



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

**Asociación entre el Acúmulo de Grasa Intraabdominal medido por  
Tomografía Computarizada y la gravedad de la fibrosis hepática  
en pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia  
Humana y el Virus de la Hepatitis C**

Montserrat Tenesa Bordas

Tesis doctoral presentada para obtener el grado de Doctor por la Universidad Autónoma  
de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina

*Badalona, noviembre 2017*

Directores:

Dr. Ricardo Pérez Andrés

Dra. Cristina Tural Llàcher

Tutor:

Dr. Jordi Tor Aguilera







## **Agradecimientos**

A mis padres Ramon y Roser, por enseñarme los valores basados en la cultura del esfuerzo y la perseverancia.

A mi hijo Sergi, que ha estado siempre a mi lado dándome apoyo, soporte y amor en las situaciones que lo he necesitado.

A mi perro Puff, mi fiel acompañante durante todo este tiempo.

A toda mi familia, sin excepción, por haberme dado su apoyo y cariño durante toda mi vida y, especialmente, en estos dos últimos dos años.

A mi amigo y director de tesis, el Dr. Ricard Pérez por su generosidad, dedicación y ayuda durante todo este tiempo. *Gràcies amic!!*

A la Dra. Cristina Tural, amiga y compañera desde mis primeros años como residente y, directora de tesis, por todo el tiempo invertido en esta tesis, así como su comprensión. *Sense tu...*

A Nayo, por su paciencia y comprensión durante estos últimos años.

A Aritz quiero agradecerle muy especialmente el apoyo, cariño y dedicación que he recibido por su parte. ¡Muchas gracias!

A mi estimado Dr. Bechini, jefe y compañero inseparable, siempre a mi lado, dándome fuerzas en los momentos difíciles, por su complicidad y sentido del humor desde que llegué al hospital.

A la Dra. Judit Horneros, amiga y fiel ayudante en esta última etapa de mi vida profesional. *Gràcies per tot!*

A la Dra. Patrícia Cuadras. Creo que todos somos mejores si tenemos a *Patrícia* a nuestro lado.

Mis amigos siempre han sido una parte esencial de mi vida. Me gustaría agradecer especialmente a Elena, Miriam y Marian toda su dedicación, tiempo, apoyo y cariño que me han transmitido durante toda mi vida. También agradecer a Eli, Patricia, Rosa, Anna y M.<sup>a</sup> Emilia, así como a Caterina y Montse, su apoyo, amistad y reconocimiento en todo momento.

A Fernando Lema, supervisor del Servicio, que siempre tiene una sonrisa como respuesta a cualquier problema.

A Mar Gallarín, secretaria del Servicio, por su predisposición al trabajo y por su amabilidad y dedicación.

A Mariano Moya, por su dedicación altruista en esta tesis.

La colaboración de los Dres. Ramon Planas, Llorenç Caballeria y del Departamento de Hepatología, así como de la *Unitat de la Lluita contra la SIDA* del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol han sido la piedra angular de esta tesis.

A la totalidad de los miembros del *staff* médico del Servicio de Radiología del hospital, especialmente a los del área de abdomen, por su comprensión.

Y, a la Dra. Glòria Moragas, jefa de Servicio de Medicina Nuclear por su amistad y apoyo.

Finalmente, me gustaría agradecer la oportunidad que me ha ofrecido la vida para poder realizar esta tesis y así poder conocer a personas extraordinarias que me han introducido en el mundo de la investigación clínica.

**Los Doctores Cristina Tural Llàcher y Ricardo Pérez Andrés,**

Certifican:

Que el trabajo y la redacción de la memoria de la Tesis Doctoral titulada “**Asociación del Acúmulo de Grasa Intraabdominal medido por Tomografía Computarizada y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y el Virus de la Hepatitis C**”, han sido realizados por Montserrat Tenesa Bordas bajo su dirección y consideran que es apta para ser presentada y optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona (Departamento de Medicina).

Y para que quede constancia, se firma este documento en Badalona, septiembre de 2017.

**Dra. Cristina Tural Llàcher**

**Dr. Ricardo Pérez Andrés**





## Resumen

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) afecta a unos 36 millones de personas en todo el mundo. Desde la aparición del tratamiento antirretroviral altamente eficaz (TARGA) contra el VIH, se ha producido una disminución sustancial de la mortalidad relacionada con las complicaciones de la infección por VIH y con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sin embargo, ha tenido poco impacto en la reducción de muertes relacionadas con la hepatopatía.

En la actualidad, la hepatopatía en los pacientes VIH es debida a una combinación de causas como la coinfección por los virus de la hepatitis C (VHC) o B (VHB), el hígado graso no alcohólico, la hepatotoxicidad relacionada con el TARGA y el consumo de alcohol, la translocación microbiana y otras alteraciones genéticas y metabólicas, como la resistencia a la insulina (RI) y el síndrome metabólico (SM).

En los pacientes coinfectados VIH/VHC, la asociación de la RI con la fibrosis hepática es especialmente relevante, ya que tanto la infección por VHC y VIH por sí mismas, como el tratamiento antirretroviral y el estado de inflamación crónica persistente, provocan dislipemia y RI, así como acúmulo de grasa intraabdominal (AGI) y depósitos de ácidos grasos en los hepatocitos que evolucionarán a esteatosis hepática y fibrosis de posterior progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular.

La hipótesis de esta tesis es demostrar que la cuantificación del AGI mediante TC abdominal es un marcador radiológico de la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes con coinfección por VIH/VHC. Se han planteado los siguientes objetivos:

- a) **Objetivo primario:** Demostrar una asociación independiente entre el AGI medido por TC a baja dosis y la gravedad de la fibrosis hepática cuantificada mediante elastografía transitoria en los pacientes con coinfección por VIH y VHC.
- b) **Objetivos secundarios:**
  1. Determinar la precisión diagnóstica de las variables radiológicas estudiadas mediante TC: AGI y cuantificación de la esteatosis hepática en los segmentos III y VI, para la predicción de la gravedad de la fibrosis hepática.
  2. Obtener el punto de corte óptimo del valor del AGI en la detección de la gravedad de la fibrosis hepática.
  3. Demostrar la concordancia/reproducibilidad de la medición del AGI por TC.

Con esta finalidad se seleccionaron 120 pacientes consecutivos con infección por el VIH y coinfectados por el VHC con replicación viral activa que se visitaron en la Unidad Clínica de VIH del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGTiP) de Badalona. En esta visita se recogieron las variables antropométricas, se practicó una analítica, se realizó la determinación del estadio de fibrosis hepática mediante la elastografía transitoria (ET) y se remitió a los pacientes al Servicio de Radiodiagnóstico donde se practicó el mismo día (o en un plazo inferior a los 3 meses desde la visita médica) una TC abdominal de baja dosis para la determinación del AGI y de la esteatosis hepática. La cuantificación de la grasa intraabdominal y subcutánea, el porcentaje de la grasa intraabdominal respecto a la subcutánea y la suma de ambas mediciones se llevó a cabo con la ayuda de un programa específico de posprocesado de imágenes. La esteatosis hepática fue valorada mediante la obtención del coeficiente de atenuación del hígado y bazo. Tras una primera fase de lectura y validación de la base de datos, se procedió a distintos análisis estadísticos.

En cuanto a los resultados, pudimos constatar que el único factor independiente asociado a un estadio de fibrosis F2 era el AGI, mientras que la concentración de albúmina y el IMC estaban asociados a F3. En la categoría F4 o cirrosis hepática, los factores independientes predictores eran la concentración de albúmina y el AGI.

Se diseñaron curvas ROC para determinar la precisión diagnóstica del AGI y la esteatosis hepática. El AGI se puede considerar útil en la predicción de fibrosis hepática, ya que presentó una AUC superior a 0,7 en los pacientes con cirrosis hepática y, muy cercana al 0,7 en los pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4).

En el diagnóstico de cirrosis, en la totalidad de la población, se obtuvo un punto de corte óptimo de 209,2 cm<sup>2</sup> de AGI; mientras que, separando la población por sexos, en las mujeres fue de 144 cm<sup>2</sup> y en hombres de 239 cm<sup>2</sup>.

En cuanto a la reproducibilidad, no se constató variabilidad intraobservador en la valoración de todas las variables ni interobservador en la valoración del AGI, sí, en cambio, una significativa variabilidad interobservador en la valoración de la esteatosis.

Como conclusión, este trabajo de tesis confirma que el AGI medido por TC es un factor independiente asociado a la gravedad de la fibrosis hepática en los pacientes coinfectados VIH/ VHC, que la mayor exactitud diagnóstica para la predicción de cirrosis hepática se alcanza en mujeres con un punto de corte de valor de AGI de 144 cm<sup>2</sup> y que la medición del AGI por TC es una técnica reproducible con escasa variabilidad intra e interobservador.

## Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) infection affects about 36 million people worldwide. Since the emergence of highly active antiretroviral therapy (HAART) against HIV, there has been a substantial decline in mortality related to complications of HIV infection and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), however, little impact on reducing deaths related to liver disease.

Currently, liver disease in HIV patients is due to a combination of causes such as coinfection with hepatitis C virus (HCV) or B (HBV), non-alcoholic fatty liver disease, HAART-related hepatotoxicity, and alcohol consumption, microbial translocation and other genetic and metabolic disorders, such as insulin resistance (IR) and metabolic syndrome (MS).

In HIV / HCV co-infected patients, the association of IR with liver fibrosis is especially relevant, since both HCV and HIV infection per se, as well as antiretroviral therapy and persistent chronic inflammation, cause dyslipidemia and IR, as well as intra-abdominal fat accumulation (IFA) and fatty acid deposits in the hepatocytes that will evolve to hepatic steatosis and fibrosis and subsequent progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

The hypothesis of this thesis is that quantification of IFA by abdominal CT is a radiological marker of the severity of hepatic fibrosis in patients with HIV / HCV coinfection. The following objectives are proposed:

- a) Primary objective: To demonstrate an independent association between low-dose CT-measured IFA and the severity of hepatic fibrosis quantified by transient elastography in patients with HIV and HCV coinfection.
- b) Secondary objectives:
  1. To determine the diagnostic accuracy of the radiological variables studied by CT: IFA and quantification of hepatic steatosis in segments III and VI, in order to predict the severity of liver fibrosis.
  2. To obtain the optimal cut-off point of the IFA value in detecting the severity of liver fibrosis.
  3. To demonstrate the agreement / reproducibility of the IFA measurement by CT.

To this end, 120 consecutive HIV infected and HCV coinfecting patients with active viral replication were selected and assessed at the HIV Clinical Unit of the Germans Trias i Pujol University Hospital (HUGTiP) in Badalona. In this assessment anthropometric variables were collected, a blood test was performed, the stage of liver fibrosis was determined by transient elastography (TE) and patients were referred to the Radiology Service where they performed the same day (or in less than 3 months since the medical assessment) a low-dose abdominal CT to determine IFA and hepatic steatosis. Quantification of intra-abdominal and subcutaneous fat, percentage of intra-abdominal fat versus subcutaneous fat and the sum of both measurements was carried out with the help of a specific post-processing program. Hepatic steatosis was assessed by obtaining the attenuation coefficient of the liver and spleen measured in Hounsfield units. After a first phase of reading and validation of the database, different statistical analyzes were carried out.

As for the results, we could confirm that the only independent factor associated with stage F2 fibrosis was IFA, whereas albumin concentration and BMI were associated with F3. In category F4 or hepatic cirrhosis, the independent predictors were albumin concentration and IFA.

ROC curves were designed to determine the diagnostic accuracy of IFA and hepatic steatosis. IFA may be considered useful in the prediction of liver fibrosis, since it had an AUC greater than 0.7 in patients with liver cirrhosis and very close to 0.7 in patients with advanced fibrosis (F3-F4).

In the diagnosis of cirrhosis, in the whole population, an optimum cutoff point of 209.2 cm<sup>2</sup> for IFA was obtained; while, separating the population by sex, in women it was 144 cm<sup>2</sup> and in men 239 cm<sup>2</sup>.

Regarding reproducibility, no intraobserver variability was observed in the assessment of all variables, nor interobserver in the assessment of IFA, instead, a significant interobserver variability in the assessment of hepatic steatosis was observed.

In conclusion, this thesis confirms that CT-measured IFA is an independent factor associated with the severity of liver fibrosis in HIV / HCV co-infected patients, that the highest diagnostic accuracy for the prediction of liver cirrhosis is reached in women with a cut-off point of IFA value of 144 cm<sup>2</sup> and that the measurement of the IFA by CT is a reproducible technique with little intra and interobserver variability.





# Índice de contenidos

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1. LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH).....	1
1.1.1. Etiología.....	1
1.1.2. Historia Natural.....	3
1.1.3. Epidemiología.....	6
1.1.4. Evolución clínica.....	8
1.1.5. Tratamiento antirretroviral.....	11
1.1.5.1. Indicaciones.....	11
1.1.5.2. Agentes antirretrovirales según su mecanismo de acción.....	12
1.1.5.3. Efectos secundarios.....	13
1.1.6. Principales comorbilidades de los pacientes infectados por el VIH.....	15
1.1.6.1. El envejecimiento asociado al VIH (Ageing).....	15
1.1.6.2. Principales coinfecciones en el paciente infectado por el VIH.....	18
1.2. LA COINFECCION POR EL VIH Y POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC).....	19
1.2.1. El Virus de la Hepatitis C.....	19
1.2.2. Epidemiología.....	21
1.2.3. Mecanismos de transmisión.....	22
1.2.4. Evolución clínica.....	23
1.2.5. Tratamiento de la infección por el VHC.....	27
1.3. FIBROSIS HEPÁTICA EN LA HEPATITIS CRÓNICA POR EL VHC.....	30
1.3.1. Hallazgos histológicos de la hepatitis crónica por el VHC. Biopsia hepática.....	30
1.3.2. La fibrosis hepática en la infección crónica por el VHC.....	32
1.3.2.1. Fibrogénesis hepática en la infección crónica por el VHC.....	32
1.3.2.2. Diagnóstico de la fibrosis hepática por técnicas no invasivas.....	34
1.3.2.2.1. Biomarcadores.....	35
1.3.2.2.2. Técnicas de imagen.....	37
1.3.2.2.2.1. Elastografía transitoria.....	37
1.3.2.2.2.2. Otras técnicas de imagen con elastografía.....	41
1.3.2.2.2.3. Ecografía.....	43
1.3.2.2.2.4. Tomografía computarizada (TC).....	44
1.3.2.2.2.5. Resonancia magnética (RM).....	46
1.3.2.2.3. Significado clínico de la fibrosis hepática.....	47
1.3.2.2.4. Factores asociados a la progresión de la fibrosis hepática.....	49
1.4. RESISTENCIA A LA INSULINA (RI).....	50



1.4.1.	Definición y cuantificación.....	50
1.4.2.	Entidades clínicas asociadas .....	51
1.4.3.	Asociación de la RI y el Síndrome Metabólico (SM) con la Hepatitis crónica por el VHC.....	52
1.4.3.1.	Patogénesis de la RI en la infección crónica por el VHC.....	52
1.4.3.2.	Prevalencia de la RI y SM en la infección crónica por el VHC .....	53
1.4.3.3.	Impacto de la RI en la progresión de la fibrosis hepática, evolución a carcinoma hepatocelular y respuesta al tratamiento con interferón en la infección crónica por VHC .....	55
1.4.3.4.	Asociación del hígado graso no alcohólico con la progresión de la fibrosis hepática.....	58
1.4.3.4.1.	Hígado graso no alcohólico: Definición, histología, diagnóstico y factores de riesgo .....	58
1.4.3.4.2.	Impacto de la esteatosis hepática en la evolución clínica de la infección crónica por el VHC.....	61
1.4.3.4.3.	RI en el paciente con coinfección VIH y VHC.....	63
1.4.4.	Técnicas de imagen asociadas a la RI: la esteatosis hepática y la distribución de la grasa corporal.....	64
1.4.4.1.	Técnicas de imagen para el diagnóstico de la esteatosis hepática.....	65
1.4.4.1.1.	Ecografía .....	65
1.4.4.1.2.	Tomografía Computarizada .....	66
1.4.4.1.2.1.	Valoración cualitativa de la infiltración grasa hepática.....	68
1.4.4.1.2.2.	Valoración cuantitativa de la infiltración grasa hepática.....	69
1.4.4.1.3.	Resonancia magnética.....	71
1.4.4.1.3.1.	Espectroscopia por RM.....	72
1.4.4.2.	Técnicas de imagen para el diagnóstico del acúmulo de grasa intraabdominal (AGI).....	73
1.4.4.2.1.	Ecografía .....	74
1.4.4.2.2.	Tomografía computarizada.....	75
1.4.4.2.3.	Resonancia magnética.....	76
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>77</b>
<b>3.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>79</b>
3.1.	HIPÓTESIS.....	79
3.2.	OBJETIVOS.....	79
3.2.1.	Objetivo primario: .....	79
3.2.2.	Objetivos secundarios:.....	79
<b>4.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>81</b>

4.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	81
4.2.	PACIENTES.....	81
4.2.1.	Población del estudio .....	81
4.2.2.	Criterios de inclusión .....	82
4.2.3.	Criterios de exclusión.....	82
4.2.4.	Tamaño muestral.....	82
4.3.	MÉTODOS .....	83
4.3.1.	Variables demográficas y factores clásicos de riesgo cardiovascular.....	83
4.3.2.	Variables antropométricas.....	83
4.3.3.	Consumo de tóxicos .....	84
4.3.4.	Variables analíticas .....	84
4.3.4.1.	Variables bioquímicas .....	84
4.3.4.2.	Variables hematológicas .....	85
4.3.4.3.	Variables relacionadas con el VIH.....	85
4.3.4.4.	Variables relacionadas con el VHC.....	85
4.3.5.	Síndrome Metabólico .....	86
4.3.6.	Fibrosis hepática.....	86
4.3.7.	Variables radiológicas.....	87
4.3.7.1.	Determinación de la grasa abdominal.....	89
4.3.7.2.	Esteatosis hepática .....	93
4.3.8.	Análisis estadístico.....	96
4.3.8.1.	Análisis descriptivo de las variables del estudio.....	96
4.3.8.2.	Correlaciones bivariadas de las variables cuantitativas y análisis univariante.....	96
4.3.8.3.	Análisis multivariante y modelos multinomiales .....	96
4.3.8.4.	Valor de las variables radiológicas para la predicción de la fibrosis hepática. ....	97
4.3.8.5.	Reproducibilidad. Variabilidad intra e interobservador .....	98
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>99</b>
5.1.	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	99
5.1.1.	Características demográficas, antropométricas y consumo de tóxicos.....	99
5.1.2.	Glicemia, perfil lipídico, índice de HOMA-IR y síndrome metabólico .....	100
5.1.3.	Variables bioquímicas y hematológicas relacionadas con la afectación hepática por el VHC.....	101
5.1.4.	Características virológicas e inmunológicas asociadas a la infección por el VIH y por el VHC .....	102

5.2.	FIBROSIS HEPÁTICA MEDIDA POR ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA.....	103
5.3.	VARIABLES RADIOLÓGICAS .....	105
5.3.1.	Esteatosis hepática medida por tomografía computarizada .....	105
5.3.2.	Grasa intraabdominal, subcutánea, superficie total de grasa y porcentaje de grasa intraabdominal .....	106
5.4.	ASOCIACIÓN ENTRE LAS VARIABLES RADIOLÓGICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y METABÓLICAS .....	109
5.4.1.	Correlación bivariada entre las variables radiológicas.....	109
5.4.2.	Correlación bivariada entre las variables radiológicas y las variables antropométricas .....	111
5.4.3.	Asociación entre el síndrome metabólico y las variables radiológicas .....	113
5.4.4.	Correlación bivariada entre las variables radiológicas y el HOMA-IR.....	114
5.5.	OBJETIVO PRINCIPAL: FACTORES ASOCIADOS CON LA GRAVEDAD DE LA FIBROSIS HEPÁTICA MEDIDA POR ET .....	115
5.5.1.	Análisis univariante .....	115
5.5.2.	Modelo de Regresión logística multivariante.....	117
5.5.3.	Modelo de regresión logística multinomial .....	117
5.6.	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	120
5.6.1.	Objetivo secundario 1. Precisión diagnóstica de las variables radiológicas estudiadas por TC para la predicción de la gravedad de la fibrosis hepática .....	120
5.6.2.	Objetivo secundario 2. Obtención del punto de corte óptimo del valor de AGI en la detección de la gravedad de la fibrosis hepática.....	123
5.6.3.	Objetivo secundario 3. Reproducibilidad de la determinación del AGI medido por TC .....	124
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>127</b>
6.1.	RESISTENCIA A LA INSULINA Y FIBROSIS HEPÁTICA .....	128
6.1.1.	Variables asociadas a la resistencia a la insulina.....	129
6.1.1.1.	Variables antropométricas.....	129
6.1.1.2.	Variables metabólicas .....	130
6.1.1.3.	Variables radiológicas .....	131
6.2.	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA.....	131
6.2.1.	Valoración por TC de la fibrosis hepática, la esteatosis hepática y la grasa intraabdominal.....	131
6.3.	ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES CON LA FIBROSIS HEPÁTICA .....	134
6.3.1.	Asociación de las variables radiológicas, antropométricas, índice HOMA-IR y síndrome metabólico.....	134
6.3.2.	Asociación de las variables radiológicas con la gravedad de la fibrosis hepática .....	135

6.3.3.	Precisión diagnóstica de las variables radiológicas en el diagnóstico de fibrosis hepática.....	139
6.3.4.	Punto de corte del AGI en el diagnóstico de fibrosis hepática .....	141
6.3.5.	Reproducibilidad por TC de la determinación del AGI y de los coeficientes de atenuación hepáticos.....	143
6.3.6.	Fortalezas y limitaciones del estudio .....	146
6.3.7.	Aplicabilidad clínica y proyectos futuros.....	147
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>149</b>
7.1.	OBJETIVO PRINCIPAL.....	149
7.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	149
7.2.1.	Objetivo secundario 1 .....	149
7.2.2.	Objetivo secundario 2 .....	149
7.2.3.	Objetivo secundario 3 .....	149
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>151</b>
<b>9.</b>	<b>ANEXO.....</b>	<b>179</b>



## Índice de figuras

Figura 1. Representación esquemática de la estructura del VIH <sup>3-5</sup> .....	2
Figura 2. Ciclo replicativo del VIH y principales dianas terapéuticas <sup>6</sup> .....	2
Figura 3. Modelo de transmisión del VIH <sup>7</sup> .....	3
Figura 4. Marcadores biológicos durante la infección aguda <sup>7</sup> .....	4
Figura 5. Prevalencia mundial de la infección por el VIH <sup>11</sup> .....	7
Figura 6. Asociación del acceso al TARGA con la mortalidad mundial asociada al VIH <sup>11</sup> .....	8
Figura 7. Esquema de los procesos relacionados con el ageing en los pacientes VIH+ <sup>36</sup> .....	15
Figura 8. Etiopatogenia del ageing en el paciente infectado por el VIH <sup>37</sup> .....	16
Figura 9. Replicación del VHC en el hepatocito <sup>62</sup> .....	20
Figura 10. Prevalencia mundial de los genotipos del VHC <sup>63</sup> .....	21
Figura 11. Historia natural de la infección por el VHC <sup>72</sup> .....	23
Figura 12. Mortalidad de los pacientes infectados por el VHC <sup>75</sup> .....	24
Figura 13. Principales manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección por el..... VHC <sup>90</sup> .....	26
Figura 14. Tasas de curación de los diversos esquemas terapéuticos utilizados para el tratamiento de la infección crónica por el VHC <sup>61</sup> .....	28
Figura 15. El espacio de Disse es la zona situada entre los hepatocitos y la pared de las células endoteliales sinusoidales.....	32
Figura 16. Papel de las células estrelladas en la fibrogénesis hepática <sup>147</sup> .....	34
Figura 17: Dispositivo para la determinación de la elasticidad hepática (Fibroscan®) <sup>162</sup> ...37	37
Figura 18. La ET utiliza un pulso mecánico de vibración y una onda de ultrasonidos.....	38
Figura 19. Representación de la técnica de la elastografía transitoria, B) Ejemplos de los estadios de fibrosis hepática medidos por elastografía transitoria <sup>162</sup> .....	39
Figura 20. Puntos de corte de la elastografía transitoria en la predicción del estadio de fibrosis hepática <sup>162</sup> .....	40
Figura 21. Elastosonografía. Se selecciona una región de interés y, en tiempo real, se puede visualizar y cuantificar, la propagación de las ondas en la zona a estudiar y en las estructuras adyacentes <sup>168</sup> .....	42
Figura 22. RL (right lobe): lóbulo hepático derecho; C: lóbulo caudado.....	45
Figura 23. Probables mecanismos de las alteraciones provocadas por el VHC sobre la sensibilidad de la insulina y del metabolismo de la glucosa <sup>96</sup> .....	53
Figura 24. Mecanismos patogenéticos propuestos para la esteatosis hepática en los pacientes con infección crónica por el VHC <sup>95</sup> .....	62
Figura 25. RI, esteatosis y fibrosis hepática en pacientes coinfectados VIH/VHC <sup>232</sup> .....	64

