, González J, et al. Open Forum Infect Dis 2018;5:ofw258
5. Berenguer J, González J, et al. Personal Communication 2018

HIV transmission categories among patients with active HCV infection



1. Berenguer J, González J, et al. Open Forum Infect Dis 2016;3:ofw059
2. Berenguer J, González J, et al. Open Forum Infect Dis 2018;5:ofw258
3. Berenguer J, González J, et al. Personal Communication 2018

Situación actual de los pacientes hemofílicos coinfecitados por VIH-VHC

- El seguimiento específico de los pacientes coinfecitados VIH-VHC:
 - Inclusión en los programas de despistaje de **hepatocarcinoma**.
 - Control de los **FRCV y el Sd metabólico** con especial atención a los pacientes prediabéticos o diabéticos por el desarrollo de esteatohepatitis.



Tasa de elevación de transaminasas tras RVS

11.7% [95%CI: 9.7-13.6]

TABLE 1 Patient characteristics

| | Total N = 1112 | Without PALT N = 982 | With PALT N = 130 | P PALT vs non-PALT |
|---|-------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|
| Male (%) | 787 (70.8) | 686 (69.9) | 101 (77.7) | 0.066 |
| Median age (range) | 53 (22.5-87.8) | 53.1 | 52.2 | 0.150 |
| HCV genotype 3 (%) | 141 (12.7) | 124 (12.6) | 17 (13.1) | 0.888 |
| HIV coinfection (%) | 632 (56.8) | 547 (55.7) | 85 (65.4) | 0.038 |
| Cirrhosis (%) | 432 (38.8) | 346 (35.2) | 86 (66.2) | <0.001 |
| Median baseline FibroScan [kPa] score (IQR) | 10.5 (8-18.4) | 10.2 (7.9-17) | 18.5 (11-35.3) | <0.001 |
| Interferon-based pretreatment (%) | 388 (34.9) | 342 (34.8) | 46 (35.4) | 0.922 |
| DAA + RBV (%) | 330 (29.7) | 281 (28.6) | 49 (37.7) | 0.041 |
| Type of alteration (%) | NA | NA | | NA |
| ALT/AST-predominant | | | 16 (12.3) | |
| GGT-predominant | | | 59 (45.4) | |
| Mixed | | | 55 (42.3) | |

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; DAA, direct-acting antiviral; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range; kPa, kilopascal; N, subjects included; NA, not applicable; PALT, persistent alteration of liver tests; RBV, ribavirin.

Tasa de elevación de transaminasas tras RVS 11.7% [95%CI: 9.7-13.6]

TABLE 2 Multivariable analysis

| | Univariable | | | | Multivariable | | | |
|-------------------------------------|-------------|----------|----------|------|---------------|----------|----------|------|
| | OR | 95%CI | | P | OR | 95%CI | | P |
| | | Inferior | Superior | | | Inferior | Superior | |
| Age | 0.99 | 0.97 | 1.01 | .179 | | | | |
| Female sex | 0.67 | 0.43 | 1.03 | .066 | 0.67 | 0.43 | 1.05 | .084 |
| HIV-coinfected | 1.50 | 1.02 | 2.20 | .037 | 1.21 | 0.81 | 1.81 | .349 |
| Cirrhosis | 3.59 | 2.44 | 5.29 | .000 | 2.12 | 1.28 | 3.53 | .004 |
| Transient elastography ^a | 1.04 | 1.03 | 1.06 | .000 | 1.03 | 1.01 | 1.04 | .000 |

CI, confidence interval (Clopper-Pearson method); HIV, human immunodeficiency virus; OR, odds ratio.

^aFor each kPa unit.

