



Paciente hemofílico con VIH y coinfectado 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 coinfectados 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 **buena 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 coinfectados 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 PAIS DE EUROPA
DONDE MÁS
PACIENTE SE HAN
TRATADO**

**EL TERCER PAIS 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.



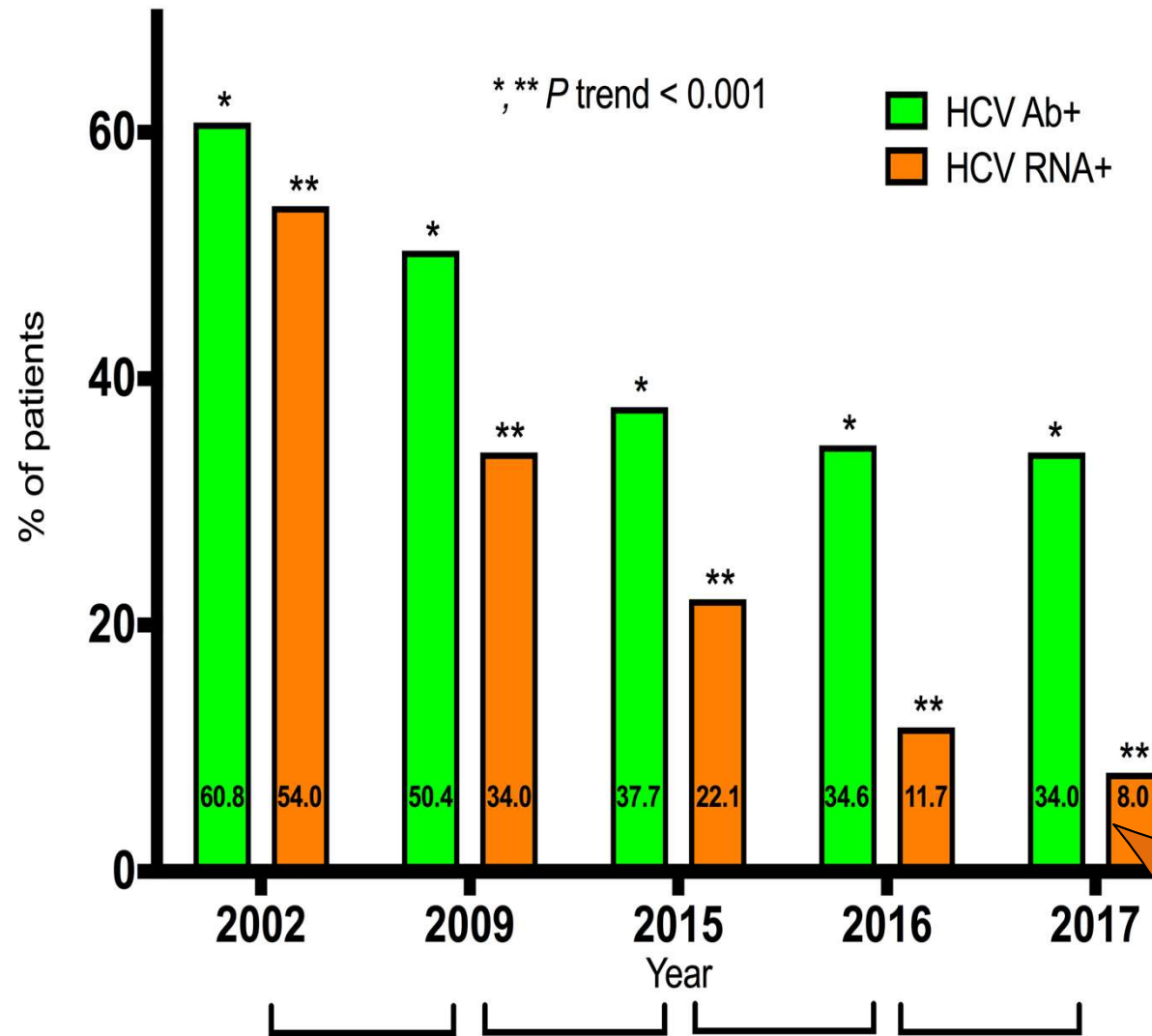
AGENDA

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

Situación actual de los pacientes hemofílicos coinfectados por VIH-VHC

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

Prevalence of HCV infection

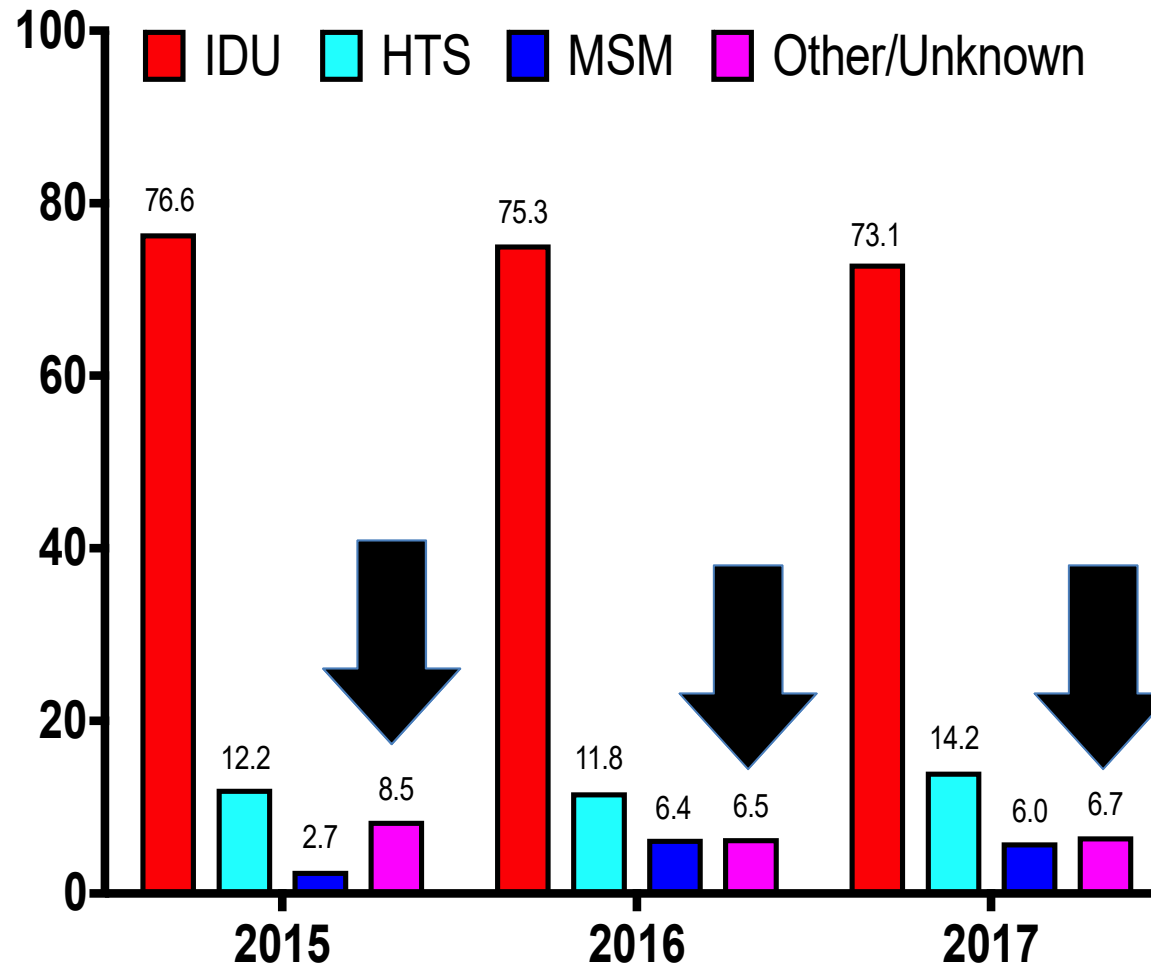


5.6%

asumiendo RVS
95% en los que
estaban en tto

1. González J, et al. *Enferm Infecc 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 coinfectados por VIH-VHC

- El seguimiento específico de los pacientes coinfectados 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

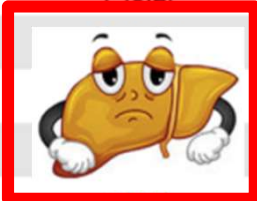
	Univariable				Multivariable			
	OR	95%CI		P	OR	95%CI		P
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Age	0.99	0.97	1.01	.179				
Female sex	0.67	0.43	1.03	.066	0.67	0.43	1.05	.084
HIV-coinfected	1.50	1.02	2.20	.037	1.21	0.81	1.81	.349
Cirrhosis	3.59	2.44	5.29	.000	2.12	1.28	3.53	.004
Transient elastography ^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)		.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)	5 (5.9)	.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?