Figura 26. Medición del coeficiente de atenuación en el segmento III hepático y en el bazo .....	69
Figura 27. Diferencia H-B (CT <sub>L-S</sub> ). A: No esteatosis. B: Esteatosis <sup>243</sup> .....	70
Figura 28. Equipo de TCMD General Electric Healthcare, LightSpeed VCT de 64 filas de detectores. Paciente en decúbito supino.....	88
Figura 29. Planificación del estudio en la consola del operador sobre la imagen de referencia obtenida.....	89
Figura 30. Sección axial obtenida a la altura del ombligo.....	90
Figura 31. Detección automática de la grasa abdominal (en color amarillo).....	91
Figura 32. Línea de puntos que delimita la musculatura abdominal y separa la grasa subcutánea de la grasa intraabdominal.....	91
Figura 33. Segmentación automática de la grasa: intraabdominal y subcutánea .....	92
Figura 34. Cálculo automático de la superficie de grasa subcutánea (a), intraabdominal (b), total y porcentaje de grasa intraabdominal respecto a la total, así como del contorno de cintura y el IMC.....	93
Figura 35. Esquema de los segmentos hepáticos <sup>262</sup> .....	94
Figura 36. Sección tomográfica donde se visualizan los segmentos III y VI hepáticos y el bazo .....	94
Figura 37. Medición del coeficiente de atenuación en los segmentos VI y III hepáticos y en el bazo con un cursor de un área aproximada de 200 mm <sup>2</sup> .....	95
Figura 38. Pacientes inicialmente seleccionados y los motivos por los que finalmente no fueron incluidos en la población del estudio.....	99
Figura 39. Cálculo del coeficiente de atenuación en un área aproximada de 200mm <sup>2</sup> en los segmentos III (izquierda) y VI (derecha).....	105
Figura 40. Paciente con AGI elevado (138,7 cm <sup>2</sup> ) y poca cantidad de GSC (41,7 cm <sup>2</sup> ). %AGI alto: 76,9%.....	107
Figura 41. Paciente con aumento de GSC (234,6 cm <sup>2</sup> ) y AGI disminuido (74 cm <sup>2</sup> ). %AGI bajo: 24% .....	108
Figura 42. Paciente con IMC de 26 kg/m <sup>2</sup> . AGI y GSC altos. %AGI ligeramente elevado: 62,3%.....	108
Figura 43. Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre los coeficientes de atenuación del segmento hepático III (UH-S3) y del segmento hepático VI (UH-S6) .....	109
Figura 44. Diagramas de dispersión que muestran la correlación inversa entre los coeficientes de atenuación del segmento hepático III (UH-S3) y la superficie de grasa intraabdominal (AGI) y la superficie total de grasa (STG) .....	110

Figura 45. Correlación entre el acúmulo de grasa intraabdominal (AGI), la superficie de grasa subcutánea (GSC), el porcentaje de grasa intraabdominal (%AGI) y la superficie total de grasa (STG).....	110
Figura 46. Asociación entre el contorno de cintura y AGI, STG, GSC y %AGI.....	112
Figura 47. Asociación entre el IMC y UH-S6, AGI, GSC y STG .....	112
Figura 48. Diagrama de caja con los valores de elasticidad hepática (kPa) en los pacientes con y sin síndrome metabólico .....	113
Figura 49. Diferencias en las variables radiológicas entre los distintos estadios de fibrosis hepática: F0-F1, F2, F3 y F4: Análisis multinomial.....	118
Figura 50. Estimación de la probabilidad de presentar los distintos estadios de fibrosis hepática en función de los cambios en los valores de la concentración de albúmina y AGI .....	119
Figura 51. Curvas ROC de las variables radiológicas relacionadas con la grasa abdominal, para la predicción de fibrosis hepática avanzada y cirrosis .....	121
Figura 52. Variables que presentaron diferencias significativas, entre la población de pacientes con cirrosis hepática (F4) y de pacientes no cirróticos (F0-F3): Análisis univariante .....	136
Figura 53. Factores independientes asociados a la gravedad de la fibrosis: Análisis multinomial.....	138
Figura 54. Valores del AGI en los distintos estadios de fibrosis hepática .....	139
Figura 55. Gráfico de curva ROC de una hipotética prueba diagnóstica. Cada punto representa un valor de posible punto de corte con su correspondiente sensibilidad y 1-especificidad.....	140





## Índice de tablas

Tabla 1. Riesgo de progresar a SIDA en función de los niveles de CD4+ y carga viral del VIH (* número insuficiente de eventos para definir el riesgo de progresión) <sup>8</sup> .....	5
Tabla 2. Aparición de infecciones oportunistas en los pacientes infectados por el VIH en función del recuento de CD4+ en la época preTARGA <sup>13</sup> .....	9
Tabla 3. Comparación de la incidencia de los principales procesos relacionados con el SIDA, entre la época pre y posTARGA <sup>15</sup> .....	9
Tabla 4. Principales hallazgos de los estudios INSIGHT START <sup>23</sup> y TEMPRANO ANRS 12136 <sup>24</sup> .....	11
Tabla 5. Agentes antirretrovirales comercializados en España y sus nombres comerciales. En verde, los agentes antirretrovirales actualmente utilizados <sup>26</sup> .....	12
Tabla 6. Efectos secundarios de los NITI y su relación con la toxicidad mitocondrial <sup>27</sup> .....	14
Tabla 7. Principales neoplasias que afectan a los pacientes infectados por el VIH y los oncovirus asociados <sup>58</sup> .....	19
Tabla 8. Principales estudios publicados sobre la asociación de la infección por el VHC y la enfermedad cerebrovascular y cardiovascular <sup>103</sup> .....	27
Tabla 9. Agentes antivirales directos actualmente comercializados para el tratamiento de la infección crónica por el VHC <sup>142</sup> .....	30
Tabla 10. Índices histológicos utilizados en la valoración de la infección crónica por el VHC <sup>144-146</sup> .....	31
Tabla 11. Combinaciones de marcadores bioquímicos indirectos con los parámetros demográficos y bioquímicos y el AUC para la predicción de fibrosis.....	35
Tabla 12. Principales índices con combinaciones de biomarcadores directos, con los parámetros demográficos y bioquímicos y el AUC para la predicción de fibrosis <sup>157-162</sup> .....	36
Tabla 13. Exactitud diagnóstica en la predicción de la fibrosis hepática en los pacientes con hepatitis crónica por el VHC <sup>162</sup> .....	41
Tabla 14. Velocidad de progresión anual de la fibrosis hepática en determinados grupos de pacientes <sup>187</sup> .....	47
Tabla 15. Principales resultados de los estudios longitudinales realizados con biopsias pareadas sobre la progresión de la fibrosis hepática <sup>189-191</sup> .....	48
Tabla 16. Factores relacionados a la progresión de la hepatitis en los pacientes infectados por el VHC <sup>73,74</sup> .....	49
Tabla 17. Criterios para el diagnóstico de SM. 3 de los 5 criterios para su diagnóstico <sup>98</sup> ....	52

Tabla 18. Factores independientes asociados a la RI en pacientes con hepatitis crónica por VHC <sup>95</sup> .....	54
Tabla 19. Principales estudios publicados sobre la asociación de DM, HOMA-IR o Glicemia en ayunas y la gravedad de la fibrosis hepática en los pacientes con hepatitis crónica por el VHC <sup>94-125</sup> .....	57
Tabla 20. Principales estudios publicados sobre la asociación de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la evolución a CHC en los pacientes infectados por el VHC <sup>126-136</sup> .....	58
Tabla 21. Índice de actividad de HGNA <sup>197</sup> .....	60
Tabla 22. Impacto clínico de la esteatosis en función de su hipótesis patogénica <sup>216</sup> .....	62
Tabla 23: Valores de coeficiente de atenuación en Unidades Hounsfield de los tejidos.....	67
Tabla 24: Valores de esteatosis hepática cuantificados mediante TC <sup>233,241,243</sup> .....	71
Tabla 25. Clasificación de los pacientes en función del IMC <sup>257</sup> .....	84
Tabla 26. Puntos de corte utilizados para el diagnóstico del estadio de fibrosis hepática <sup>162</sup> .....	87
Tabla 27. Definiciones de las variables radiológicas.....	93
Tabla 28. Valores de esteatosis hepática cuantificados mediante TC <sup>233,241,243</sup> .....	95
Tabla 29. Puntos de corte utilizados para el diagnóstico del estadio de fibrosis hepática <sup>162</sup> .....	97
Tabla 30. Características demográficas, antropométricas y consumo de tóxicos de la población incluida en el estudio .....	100
Tabla 31. Perfil lipídico, HOMA-IR y variables asociadas al SM. RIC: rango intercuartil ...	101
Tabla 32. Características asociadas a la afectación hepática por el VHC.....	102
Tabla 33. Características inmunológicas y virológicas de la infección por el VIH y el VHC .....	103
Tabla 34. Distribución de los valores obtenidos en kPa mediante ET, según los estadios de fibrosis hepática <sup>162</sup> .....	104
Tabla 35. Distribución de los valores de elasticidad hepática (kPa) según los diferentes estadios de fibrosis hepática <sup>162</sup> .....	104
Tabla 36. Coeficiente de atenuación en los segmentos hepáticos III y VI y variables relacionadas <sup>233,241,243</sup> RIC: rango intercuartil; UH: Unidades Hounsfield .....	106
Tabla 37. Resumen de los hallazgos de medición de la grasa abdominal por TC .....	106
Tabla 38. Correlación inversa de los coeficientes de atenuación en el segmento VI con el AGI y la STG. ....	110
Tabla 39. Asociación entre los coeficientes de atenuación de los segmentos hepáticos III y VI (UH-S3 y UH-S6) y el contorno de cintura.....	111

Tabla 40. Valores de las variables radiológicas en función de la presencia de SM.....	114
Tabla 41. Coeficientes de correlación ( $r$ y $r^2$ ) y significación estadística ( $p$ ) entre el índice de HOMA-IR y las variables radiológicas (UH-S6, AGI, GSC y STG).....	114
Tabla 42. Asociación de las distintas variables basales con la presencia de cirrosis: Análisis univariante .....	116
Tabla 43. Factores asociados a la probabilidad de presentar cirrosis (F4): Análisis multivariante .....	117
Tabla 44. Factores independientes (en rojo) asociados a los estadios de fibrosis (F2, F3 y F4) considerando F0-F1 como categoría de referencia .....	119
Tabla 45. Resultados de las curvas ROC para la predicción diagnóstica de fibrosis hepática avanzada (F3-F4) y cirrosis (F4) de las variables radiológicas estudiadas.....	122
Tabla 46. Puntos de corte óptimos significativos del AGI (en amarillo y azul) para la predicción de fibrosis hepática avanzada y cirrosis en la población general y separada por sexos. S: sensibilidad; E: especificidad; ED: exactitud diagnóstica .....	123
Tabla 47. Variabilidad inter e intraobservador en la medición de las variables radiológicas por TC .....	124
Tabla 48. Puntos de corte óptimos valorables (en rojo) para la predicción de fibrosis hepática avanzada (F3-F4) y de cirrosis hepática (F4).....	142







## Lista de abreviaciones

- %AGI:** porcentaje de grasa intraabdominal respecto a la grasa total.
- AAD:** agentes antivirales directos
- AANCCs:** *Age-Associated non-Communicable Comorbidities*
- AGI:** acúmulo de grasa intraabdominal o superficie de grasa intraabdominal
- ALT:** alanina aminotransferasa, conocida anteriormente como GPT
- AST:** aspartato aminotransferasa, conocida anteriormente como **GOT**
- AUC:** *área under curve* o ABC área bajo la curva en las curvas ROC
- CEESCAT:** *Centre d'Estudis Epidemiològics sobre el VIH/SIDA/ITS de Catalunya*
- CEUS:** *contrast enhancement ultrasound*, Contrastes ecográficos
- CHC:** hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular
- CMV:** citomegalovirus
- DM:** *diabetes mellitus*
- DNA:** ácido desoxirribonucleico
- DNAm:** DNA mitocondrial
- EASLD:** *European Association of the Liver*, guías de práctica clínica
- EBV:** virus Epstein-Barr
- EC:** *elite controllers* (controladores de élite)
- EHNA:** esteatohepatitis no alcohólica
- ET:** elastografía de transición o transitoria
- FA:** fosfatasa alcalinas
- FDA:** *food and drug administration*
- FFA:** ácidos grasos libres
- FLI:** *Fatty Liver index*
- FS:** Fibroscan
- GGT:** gamma-glutamyl-transferasa o gamma glutamil transpeptidasa
- GOT:** glutamato-oxalacetato transaminasa o **AST:** amino aspartato-transferasa
- GPT:** glutamato piruvato transaminasa o **ALT:** alanina amino-transferasa
- GSC:** superficie de grasa subcutánea.
- HAI:** *Histology activity Index*, índice de actividad histológica
- HAND:** *HIV Associated Neurocognitive Disorders*
- HDL:** *high density lipoprotein*, lipoproteínas de alta densidad
- HGNA:** esteatosis hepática no alcohólica, hígado graso no alcohólico
- HHV-8:** Herpes Virus 8
- HOMA-IR:** *homeostasis model assessment of insulin resistance*
- HSH:** hombres que tienen sexo con hombres



**IC:** intervalo de confianza

**IL:** interleuquina

**IMC:** índice de masa corporal

**IP:** inhibidores de las proteasas

**IRS:** *insulin receptor substrate*

**JC:** Jacob-Creutzfeldt

**kPa:** kilopascal

**LDL:** *low density lipoprotein*, lipoproteínas de baja densidad

**LHD:** lóbulo hepático derecho

**LHI:** lóbulo hepático izquierdo

**LTP:** *long term progressors* (progresores lentos)

**ME:** matriz extracelular

**NITI:** nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa

**NNITI:** no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa

**NRTI:** nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa

**OR:** *odds ratio*

**PR:** interferón pegilado (P) y ribavirina (R)

**RI:** resistencia a la insulina

**RIC:** rango intercuartil

**RM:** Resonancia magnética

**RNA:** ácido ribonucleico

**ROC curvas:** *Receiver Operating Characteristic*

**RVS:** respuesta viral sostenida

**SIDA:** síndrome de la inmunodeficiencia adquirida

**SM:** Síndrome Metabólico

**STG:** superficie total de grasa.

**TARGA:** tratamiento antirretroviral altamente eficaz

**TC:** tomografía computarizada

**TCMD:** tomografía computarizada multidetector

**TG:** triglicéridos

**TNF- $\alpha$ :** tumor necrosis factor- $\alpha$

**UH:** Unidades Hounsfield

**VHB:** virus de la hepatitis B

**VHC:** virus de la hepatitis C

**VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana

**VLDL:** *very low density lipoprotein*, lipoproteínas de muy baja densidad

**VPH:** papilomavirus humano





## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)**

#### **1.1.1. Etiología**

Los primeros casos del Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida (SIDA) fueron descritos entre los años 1981 y 1982. Inicialmente el SIDA se consideró como una enfermedad de curso lento, con un prolongado periodo de “incubación” entre la exposición al agente etológico y el desarrollo de síntomas clínicos basados en la aparición de enfermedades oportunistas y neoplasias<sup>1,2</sup>.

El VIH es un retrovirus de la familia de los lentivirus. Existen dos tipos: el VIH-1 (Asia, Europa, Oceanía, América y ciertas regiones de África) y el VIH-2 (África Central y Occidental). La familia de los lentivirus se caracteriza por infectar de una manera crónica a una gran variedad de especies de mamíferos. Los análisis filogenéticos han permitido clasificar el VIH-1 en cuatro grandes grupos (M, N, O y P) y el VIH-2 en ocho (A, B, C, D, E, F, G y H). El origen del VIH se ha establecido en diversas transmisiones zoonóticas a partir de lentivirus de primates no humanos africanos. Cabe destacar que únicamente los grupos M y O del VIH-1 y el A y B del VIH-2 han conseguido extenderse a nivel epidémico e infectar a millones de personas.

El virión es esférico, de un tamaño entre 80 y 120 nm (Figura 1)<sup>3-5</sup>. El ciclo replicativo del VIH se caracteriza por dos etapas muy bien definidas. La fase temprana, que culmina con la integración del DNA viral en el genoma de la célula y la fase tardía, que incluye la transcripción del genoma viral, la síntesis y el procesamiento de sus proteínas. Es importante subrayar que la mayoría de las etapas del ciclo replicativo del VIH constituyen las dianas terapéuticas de los agentes antirretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección por el VIH (Figura 2)<sup>6</sup>.

Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC

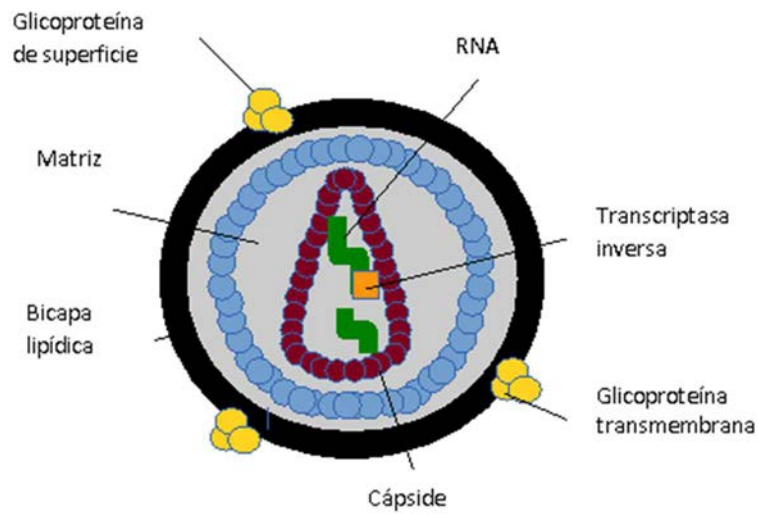


Figura 1. Representación esquemática de la estructura del VIH<sup>3-5</sup>.

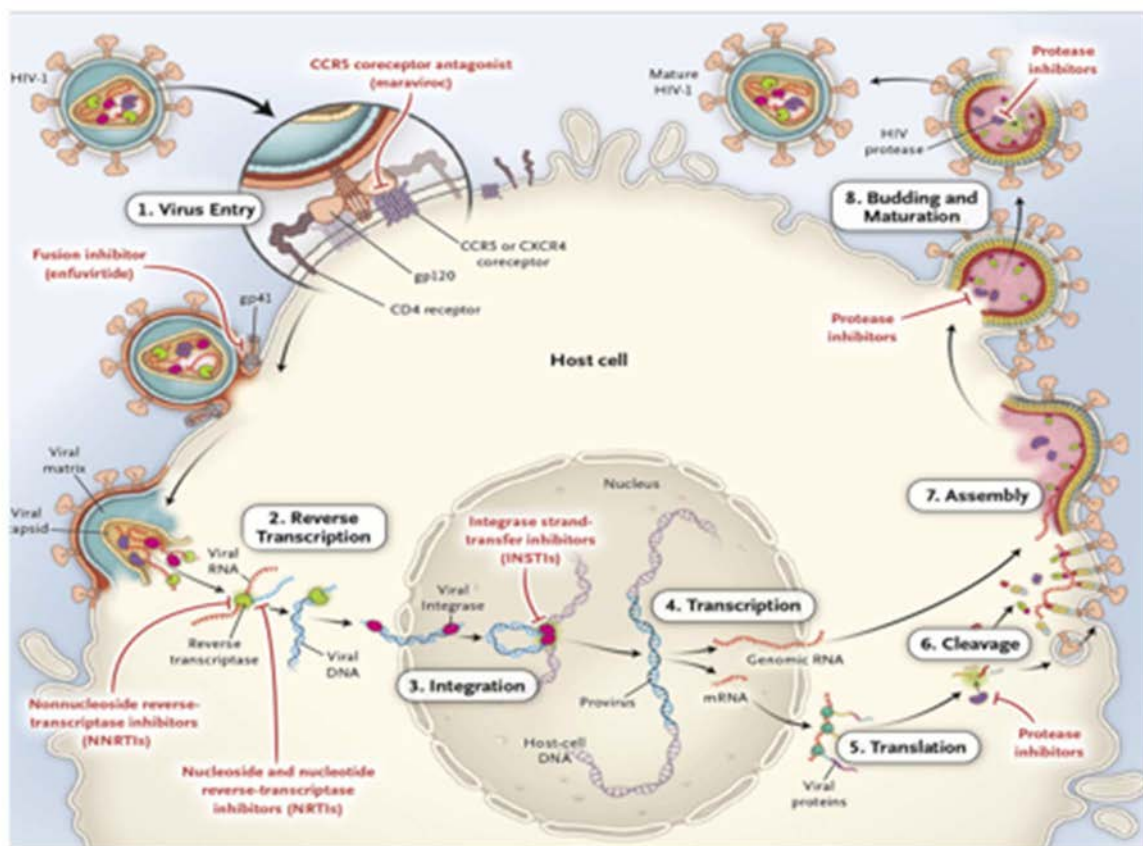


Figura 2. Ciclo replicativo del VIH y principales dianas terapéuticas<sup>6</sup>

### 1.1.2. Historia Natural

El VIH se transmite por vía sexual, intravenosa y de madre a hijo, durante el embarazo, el parto y la lactancia materna.

La historia natural de la infección por el VIH varía ampliamente, pero, en general, podría dividirse en dos fases: una aguda y otra crónica, en ésta el VIH se replica de forma activa y causa una depleción persistente de CD4+. La fase aguda se produce a los pocos días de la entrada del virus en el torrente sanguíneo y puede ser sintomática en el 30% de los casos. Los síntomas relacionados con la fase aguda de la infección pasan desapercibidos en la mayoría de las ocasiones y consisten, fundamentalmente, en un síndrome gripal, linfadenopatía generalizada y meningitis aséptica; aunque también se han descrito casos de complicaciones graves como la aparición de infecciones oportunistas secundarias a la inmunosupresión durante este periodo. Es característica la resolución espontánea de los síntomas una vez ha pasado este periodo. Desde el punto de vista etiopatogénico, en este periodo se produce la alteración irreversible del sistema inmunitario.

La Figura 3 muestra un modelo de transmisión por el VIH.

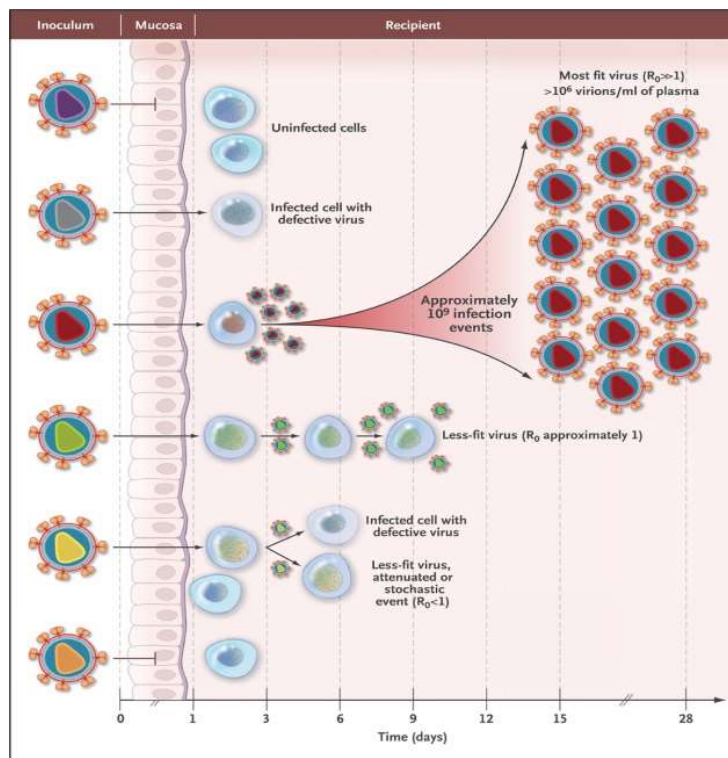
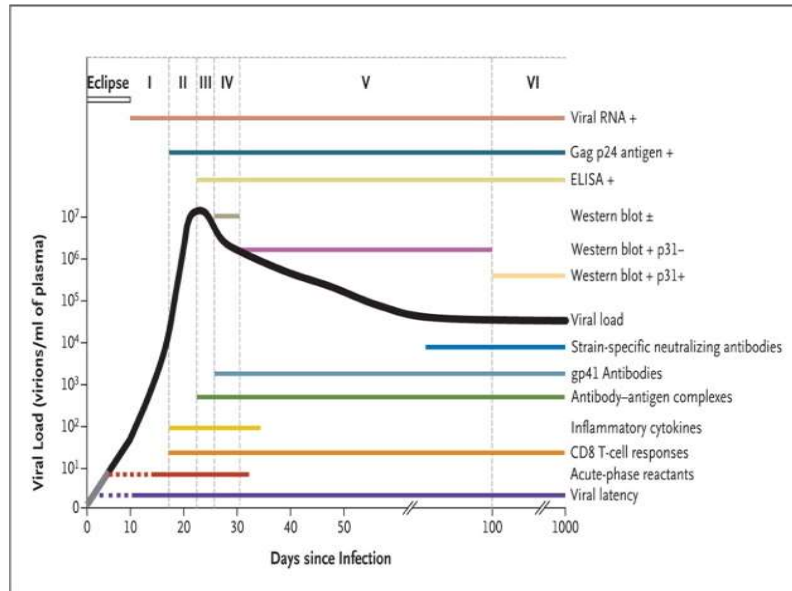


Figura 3. Modelo de transmisión del VIH<sup>7</sup>

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Por su parte, la Figura 4 muestra los marcadores biológicos desde la infección aguda<sup>7</sup>.