Tasa de elevación de transaminasas tras RVS 11.7% [95%CI: 9.7-13.6]

TABLE 3 Etiologies of persistent alteration of liver tests

| (%) | PALT population N = 130 | HCV-monoinfected N = 45 | HIV-coinfected N = 85 | P (HIV- vs HIV+) |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------|
| Alcohol | 30 (23.1) | 6 (13.3) | 24 (28.2) | .079 |
| Drugs | 19 (14.6) | 3 (6.7) | 16 (18.8) | .072 |
| Idiopathic | 11 (8.5) | 4 (8.9) | 7 (8.2) | 1.000 |
| NAFLD | 47 (36.2) | 24 (53.3) | 5 (5.9) | .004 |
| Other ^a | 10 (7.7) | 3 (6.7) | | 1.000 |
| NAFLD + alcohol | 4 (3) | 1 (2.2) | | 1.000 |
| NAFLD + drugs | 6 (4.6) | 1 (2.2) | | .664 |
| Autoimmune hepatitis | 3 (2.3) | 3 (6.7) | 0 | .040 |

HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; N, subjects included; NAFLD, nonalcoholic fatty liver; PALT, persistent alteration of liver tests.

^aOther: cardiac insufficiency (3), hypothyroidism (2), gallbladder cancer (1), exercise (1), myopathy (1), large focal nodular hyperplasia (1) and chronic pancreatitis (1).



¿Hay factores específicos asociados al VIH que contribuyen al hígado graso?

- Toxicidad mitocondrial
- Lipodistrofia
- TAR

Traditional but Not HIV-Related Factors Are Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Asian Patients with HIV-1 Infection

JAN 2014, VOL 9 (1): E87596

Takeshi Nishijima^{1,4}, Hiroyuki Gatanaga^{1,4*}, Takuro Shimbo³, Hirokazu Komatsu⁵, Yuichi Nozaki², Naoyoshi Nagata², Yoshimi Kikuchi¹, Mikio Yanase², Shinichi Oka^{1,4}

1 AIDS Clinical Center, Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan, **2** Gastroenterology/Hepatology, Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan, **3** Department of Clinical Study and Informatics, Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan, **4** Center for AIDS Research, Kumamoto University, Kumamoto, Japan, **5** Department of Community Care, Saku Central Hospital, Nagano, Japan