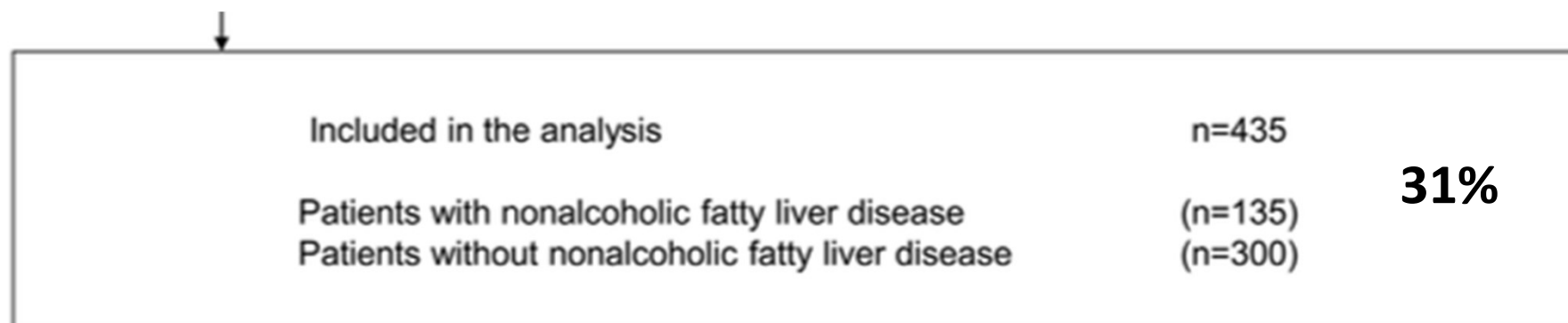
- Toxicidad mitocondrial
- Lipodistrofia
- TAR

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}

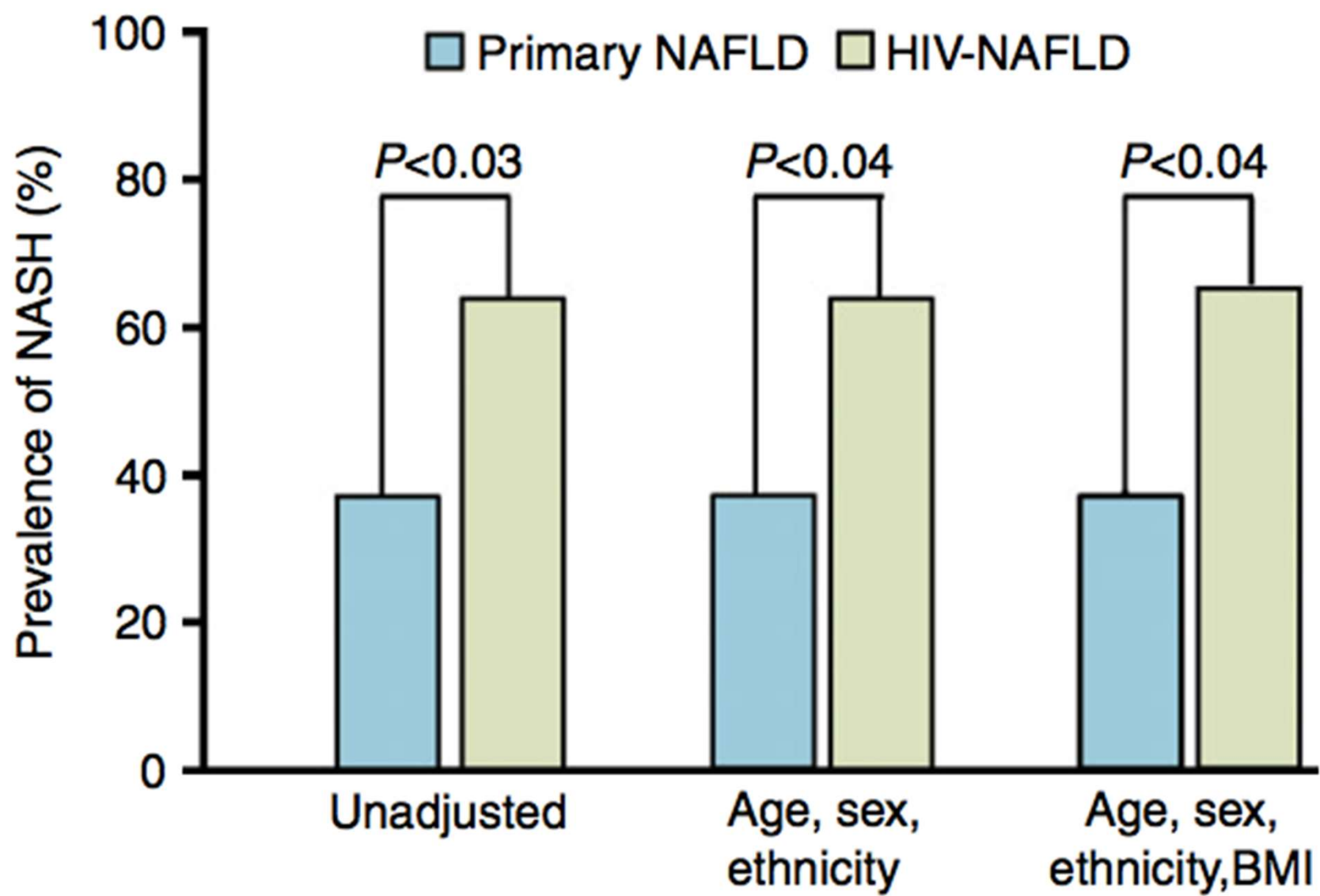
1 AIDS Clinical Center, Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan, **2** Gastroenterology/Hepatology, Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan, **3** Department of Clinical Study and Informatics, Center 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



- 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 (%)	<i>p</i>
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)	<i>p</i>
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?