*Figura 4. Marcadores biológicos durante la infección aguda<sup>7</sup>*

La infección crónica por el VIH tiene como principales características biológicas el establecimiento de un punto de equilibrio de carga viral del VIH, la hiperactivación del sistema inmune y la inflamación crónica. Estos factores marcarán la evolución de la enfermedad. La velocidad de la progresión de la enfermedad es variable de unos individuos a otros en función de estos tres factores. Los principales parámetros clínicos que predicen la progresión de la enfermedad son los niveles de CD4+ y la concentración de ácido ribonucleico (RNA) del VIH-1, es decir, la carga viral del VIH en plasma. Los estudios más importantes que establecieron el valor pronóstico de los niveles de CD4+ y la carga viral del VIH se publicaron a mediados de la década de los 90<sup>8</sup>. Los principales resultados de especifican en la Tabla 1.

El SIDA aparece cuando el nivel de CD4+ ha caído por debajo de un dintel en mucosas y otras localizaciones periféricas, insuficiente para garantizar una respuesta inmunológica rápida y eficaz favoreciendo la presencia de infecciones oportunistas y neoplasias. A nivel periférico, este nivel de CD4+ se ha establecido en 200 células/ $\mu$ l.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

<b>CD4+≤200 células/μl</b>	<b>% de enfermedades definatorias de SIDA</b>		
<b>RNA VIH (copias/ml)</b>	<b>3 años</b>	<b>6 años</b>	<b>9 años</b>
≤1500 cp/ml*	-	-	-
1501-7000*	-	-	-
7001-20.000	14,3	28,6	64,3
20.001-55.000	50	75	90
≥55.000	85,5	97,9	100
<b>CD4+201-350 células/μl</b>			
≤1500 cp/ml*	-	-	-
1501-7000*	0	20,0	32,2
7001-20.000	6,9	44,4	66,2
20.001-55.000	36,4	72,2	84,5
≥55.000	64,4	89,3	92,9
<b>CD4+&gt;350 células/μl</b>			
≤1500 cp/ml	1,7	5,5	12,7
1501-7000	2,2	16,4	30,0
7001-20.000	6,8	30,1	53,5
20.001-55.000	14,8	51,2	73,5
≥55.000	39,6	71,8	85

*Tabla 1. Riesgo de progresar a SIDA en función de los niveles de CD4+ y carga viral del VIH (\* número insuficiente de eventos para definir el riesgo de progresión)<sup>8</sup>*

A pesar de que la mayoría de los pacientes infectados por el VIH que no han recibido tratamiento antirretroviral altamente eficaz (TARGA) pueden desarrollar el SIDA a los 10 años de adquirir la infección, existe un porcentaje que se comporta de forma distinta. Dentro de este grupo de pacientes pueden distinguirse los progresores rápidos, los progresores lentos (*Long Term Progressors: LTP*) y los controladores de élite (*Elite Controllers: EC*). Los pacientes progresores rápidos se caracterizan por presentar procesos definatorios de SIDA precozmente después del contagio, incluso durante la primoinfección. Los LTP y EC son dos grupos de pacientes que se caracterizan por una evolución muy lenta de la inmunosupresión y la ausencia de enfermedades oportunistas después de un periodo de tiempo prolongado (>6-7 años)



después de la transmisión. Estos dos grupos de pacientes tienen en común recuentos muy elevados de CD4+, una carga viral del VIH muy baja, en general indetectable en el grupo de los EC, en ausencia de TARGA. Si bien se trata de dos grupos de pacientes distintos existen características clínicas y biológicas comunes que dificultan, en ocasiones, clasificar un paciente como LTP o EC. La prevalencia de LTP o EC varía en función del criterio utilizado para su definición, pero en general se considera que del 1-5% de pacientes VIH+ son LPT, mientras que sólo un 0,6% serán EC. Entre los mecanismos implicados en la supresión viral en los LTP y EC se encuentran factores virológicos, como la existencia de cepas virales con capacidad replicativa defectuosa y factores inmunológicos relacionados con la potencia de la inmunidad innata<sup>9</sup>.

Tal como se comentará en el apartado (1.1.4), la historia clínica de la infección por el VIH se ha modificado de forma extraordinaria desde la introducción del TARGA<sup>10</sup>.

### **1.1.3. Epidemiología**

El SIDA fue inicialmente descrito en varones homosexuales<sup>9</sup> y, posteriormente, en individuos heterosexuales, hemofílicos y receptores de hemoderivados, así como en niños nacidos de madres infectadas por el VIH<sup>10</sup>. Con el descubrimiento del test para su diagnóstico se establecieron los principales mecanismos de transmisión, así como la extensión de la enfermedad. Según el *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS)<sup>11</sup>, en su informe del año 2016, la infección por el VIH afecta a 36,7 millones de adultos jóvenes y niños, siendo más prevalente en África (6,6 millones en el oeste y centro de África y 19,9 millones en el sur de África) (Figura 5). Esta cifra ha ido aumentando progresivamente desde el año 2001, en que la prevalencia de la infección era de 28,9 millones.

Paralelamente, la incidencia de la infección por el VIH, principalmente los casos de nuevas infecciones de transmisión materno-infantil, ha disminuido de forma significativa. En el año 2015, la enfermedad fue diagnosticada a 1,9 millones de pacientes, una cifra mucho menor que los 2,7 millones de casos registrados en el 2000. Junto a estos cambios, se ha observado también una disminución importante de la mortalidad mundial asociada al SIDA, que ha pasado de 2,0 millones de muertes en el año 2005 a 1,1 millones en el año 2015. Uno de los principales factores que ha

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

contribuido tanto a la disminución de la incidencia y mortalidad global del SIDA, como al aumento del número de personas que viven infectadas por el VIH (*people living with HIV: PLHIV*), es el acceso mundial del TARGA (Figura 6). El papel de TARGA en estos cambios epidemiológicos se debe a su impacto en la reducción de la transmisión sexual y de madre a hijo, así como en el incremento de la supervivencia de estos pacientes.

**Adults and children estimated to be living with HIV | 2015**

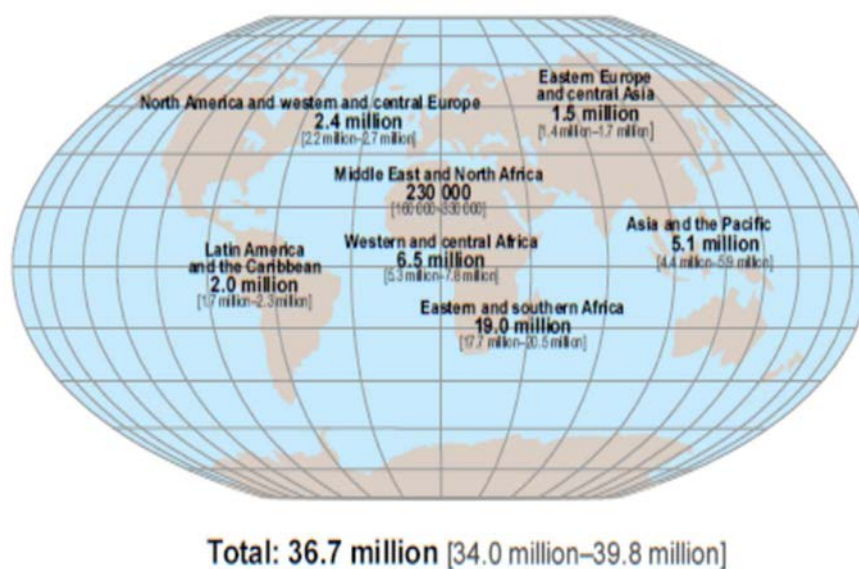


Figura 5. Prevalencia mundial de la infección por el VIH<sup>11</sup>

## Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC

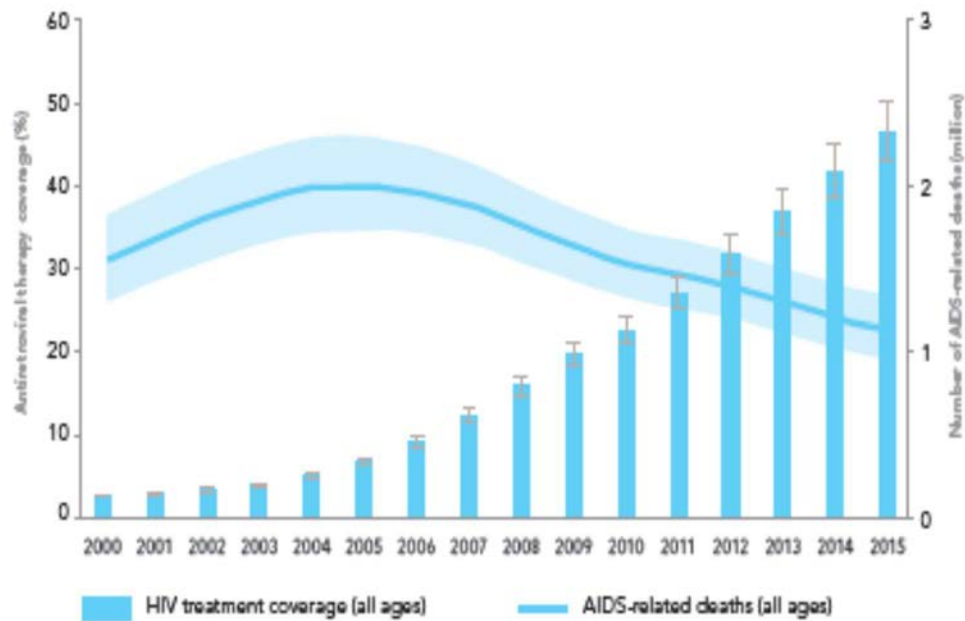


Figura 6. Asociación del acceso al TARGA con la mortalidad mundial asociada al VIH<sup>11</sup>

### 1.1.4. Evolución clínica

La introducción del TARGA es probablemente el factor que más ha modificado la evolución clínica de los pacientes infectados por el VIH.

#### Época pretratamiento antirretroviral de gran eficacia

La mortalidad de los pacientes infectados por el VIH antes de la introducción del TARGA estaba relacionada con la aparición de infecciones oportunistas o neoplasias definitorias de SIDA.

En un estudio realizado con 400 pacientes, publicado en España con los datos del Hospital Clínic de Barcelona, se demostró que la aparición de las infecciones oportunistas estaba en relación con el estado de inmunosupresión medido por el recuento de CD4+ (Tabla 2)<sup>13</sup>.

Estos resultados fueron confirmados en otras cohortes<sup>14</sup>.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Recuento de CD4+	Infecciones oportunistas preTARGA
>200 células/μL	Tuberculosis, esofagitis por <i>Candida</i> , enteritis por <i>Isospora belli</i>
0-200 células/μL	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> , toxoplasmosis, leishmaniasis, criptosporidiasis
0-100 células/μL	Criptococosis, Infecciones por CMV y MAI, LMP, linfoma no-Hodgkin, linfoma cerebral primario

CMV: citomegalovirus, MAI: *Mycobacterium avium-intracellulare*; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva

*Tabla 2. Aparición de infecciones oportunistas en los pacientes infectados por el VIH en función del recuento de CD4+ en la época preTARGA<sup>13</sup>*

Las diferencias en la incidencia de infecciones oportunistas entre las épocas preTARGA y postTARGA fueron estudiadas en diversos trabajos que coinciden, de forma generalizada, en la disminución de esta incidencia en la época postTARGA, así como en el aumento de la supervivencia en pacientes que han padecido alguna de estas infecciones (Tabla 3)<sup>15</sup>.

AIDS-defining illness	Pre-HAART (1993–1995)			HAART (1996–2000)			p value <sup>a</sup>
	Median survival (months) (rank)	1 year survival (%)	2 year survival (%)	Median survival (months) (rank)	1 year survival (%)	2 year survival (%)	
Chronic herpes simplex infection	25.3 (1)	80.7	56.0	37.7 (7)	80.3	76.3	.36
<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia	23.6 (2)	74.6	49.8	49.1 (2)	78.1	66.2	<.0005
Esophageal candidiasis	22.7 (3)	71.6	47.1	46.1 (5)	78.1	67.0	.002
Kaposi sarcoma	21.1 (4)	69.5	44.4	46.8 (4)	74.2	65.3	.011
HIV wasting syndrome	17.8 (5)	65.3	42.4	42.5 (6)	76.6	67.2	.007
Cryptosporidiosis	15.7 (6)	62.6	37.3	56.7 (1)	73.5	73.5	.40
Cryptococcosis	13.5 (7)	56.4	32.4	20.0 (11)	68.0	39.1	.22
<i>Mycobacterium avium</i> complex infection	12.7 (8)	51.4	31.3	29.2 (10)	72.9	58.6	<.0005
Toxoplasmosis	12.2 (9)	50.2	25.1	34.7 (8)	74.5	63.8	.022
AIDS dementia complex	11.9 (10)	49.2	32.1	48.2 (3)	82.1	66.3	<.0005
Cytomegalovirus disease	11.3 (11)	46.4	23.4	32.1 (9)	68.7	54.7	.004
Non-Hodgkin lymphoma	7.5 (12)	34.1	19.8	8.8 (12)	44.3	26.9	.26
AIDS	19.6	64.7	42.1	39.6	75.5	62.5	<.0005

<sup>a</sup> Comparison of median survival in 1993–1995 and 1996–2000 periods. HAART, highly active antiretroviral therapy.

*Tabla 3. Comparación de la incidencia de los principales procesos relacionados con el SIDA, entre la época pre y postTARGA<sup>15</sup>*

### Época de tratamiento antirretroviral de gran eficacia

La mortalidad de los pacientes infectados por el VIH en la época del TARGA ha sido estudiada extensamente en los últimos años. Los primeros estudios que evaluaban la mortalidad dentro de los primeros años de inicio del TARGA demostraron que, a pesar de que la mortalidad por SIDA había disminuido, era todavía la principal causa de muerte de estos pacientes, principalmente dentro del primer año del TARGA<sup>16-18</sup>.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Concretamente, en un estudio que incluía 13 cohortes de pacientes procedentes de Europa y EEUU que iniciaron el TARGA entre 1996 y 2016, se demostró que la causa principal de muerte de estos pacientes era el SIDA en el 49,5% de los casos, neoplasias no relacionadas con el SIDA en el 11,8%, infecciones no relacionadas con el SIDA en el 8,2%, causas relacionadas con violencia o efectos de drogas de abuso o fármacos en el 7,7%, enfermedades hepáticas en el 7% y enfermedades cardiovasculares en el 6,6%. Estos estudios han sido criticados debido a la presencia de sesgos en cuanto a la selección de pacientes y el tipo de TARGA administrado.

Los hallazgos de otros estudios, realizados ya en poblaciones de pacientes infectados por el VIH que iniciaban el tratamiento antirretroviral con TARGA como primer esquema terapéutico, han mostrado resultados algo diferentes.

Por ejemplo, el estudio multicéntrico realizado en la cohorte *Data collection of Adverse events of anti-HIV Drugs (D:A:D)*, que incluyó pacientes en seguimiento clínico desde 1999 a 2011, mostró una disminución de las muertes por SIDA con un incremento de la mortalidad por cáncer no relacionado con el VIH<sup>19</sup>.

Más recientemente, el grupo multicéntrico *Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC)*, ha publicado un estudio que describe la mortalidad en 18 cohortes europeas y de EEUU de pacientes que iniciaron el TARGA entre 1996 y 1999 y que sobrevivieron más de 10 años. Los autores señalan que la principal causa de muerte de estos pacientes es el cáncer no relacionado con el SIDA o con enfermedades hepáticas (25%). Como causas menos frecuentes figuran el SIDA (19%), la enfermedad cardiovascular (12%) y la hepática (10%). En este trabajo se demuestran asociaciones remarcables. La mortalidad cardiovascular era directamente proporcional a la edad de los pacientes. La vía de transmisión endovenosa se asoció con la mortalidad de causa hepática y con las infecciones no relacionadas con el VIH. Por último, la mortalidad por SIDA estaba íntimamente emparentada con el recuento de CD4 y la carga viral del VIH después de 10 años de tratamiento. Sin embargo, no se encontró asociación entre la mortalidad y la cifra de CD4 antes del inicio del TARGA<sup>20</sup>.

A pesar del gran descenso de la mortalidad de los pacientes infectados por el VIH gracias al TARGA, se considera que estos pacientes aún tienen una mayor mortalidad respecto a los pacientes no infectados por el VIH de la misma edad y sexo, lo que indica la existencia de un proceso inflamatorio activo a pesar de la supresión viral y/o reconstitución inmunológica asociado al TARGA<sup>21</sup>.

### 1.1.5. Tratamiento antirretroviral

#### 1.1.5.1. Indicaciones

La indicación del inicio del tratamiento antirretroviral en el paciente infectado por el VIH se basa en los resultados de diferentes estudios que muestran el beneficio del inicio temprano del TARGA sobre la supervivencia de estos pacientes<sup>22</sup>.

Los estudios INSIGHT START<sup>23</sup>, TEMPRANO ANRS.12136<sup>24</sup> y HPTN 052-ACTG<sup>25</sup> son algunos que apoyan esta estrategia (Tabla 4).

ESTUDIO	Tiempo de seguimiento	Objetivo Primario	Inicio Inmediato	Inicio diferido	Hazard Ratio (Inmediato vs diferido)
INSIGHT START <sup>23</sup>	36 meses	Mortalidad, eventos SIDA, eventos graves no SIDA	0,6/100 p-año	1,4/100 p-año	0,43 (0,30-0,62)
TEMPRANO ANRS 12136 <sup>24</sup>	30 meses	Mortalidad, SIDA, cáncer no relacionado con SIDA o enfermedad bacteriana	2,8/100 p-año	4,9/100 p-año	0,56 (0,41-0,76)

*Tabla 4. Principales hallazgos de los estudios INSIGHT START<sup>23</sup> y TEMPRANO ANRS 12136<sup>24</sup>*

En base a los resultados descritos, actualmente, el inicio del tratamiento antirretroviral está indicado en todos aquellos pacientes VIH+ con viremia detectable, con independencia del recuento de CD4, siendo recomendable la práctica de los test de resistencias antes de su inicio, sin que el resultado deba retrasar el comienzo del TARGA siempre que, por cualquier motivo, se considere que la estrategia del tratamiento inicial no debe incluir agentes no análogos de los nucleósidos.

En el caso de infecciones agudas, el tratamiento antirretroviral debe iniciarse lo antes posible, idealmente dentro de las primeras semanas de infección, incluso antes de la positivización de los anticuerpos antiVIH, ya que se ha demostrado que el inicio temprano retrasa, pero no impide, el tamaño de los reservorios latentes.

Una situación especial, en el contexto del inicio del tratamiento antirretroviral, es la coincidencia de la infección por el VIH con el diagnóstico de una enfermedad oportunista; en este caso, también está indicado el inicio de tratamiento antirretroviral dentro de las dos semanas del diagnóstico de la infección oportunista, excepto en el caso de la criptococosis meníngea en el que el inicio del TARGA dentro de este periodo se ha asociado a un aumento de la mortalidad<sup>22</sup>.

En la actualidad, el cambio del TARGA se realiza por optimización o simplificación en lugar de por fracaso virológico como principal motivo. Las situaciones que se

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

consideran dentro de la optimización y simplificación son principalmente la mejora de la adherencia y la disminución de los efectos adversos.

Finalmente, la profilaxis pre y postexposición tienen también indicaciones concretas en las guías de práctica clínica.

### 1.1.5.2. Agentes antirretrovirales según su mecanismo de acción

Generalmente, los esquemas de tratamiento antirretroviral constan de combinaciones de 2 o 3 agentes antirretrovirales con distintos mecanismos de acción (Figura 2). La clasificación de los agentes antirretrovirales, actualmente comercializados, de acuerdo a su mecanismo de acción se resume en la Tabla 5.

Antagonistas del CCR5	Inhibidores de la fusión	Nucleósidos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa (NITI)	No Nucleósidos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa (NNITI)	Inhibidores de la Integrasa	Inhibidores de las Proteasas (IP)
Maraviroc (Celsentri®)	Enfuvirtide (Fuzeon®)	Zidovudina (Retrovir®)	Nevirapina (Viramune®)	Raltegravir (Isentress®)	Saquinavir (Invirase®)
		Didanosina (Videx®)	Efavirenz (Sustiva®)	Elvitegravir (Stribild®)	Indinavir (Crixivan®)
		Zalcitabina (Hivid®)	Etravirina (Intelence®)	Dolutegravir (Tivicay®)	Ritonavir (Norvir®)
		Estavudina (Zerit®)	Rilpivirina (Edurant®)		Nelfinavir (Viracept®)
		Lamivudina (EpiVir®)			Amprenavir (Agenerase®)
		Abacavir (Ziagen®)			Atazanavir (Reyataz®)
		Tenofovir (Viread®)			Tipranavir (Aptivus®)
		Emtricitabina (Emtriva®)			Darunavir (Prezista®)

*Tabla 5. Agentes antirretrovirales comercializados en España y sus nombres comerciales. En verde, los agentes antirretrovirales actualmente utilizados<sup>26</sup>*

Un aspecto importante a destacar es la necesidad, a nivel farmacocinético, que tienen los inhibidores de las proteasas y elvitegravir de combinarse con dosis bajas de ritonavir o cobicistat para aumentar sus niveles plasmáticos y así aumentar su eficacia.

### **1.1.5.3. Efectos secundarios**

A pesar de que cada agente antirretroviral tiene unos determinados efectos secundarios, podría decirse que existen ciertas toxicidades que son comunes a todos los agentes antirretrovirales de la misma clase y que comparten el mecanismo de acción<sup>27</sup>.

La toxicidad mitocondrial es la principal toxicidad que comparten los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NITI). La toxicidad mitocondrial asociada a los NITI es el resultado de la inhibición de la polimerasa del DNA mitocondrial (DNAmt), por la que tienen una gran afinidad, lo que conlleva la depleción de DNAmt. La disminución de los niveles de DNAmt lleva a la disfunción de la proteína mitocondrial, que se acumula dentro de la mitocondria y provoca el deterioro de determinadas funciones metabólicas, como la oxidación de los ácidos grasos y la fosforilación oxidativa<sup>28</sup>. Las principales manifestaciones clínicas de la toxicidad mitocondrial de los NITI son: la miopatía, la lipoatrofia, la neuropatía y la acidosis láctica con o sin esteatosis.

La miopatía se produce por la depleción del DNAmt de las mitocondrias del músculo. Se caracteriza por ser una miopatía inflamatoria con fibras que tiñen de rojo en el microscopio óptico (*ragged red fibres*) y no tiene tratamiento.

La lipoatrofia forma parte del síndrome de la lipodistrofia y se caracteriza por una pérdida asimétrica de grasa en la cara y las extremidades. La lipodistrofia incluye también el acúmulo de grasa en el tronco y se cree que es debida a la toxicidad por los inhibidores de las proteasas (IP).

La neuropatía es la manifestación neurológica más frecuente en los pacientes VIH+ que reciben antirretrovirales. Existen cinco formas de neuropatías periféricas asociadas a antirretrovirales: la polineuropatía distal simétrica, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria, la mononeuritis múltiple, la polirradiculopatía progresiva y la neuropatía autonómica.