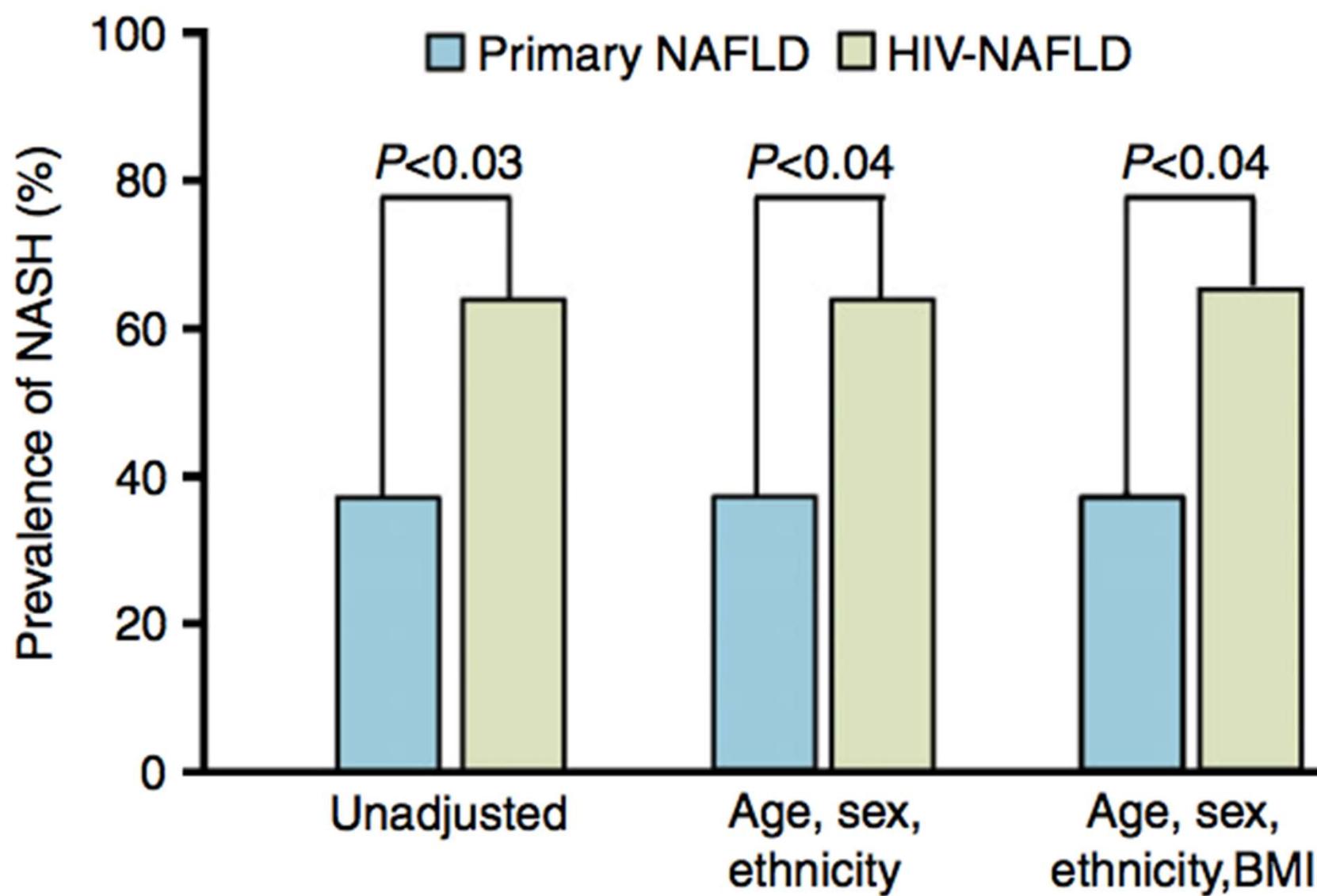


| | | |
|---|---------|-----|
| Included in the analysis | n=435 | |
| Patients with nonalcoholic fatty liver disease | (n=135) | 31% |
| Patients without nonalcoholic fatty liver disease | (n=300) | |

- Sólo el **IMC** se relacionó de manera independiente con la esteatosis ecográfica
- Ninguna variable relacionada con la infección por VIH o el TAR se asoció

¿Hay factores específicos asociados al VIH que cambien la historia natural del hígado graso?

- Inflamación crónica que acelera la progresión
- Lipodistrofia
- TAR



¿Hay factores específicos asociados al VIH que cambien la historia natural del hígado graso?