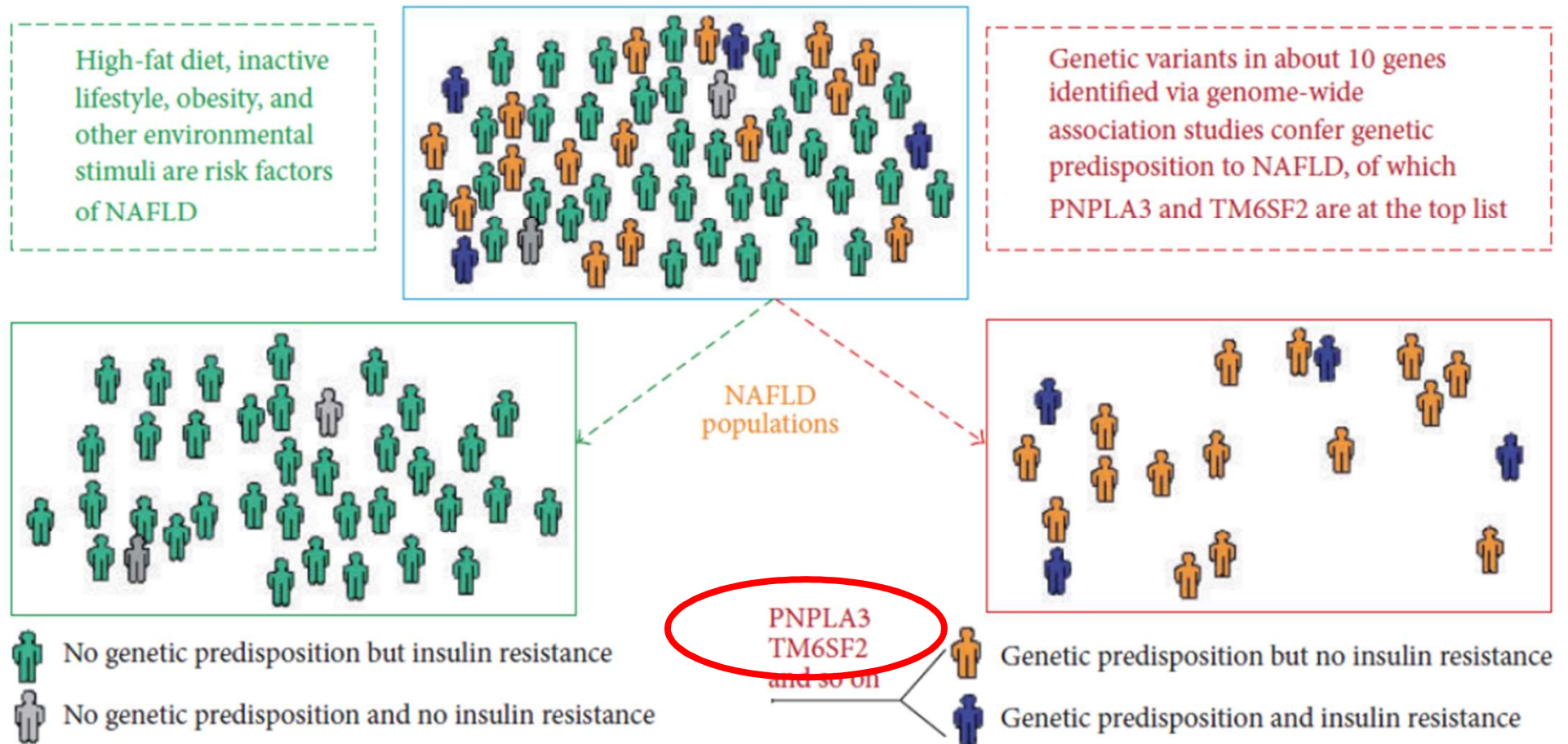
Tabla 2: análisis uni y multivariante para factores asociados

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



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					
<u>Chronic</u>	47	9.6	60	11.9	
<u>SVR</u>	54	12.4	80	15.9	0.3
<u>Exitus</u>	17	3,9	20	4,0	1
<u>Male sex</u>	341	78,0	387	76,9	0.7
<u>Race</u>	47	10,8	26	5,2	
<u>American</u>	369	84,6	447	89,2	
<u>Caucasic</u>	20	4,6	28	5,6	
<u>Others</u>					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 de los TAR de larga duración son la 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 hepatopatía 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