Una mención aparte merece la esteatosis hepática asociada al uso de NITI. En condiciones normales, la mitocondria es la responsable de generar energía de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos. La interrupción de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos es la responsable del acúmulo de los triglicéridos en el hígado<sup>29</sup>. La fisiopatología de la esteatosis hepática se tratará posteriormente en el apartado 1.4.3.4.2.



*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

En la Tabla 6 se resumen los efectos secundarios de los NITI y su relación etiopatogénica con la toxicidad mitocondrial<sup>27</sup>.

<b>Nucleósido Inhibidor de la Transcriptasa Inversa</b>	<b>Relación con la toxicidad mitocondrial</b>	<b>Otras toxicidades</b>
Abacavir	+	Reacción de hipersensibilidad
Didanosina	++++	Pancreatitis, neuropatía periférica
Emtricitabina	+	Cefalea, rash, manifestaciones gastrointestinales
Lamivudina	+	Síntomas constitucionales
Estavudina	++++	Lipoatrofia, pancreatitis, neuropatía periférica
Tenofovir	+	Sd. de Fanconi, insuficiencia renal, manifestaciones gastrointestinales
Zalcitabina	++++	Trombocitopenia, anemia, pancreatitis, cardiopatía, neuropatía periférica, acidosis láctica
Zidovudina	++	Mielosupresión, lipodistrofia

*Tabla 6. Efectos secundarios de los NITI y su relación con la toxicidad mitocondrial<sup>27</sup>*

En general, los no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NNITI), (Tabla 5), tienen pocos efectos secundarios. Es frecuente la aparición de rash cutáneo que suele desaparecer cuando cesa la administración del fármaco. La nevirapina causa elevación de las transaminasas en aproximadamente el 14% de los casos, pero hepatitis franca únicamente en el 1%. El efecto secundario más frecuente de efavirenz es la alteración neuropsiquiátrica que se presenta en casi el 60% de los pacientes y que, habitualmente, es transitoria y requiere en pocos casos de la eliminación del fármaco. La ripivirina y la etravirina causan pocos efectos secundarios, aunque se han descrito alteraciones de las transaminasas y alteraciones psiquiátricas en algunos casos<sup>27</sup>.

Los inhibidores de las proteasas, (Tabla 5), suelen ser bien tolerados. Sus efectos secundarios son gastrointestinales y relacionados con las alteraciones del metabolismo lipídico<sup>27</sup>: elevación de los triglicéridos, de la LDL y del colesterol total<sup>30</sup>. La afectación del metabolismo lipídico es variable dentro de esta clase de fármacos. El atazanavir es el que tiene un perfil lípido más favorable mientras que, lopinavir y ritonavir están asociados con un mayor efecto sobre los lípidos<sup>31</sup>. Algunos estudios han demostrado la asociación de eventos cardiovasculares con la administración de IP<sup>32</sup>, mientras que otros trabajos no demuestran esta asociación<sup>33</sup>. También se han asociado al desarrollo de resistencia a la insulina (RI) y diabetes mellitus (DM) debido a su interferencia con los transportadores de la glucosa<sup>34</sup>. Tal como se ha comentado

en el apartado 1.1.5.3, estos antirretrovirales están asociados a lipodistrofia, pero, a diferencia de los NITI, el mecanismo etiopatogénico es multifactorial. Otros efectos secundarios son las litiasis renales, en el caso de indinavir y atazanavir y la hiperbilirrubinemia indirecta en el caso de atazanavir<sup>27</sup>.

En general, los antagonistas del CCR5, (Tabla 5), son muy bien tolerados, provocando únicamente en determinados casos afectación cutánea o gastrointestinal. Lo mismo sucede con los inhibidores de la integrasa con los que un bajo porcentaje de pacientes han presentado nerviosismo, elevación de las transaminasas o rash cutáneo<sup>27</sup>.

### 1.1.6. Principales comorbilidades de los pacientes infectados por el VIH

#### 1.1.6.1. El envejecimiento asociado al VIH (*Ageing*)

##### Definición y etiopatogenia

La elevada supervivencia de los pacientes infectados por el VIH ha dado lugar a la aparición de determinadas comorbilidades que aparecen asociadas a la edad en la población general y que se presentan de forma temprana en los pacientes VIH+.

Los procesos incluidos dentro del espectro del *ageing* (Figura 7) son las neoplasias no relacionadas con el VIH, las enfermedades cardiovasculares, la dislipemia, el síndrome metabólico, los trastornos neurocognitivos y la afectación ósea<sup>35,36</sup>.

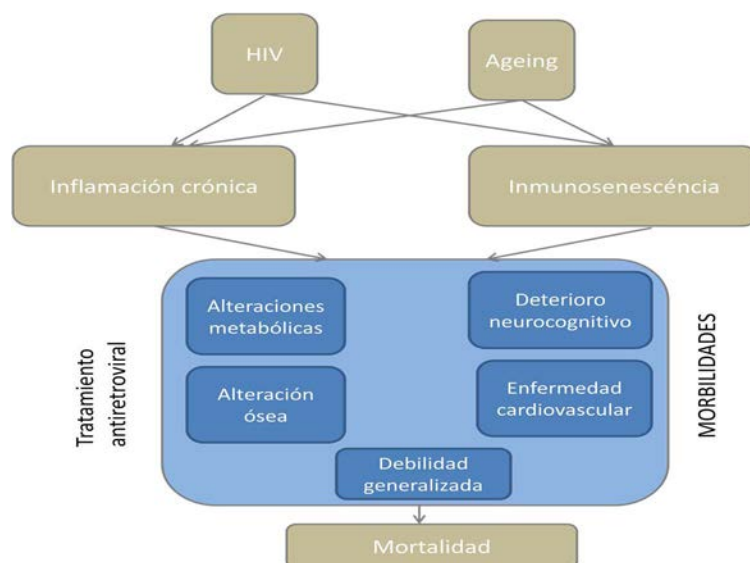


Figura 7. Esquema de los procesos relacionados con el *ageing* en los pacientes VIH+<sup>36</sup>

## Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC

En la etiopatogenia del *ageing* del paciente VIH+ intervienen la inmunosenescencia y la inflamación crónica. El envejecimiento del sistema inmune o inmunosenescencia afecta principalmente a las células T y se caracteriza por a) una reducción de las células madre hematopoyéticas, b) la involución tímica, c) la reducción de las células T *naïve* circulantes, d) el aumento de la frecuencia de las células de memoria CD28-T con limitado potencial de proliferación, e) aumento de los niveles de algunas citoquinas proinflamatorias, incluyendo la IL-6, TNF- $\alpha$  y f) disminución del coeficiente CD4/CD8. En la Figura 8 se resume la etiopatogenia del *ageing* en los pacientes infectados por el VIH<sup>37</sup>.

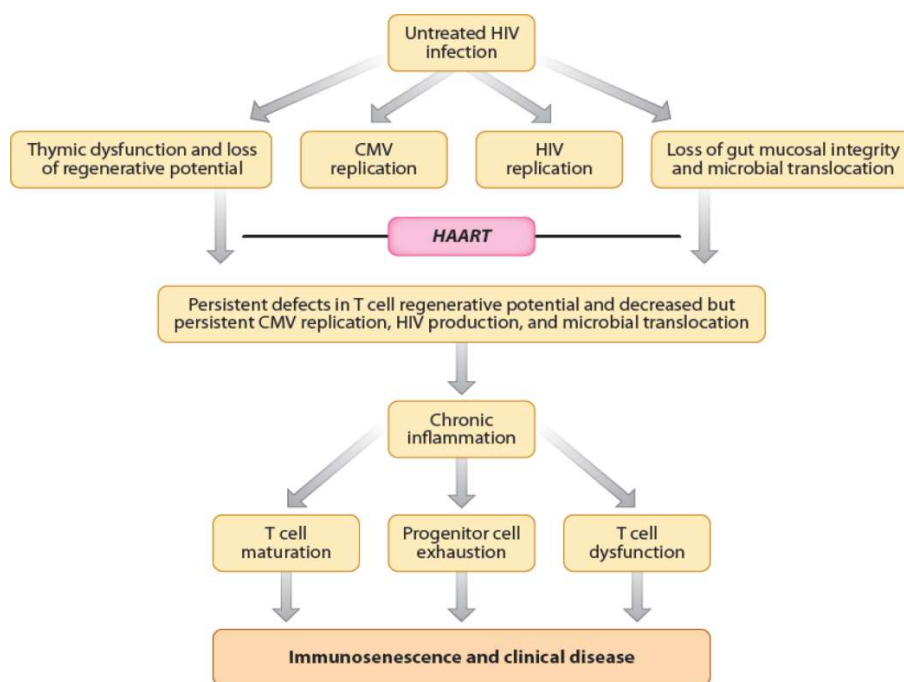


Figura 8. Etiopatogenia del *ageing* en el paciente infectado por el VIH<sup>37</sup>

### Principales comorbilidades

La mayor prevalencia de comorbilidades en los pacientes VIH positivos en comparación con los pacientes VIH negativos ha sido evaluada en diversas publicaciones<sup>38-40</sup>.

Un estudio reciente realizado en Holanda que comparaba, entre pacientes VIH negativos y VIH positivos de la misma edad, la prevalencia de las comorbilidades asociadas con la edad no relacionadas con la infección por el VIH (*Age-Associated non-Communicable Comorbidities: AANCCs*), como las enfermedades

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

cardiovasculares, metabólicas, pulmonares, renales, óseas y neoplasias, demostró que todas ellas eran más prevalentes en la población de pacientes VIH positivos (1,3 eventos ( $\pm 11,4$ ) en pacientes VIH positivos frente a 1,0 ( $\pm 0,95$ ) en pacientes VIH negativos,  $p < 0.001$ )<sup>40</sup>. Asimismo, se demostró que la infección por el VIH, por sí misma, era un factor de riesgo para presentar hipertensión arterial, infarto de miocardio, arteriopatía periférica e insuficiencia renal. Entre los pacientes VIH positivos, el tiempo con un recuento bajo de CD4+, elevados niveles de proteína C-reactiva y proteína soluble CD14, así como, el tiempo de tratamiento con ritonavir  $> 400$  mg/12 horas estaban asociados a presentar AANCCs.

La mayor prevalencia de neoplasias no relacionadas con el VIH se ha evaluado también en grandes cohortes de pacientes<sup>39</sup>. En un estudio de cohortes en el que se incluyeron un total de 86.620 individuos VIH positivos y 196.987 individuos VIH negativos, se observó un aumento de la incidencia de sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y cáncer de pulmón entre los individuos VIH+, mientras que no se observaron diferencias en la incidencia de cáncer anal, colorrectal, hepático, de cavidad oral o faríngeo, melanoma o linfoma de Hodgkin<sup>41</sup>.

Diversos estudios han concluido que los pacientes VIH positivos tienen una mayor probabilidad de presentar cardiopatía isquémica, eventos cerebrovasculares y arteriopatía periférica, todo ello relacionado con la influencia de la infección por el VIH y la persistencia de los fenómenos inflamatorios sobre la arteriosclerosis<sup>42</sup>. Un metaanálisis reciente, ha confirmado que los pacientes VIH positivos tienen un 60% más de riesgo relativo de presentar enfermedades cardiovasculares que los pacientes VIH negativos<sup>42</sup>.

Las alteraciones metabólicas en los pacientes VIH+ son similares a las del síndrome metabólico como la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la DM y la RI, todos ellos factores de riesgo cardiovascular<sup>44-48</sup>.

En cuanto al perfil lipídico, es importante destacar que el tratamiento antirretroviral, especialmente los IP, juega un papel importante. Diversos estudios longitudinales han demostrado la presencia de un incremento de las concentraciones de triglicéridos, LDL-colesterol y HDL-colesterol dentro de los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento antirretroviral y se mantienen estables a los 2-3 años del inicio del TARGA<sup>47,48</sup>.

### *Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Se ha confirmado también que los pacientes infectados por el VIH tienen una mayor prevalencia de DM comparado con los pacientes VIH negativos (3-14% en VIH+ frente al 3% en la población general) <sup>49-52</sup>.

En cuanto al síndrome metabólico (SM), su prevalencia en los pacientes VIH positivos varía según los criterios utilizados y se sitúa entre el 45,4% al 11,4%<sup>53</sup>. La dislipemia, la RI y la lipodistrofia asociada al tratamiento antirretroviral se incluyen dentro de este síndrome. El SM, como factor de riesgo cardiovascular, estaría asociado con la producción de citoquinas proinflamatorias, quimoquinas, factores de crecimiento y proteínas del complemento por los adipocitos, que alterarían la integridad de las células endoteliales y contribuirían al proceso arteriosclerótico<sup>54</sup>.

Las anomalías del comportamiento, la disfunción motora y la demencia, son manifestaciones clínicas bien conocidas de las alteraciones neurocognitivas asociadas al VIH (*HIV Associated Neurocognitive Disorders: HAND*)<sup>55</sup>.

Las alteraciones óseas en el paciente infectado por el VIH son debidas a la disminución de la densidad mineral ósea, con la consiguiente aparición de osteopenia, osteoporosis y fracturas óseas (incidencia de fracturas 3 veces superior a la de la población general)<sup>57</sup>.

#### **1.1.6.2. Principales coinfecciones en el paciente infectado por el VIH**

El aumento de la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH también ha dado lugar a la aparición de las manifestaciones clínicas relacionadas con las coinfecciones crónicas en estos pacientes. En este apartado ocupan un espacio muy importante los virus: Epstein-Barr (EBV), Herpes Virus 8 (HHV-8), Papilomavirus humano (VPH) y los virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC).

Todos estos virus tienen en común el estar asociados a la aparición de neoplasias relacionadas o no a la inmunosupresión<sup>58</sup> (Tabla 7).

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

<b>Neoplasias asociadas a la infección por el VIH</b>	<b>Oncovirus implicados</b>
Sarcoma de Kaposi	100% herpes virus 8
Linfoma cerebral primario	100% Epstein-Barr
Linfoma de Burkitt	30-40% Epstein-Barr
Linfoma B difuso de células grandes	Centroblástico 30% Epstein-Barr Inmunoblástico 90% Epstein-Barr
Linfoma de cavidades	100% Epstein-Barr 100% herpes virus 8
Linfoma plasmablastico	50% herpes virus 8 50% Epstein-Barr
Neoplasia cervical	100% papilomavirus
Linfoma de Hodgkin	80-100% virus Epstein-Barr
Carcinoma anal	100% papilomavirus
Carcinoma de cabeza y cuello	Papilomavirus Virus de Epstein-Barr
Carcinoma hepatocelular	Virus de la hepatitis B Virus de la hepatitis C

*Tabla 7. Principales neoplasias que afectan a los pacientes infectados por el VIH y los oncovirus asociados<sup>58</sup>*

Existen otras coinfecciones en el paciente infectado por el VIH que provocan también la aparición de enfermedades más bien ligadas a la presencia de inmunosupresión como las infecciones por micobacterias y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), cuyo agente etiológico es el virus JC (Jacob-Creutzfeldt), o las infecciones por citomegalovirus (CMV). Las coinfecciones con la lúes o chlamydias son debidas a que comparten mecanismos de transmisión<sup>59</sup>.

En los siguientes apartados se expondrán únicamente las características de la infección por el VHC en el paciente infectado por el VIH.

## **1.2. LA COINFECCION POR EL VIH Y POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)**

### **1.2.1. El Virus de la Hepatitis C**

El VHC es un virus RNA de una única cadena de 9600 Kb que codifica una poliproteína precursora de aproximadamente 300 aminoácidos, que es procesada posteriormente en 10 proteínas estructurales y reguladoras.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Los componentes estructurales incluyen el *core* o núcleo y dos proteínas de la envoltura (E1 y E2). Las regiones de la proteína E2 de la envoltura tienen una elevada tasa de mutación, probablemente por la presión selectiva de los anticuerpos contra el VHC. La proteína E2 incluye también un lugar de anclaje al receptor CD81 de los linfocitos B y a la superficie de los hepatocitos donde también se encuentran otras proteínas como CD81, SCARB1, GAG, LDLR i EGFR.

El VHC penetra dentro de la célula por endocitosis y una vez en el citoplasma, los viriones son trasladados al núcleo celular, mediante mecanismos de transporte relacionados con el metabolismo lipídico, donde se realizará la síntesis de nuevos viriones, su eliminación al espacio extracelular y la infección de nuevas células aprovechando el íntimo contacto celular.

El reconocimiento en el citosol de las partículas virales induce la producción de interferones y citoquinas inflamatorias que acabarán activando los linfocitos T CD4+ y CD8+ con el fin de intentar controlar la infección.

La respuesta inmune del huésped es la que determina si el virus será erradicado o bien persistirá en el organismo<sup>60-62</sup> (Figura 9).

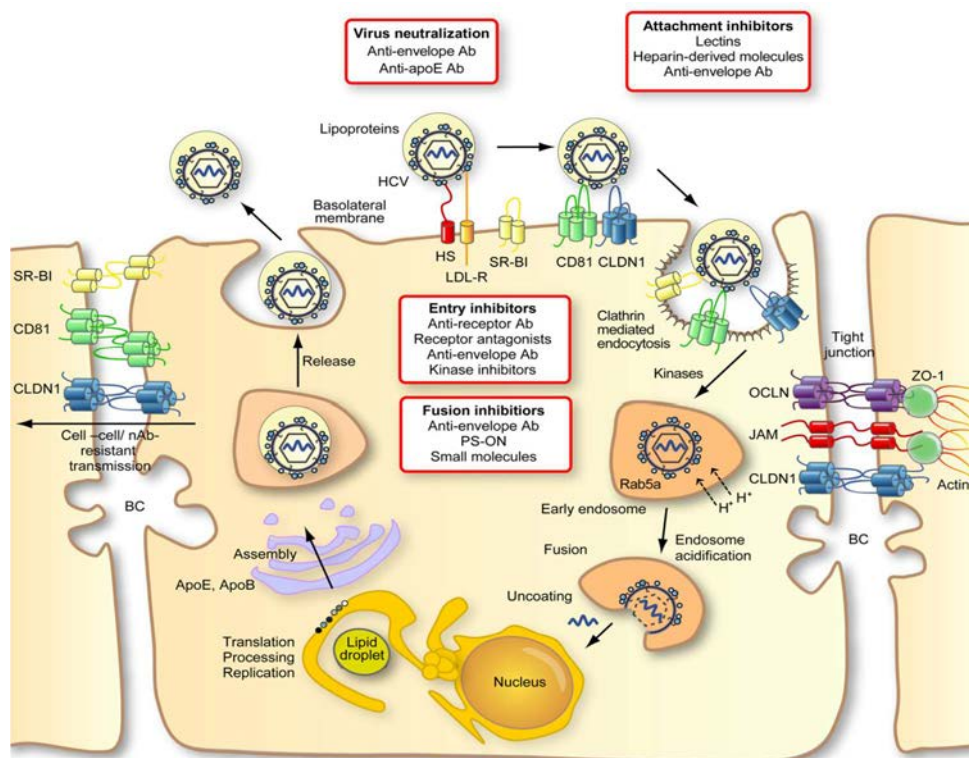


Figura 9. Replicación del VHC en el hepatocito<sup>62</sup>

## 1.2.2. Epidemiología

El VHC es un patógeno de distribución mundial; con una seroprevalencia del 2,8% (185 millones de habitantes con serología positiva).

Se han identificado 7 genotipos del VHC, 6 de los cuales tienen interés en el ser humano. El genotipo 1 del VHC es el más prevalente (46% de los casos) seguidos por el genotipo 3 (30,1%), los genotipos 2, 4 y 6 (22,8%) y el genotipo 5 que supone menos del 1% de los casos. Mientras que los genotipos 1 y 3 predominan en los distintos países con independencia de la situación económica, los genotipos 4 y 5 son más prevalentes en los países con recursos económicos limitados. En relación a los subtipos, dentro del genotipo 1, el más prevalente en la población general es el subtipo 1a (Figura 10)<sup>63</sup>.

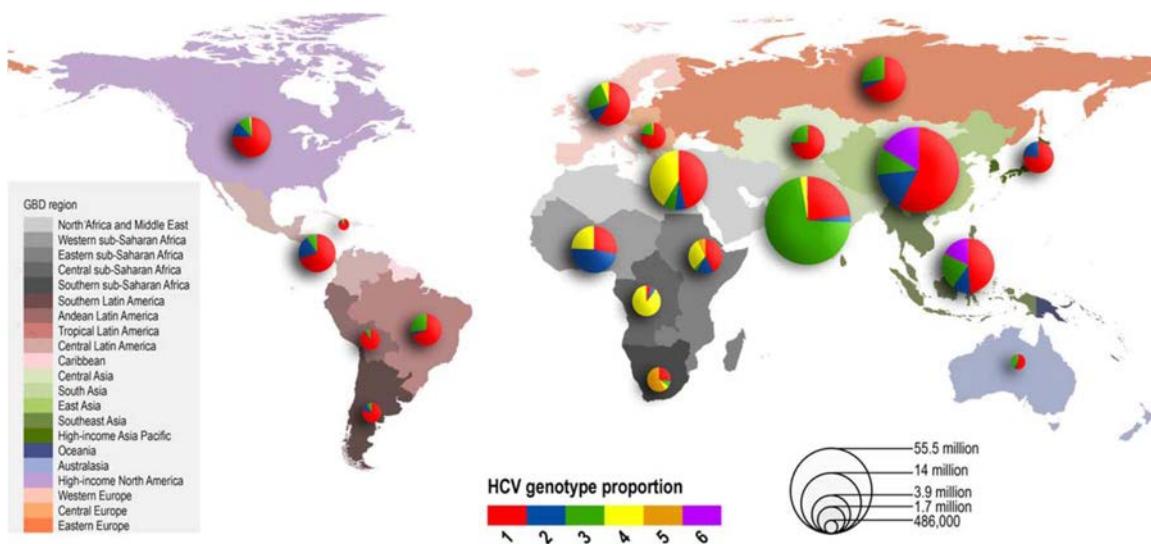


Figura 10. Prevalencia mundial de los genotipos del VHC<sup>63</sup>

En el caso de la coinfección VIH/VHC, la prevalencia de la infección por el VHC ha cambiado de forma drástica en los últimos años.

Así, según fuentes de la cohorte EuroSida, se considera que la seroprevalencia actual de la coinfección es alrededor del 24%, de los cuales un 70% son virémicos<sup>64</sup>.

Según el *Centre d'Estudis Epidemiològics sobre el VIH/SIDA/ITS de Catalunya* (CEESCAT), en el año 2013, la prevalencia de la coinfección VIH/VHC fue del 28%, de los cuales el 79% eran virémicos, es decir tenían una replicación viral activa y por lo tanto una hepatitis C crónica. Entre los nuevos diagnósticos de SIDA, únicamente el 9,3% estaban coinfectados. Tanto la hepatitis crónica como la coinfección en los



nuevos diagnósticos de SIDA eran más prevalentes entre los usuarios de drogas por vía parenteral<sup>65</sup>.

En cuanto a los subtipos, al contrario de lo que sucede en la población general, el genotipo más prevalente es el genotipo 1a, seguido del 1b, 3 y 4, representado este último más el 20% en ciertas partes de Europa<sup>66</sup>.

Un aspecto importante a destacar en la epidemiología de la coinfección VIH/VHC es el incremento de hepatitis aguda por VHC entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en los últimos años<sup>67</sup>.

### **1.2.3. Mecanismos de transmisión**

La principal vía de transmisión del VHC es la endovenosa. La transfusión de derivados sanguíneos fue, antes de la implementación universal del despistaje de la infección en hemoderivados, la principal vía de transmisión.

Actualmente, la administración endovenosa de drogas es la vía de transmisión más prevalente. El contagio se produce al compartir agujas de venopunción, pero también mediante la contaminación de otros objetos utilizados durante el proceso, como las cucharas y las soluciones de dilución<sup>61,68</sup>. La transmisión maternofetal está poco estudiada, pero se estima entre el 2 y 8%<sup>69,70</sup>. La transmisión heterosexual entre parejas discordantes es extremadamente baja, de aproximadamente 0,07 por año o 1 por cada 190.000 contactos sexuales<sup>71</sup>.

En el escenario del VIH, la transmisión del VHC a través del consumo de drogas endovenosas también es la más frecuente. La coinfección por el VIH aumenta de dos a cuatro veces la probabilidad de transmisión de VHC de madre a hijo, siendo la carga viral del VHC el principal factor pronóstico<sup>70</sup>.