Tabla 1: características basales 119 VIH- y 111 VIH+

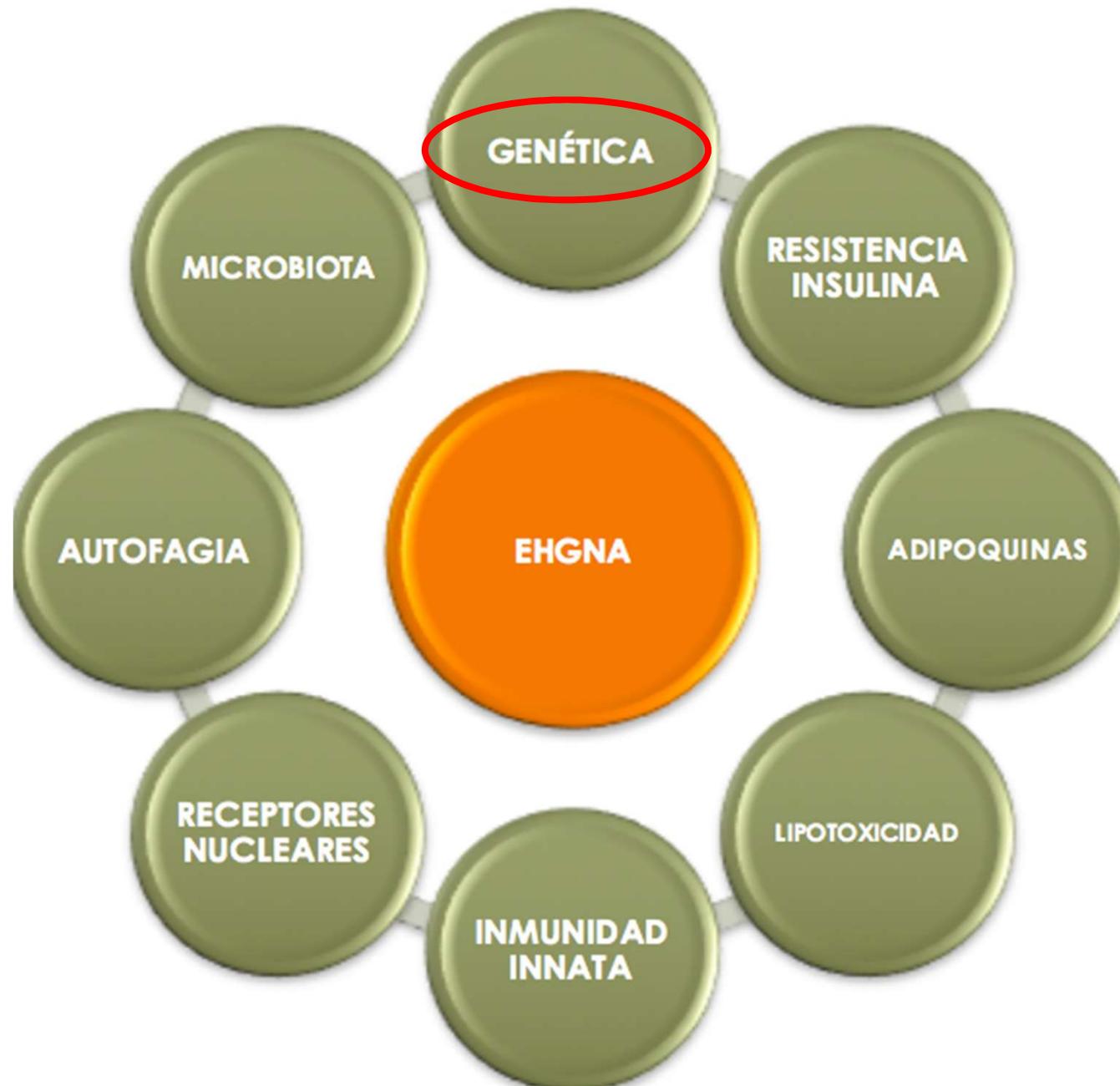
| | VIH- N (%) | VIH+ N (%) | p |
|------------------|-------------------|---------------------|--------|
| Sexo-H | 73 (61,3) | 103 (92,8) | <0,001 |
| CV indetectable | --- | 107 (97,3) | --- |
| HTA | 53 (44,5) | 50 (45,0) | 1,000 |
| DM/IG | 69 (58,0) | 55 (49,5) | 0,234 |
| Sd Metabólico | 46 (38,7) | 54 (49,5) | 0,110 |
| Fibrosis | | | 0,007 |
| F0-F2 | 38 (82,6) | 55 (94,8) | |
| F3 | 6 (13,0) | 3 (5,2) | |
| F4 | 2 (4,3) | 0 (0) | |
| Esteatohepatitis | 29 (63,0) | 33 (56,9) | 0,552 |
| | Mediana (P25-P75) | Mediana (P25-P75) | p |
| Edad | 53,8 (47,1-61,9) | 49,7 (41,7-53,9) | <0,001 |
| CD4 | --- | 777,5 (593-936) | --- |
| Nadir-CD4 | --- | 262,5 (180,0-361,5) | --- |
| IMC | 30,7 (27,2-35) | 27,5 (24,4-30,6) | <0,001 |

¿Hay factores específicos asociados al VIH que cambien la historia natural del hígado graso?

Tabla 2: análisis uni y multivariante para factores asociados

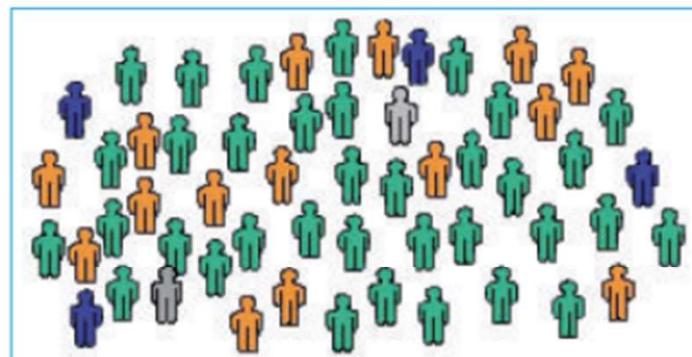
| | Variables asociadas a esteatohepatitis | | | | Variables asociadas a ausencia de fibrosis avanzada | | | |
|----------|--|--------------|-----------------|--------------|---|--------------|----------------|--------------|
| | Univariante | p | Multivariante | p | Univariante | p | Multivariante | p |
| Edad | 1,0 (1,0-1,1) | 0,062 | | NS | 0,9 (0,8-0,9) | 0,000 | 0,9* (0,8-0,9) | 0,001 |
| VIH | 0,8 (0,3-1,7) | 0,526 | | NS | 4,0 (1,1-14,8) | 0,035 | | NS |
| Sexo | 1,6 (0,6-4,2) | 0,329 | -- | -- | 0,5 (0,1-1,4) | 0,162 | | NS |
| IMC | 1,0 (1,0-1,1) | 0,437 | | NS | 1,0 (0,9-1,0) | 0,300 | | NS |
| S. M. | 1,7 (0,7-3,7) | 0,212 | -- | -- | 0,5 (0,2-1,4) | 0,180 | | NS |
| DM o GAA | 3,8 (1,6-9,0) | 0,002 | 5,0* (2,0-12,4) | 0,001 | 0,4 (0,1-1,2) | 0,113 | | NS |
| TyG | 1,8 (0,8-4,0) | 0,134 | | -- | -- | -- | | -- |

* Ajustado por VIH

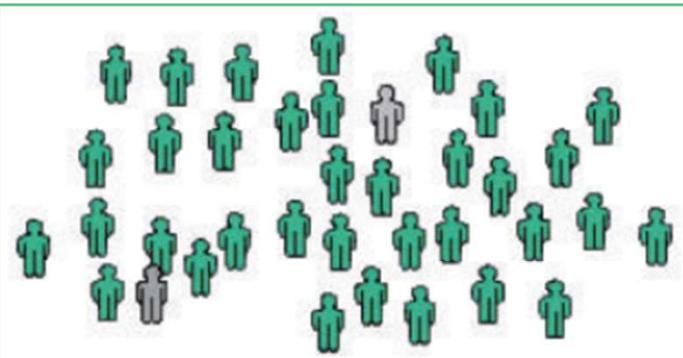


Factores ambientales y genéticos

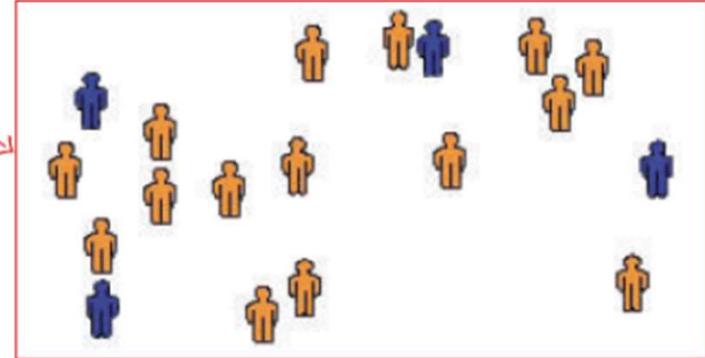
High-fat diet, inactive lifestyle, obesity, and other environmental stimuli are risk factors of NAFLD



Genetic variants in about 10 genes identified via genome-wide association studies confer genetic predisposition to NAFLD, of which PNPLA3 and TM6SF2 are at the top list



NAFLD populations



-  No genetic predisposition but insulin resistance
-  No genetic predisposition and no insulin resistance

PNPLA3
TM6SF2
and so on

-  Genetic predisposition but no insulin resistance
-  Genetic predisposition and insulin resistance