En relación a la transmisión entre HSH parece estar asociado a ciertas prácticas sexuales como el *fisting*, el sexo grupal y la utilización de drogas recreativas. Asimismo, la coexistencia en el momento de la relación sexual de otras infecciones que comparten el mismo mecanismo de transmisión como lo sífilis o la infección por *Chlamydia* que provocan erosiones cutáneomucosas o la utilización de juguetes, también se ha demostrado que aumentan la probabilidad de transmisión del VHC<sup>61</sup>.

#### 1.2.4. Evolución clínica

##### Manifestaciones hepáticas

La replicación del VHC en el hepatocito en aquellos pacientes en los que el VHC persiste, dará lugar a distintos grados de inflamación y fibrosis hepática. La progresión de la fibrosis hepática dará lugar a la aparición de cirrosis, de complicaciones secundarias a la hipertensión portal y carcinoma hepatocelular (CHC)<sup>72,73</sup>.

El diagnóstico de la infección por el VHC se realiza de forma casual ante la elevación inexplicada de la concentración de transaminasas en individuos que pertenecen o han pertenecido a grupos de riesgo<sup>61</sup>. La clínica puede ocurrir a las 7-8 semanas después de la exposición al VHC. Aunque la mayoría de los pacientes refieren únicamente síntomas leves o moderados, existen algunos casos de hepatitis C fulminantes.

La infección aguda se resuelve espontáneamente en el 30% de los casos, mientras que, si la infección se cronifica, da lugar a una hepatitis crónica después de un periodo prolongado de tiempo. Finalmente, un porcentaje de pacientes, variable según los distintos estudios realizados, presentará una cirrosis hepática que puede evolucionar a CHC<sup>72</sup> (Figura 11).

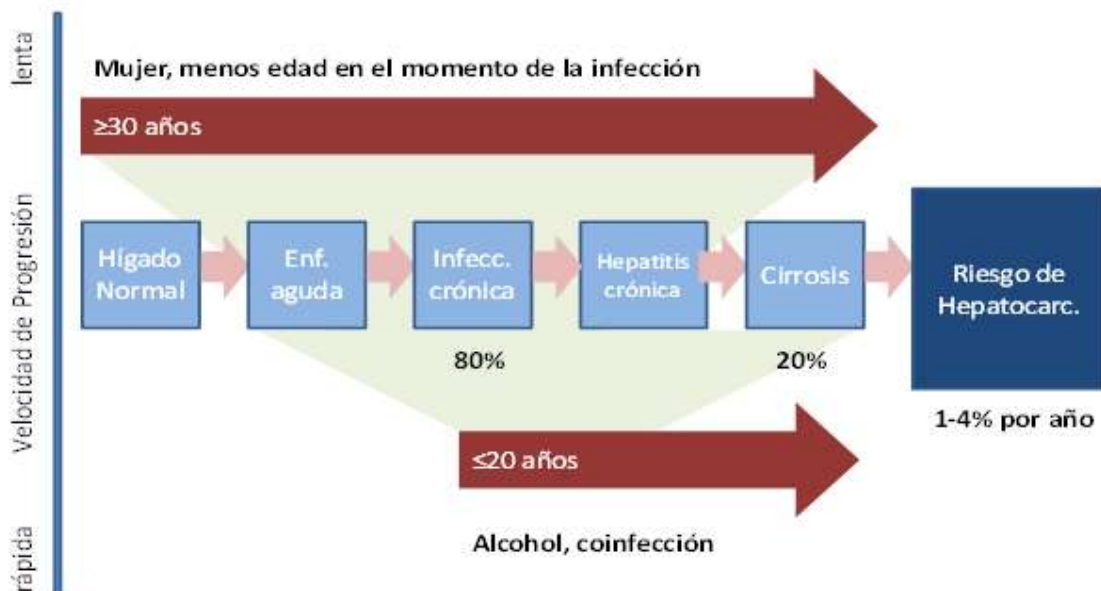
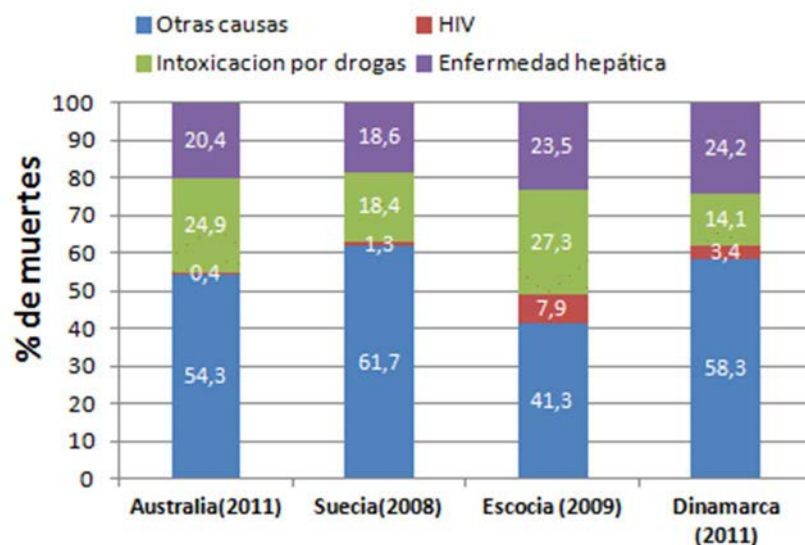


Figura 11. Historia natural de la infección por el VHC<sup>72</sup>

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

La progresión de la fibrosis hepática y, por tanto, la progresión clínica de la infección por el VHC depende de distintos factores relacionados con el huésped, factores externos y factores virales. Este aspecto se tratará específicamente en el apartado 1.3.2.1.

La mortalidad de los pacientes con una infección crónica depende, en general, de cuatro factores: 1) la historia natural de la enfermedad y el riesgo de muerte, 2) la duración de la misma, 3) el acceso a una intervención terapéutica efectiva que altere la historia natural y, finalmente, 4) la edad y la existencia de otros factores de riesgo. En el caso de la infección por el VHC, las principales causas de muerte son las sobredosis y el suicidio, la enfermedad hepática y la infección por el VIH. En la Figura 12, se describe la mortalidad en estudios en cohortes de pacientes procedentes de distintas regiones geográficas<sup>75</sup>. Algunos estudios han demostrado que la mortalidad por el VHC ha ido disminuyendo a medida que se ha extendido el tratamiento eficaz de la infección y que se han implantado dispositivos de reducción de daños en la población de pacientes usuarios de drogas por vía parenteral<sup>76</sup>.



*Figura 12. Mortalidad de los pacientes infectados por el VHC <sup>75</sup>*

La progresión clínica de la infección por el VHC es más acelerada en los pacientes coinfectados por el VIH/VHC que en los pacientes únicamente infectados por el VHC. La mayoría de los estudios que demuestran estadios de fibrosis más avanzados en los pacientes coinfectados por el VIH/VHC comparando con los mono infectados por el VHC, están realizados en la época preTARGA<sup>77-79</sup>.

### *Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Otros estudios realizados que incluyen pacientes con y sin TARGA concluyen también que la supervivencia después de la primera descompensación hepática de los pacientes coinfectados por el VIH/VHC es menor respecto a los infectados únicamente por el VHC<sup>80</sup>.

Otros trabajos señalan que los pacientes con coinfección VIH/VHC tendrían una mayor probabilidad de presentar CHC<sup>81,82</sup>. Sin embargo, no parece que la infección por el VIH tenga algún impacto en la supervivencia del paciente coinfectado por el VHC después del trasplante hepático<sup>83</sup>.

Estudios más recientes han evaluado las principales causas de muerte de los pacientes coinfectados por el VIH/VHC.

Concretamente, el estudio D:A:D demostró que la etiología hepática era la principal causa de muerte no relacionada con el SIDA en la época del TARGA<sup>84</sup>. Otro estudio más reciente ha señalado que, a pesar de la administración generalizada del TARGA, no se ha observado una reducción clara de la mortalidad derivada de la causa hepática en los pacientes coinfectados VIH/VHC<sup>85</sup>. Esta última observación coincide con el resultado de un metaanálisis realizado con estudios realizados en la época pre y postTARGA que señalan un incremento del riesgo de mortalidad hepática en los pacientes con coinfección VIH/VHC después del TARGA<sup>86</sup>. Está aún por dilucidar, si este incremento de la mortalidad de causa hepática está únicamente en relación con el aumento de la supervivencia de estos pacientes gracias al TARGA o existen otros factores asociados.

En general, la mayoría de los estudios concluyen que no existe un impacto deletéreo de la infección por el VHC sobre la evolución clínica de la infección por el VIH<sup>87-89</sup>.

#### **Manifestaciones extrahepáticas: las alteraciones metabólicas**

El espectro clínico de la infección por el VHC incluye también manifestaciones extrahepáticas con una prevalencia nada desdeñable y gran impacto en la mortalidad de estos pacientes (Figura 13).

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Asociación fuerte	Asociación definitiva	Asociación posible
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatiga crónica</li> <li>• Sd. de Sjögren</li> <li>• Procesos linfoproliferativos</li> <li>• Porfiria cutánea Tarda</li> <li>• Neuropatía</li> <li>• Glomerulonefritis membranoproliferativa</li> <li>• Vasculitis crioglobulinas</li> <li>• Artralgias, mialgias, poliartritis inflamatoria</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Úlceras corneales</li> <li>• Enfermedades tiroideas</li> <li>• Liquen plano</li> <li>• Fibrosis pulmonar</li> <li>• Diabetes Mellitus tipo II</li> <li>• Vasculitis sistémica</li> <li>• Plaquetopenia autoinmune</li> </ul>

*Figura 13. Principales manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección por el VHC <sup>90</sup>*

Los mecanismos por los cuales se producen estas manifestaciones extrahepáticas del VHC son multifactoriales e incluyen la interacción directa entre las proteínas virales y las vías de señalización intracelular, la replicación extrahepática del VHC o una respuesta inflamatoria exagerada con repercusión sistémica.

Las principales alteraciones metabólicas del VHC son la DM, la RI y el SM.

Diversos estudios han demostrado que los pacientes infectados por el VHC tienen un riesgo aumentado de presentar DM. En general, estos pacientes tienen una probabilidad 2 a 4 veces superior a la población no infectada. Asimismo, el riesgo, después de un periodo variable de seguimiento, es de 2 a 11 veces superior<sup>90-93</sup>.

En los pacientes infectados por el VHC, se ha demostrado que la RI es un factor asociado a la progresión de la fibrosis hepática<sup>94-125</sup> y evolución a CHC<sup>126-136</sup>. La asociación de la RI con la progresión de la fibrosis hepática se tratará más extensamente en el apartado 1.4.3.3.

Los distintos estudios que analizan la asociación de la infección crónica por el VHC con la enfermedad vascular cardíaca y cerebral se resumen en la Tabla 8.

## Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC

**Table 2.** Main studies assessing the association between hepatitis C virus (HCV) infection and ischaemic cerebrovascular accident

References, year	Type of study	Country	HCV+ (n)	HCV- (n)	Statistics	Diagnosis method
Studies showing an association						
Lee <i>et al.</i> (31), 2010	Prospective cohort	Taiwan	1307	22 358	HR = 2.2 95% CI: 1.5–3.2	ICD-9
Liao <i>et al.</i> (33), 2012	Cross-sectional	Taiwan	4094	16 376	HR = 1.27 95% CI: 1.14–1.14	ICD-9
Adinolfi <i>et al.</i> (32), 2013	Cross-sectional	Italy	79	741	OR = 2.4 95% CI: 1.69–2.46	HCV antibody
Hsu <i>et al.</i> (49), 2013	Retrospective cohort	Taiwan	3113	12452	HR = 1.23 95% CI: 1.06–1.42	ICD-9
Hsu <i>et al.</i> (50), 2014	Cross-sectional	Taiwan	2875	12 450	HR = 0.53 95% CI: 0.30–0.93	ICD-9 and HCV antibody
Pothineni <i>et al.</i> (38), 2014	Retrospective cohort	USA	8251	14 799	OR = 1.32 95% CI: 1.09–1.60	HCV antibody
Hsu <i>et al.</i> (51), 2015	Prospective cohort*	Taiwan	12 384	–	HR = 0.62 95% CI: 0.42–0.83	ICD-9
Studies not showing an association						
Younossi <i>et al.</i> (34), 2013	Cross-sectional	USA	173	19 568	OR = 2.49 95% CI: 1.04–5.96	HCV RNA

\*12 394 HCV treated patients vs 27 768 HCV untreated patients.

HR, hazard ratio; ICD-9, International Classification of Diseases-9; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

**Table 3.** Main studies assessing the association between hepatitis C virus (HCV) infection and ischaemic heart disease

References, year	Type of study	Country	HCV+ (n)	HCV- (n)	Statistics	Diagnosis method
Studies showing an association						
Vassalle <i>et al.</i> (11), 2004	Cross-over	Italy	491	195	OR = 4.2 95% CI: 1.4–13	HCV antibody
Alyan <i>et al.</i> (40), 2008	Cross-sectional	Turkey	139	225	OR = 2.02 95% CI: 1.58–2.58	HCV antibody
Butt <i>et al.</i> (36), 2009	Cross-sectional	USA	82 083	89 582	HR = 1.25 95% CI: 1.2–1.3	ICD-9
Tsui <i>et al.</i> (35), 2009	Cross-sectional	USA	84	897	HR = 2.13 95% CI: 1.19–3.80	HCV antibody
Ramdeen <i>et al.</i> (45), 2010	Retrospective cohort	USA	78	–	OR = NA	HCV antibody
Freiberg <i>et al.</i> (41), 2011	Cross-sectional**	USA	1439	5453 (HIV–) 1687 (HIV+)	HR = 2.03 95% CI: 1.28–3.21	ICD-9
Studies not showing an association						
Völzke <i>et al.</i> (30), 2004	Transversal	Germany	21	4033	OR = NA	HCV antibody
Butt <i>et al.</i> (42), 2007	Cross-sectional	USA	126 926	126 926	OR = NA	ICD-9
Forde <i>et al.</i> (37), 2012	Retrospective cohort	UK	4809	71 668	HR = 1.1 95% CI: 0.67–1.83	ICD-9
Younossi <i>et al.</i> (34), 2013	Cross-sectional	USA	173	19568	OR = NA	HCV RNA

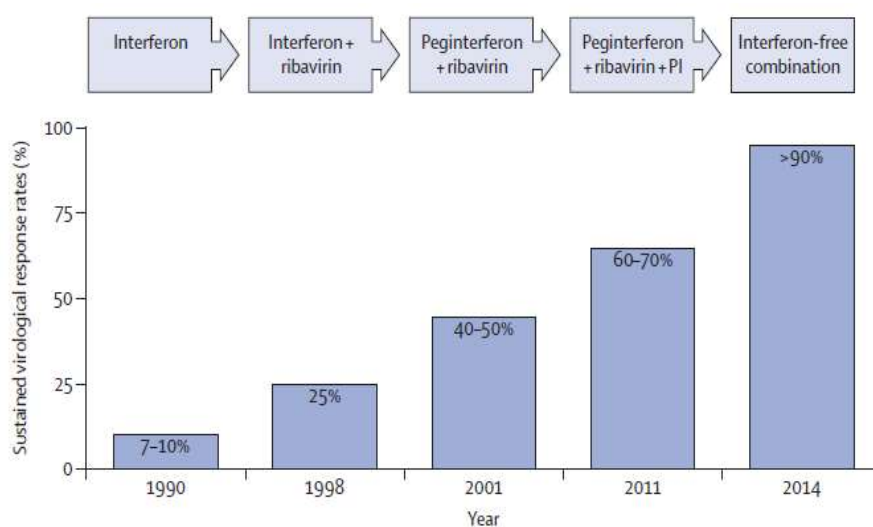
**Tabla 8.** Principales estudios publicados sobre la asociación de la infección por el VHC y la enfermedad cerebrovascular y cardiovascular<sup>103</sup>

La aparición de DM en este grupo de pacientes no traduce un incremento de la morbilidad cardiovascular.

### 1.2.5. Tratamiento de la infección por el VHC

El tratamiento de la infección por el VHC ha sufrido muchos cambios en los últimos años<sup>61</sup> (Figura 14).

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*



*Figura 14. Tasas de curación de los diversos esquemas terapéuticos utilizados para el tratamiento de la infección crónica por el VHC<sup>61</sup>*

Los avances en el tratamiento del VHC han producido un espectacular progreso en la eficacia terapéutica con importante reducción de los efectos adversos. Las tasas de curación han pasado en los últimos años del 7-10% con la monoterapia con interferón a más del 90% con las combinaciones de agentes antivirales directos (AAD) libres de interferón<sup>61</sup>.

Se puede resumir que los cambios más importantes en cuanto a la eficacia se iniciaron ya con el tratamiento combinado de interferón pegilado y ribavirina (PR) con lo que se consiguieron porcentajes de curación del 40-50% y posteriormente con la combinación de dos inhibidores de las proteasas del VHC (boceprevir o telaprevir) con PR con tasas de curación del 70%.

En relación a la tolerancia de los distintos esquemas de tratamiento, la combinación de PR provocaba importantes efectos adversos e interrupciones prematuras de tratamiento debido fundamentalmente a la aparición de toxicidad hematológica y su impacto en la calidad de vida de los pacientes. Otros efectos secundarios graves a considerar son la acidosis láctica o muerte en aquellos pacientes cirróticos descompensados.

Por otro lado, el éxito de la curación con PR estaba en relación a la presencia de determinados factores predictores relacionados con el virus, el huésped o la estrategia terapéutica<sup>137</sup>.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

La carga viral y el genotipo del VHC son los principales factores virales asociados al éxito del tratamiento con PR, de tal manera que se ha demostrado que aquellos pacientes con genotipo 1 y 4 del VHC presentan una peor respuesta que los genotipos 2 y 3 (52 vs 87%) mientras que, además, aquellos pacientes con genotipo 1 con una carga viral del VHC elevada (superior a 800.000 UI/ml) muestran una pobre respuesta al tratamiento (16% en carga viral elevada frente al 47% en pacientes con carga viral baja).

La presencia de cirrosis y de enfermedad hepática avanzada también se ha relacionado con una respuesta baja al tratamiento con PR, siendo ésta del 33% en pacientes cirróticos y del 47% en los pacientes no cirróticos<sup>138,139</sup>.

En cuanto a la genética del huésped, se ha comprobado que determinados *single nucleotide polymorphism* (SNPs) como el rs12979860 del gen de la IL28, están asociados a curación (curación del 80% en el genotipo homocigoto CC vs 40% en los genotipos heterocigotos CT o homocigotos TT)<sup>140</sup>.

Otro factor asociado a tener en cuenta como predictor de respuesta al tratamiento es la coinfección por el VIH. Diversos estudios han demostrado que esta coinfección disminuye la probabilidad de alcanzar la curación mediante el tratamiento con PR<sup>141</sup>.

Actualmente, el tratamiento de elección de la infección por el VHC es la combinación de agentes antivirales directos libres de interferón. Con estas combinaciones se ha conseguido alcanzar tasas de curación del 95-99% con mínimos efectos adversos.

En la Tabla 9 se especifican los principales agentes antivirales actualmente comercializados para el tratamiento del VHC y sus dianas terapéuticas<sup>142</sup>.



*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

<b>Agente</b>	<b>Abreviación</b>	<b>Clase</b>
Grazoprevir	GZR	NS3/4A Inhibidores de las proteasas
Paritaprevir	PTV	NS3/4A Inhibidores de las proteasas
Ombitasvir	OBV	Inhibidor NS5A
Dasabuvir	DSV	Inhibidor no-nucleósido de la polimerasa NS5B
Simeprevir	SMV	NS3/4A Inhibidores de las proteasas
Daclatasvir	DCV	Inhibidor NS5A
Elbasvir	EBR	Inhibidor NS5A
Ledipasvir	LDV	Inhibidor NS5A
Velpatasvir	VEL	Inhibidor NS5A
Sofosbuvir	SOF	Inhibidor de la polimerasa NS5B
Glecaprevir	GLE	NS3/4A Inhibidores de las proteasas
Voxilaprevir	VOX	NS3/4A Inhibidores de las proteasas
Pibrentasvir	PIB	NS3/4A Inhibidores de las proteasas
Ruzasvir	RZR	NS3/4A Inhibidores de las proteasas
Uprifosbuvir	UPR	Inhibidor no-nucleósido de la polimerasa NS5B

*Tabla 9. Agentes antivirales directos actualmente comercializados para el tratamiento de la infección crónica por el VHC<sup>142</sup>*

### **1.3. FIBROSIS HEPÁTICA EN LA HEPATITIS CRÓNICA POR EL VHC**

#### **1.3.1. Hallazgos histológicos de la hepatitis crónica por el VHC. Biopsia hepática**

Los hallazgos histológicos de la infección crónica por el VHC en el hígado comprenden fundamentalmente el índice de actividad histológica concretamente la necrosis celular y la inflamación, así como el estadio de fibrosis.

A pesar de que estos hallazgos son típicos de esta afección hepática, no son patognomónicos. Pueden hallarse hallazgos similares en otras entidades como la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) y la hepatitis autoinmune.

En la hepatitis crónica por el VHC también puede observarse la presencia de esteatosis, agregados linfoides, sobrecarga de hierro, así como el daño en los canalículos biliares<sup>143</sup>.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Con la intención de estandarizar la interpretación de estos hallazgos histológicos se han desarrollado distintos índices semicuantitativos que permiten la comparación entre pacientes.

El índice de actividad histológica (*Histology activity Index, HAI*) fue desarrollado por Knodell<sup>144</sup> y cols. en 1981. El HAI establece tres hallazgos histológicos para describir la inflamación (necrosis periportal con o sin necrosis en puente, daño del parénquima e inflamación portal) y el estadio de fibrosis.

Se han desarrollado otros índices, como el de Metavir<sup>145</sup> y el de Scheuer<sup>146</sup> entre otros.

En la Tabla 10, se especifican los principales índices de actividad utilizados para la cuantificación de las alteraciones histológicas asociadas a la infección por el VHC.

Índices histológicos	Inflamación	Fibrosis
Índice de Knodell <sup>144</sup>	Necrosis periportal con o sin necrosis en puentes (0-10) Necrosis intralobular (0-4) Inflamación portal (0-4)	Estadio (0-4)
Índice de Scheuer <sup>145</sup>	Actividad portal/periportal (0-4) Actividad lobulillar (0-4)	Estadio (0-4)
Índice Metavir <sup>146</sup>	Necrosis <i>piecemeal</i> (0-3) Necrosis lobular (0-2) Inflamación portal (0-3) Necrosis en puentes (0-1)	Estadio (0-4)

*Tabla 10. Índices histológicos utilizados en la valoración de la infección crónica por el VHC<sup>144-146</sup>*

La biopsia hepática era considerada hasta hace unos años la prueba de referencia para el diagnóstico de la fibrosis hepática en los pacientes infectados por el VHC. En la actualidad, ha perdido este papel hegemónico debido a su elevado coste y morbimortalidad.

Por otro lado, existen otros motivos que han contribuido también a abandonar su práctica como la variabilidad intra e interobservador en la interpretación de los hallazgos histológicos, así como el sesgo de selección ligado al tamaño de la muestra. Este error diagnóstico es debido a la distribución heterogénea de la fibrosis en el

## *Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

interior del parénquima hepático que obliga a disponer de una muestra representativa de la afectación y extensión de la enfermedad<sup>143</sup>.

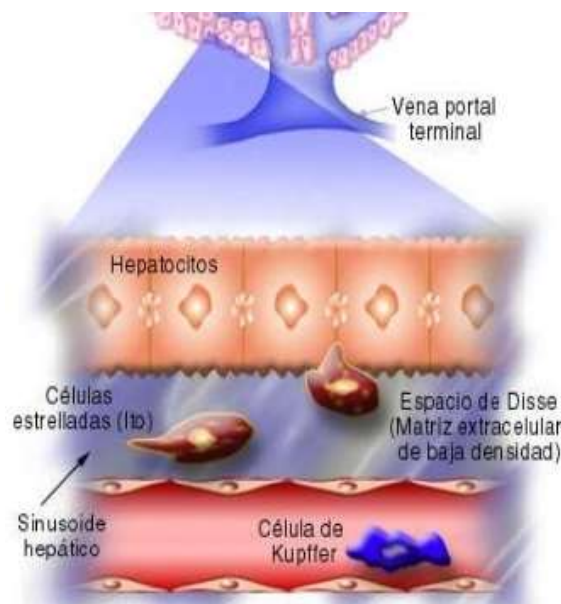
Los hallazgos histológicos típicos de la infección crónica por el VHC, resumidos en el grado de actividad inflamatoria y el estadio de fibrosis, no tienen el mismo significado clínico.