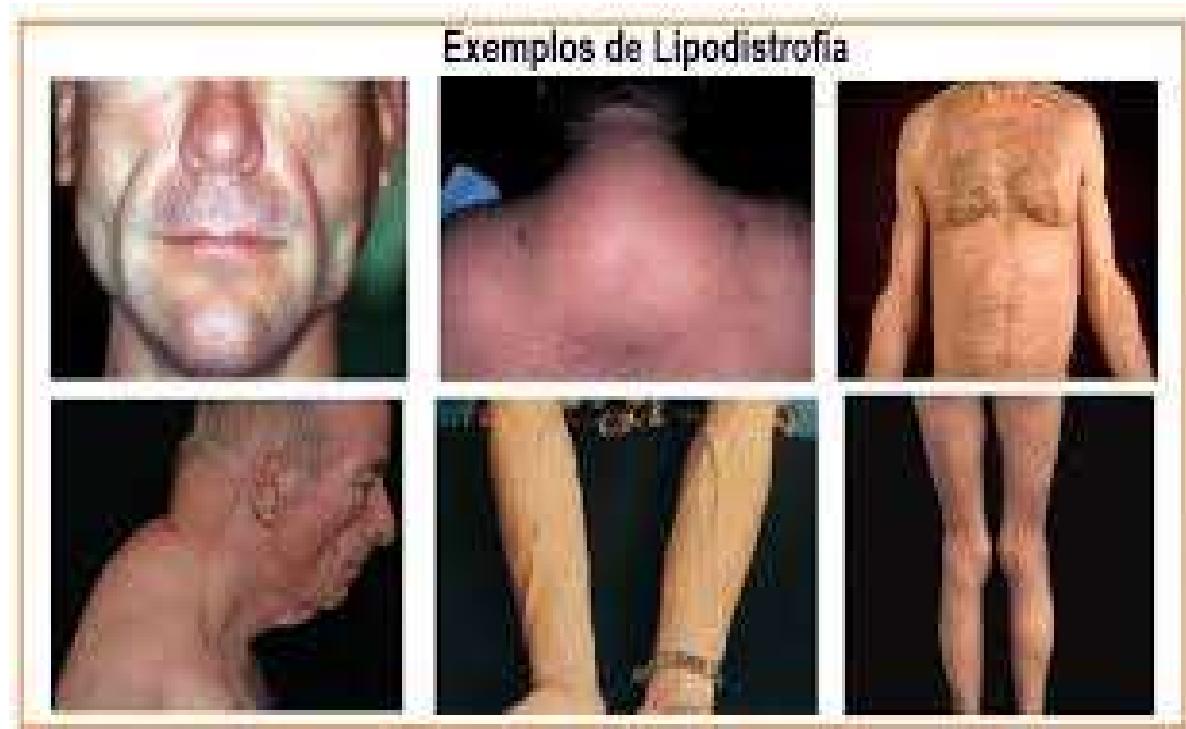
Genotipos PNPLA3 en pacientes VIH

Prevalencia encontrada 54% CC, 8,7% GG, 36% CG

| | GG o CG | | CC | | p |
|---------------------------|---------|---------------------|-----|---------------------|-------|
| | N | Median (P25-P75) | N | Median (P25-P75) | |
| | N | % | N | % | P |
| <u>Metabolic Syndrome</u> | 28 | 7.3 | 38 | 8.4 | 0.6 |
| Hepatitis C | | | | | |
| Chronic | 47 | 9.6 | 60 | 11.9 | |
| SVR | 54 | 12.4 | 80 | 15.9 | 0.3 |
| Exitus | 17 | 3,9 | 20 | 4,0 | 1 |
| Male sex | 341 | 78,0 | 387 | 76,9 | 0.7 |
| Race | 47 | 10,8 | 26 | 5,2 | |
| American | 369 | 84,6 | 447 | 89,2 | |
| Caucasic | 20 | 4,6 | 28 | 5,6 | |
| Others | | | | | 0.006 |
| CDC C3 | 328 | 78.5 | 390 | 80.7 | 0.4 |

Pacientes hemofílicos infectados por VIH y VHC

- Alta probabilidad de hígado graso
- Probabilidad de fibrosis avanzada
- Aumento del riesgo de hepatocarcinoma



CONCLUSIONES

- La infección por VIH es una **enfermedad controlada** en los pacientes hemofílicos.
- Las **consecuencias le los TAR de larga duración** son las principal comorbilidad de los pacientes hemofílicos infectados por VIH.
- Ningún paciente hemofílico debería tener una **hepatitis C crónica** en el momento actual.
- El seguimiento de la **hepatopatia avanzada** es una prioridad en los pacientes infectados por VIH.
- Tras la desaparición de la hepatitis C, **el hígado graso** es el problema hepático más prevalente en paciente infectados por VIH.

Bibliografía

- Documento de consenso de GeSida/PNS sobre TAR (enero 2018)
- Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). *J Hepatol.* 2016 Jun;64(6):1388-402
- The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67 (1): 328-357.



Melinda, *Tree of Life*

Melinda's artwork reflects her journey living with HIV