Dado que la actividad inflamatoria puede fluctuar en el tiempo y que el estadio de fibrosis en aquellos pacientes no tratados y no curados puede llevar a la distorsión de la arquitectura hepática y a la cirrosis, en la actualidad, el estadio de fibrosis se considera el principal marcador pronóstico de supervivencia de estos pacientes. Este tema se tratará más adelante en el apartado 1.4.3.4.1. (Tabla 21).

### **1.3.2. La fibrosis hepática en la infección crónica por el VHC**

#### **1.3.2.1. Fibrogénesis hepática en la infección crónica por el VHC**

La fibrosis hepática se define por el acúmulo de proteínas como el colágeno, elastina, fibronectina y laminina en la matriz extracelular (ME) del espacio de Disse, como consecuencia de una activación de las células hepáticas estrelladas (Figura 15).



*Figura 15. El espacio de Disse es la zona situada entre los hepatocitos y la pared de las células endoteliales sinusoidales*

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Actualmente se considera la fibrosis como una cicatriz de curación en respuesta al daño hepático crónico.

Las proteínas del VHC modulan directamente las vías de señalización y metabólicas y, además, inducen indirectamente la respuesta antiviral inmune promoviendo la fibrogénesis hepática.

Las células hepáticas estrelladas del espacio perisinusoidal de Disse, son el elemento clave en el proceso de la fibrogénesis. Estas células están inactivas en ausencia de estímulo inflamatorio, se activan en respuesta al daño hepático y se transforman en mioblastos contráctiles. Las células estrelladas producen ME y alteran el equilibrio entre el depósito de ME y su eliminación, contribuyendo así a la formación de la cicatriz fibrótica y finalmente a la cirrosis.

El inicio de la activación de las células estrelladas estaría mediado por estímulos paracrinos de las células de la vecindad, especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species, ROS*), lipopolisacáridos o productos de la apoptosis. Las células estrelladas mantienen su actividad en respuesta a las vías de señalización fibrogénicas, proliferativas, quimiotácticas e inflamatorias (Figura 16)<sup>147</sup>.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

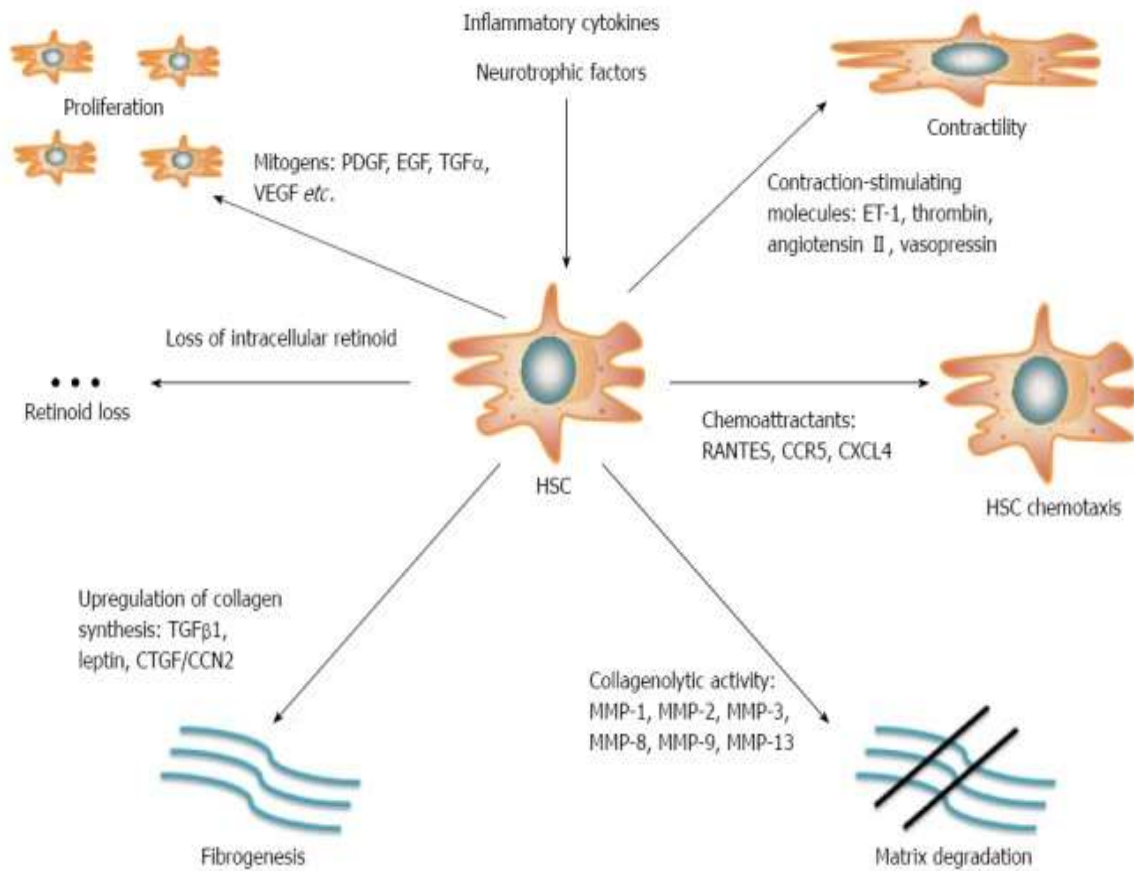


Figura 16. Papel de las células estrelladas en la fibrogenesis hepática<sup>147</sup>

(HSC: hepatic stellate cell; PDGF: platelet derived growth factor; EGF: Epidermal growth factor; TGF: Transforming growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor; CCR5: C-C chemokine receptor5; CXCL4: platelet derived chemokine ligand 4; ET-1: Endothelin-1; CTGF/CCN2: Connective tissue growth factor; MMP-2: Matrix metalloproteinase 2)

### 1.3.2.2. Diagnóstico de la fibrosis hepática por técnicas no invasivas

Debido a las dificultades en la práctica de la biopsia hepática, en la actualidad, los test diagnósticos recomendados para la evaluación del estadio de fibrosis a nivel poblacional son los métodos diagnósticos no invasivos.

Las principales guías de práctica clínica, como las de la *European Association of the Liver (EASLD)* del año 2016<sup>142</sup>, indican que los test diagnósticos no invasivos, concretamente la elastografía transitoria (ET) y determinados índices bioquímicos,

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

pueden ser utilizados para la predicción de la severidad de la fibrosis hepática en la práctica clínica.

Por otro lado, su elevada exactitud diagnóstica ha permitido que sean utilizados en la mayoría de ensayos clínicos que evalúan la seguridad y eficacia de los nuevos AAD para el tratamiento del VHC<sup>148-152</sup>.

### 1.3.2.2.1. Biomarcadores

#### ***Biomarcadores indirectos y sus combinaciones***

Los marcadores indirectos para el diagnóstico del estadio de fibrosis comprenden parámetros como las plaquetas, transaminasas, albúmina y sus combinaciones. Concretamente, el recuento de plaquetas con un punto de corte de  $150 \times 10^9/\text{mL}$  tiene un valor predictivo negativo del 84 al 95% para descartar cirrosis, sin embargo, de la misma manera que sucede con otros parámetros como el índice de protrombina, no aporta información sobre el estadio de fibrosis<sup>153</sup>.

Los datos más relevantes de los principales índices bioquímicos indirectos<sup>105,153-156</sup> se presentan en la Tabla 11.

Índice	Parámetros incluidos en el índice	AUC
<b>Fibrotest</b> <sup>153</sup>	GGT, bil total, haptoglobina, $\alpha_2$ -macroglobulina, Apolipoproteína A1, edad, sexo	0,73-0,87
<b>Forns</b> <sup>154</sup>	Edad, GGT, colesterol, plaquetas	0,81-0,86
<b>APRI</b> <sup>156</sup>	AST, plaquetas	0,78-0,88
<b>FIB-4</b> <sup>155</sup>	Edad, recuento de plaquetas y la concentración de AST y ALT	0,74
<b>Sydney</b> <sup>105</sup>	Resistencia a la insulina, edad, consumo de alcohol, AST, colesterol	0,71-0,84

*Tabla 11. Combinaciones de marcadores bioquímicos indirectos con los parámetros demográficos y bioquímicos y el AUC para la predicción de fibrosis*

GGT: gammaglutamil transpeptidasa, bil total: bilirrubina total, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanin aminotransferasa. APRI: AST to Platelet ratio index. AUC: area under curve

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

**Biomarcadores directos y sus combinaciones**

Los biomarcadores séricos directos son el reflejo de los cambios cualitativos y cuantitativos que sufre la matriz extracelular durante la fibrogénesis.

Pueden dividirse en: a) Componentes de la ME como el ácido hialurónico, laminina, elastina, fibronectina, péptido aminoterminal del procolágeno III (PIIINO), procolágeno I y colágeno IV y b) Enzimas reguladoras de la matriz extracelular involucradas en la síntesis: lisil oxidasa, lisil hidroxilasa, prolil hidroxilasa, y en la degradación de la ME: metaloproteinasas de la ME, inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la ME.

Las principales limitaciones de la utilización de estos marcadores y sus combinaciones en la práctica clínica habitual son la necesidad de laboratorios especializados en su determinación, así como su elevado coste.

En la Tabla 12 se resumen los principales índices con biomarcadores directos. Como puede observarse, la mayoría de ellos combinan factores antropométricos y biomarcadores indirectos y, alguno de ellos, como el fibrometer, incluye también datos de elasticidad hepática<sup>157-161</sup>.

Índice	Parámetros incluidos en el índice	AUC
<b>Hyaluronan</b> <sup>157</sup>	Ácido hialurónico	0,73-0,86
<b>ELF</b> <sup>158</sup>	Edad, TIMP-1, ácido hialurónico, procolágeno III	0,8
<b>Fibrometer</b> <sup>159</sup>	Recuento de plaquetas, índice de protrombina, AST, $\alpha_2$ -macroglobulina, ácido hialurónico, urea, edad, elasticidad hepática	0,85-0,89
<b>Fibrospect</b> <sup>160</sup>	TIMP-1, ácido hialurónico, $\alpha_2$ -macroglobulina	
<b>Hepascore</b> <sup>161</sup>	Edad, sexo, bil total, GGT, ácido hialurónico, $\alpha_2$ -macroglobulina	

*Tabla 12. Principales índices con combinaciones de biomarcadores directos, con los parámetros demográficos y bioquímicos y el AUC para la predicción de fibrosis<sup>157-162</sup>*

GGT: gammaglutamil transpeptidasa, bil total: bilirrubina total, AST: aspartato aminotransferasa, TIMP-1: tissue inhibitors of metalloproteinases-1; AUC: area under curve

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

### **1.3.2.2.2. Técnicas de imagen**

#### **1.3.2.2.2.1. Elastografía transitoria**

La elastografía transitoria (ET), mediante utilización del Fibroscan® (Echosens, París, Francia) es una técnica no invasiva que consiste en la valoración del estadio de fibrosis en función de la elasticidad hepática (Figura 17).



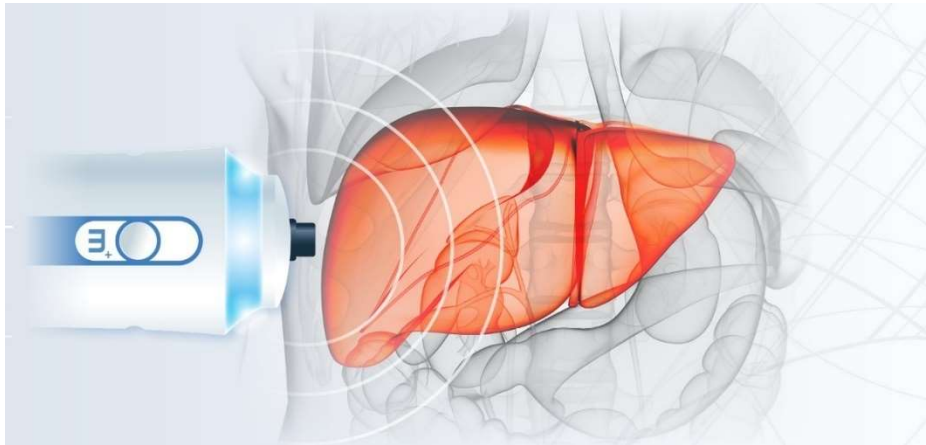
*Figura 17: Dispositivo para la determinación de la elasticidad hepática (Fibroscan®)<sup>162</sup>*

El sistema consiste en un transductor de ultrasonidos acoplado sobre el eje de un vibrador que emite un pulso mecánico vibratorio. Este pulso produce una onda elástica que se transmite a través del tejido. Posteriormente, se emite una onda de ultrasonidos que mide la velocidad de propagación de la onda elástica en el interior del tejido (Figura 18).

La velocidad de propagación de la onda elástica es directamente proporcional a la rigidez del tejido. Cuánto más duro sea el tejido, más rápido se propagará la onda. El resultado se mide en kilopascales. El kilopascal (kPa) es una unidad de presión.



*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*



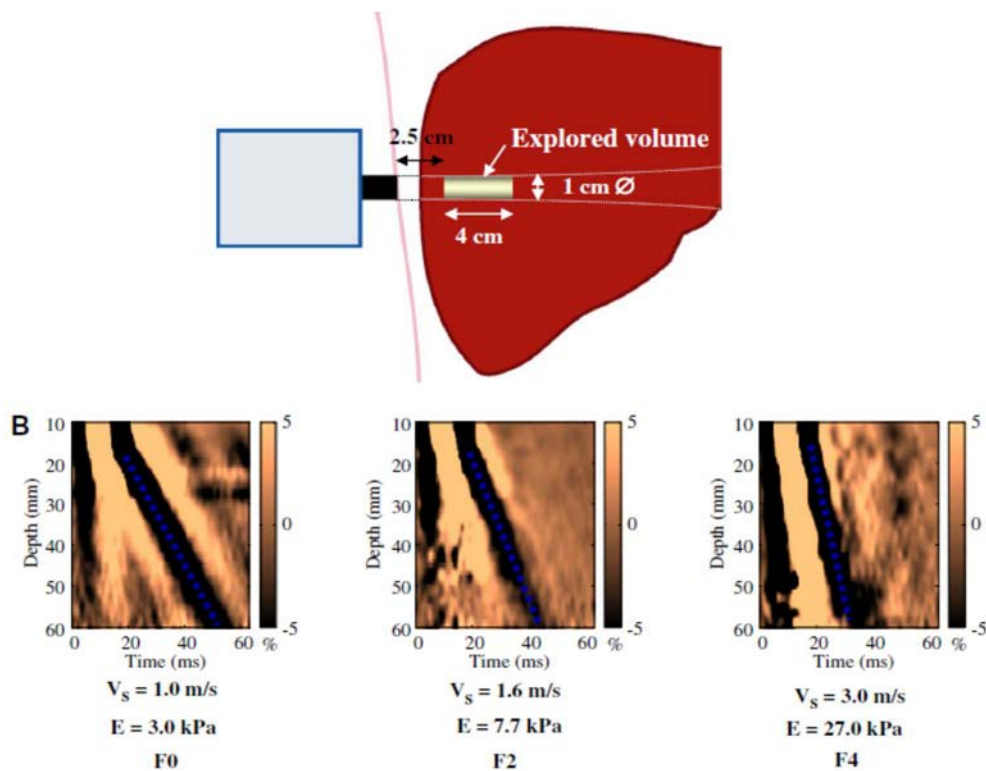
*Figura 18. La ET utiliza un pulso mecánico de vibración y una onda de ultrasonidos*

La ET mide la elasticidad hepática en un volumen que se aproxima a un cilindro de 1 cm. de amplitud y 4 cm. de longitud. Este volumen es aproximadamente 100 veces mayor que el de la biopsia hepática y, por lo tanto, más representativo del parénquima hepático.

Esta técnica tiene, entre sus ventajas, la rapidez de su práctica, su bajo coste económico y la ausencia de efectos secundarios. El paciente se coloca en decúbito supino, con el brazo derecho detrás de la cabeza para facilitar el acceso al lóbulo hepático derecho. Se sitúa el transductor entre los espacios intercostales a la altura del lóbulo hepático derecho y se realizan disparos (aproximadamente 10), que el *software* del dispositivo señala como adecuados o no (éxito en la determinación). El valor obtenido de elasticidad hepática es la mediana de los kPa.

Por otro lado, cuenta con unos parámetros que aseguran la validez de los resultados como el porcentaje de éxito en las determinaciones o tasa de éxito y el rango intercuartil (RIC). Se considera que la determinación de la elasticidad hepática es correcta cuando el RIC es inferior al 30% de la mediana de la elasticidad hepática medida en kPa (Figura 19)<sup>162</sup>.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*



*Figura 19. Representación de la técnica de la elastografía transitoria, B) Ejemplos de los estadios de fibrosis hepática medidos por elastografía transitoria<sup>162</sup>*

La velocidad de propagación de la onda elástica es directamente proporcional a la rigidez del tejido:  
A > velocidad, > rigidez

Un aspecto también importante de la ET es su reproducibilidad. Diversos estudios han señalado una excelente reproducibilidad con mínimas variaciones en los coeficientes estandarizados de variación intra e interobservador (3%)<sup>163-164</sup>. El porcentaje de pacientes en los que no es posible la realización de la ET es bajo, aproximadamente del 2,4 al 9% y, en general, son pacientes con elevado índice de masa corporal (IMC). Este aspecto ha sido superado en la actualidad por la existencia de sonda XL<sup>162</sup>.

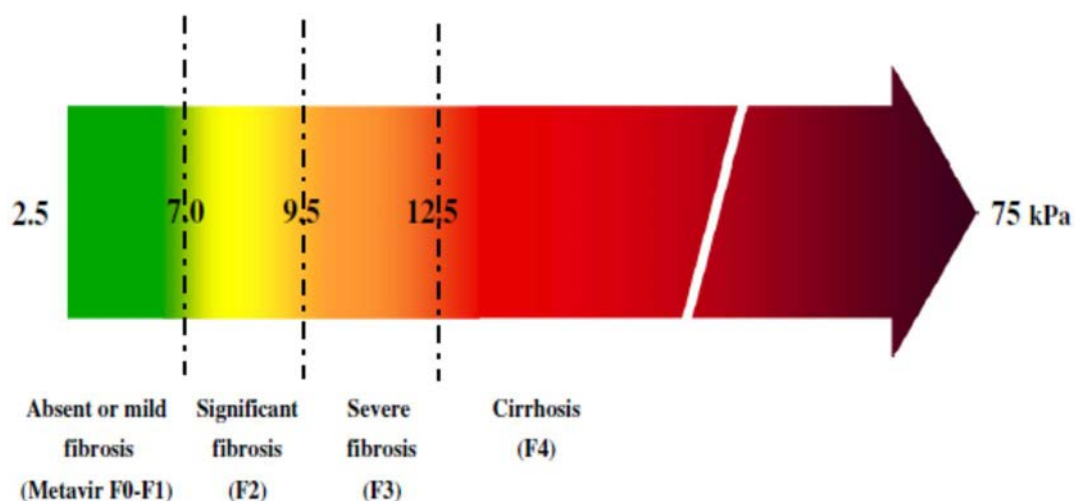
Es importante también destacar que los brotes de hipertransaminemia aumentan en tres veces los valores de la elasticidad hepática, por lo que no se recomienda su práctica en estas situaciones<sup>165</sup>.

La exactitud diagnóstica de la ET en la predicción de fibrosis hepática se ha estudiado en diversas entidades, pero fundamentalmente en la infección crónica por el VHC.

En general, se considera que aquellos pacientes con una elasticidad hepática  $\geq 7,2$  kPa tendrían un estadio de fibrosis hepática significativa ( $\geq F2$ ). Valores de elasticidad

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

hepática  $\geq 9,5$  kPa corresponden a un estadio de fibrosis hepática avanzada ( $\geq F3$ ) mientras que, aquellos con una elasticidad hepática  $\geq 12,5$  kPa son compatibles con cirrosis (F4). Los pacientes sin alteraciones hepáticas (F0) o con una fibrosis leve (F1) presentan valores inferiores a 7,2 kPa (Figura 20).



*Figura 20. Puntos de corte de la elastografía transitoria en la predicción del estadio de fibrosis hepática<sup>162</sup>*

En la Tabla 13 se señalan los principales datos en relación a la exactitud diagnóstica de la ET para la predicción del estadio de fibrosis hepática en los pacientes con infección por el VHC.

Estadio de fibrosis (Metavir)	Fibrosis hepática $\geq F2$		Fibrosis hepática $\geq F3$		Cirrosis F4	
	Ziol	Castera	Ziol	Castera	Ziol	Castera
<b>Autores</b>	Ziol	Castera	Ziol	Castera	Ziol	Castera
<b>Número de pacientes</b>	163/251	136/183	76/251	83/183	49/251	46/183
<b>%</b>	65	74	30	45	19	25
<b>Punto de corte (Kpa)</b>	8,8	7,1	9,6	9,5	14,6	12,5
<b>Sensibilidad (%)</b>	56	67	86	73	86	87
<b>Especificidad (%)</b>	91	89	85	91	96	91

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Estadio de fibrosis (Metavir)	Fibrosis hepática ≥ F2		Fibrosis hepática ≥ F3		Cirrosis F4	
Valor predictivo negativo (%)	56	48	93	81	97	95
Valor predictivo positivo (%)	88	95	71	87	78	77
AUC	0,79	0,83	0,91	0,90	0,97	0,95

*Tabla 13. Exactitud diagnóstica en la predicción de la fibrosis hepática en los pacientes con hepatitis crónica por el VHC<sup>162</sup>*

AUC (area under curve): área bajo la curva

La ET tiene un escaso rendimiento diagnóstico en la esteatosis hepática no alcohólica, ya que no permite distinguir entre la esteatosis simple o hígado graso no alcohólico (HGNA) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)<sup>166</sup>.

La ET ha demostrado ser útil en el despistaje de hipertensión portal. Diversos estudios han comunicado una correlación significativa entre los valores de la ET y la presencia de varices detectadas en la fibrogastroscopia o los valores de hipertensión portal medida por el gradiente de presión venosa hepática<sup>167</sup>.

Es importante destacar también que la ET no es útil en los pacientes con ascitis<sup>162</sup>.

#### **1.3.2.2.2. Otras técnicas de imagen con elastografía**

##### ***Elastosonografía***

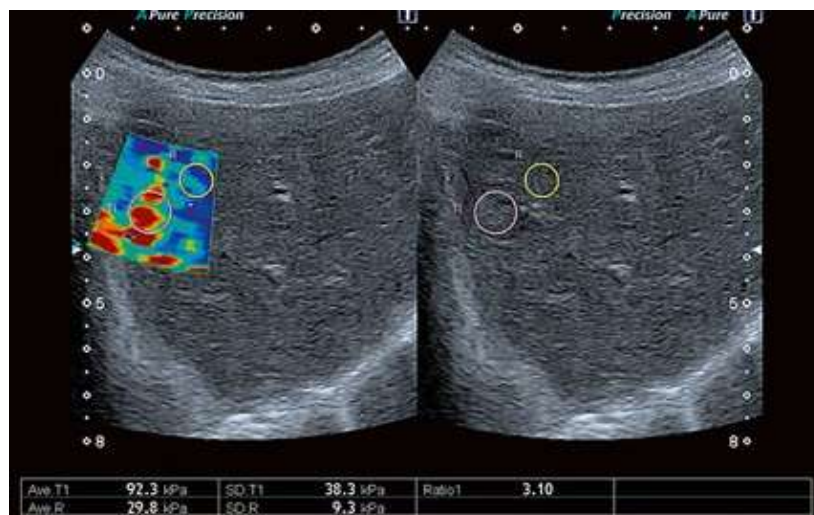
La elastosonografía es el resultado de la conjunción entre la elastografía y la ecografía en modo-B, donde se muestran, en tiempo real, los parámetros relativos a la organización estructural de los tejidos<sup>168</sup>.

Al estar incorporada la elastografía en un equipo de ecografía convencional, permite precisar la elección del área de parénquima hepático a estudio. De esta manera se consigue evitar aquellas estructuras que pueden alterar los resultados obtenidos, como la interposición de vasos sanguíneos y costillas o la inclusión de cápsula hepática, hechos que no se pueden controlar con la ET<sup>169</sup>. Asimismo, podremos valorar la presencia de hallazgos ecográficos sugestivos de hepatopatía crónica y

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

estudiar las estructuras vasculares mediante Doppler, datos que permiten aumentar la precisión en el diagnóstico de la cirrosis temprana<sup>170</sup>.

La elastosonografía tiene dos modalidades: 1) la semicuantitativa (*strain elastography*) con este sistema se debe ejercer una presión sobre el paciente y 2) la elastografía cuantitativa (*shear-wave elastography*) con la que, sin necesidad de comprimir con el transductor, se puede visualizar y cuantificar la propagación de ondas (*share-wave*) que viajan a diferentes velocidades dependiendo del grado de rigidez del tejido (Figura 21), por lo que existe mayor reproducibilidad con menor variabilidad intra e interobservador<sup>168</sup>.



*Figura 21. Elastosonografía. Se selecciona una región de interés y, en tiempo real, se puede visualizar y cuantificar, la propagación de las ondas en la zona a estudiar y en las estructuras adyacentes. Imagen cedida por Toshiba Medical Systems<sup>168</sup>*

En el mercado existen diferentes versiones de elastografía cuantitativa como la elastografía automática Shear-Wave, ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse Imaging*) o *Shear Wave Point Quantification*.

De todos los métodos diagnósticos de fibrosis y cirrosis hepática disponibles, mediante técnicas de imagen, la ET y la elastosonografía, son las técnicas no invasivas más fáciles, rápidas, fiables, reproducibles y validadas. Deben ser utilizadas como pruebas de referencia para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad crónica hepática.

### ***Elastografía por resonancia magnética***

La elastografía por resonancia magnética (RM) es una técnica prometedora en la cuantificación de la fibrosis hepática que se basa en los mismos principios que la ET.

Un metaanálisis que incluyó más de 800 pacientes demostró áreas bajo la curva (AUC: del inglés *area under curve*) de esta técnica para la predicción de  $\geq F1$ ,  $\geq F2$ ,  $\geq F3$  i  $F4$  de 0,87, 0,92, 0,87 y 0,92 respectivamente<sup>171</sup>.

A diferencia de la ET permite evaluar todo el parénquima hepático y la presencia de ascitis o espacios intercostales estrechos no limitan la exploración. La limitación más importante es la presencia del depósito excesivo de hierro en el parénquima debido a hemosiderosis o hemocromatosis, que puede coexistir con fibrosis en los pacientes con enfermedad crónica hepática. La obesidad excesiva, obstrucción biliar, la claustrofobia y la incapacidad para sostener la apnea también pueden limitar la exploración<sup>172</sup>.

#### ***1.3.2.2.3. Ecografía***

La ecografía es una técnica de imagen no invasiva, barata y repetible, útil en el diagnóstico de la enfermedad focal y difusa hepática avanzada.

La ecografía convencional y el Doppler no detectan los estadios precoces o intermedios de fibrosis, por lo que no son útiles en la evaluación del grado de fibrosis hepática. Ello es debido a la incapacidad de la técnica para diferenciar la grasa de la fibrosis precoz<sup>173</sup>.

Los hallazgos ecográficos más característicos de la cirrosis hepática son: a) la nodularidad de la superficie hepática, b) las alteraciones en la ecogenicidad del parénquima, c) los cambios en la morfología y tamaño hepático: la atrofia del lóbulo hepático derecho (LHD) e hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo (LHI) y del lóbulo caudado, d) la hiperecogenicidad de las paredes de los vasos portales, e) una menor visualización de vasos hepáticos periféricos y f) alteraciones asociadas a la hipertensión portal como la esplenomegalia, el aumento de calibre de la vena porta y/o arteria hepática. El Doppler aporta importante información hemodinámica sobre el sistema portal, la arteria hepática y venas suprahepáticas en los pacientes con hipertensión portal. Sin embargo, al ser una técnica operador dependiente, existe una significativa variabilidad interobservador<sup>174</sup>.

### *Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Existen referencias en la bibliografía reciente que exponen el beneficio del uso del contraste ecográfico (*contrast enhancement ultrasound: CEUS*) en la valoración del grado de severidad de la fibrosis hepática. Uno de los parámetros utilizados es el tiempo que tarda en llegar el contraste a las venas suprahepáticas o tiempo de tránsito venoso. En el hígado cirrótico, este tiempo es menor. Otro de los parámetros estudiados, es el realce parenquimatoso en fase tardía (7 minutos tras la administración del contraste). A mayor grado de fibrosis, menor realce en fase tardía<sup>175-178</sup>.

#### **1.3.2.2.4. Tomografía computarizada (TC)**

La innovación tecnológica actual ha posibilitado la creación de equipos de TC multidetector (TCMD) mucho más potentes, capaces de realizar estudios de mayor calidad en un menor espacio de tiempo.

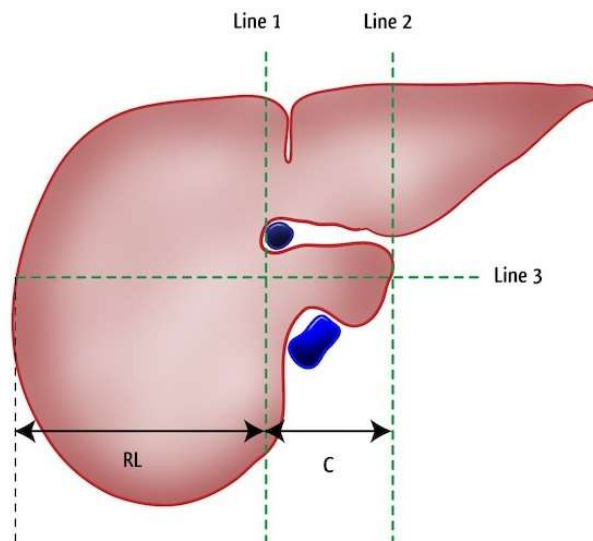
La rápida adquisición de los datos digitales obtenidos permite realizar cortes inframilimétricos, imágenes de gran resolución, reconstrucciones multiplanares y estudios dinámicos con la administración de contraste endovenoso que permiten la caracterización de posibles lesiones tumorales hepáticas.

Sin embargo, sigue siendo un método no efectivo para diagnosticar fibrosis hepática de bajo grado<sup>175-179</sup>.

En 1980, Harbin y cols. publicaron que la *ratio* o coeficiente (C/RL) obtenido entre el tamaño del lóbulo caudado (C) y el lóbulo hepático derecho (RL) podía ser útil para identificar pacientes con cirrosis hepática<sup>180</sup> (Figura 22).

- C/RL <0,6 = normal (no excluye cirrosis)
- C/RL 0,6-0,65 = *borderline*
- C/RL >0,65 = probabilidad de 96%
- C/RL >0,73 = probabilidad de 99%

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*



*Figura 22. RL (right lobe): lóbulo hepático derecho; C: lóbulo caudado*

Huber y cols., en el año 2014, utilizaron este coeficiente en combinación con el diámetro de las venas suprahepáticas para valorar el grado de fibrosis. El valor obtenido de la suma de los diámetros de las venas suprahepáticas dividido por la *ratio* C/RL demostró una correlación significativa con el grado de fibrosis<sup>181</sup>.

La TCMD perfusión puede ser útil en la valoración de la fibrosis hepática. Se basa en el cambio de la atenuación de los tejidos de un estudio de TC simple y tras la administración de contraste yodado intravenoso. El posprocesado de las imágenes obtenidas muestra un mapa con una escala de colores, directamente relacionado con el grado del realce del contraste endovenoso del parénquima hepático. Básicamente se utilizan los mapas de volumen sanguíneo, flujo sanguíneo y tiempo de tránsito medio. En la cirrosis hepática, el depósito de colágeno en el espacio de Disse provoca un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo que se traduce en una alteración de la perfusión hepática<sup>182-184</sup>.

Van Beers y cols. en el año 2001, demostraron un incremento en la fracción arterial y en el tiempo de tránsito medio en los pacientes con cirrosis hepática<sup>183</sup>.

Ronot y cols., observaron que el tiempo de tránsito medio, el flujo venoso portal y el volumen sanguíneo hepático total variaban en pacientes con mínima fibrosis o con



grado intermedio de fibrosis, sin embargo, el único parámetro significativo en el análisis multivariante era el tiempo de tránsito medio<sup>184</sup>.

#### **1.3.2.2.2.5. Resonancia magnética (RM)**

En relación a la TC, la RM presenta una mejor resolución de contraste entre los tejidos blandos y no utiliza radiaciones ionizantes, reduciendo los riesgos biológicos.

La RM convencional identifica hallazgos morfológicos específicos de la cirrosis hepática. La RM con contraste (gadolinio) muestra una captación heterogénea precoz y una persistencia de la captación del gadolinio en fases más tardías debido a la retención del contraste por el tejido fibrótico. El uso de doble contraste y contrastes hepatoespecíficos, ha mostrado una mayor exactitud diagnóstica, sin embargo, incrementa significativamente el tiempo y el coste de la exploración. En un futuro, el uso de contrastes específicos dirigidos a las células estrelladas hepáticas podría permitir la valoración de la síntesis y degradación del tejido fibrótico<sup>179</sup>.

La difusión por RM es una técnica que evalúa la capacidad de los protones de agua para difundir en un tejido en particular. Se expresa con un coeficiente o ADC (*apparent diffusion coefficient*). Unos valores de ADC bajos sugieren restricción de la difusión, unos valores de ADC altos reflejan una difusión libre del agua. La celularidad tisular tiene influencia en la difusión y por tanto en los valores de ADC. Un tejido con poca celularidad presenta pocas barreras a la difusión de las moléculas de agua, existe un incremento en la difusión libre del agua, por lo que muestra unos valores de ADC altos. La fibrosis hepática muestra unos valores de ADC bajos que son debidos al aumento de tejido conectivo y a la disminución del flujo sanguíneo<sup>175</sup>.

La RM-perfusión al igual que la perfusión con TCMD puede ser de utilidad en el estudio de la fibrosis hepática. Hsin-You Ou y cols., mostraron en un estudio mediante RM-perfusión, que el incremento en la fracción de captación arterial aumenta con el grado de fibrosis hepática y cirrosis<sup>185</sup>.

La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) es una técnica no invasiva que valora las características bioquímicas de los tejidos, proporciona información metabólica, complementaria a la información anatómica obtenida con los estudios convencionales. La espectroscopia con P<sup>31</sup> es una potencial herramienta clínica junto con la RM para la estadificación de la enfermedad crónica hepática, sin embargo, no

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

está disponible en la mayoría de los equipos por lo cual esta aplicación queda limitada para estudios de investigación<sup>175</sup>.

### **1.3.2.2.3. Significado clínico de la fibrosis hepática**

La progresión de la fibrosis hepática conlleva una alteración de la arquitectura del parénquima hepático que, en algunos pacientes, progresa a cirrosis agravando el pronóstico de estos pacientes<sup>73,74,186</sup>.

No existe concordancia en los resultados de los estudios que se han publicado acerca del significado clínico de la fibrosis hepática en el paciente infectado por el VHC debido, en general, a diferencias en los diseños, las características de las cohortes y en el tiempo de seguimiento. Así, por ejemplo, la persistencia de la infección por el VHC después de la infección aguda puede variar de 86 al 54% de los casos y, la progresión a cirrosis del 17-55% en estudios retrospectivos de 9 a 29 años de seguimiento o del 7-16% en estudios prospectivos después de 8 a 16 años de seguimiento<sup>73</sup>.

Estudios transversales (Tabla 14) que utilizan modelos matemáticos para estimar la progresión de la fibrosis han considerado que la mediana de la velocidad de progresión anual de la fibrosis hepática es de 0,13 puntos del índice de Metavir; con estos cálculos se estima que la mediana del tiempo en que un paciente desarrollará una cirrosis es de 30 años en función de ciertas características<sup>87</sup>.

Uno de los principales problemas de estos valores es que asumen que la progresión de la fibrosis hepática es lineal; mientras que parece que ésta es intermitente, con periodos de aceleración a partir de los 50 años, y que existe la posibilidad de regresión espontánea.

<b>Subgrupos</b>	<b>Velocidad de progresión de la fibrosis hepática (estadios de fibrosis<sup>†</sup>/año)</b>
<b>Hombres vs Mujeres</b>	0,15 vs 0,11
<b>&gt;50 años vs &lt;50 años</b>	0,33 vs 0,09
<b>Alcohólicos vs no bebedores</b>	0,17 vs 0,12

*Tabla 14. Velocidad de progresión anual de la fibrosis hepática en determinados grupos de pacientes<sup>187</sup>*

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Otros estudios establecen diferentes velocidades de progresión en función del tiempo de infección: mínima progresión dentro de los 10 primeros años posteriores a la infección hasta una progresión acelerada en la etapa final de la infección<sup>188</sup>.

Otro tipo de estudios que evalúan la velocidad de progresión de la fibrosis hepática en la infección por el VHC son los estudios longitudinales con biopsias pareadas (Tabla 15)<sup>189-191</sup>.

Resultados	Marcellin <sup>189</sup>	Ghany <sup>190</sup>	Alberti <sup>191</sup>
Número de pacientes	110	123	105
Tiempo entre las biopsias (años)	3	4	8
% de pacientes con progresión	32	39	59
Progresión de 1 estadio de fibrosis	30	30	31
Progresión de 2 estadios de fibrosis	2	9	15
Progresión de 3 estadios de fibrosis	0	0	13

*Tabla 15. Principales resultados de los estudios longitudinales realizados con biopsias pareadas sobre la progresión de la fibrosis hepática<sup>189-191</sup>*

En cuanto a la mortalidad asociada a la presencia de cirrosis, Thien y cols. han considerado que una vez establecida la cirrosis, el riesgo anual de CHC es del 1-5% y de descompensación hepática del 3-6% y que, después del primer episodio de descompensación hepática (hemorragia por varices, encefalopatía o ascitis), el riesgo de muerte en el año siguiente es del 15-20%<sup>192</sup>.

Un aspecto que ha cobrado recientemente importancia es la reversión o mejoría de la fibrosis hepática con la erradicación de la infección por el VHC. Diversos estudios han demostrado la disminución de la progresión de la fibrosis hepática en aquellos pacientes que consiguen alcanzar el aclaramiento viral con el tratamiento con esquemas terapéuticos basados en interferon. En este aspecto es importante destacar que dentro de los factores asociados al desarrollo de hepatocarcinoma en los pacientes curados de la infección por el VHC se hallan la DM, la edad y el índice AST/ALT<sup>193-196</sup>.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

**1.3.2.2.4. Factores asociados a la progresión de la fibrosis hepática.**

Los factores asociados a la progresión de la fibrosis hepática en los pacientes con hepatitis crónica por el VHC se muestran en la Tabla 16. Tal como puede observarse estos factores pueden dividirse en aquellos relacionados con el huésped, factores externos y factores virales.

<b>Factores relacionados con el huésped</b>	<b>Factores externos</b>	<b>Factores virales</b>
Edad en el momento de la infección	Consumo de alcohol	Genotipo
Sexo	Tabaquismo	Carga viral VHC
Raza	Contaminantes ambientales	Quasiespecies
Coinfección VIH, VHB		
Co-morbilidades		
Hemocromatosis		
Esteatosis no alcohólica		
Esquistosomiasis		
Diabetes mellitus/Resistencia a la Insulina		
Obesidad		
Tratamiento inmunosupresor		
Genética		
Antígenos HLA II		

*Tabla 16. Factores relacionados a la progresión de la hepatitis en los pacientes infectados por el VHC<sup>73,74</sup>*

Es importante destacar que, a pesar de que los factores virales se han implicado en la progresión de la fibrosis hepática, ni el genotipo, ni la carga viral ni las quasiespecies del VHC se han asociado de forma clara con la progresión de la infección por el VHC<sup>73-74</sup>.

En los siguientes apartados se comentará extensivamente la resistencia a la insulina como factor asociado a la progresión de la fibrosis hepática.

## **1.4.RESISTENCIA A LA INSULINA (RI)**

### **1.4.1. Definición y cuantificación**

La RI es la condición en la cual los niveles normales de insulina no consiguen una respuesta metabólica normal o bien cuando son necesarios niveles de insulina mayores de lo normal (hiperinsulinemia) para conseguir esa respuesta metabólica<sup>100</sup>.

La aparición de una hiperinsulinemia compensatoria como consecuencia de la RI da lugar a un incremento en la probabilidad de presentar uno o más entidades clínicas como la DM, la enfermedad cardiovascular, el ovario poliquístico o el HGNA.

La hiperinsulinemia compensatoria, inicialmente, protege del desarrollo de DMT2 debido a los niveles altos de insulina, pero aumenta el riesgo de desarrollar algún grado de intolerancia a la insulina, niveles elevados de triglicéridos y concentraciones bajas de proteínas de alta densidad (*High density lipoprotein cholesterol: HDL*). La capacidad de la insulina en estimular la captación de glucosa por el hígado e inhibir la liberación de ácidos grasos libres (*free fatty acid: FFA*) por el tejido adiposo está alterada lo que conlleva una serie de anormalidades o síndromes clínicos. Existen muchos ejemplos de este fenómeno, pero probablemente el más importante es la relación entre el músculo, el tejido adiposo y el hígado.

La RI clásica afecta a distintos órganos diana<sup>100</sup>:

- Músculo: donde se produce una disminución de la captación y utilización de la glucosa por parte del músculo debido a la disminución de la oxidación de la glucosa e incremento de la oxidación lipídica.
- Tejido adiposo: donde la insulina no puede suprimir la lipólisis con la consecuente liberación de glicerol y ácidos grasos al torrente circulatorio.
- Hígado: donde existe un aumento de la producción endógena de glucosa debido a que, a pesar de la hiperinsulinemia, la insulina no puede suprimir la gluconeogénesis.

El aumento diurno en la concentración plasmática de insulina y de FFA actúan sobre un hígado que es “insulino-sensible” para estimular la síntesis hepática de triglicéridos (TG). Una consecuencia de estos eventos será un aumento de la síntesis y secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que conduce a hipertrigliceridemia, mientras que al mismo tiempo habrá una tendencia a que el

contenido de grasa del hígado aumente y desarrolle un HGNA. Otros ejemplos de órganos que retienen la sensibilidad a la insulina en presencia de RI en el músculo y el tejido adiposo, son el riñón y el ovario, que darán lugar a la hipertensión arterial y al ovario poliquístico respectivamente<sup>100,197-200</sup>.

No existen, en la actualidad, determinaciones bioquímicas fiables para ser utilizadas en la práctica clínica habitual para el diagnóstico de la resistencia a la insulina. En investigación clínica, la técnica que se considera la prueba de referencia es el clampaje insulínico euglucémico, pero es impracticable en la rutina clínica. Otras técnicas, como la tolerancia a la administración endovenosa de glucosa y/o el test de tolerancia a la insulina, también son impracticables en este escenario<sup>201,202</sup>.

El test de HOMA o HOMA-IR (*Homeostasis model assessment of insulin resistance*), es un índice simple que combina la concentración de glucosa e insulina en ayunas; sin embargo, la ausencia de ensayos estandarizados para la determinación de la insulinemia, los cambios en la función de las células  $\beta$  a lo largo del tiempo, entre otros, invalida también este test para la toma de decisiones en la práctica clínica<sup>201,202</sup>.

#### **1.4.2. Entidades clínicas asociadas**

Las principales entidades clínicas asociadas a la RI son la DM, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial, el ovario poliquístico, el HGNA, algunos cánceres y la apnea del sueño<sup>197,203</sup>.

El SM comprende un grupo de factores de riesgo cardiovascular y de diabetes, que tienen en común a la RI como determinante patogénico. El diagnóstico de SM ha variado en los últimos años lo que explica la diferencia en su prevalencia en los distintos estudios publicados.

La prevalencia del SM en la población mundial ha aumentado en los últimos años de forma paralela al aumento de la obesidad; en la actualidad, se considera que su prevalencia en la población americana es de aproximadamente el 25%<sup>99</sup>.

Según la última conferencia de armonización del SM, deben cumplirse tres de las cinco condiciones especificadas en la Tabla 17 para su diagnóstico<sup>98</sup>.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

<b>Criterio</b>	<b>Puntos de corte</b>
Contorno de cintura elevado	Punto de corte depende de cada país*
Concentración elevada de Triglicéridos <sup>†</sup>	≥150 mg/dl
Concentración reducida de HDL-Colesterol	<40 mg/dl en varones <50 mg/dl en mujeres
Hipertensión arterial <sup>††</sup>	TA sistólica ≥100 mmHg y/o diastólica ≥85 mmHg
Hiperglicemia <sup>†††</sup>	≥100 mg/dl

*Tabla 17. Criterios para el diagnóstico de SM. 3 de los 5 criterios para su diagnóstico<sup>98</sup>.*

*\* Contorno de cintura: ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres (Sociedad Europea de Cardiología)*

*† o tratamiento farmacológico para la hipertrigliceridemia, †† o tratamiento para la hipertensión arterial,*

*††† o tratamiento hipoglicemiante*

### **1.4.3. Asociación de la RI y el Síndrome Metabólico (SM) con la Hepatitis crónica por el VHC**

#### **1.4.3.1. Patogénesis de la RI en la infección crónica por el VHC**

Desde el punto de vista patogénico, la mayor RI que presentan los pacientes infectados por el VHC se explica por distintos mecanismos<sup>100,101</sup>.

Por un lado, el VHC, probablemente la proteína del *core*, interfiere en la vía de señalización de la insulina en los hepatocitos, mediante la degradación de los receptores insulínicos (IRS-1 y IRS-2) hepáticos deteriorando su funcionalidad debido a un incremento en los niveles de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* ). Como consecuencia, se produce una disminución importante de la actividad de la fosfatidylinositol 3-Kinasa (PI3K) una de las quinasas más importantes en la regulación del metabolismo de la glucosa, con un incremento de la producción endógena de glucosa y de la oxidación lipídica.

Asimismo, se ha demostrado la existencia de RI periférica, concretamente en el músculo estriado debido a la disminución de la actividad de la insulina en la captación de glucosa por la célula que comporta una reducción de la oxidación de la glucosa y aumento de la oxidación lipídica, e impedirá a nivel periférico, principalmente en el músculo estriado, el depósito de glucosa a través de la competición por el sustrato (Ciclo de Randle).

Por otro lado, la inducción de la actividad inflamatoria por el VHC, llevará a la producción de citoquinas proinflamatorias a nivel hepático como el TNF- $\alpha$  y SOCS3

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

(supresor of cytokine signaling 3) que interferirán en la vía de señalización de la insulina a través de la afectación de los IRS-1 y IRS-2.

Finalmente, la expresión fenotípica de estas alteraciones metabólicas a nivel individual vendrá determinada por la interacción entre la infección por el VHC, factores ambientales y predisposición genética (Figura 23)<sup>96,97,100,101</sup>.

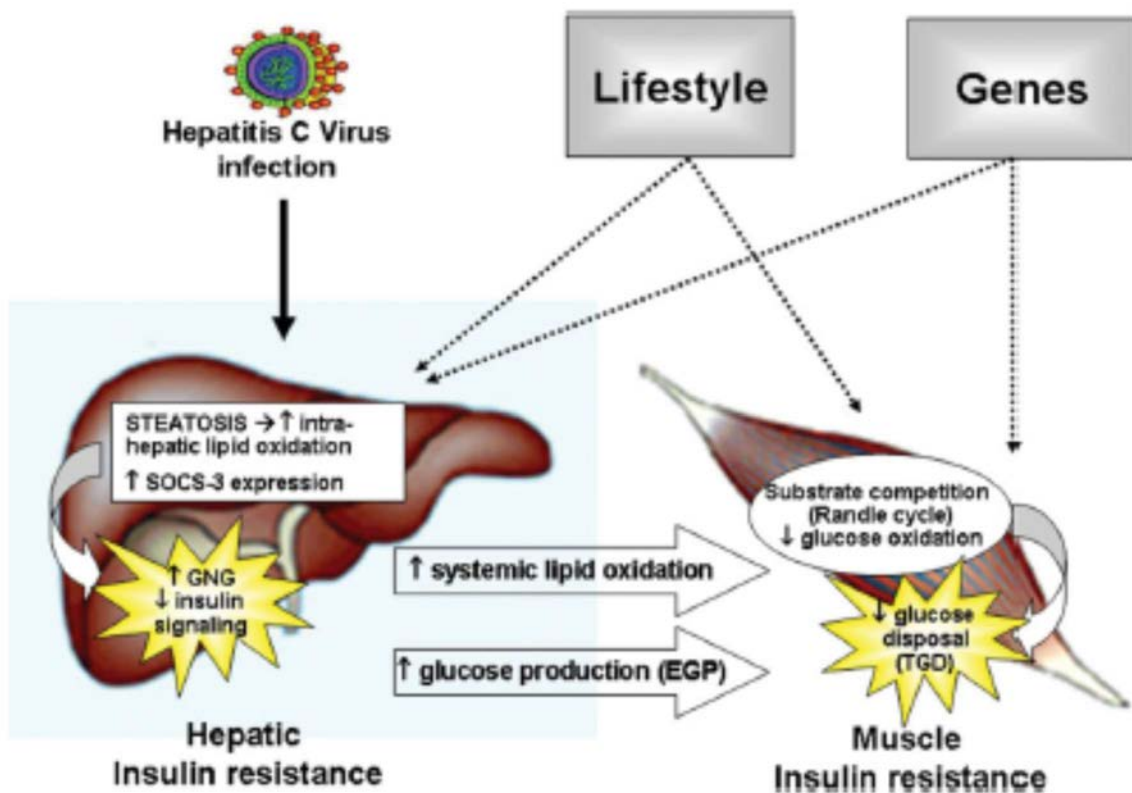


Figura 23. Probables mecanismos de las alteraciones provocadas por el VHC sobre la sensibilidad de la insulina y del metabolismo de la glucosa<sup>96</sup>

(SOCS-3: supresor of cytokine signaling 3; EGP: endogenous glucose production, TGD: Total glucose disposal, GNG: gluconeogénesis)

#### 1.4.3.2. Prevalencia de la RI y SM en la infección crónica por el VHC

Los pacientes infectados por el VHC tienen mayores índices de RI medida por el HOMA-IR que los pacientes no infectados<sup>92,94-96</sup>. Younossi y cols.<sup>92</sup>, compararon la presencia de RI medida por HOMA-IR (>3), entre una población de 173 pacientes infectados por el VHC y una población control de 19.568 individuos. Demostraron un 44% de RI en la población de pacientes infectados por el VHC frente un 31% de los



*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

controles, sin que existieran otras diferencias asociadas a la RI entre ambas poblaciones, como la obesidad, el consumo de alcohol o la presencia de DM. En el análisis multivariado, la infección por el VHC fue un factor independiente de RI (OR:2,06; IC 95%:1,30-3,24), como también lo fueron ser afro-americano, la edad, la obesidad, la hipercolesterolemia y el consumo de alcohol.

En el estudio de Milner y cols.<sup>97</sup>, evaluaron la presencia de RI mediante la técnica del *clamp* hiperinsulínico euglucémico en un grupo 29 pacientes con infección crónica por el VHC (15 con genotipo 1 y 14 con genotipo 3) y 15 controles sanos. En este estudio se observó que la sensibilidad a la insulina era un 35% mayor en los controles que en los pacientes con hepatitis crónica C y que, además, la RI en estos pacientes era periférica. Un hallazgo adicional de este estudio es que, si bien la sensibilidad a la insulina era similar en los genotipos 1 y 3, la concentración de grasa hepática en el genotipo 3 era tres veces superior que en el genotipo 1.

Moucari y cols.<sup>95</sup> en un estudio prospectivo que evaluaba la presencia de RI mediante el índice de HOMA-IR (>3) en 600 pacientes, de los cuales 500 tenían una hepatitis crónica por VHC y 100 tenían una hepatitis crónica por VHB, demostraron que los pacientes con infección por VHC tenían un HOMA-IR superior que los pacientes diagnosticados de hepatitis B (HOMA-IR 2,8±2,9 vs 1,7±1,1 respectivamente). Por otro lado, dentro de la población de pacientes con infección por el VHC; el 32,4% tenía RI, de los cuales el 18,6% tenía SM. En relación a los genotipos del VHC, la RI fue más frecuente en los pacientes con genotipo 1 y 4 que en los genotipos 2 y 3; asimismo se halló también una asociación significativa entre la presencia de RI y la esteatosis hepática y también la asociación independiente de la gravedad de la fibrosis hepática con la RI y el SM (Tabla 18).

<b>Factores Asociados a la Resistencia a la Insulina</b>			
<b>Variable</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
Edad >40 años	1,17	1,01-2,90	0,04
Síndrome Metabólico	3,46	1,71-7,00	0,001
Genotipos 1 y 4	2,98	1,70-5,22	<0,001
Fibrosis hepática significativa (F2-F4)	2,02	1,30-3,11	0,001
Esteatosis hepática severa (>30%)	2,1	1,33-3,33	0,002

*Tabla 18. Factores independientes asociados a la RI en pacientes con hepatitis crónica por VHC<sup>95</sup>*

### *Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

En los pacientes infectados por el VHC, la asociación del VHC con el SM es controvertida. Los argumentos que no apoyarían esta asociación son la ausencia de una clara correspondencia entre la infección por el VHC y la obesidad o la hipertensión arterial o las alteraciones en el perfil lipídico de los pacientes con hepatitis crónica por VHC, caracterizadas por la disminución de la concentración de triglicéridos y de colesterol total<sup>100,101</sup>. Por ello, se considera que algunas de las manifestaciones del SM como el CHC, el HGNA, que también se presentan en los pacientes con infección por el VHC serían debidas a la interacción del VHC con el metabolismo de la glucosa y con el metabolismo lipídico, más que por el SM por sí mismo.

También es importante destacar el estudio de Shaheen y cols., que no encuentra diferencias en la prevalencia de SM entre los individuos infectados por el VHC y controles sanos (13,2% vs 16,8%), en una cohorte de 10.383 pacientes de los cuales 239 tenían una hepatitis crónica por el VHC<sup>102</sup>.

La asociación de la DM con la infección crónica por el VHC es clara. Se considera que los pacientes con infección crónica por el VHC tienen una probabilidad entre 2 y 4 veces superior de presentar DM y, además, la presentan antes que los controles sanos<sup>90-93</sup>.

#### **1.4.3.3. Impacto de la RI en la progresión de la fibrosis hepática, evolución a carcinoma hepatocelular y respuesta al tratamiento con interferón en la infección crónica por VHC**

En el caso de la infección por el VHC, la RI está vinculada a un incremento de la probabilidad de presentar CHC, mayor progresión de la fibrosis hepática y menor respuesta al tratamiento de la hepatitis crónica C basado en interferón, mientras que existe controversia sobre su asociación con la enfermedad cardiovascular<sup>103</sup>.

El impacto de la DM en el paciente infectado por el VHC radica fundamentalmente en que es un factor de progresión hepática. De la mayoría de estudios publicados al respecto se puede concluir que la DM acelera la progresión a cirrosis y a CHC. En un metanálisis publicado en el año 2008, sobre los factores asociados al desarrollo de neoplasias, se demostró que la incidencia de CHC se incrementaba en un 17 y 90% en los pacientes con sobrepeso y obesidad<sup>104</sup>.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Otro artículo concluyó que la presencia de DM multiplicaba por 37 la probabilidad de presentar CHC, y que la combinación de DM, obesidad e infección por el VHC multiplicaba esta probabilidad por 100<sup>204</sup>.

Desde el punto de vista patogénico, no está claro si el efecto de la DM sobre la progresión hepática está relacionado con la RI o bien con la presencia de la esteatosis hepática asociada a la RI o a factores virales.

En relación a la respuesta al tratamiento de la infección por el VHC, casi todas las publicaciones coinciden en que la presencia de RI medida por el HOMA-IR, es un factor de mal pronóstico para conseguir la respuesta viral sostenida (RVS) a terapias antivirales que incluyen interferón<sup>205-207</sup>.

Concretamente, un estudio multicéntrico realizado en el estado español y que incluyó 150 pacientes, demostró que los factores asociados a alcanzar la RVS fueron la fibrosis hepática, el estadio de fibrosis hepática y la RI medida por el índice HOMA-IR. En este estudio, la RVS en los pacientes con genotipo 1 con y sin RI (HOMA-IR superior o inferior a 2) fue del 32,8 y 60,5% respectivamente<sup>206</sup>.

Es importante destacar que la curación de la infección por el VHC está asociada a una reducción importante de la RI y también a una reducción de la incidencia de DM<sup>207</sup>. Por otro lado, no se ha demostrado que la RI sea un factor de mal pronóstico en alcanzar la RVS con los DAA<sup>142</sup>.

Una incógnita que un número importante de estudios intenta responder es si el beneficio observado en la supervivencia, en la incidencia de eventos clínicos, la aparición de CHC y las manifestaciones extrahepáticas observadas con la curación del VHC, es debido, al menos en parte, a la disminución de la RI.

En primer lugar, es importante destacar que la RVS disminuye de forma global la mortalidad y las manifestaciones hepáticas y extrahepáticas de los pacientes con hepatitis crónica por VHC, tanto en los pacientes mono infectados como en los coinfectados VIH/VHC.

En relación a la progresión de la fibrosis hepática, diversos estudios han demostrado que en pacientes con poca fibrosis hepática e incluso en pacientes cirróticos con RVS, existe una elevada probabilidad de regresión de la fibrosis y que esta probabilidad aumenta con el paso del tiempo.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

En cuanto a la incidencia de CHC, un metaanálisis reciente que incluye 18 estudios de cohortes ha concluido que los pacientes que alcanzan la RVS tienen una probabilidad menor de evolucionar a CHC<sup>210</sup>.

Sin embargo, prácticamente no existen estudios que demuestren que la disminución de la RI tenga un papel relevante en la reducción de la incidencia de CHC después de la erradicación del VHC. Akuta y cols.<sup>211</sup>, estudiaron retrospectivamente la incidencia de CHC en una población de casi 1000 pacientes con genotipo 1 del VHC después de la curación del VHC con agentes antivirales directos con y sin interferón. Los factores independientes asociados a la aparición de CHC fueron el índice de masa corporal (>23 kg/m<sup>2</sup>) y un índice FIB-4 (≥2,7).

Seguidamente se exponen los resultados de los estudios publicados que correlacionan la RI con la gravedad de la fibrosis hepática (Tabla 19) y con el CHC (Tabla 20).

Ref.	Año	País	N	Anormalidad de la glucosa	Asociación	Genotipos del VHC	Resultados OR (IC95%)
Sud <sup>105</sup>	2004	Australia	170	HOMA-IR	si	G1-6	1,47 (1,14-1,89)
Muzzi <sup>106</sup>	2005	Suiza	221	HOMA-IR	si	G1,2,4,5,6	1,57(1,04-2,39)
Taura <sup>107</sup>	2006	Japón	83	HOMA-IR	si	G1-6	7,32 (1,59-33,73)
Leandro <sup>108</sup>	2006	Italia	3068	DM	si	G1	4,52 (1,07-19,10)
Bugianesi <sup>109</sup>	2006	Italia	132	HOMA-IR	si	G3 (esteatosis)	2,98(1,13,7,89)
Kita <sup>110</sup>	2007	Japón	68	DM	si	G1-6	8,40 (2,23-31,54)
Petta <sup>111</sup>	2008	Italia	201	DM	si	G1	2,69 (1,46-4,95)
Cua <sup>112</sup>	2008	Australia	346	IR	si	G1,3	3,15 (1,56-6,35)
Hsu <sup>113</sup>	2009	Taiwan	528	GA	si	G1	13,72 (2,15-87,70)
Moucarri <sup>114</sup>	2009	Francia	226	HOMA-IR	si	G4	3,86 (1,85-8,03)
Patel <sup>115</sup>	2011	Asia	263	HOMA-IR	si	G2,3	8,42 (2,1-34,30)
Miyaaki <sup>116</sup>	2011	Japón	171	DM	si	G1-6	8,73 (2,85-26,80)
Conjeevaram <sup>117</sup>	2011	EEUU	341	HOMA-IR	si	G1	1,28 (1, 07-1,51)
Petta <sup>118</sup>	2011	Italia	170	HOMA-IR	si	G1	2,64 (1,11-6,28)
Khatab <sup>119</sup>	2012	Egipto	107	HOMA-IR	si	G4	1,87 (1,09-8,29)
Ziada <sup>120</sup>	2012	Egipto	140	HOMA-IR	si	G1-6	1,92 (0,97-3,40)
Thompson <sup>121</sup>	2012	EEUU	1038	HOMA-IR	si	G1-6	1,6 (1,10-2,33)
Huang <sup>122</sup>	2015	Taiwan	1077	DM	si	G1-6	1,81(1,14-2,65)
Elgouhari <sup>123</sup>	2008	EEUU	183	DM	no	G1 (83,6%)	NS
Petta <sup>124</sup>	2009	Italia	156	HOMA-IR	no	G1	NS
Rüeger <sup>125</sup>	2014	Suiza	1461	DM	no	G1-6	NS

*Tabla 19. Principales estudios publicados sobre la asociación de DM, HOMA-IR o Glicemia en ayunas y la gravedad de la fibrosis hepática en los pacientes con hepatitis crónica por el VHC<sup>94-125</sup>*

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Ref.	Año	País	N	Anormalidad de la glucosa	Asociación	Genotipos del VHC	Resultados OR (IC95%)
Chen <sup>126</sup>	2008	Taiwan	1095	DM	si	-	3,52 (1,29-9,24)
Veldt <sup>127</sup>	2008	Europa	541	DM	si	G1-6	3,28 (1,35-7,97)
Konishi <sup>128</sup>	2009	Japón	75	Tolerancia oral a la glucosa	si	-	4,63 (1,67-12,7)
Hung <sup>129</sup>	2010	Taiwan	1470	DM	si	G1-6	4,32 (1,23-15,25)
NKontchou <sup>130</sup>	2010	Francia	248	HOMA-IR	si	G1-6	1,10 (1,01-1,21)
Takahashi <sup>131</sup>	2011	Japón	203	DM	si	G1,3	6,90 (1,70-28,40)
Arase <sup>132</sup>	2013	Japón	4302	DM	si	G1-6	1,73 (1,30-2,30)
Elkrief <sup>133</sup>	2014	Francia	348	DM	si	-	1,93 (1,12-3,28)
Toyoda <sup>134</sup>	2015	Japón	522	DM	si	G1,2	2,08 (1,01-4,01)
Lai <sup>135</sup>	2006	Taiwan	2141	DM	no	-	NS
Chen <sup>136</sup>	2013	Taiwan	5186	DM	no	-	NS

*Tabla 20. Principales estudios publicados sobre la asociación de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la evolución a CHC en los pacientes infectados por el VHC<sup>126-136</sup>*

Ref: referencia; N= número de pacientes; DM: Diabetes Mellitus; G: genotipo; IR: resistencia a la insulina; GA: glucosa en ayunas; EEUU: Estados Unidos

#### **1.4.3.4. Asociación del hígado graso no alcohólico con la progresión de la fibrosis hepática**

##### **1.4.3.4.1. Hígado graso no alcohólico: Definición, histología, diagnóstico y factores de riesgo**

La esteatosis hepática no alcohólica o HGNA (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease: NAFLD*) abarca un abanico de entidades que van desde el simple depósito de grasa en el hígado (esteatosis simple) a la esteatosis hepática progresiva asociada a hepatitis (esteatohepatitis), cirrosis y en algunos casos CHC.

La esteatosis simple se caracteriza por la esteatosis hepática que afecta a más del 5% del parénquima hepático (depósitos citoplasmáticos de lípidos en como mínimo 5% de hepatocitos por campo), sin evidencia de daño hepático, mientras que la esteatohepatitis o EHNA (*Non-Alcoholic steatohepatitis: NASH*) está definida en términos histológicos como un proceso necroinflamatorio con daño hepático sobre un hígado graso (coexistencia de esteatosis, balonización hepatocitaria e inflamación lobulillar)<sup>212</sup>.

### *Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

A pesar de que no se conoce la prevalencia exacta del HGNA, debido a la variabilidad en sus herramientas diagnósticas y en función de las poblaciones estudiadas, en Europa se sitúa alrededor del 25-30%. Se estima que en los próximos 20 años será la mayor causa de morbimortalidad hepática, así como la principal causa de trasplante hepático<sup>212</sup>.

Tal como se ha mencionado previamente en el apartado 1.4.1., la RI juega un papel muy importante en la patogénesis del HGNA. La RI provoca una lipogénesis “de novo” con la subsiguiente reducción de la lipólisis en el tejido adiposo e incremento del depósito de ácidos grasos en el hígado. La alteración de la producción de adipocinas y citoquinas inflamatorias son consecuencia de la disfunción del tejido adiposo provocada por la RI. El mecanismo asociado a la RI inducida por la infección crónica por el VHC ha sido comentado en el apartado 1.4.3.1.

La prueba de referencia para el diagnóstico del HGNA es la biopsia hepática; aunque recientemente se han desarrollado índices que combinan variables bioquímicas y antropométricas con una alta precisión diagnóstica<sup>213</sup>. Dentro de los índices no invasivos más utilizados para el diagnóstico del HGNA, destaca el *Fatty Liver index* (FLI) que ha demostrado un AUC para la predicción del HGNA de 0,813<sup>213</sup>. Tal como se comentará más adelante en el apartado 1.4.4.1, existen otras técnicas no invasivas basadas en el diagnóstico por la imagen que también se utilizan para este propósito con distintos porcentajes de exactitud diagnóstica.

Desde el punto de vista histológico, se utiliza el índice de actividad *non alcoholic fatty liver activity score* (NAS) que permite clasificar el HGNA de acuerdo con el grado de actividad (grado de inflamación y de daño celular) y la gravedad de la fibrosis. Se combinan los siguientes hallazgos histológicos: la presencia de esteatosis, la inflamación lobular, la balonización de los hepatocitos y el estadio de fibrosis, siendo este último quien marca el pronóstico (Tabla 21).

Un índice  $\geq 5$  permite el diagnóstico de certeza de EHNA, mientras que un índice  $\leq 3$  lo excluye<sup>214</sup>.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

<b>NAS</b>	
Grado de esteatosis	Índice
<5%	0
5-33%	1
34-66%	2
>66%	3
Inflamación lobular	
Sin focos	0
<2 focos por 200xcampo	1
2-4 focos por 200xcampo	2
>4 focos por 200xcampo	3
Balonización de los hepatocitos	
Ninguno	0
Algunos hepatocitos balonizados	1
Algunas células muy balonizadas	2
Estadio de fibrosis	
Ausente	0
Perisinusal o periportal	1
Leve, zona 3, perisinusoidal	1A
Moderada, zona 3 perisinusoidal	1B
Portal/periportal	1C
Perisinusoidal y portal/periportal	2
Fibrosis en puente	3
Cirrosis	4

*Tabla 21. Índice de actividad de HGNA<sup>197</sup>  
NAS: non-alcoholic fatty liver activity score*

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del HGNA son el SM y la DM. La etnia, principalmente entre hispanos, la edad, la dieta y estilo de vida sedentario, el ovario poliquístico y la apnea del sueño son otros factores asociados<sup>212</sup>.

La evolución clínica del HGNA se ha analizado en estudios longitudinales con biopsias pareadas<sup>215</sup>. Del análisis de estos estudios puede extraerse que, mientras el 33% de los pacientes con esteatosis simple y EHNA pueden progresar a fibrosis, existiría un 20% en los que los hallazgos histológicos podrían regresar.

Clínicamente, la cirrosis y la descompensación hepática en la EHNA aparecen en un 3,1% de los pacientes en un periodo de 7,6 años y se ha observado que la probabilidad de presentar las complicaciones de la hipertensión portal aumenta con el tiempo. Se han descrito algunos polimorfismos (*Single nucleotide polymorphisms; SNP*) asociados con EHNA severa y cirrosis como el rs738409 y rs58542926<sup>212</sup>.

#### **1.4.3.4.2. Impacto de la esteatosis hepática en la evolución clínica de la infección crónica por el VHC**

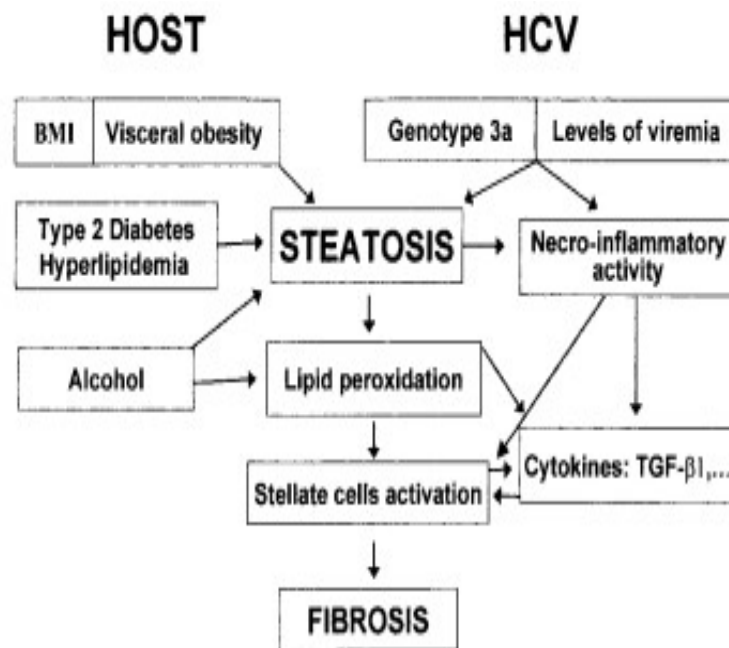
La infección por el VHC está asociada a la presencia del HGNA, tal como lo indica la fuerte ligazón de ésta con el genotipo 3. Los pacientes con genotipo 3 tienen una probabilidad multiplicada por 5 respecto a otros genotipos de presentar esteatosis moderada o severa, lo que sugiere la implicación directa de la secuencia viral en el acúmulo de grasa. Otro argumento a favor del papel directo de VHC en la esteatosis es la asociación que existe entre ésta y la carga viral del genotipo 3 del VHC: la esteatosis desaparece con la curación de la hepatitis crónica por el VHC y reaparece con la recidiva<sup>216-218</sup>.

Existen otras evidencias relacionadas con la patogénesis de la esteatosis y su asociación con alteración del metabolismo lipídico inducido por el VHC como, por ejemplo, la inhibición de la replicación viral por la depleción de determinadas lipoproteínas, la formación de complejos VHC-lipoproteínas como mecanismo de transporte del VHC en la sangre o la adhesión de los hepatocitos mediante la interacción con receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL)<sup>219</sup>.

Aunque el VHC altera el metabolismo lipídico del huésped para favorecer su propia replicación y producción de viriones, estos mecanismos son compartidos por otros genotipos, sin embargo, la esteatosis es más frecuente en el genotipo 3, lo que sugiere la existencia de otros mecanismos patogénicos (Figura 24). Algunos estudios han mostrado que los factores asociados a la RI serían los genotipos 1 y 4, juntamente con la edad, el SM, la fibrosis hepática y la esteatosis severa; lo que abogaría por una hipótesis patogénica de la esteatosis hepática más ligada a la RI o al SM<sup>95</sup>.



*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*



*Figura 24. Mecanismos patogénicos propuestos para la esteatosis hepática en los pacientes con infección crónica por el VHC<sup>95</sup>*

Con independencia de cuál sea la etiología de la esteatosis hepática en la infección crónica por el VHC (viral o metabólica) (Tabla 22)<sup>216</sup>, se ha demostrado que la esteatosis acelera la progresión de la fibrosis hepática, principalmente en el genotipo3, así como la evolución a CHC<sup>220-223</sup>.

En la Tabla 22 se señala el impacto que tendría la esteatosis hepática sobre la evolución clínica del VHC, en función de su mecanismo patogénico<sup>216</sup>.

	Esteatosis viral	Esteatosis metabólica
Menor respuesta al IFN-α	No	Sí
Progresión acelerada de la fibrosis hepática	No	Sí
Riesgo aumentado de hepatocarcinoma	No estudiado pero probable	Sí
Riesgo aumentado de arterioesclerosis	No estudiado	Sí

*Tabla 22. Impacto clínico de la esteatosis en función de su hipótesis patogénica<sup>216</sup>  
IFN-α: interferón- α*

#### **1.4.3.4.3. RI en el paciente con coinfección VIH y VHC**

La población de pacientes, con infección por el VIH y los infectados por el VHC, tiene un perfil de manifestaciones clínicas muy relacionado con la RI. Es, por tanto, lógico suponer que en los pacientes coinfectados VIH/VHC, la RI será mayor que en cada una de las poblaciones por separado. En este sentido, es importante destacar que la mayoría de estudios que evalúan la prevalencia de la RI o el SM en los pacientes infectados por el VIH, no encuentran a la infección crónica por el VHC como predictor<sup>224-226</sup>. Un estudio publicado a partir de datos de la cohorte de veteranos de la administración pública americana *Veterans Aging Cohort Study* (VACS), sí demostró que la coinfección crónica por el VHC era un factor de riesgo para el desarrollo de DM<sup>227</sup>.

Aparte de los factores clásicos asociados a la RI en los pacientes infectados por el VHC. En los pacientes coinfectados por el VIH/VHC, además, se ha comprobado que el tratamiento antirretroviral aumenta de forma importante el riesgo de presentar esteatosis hepática, SM y DM a través de numerosos mecanismos, como la toxicidad mitocondrial asociada a los análogos de los nucleósidos o la disminución de la sensibilidad a la insulina liberada por los islotes pancreáticos asociada al tratamiento con IP<sup>26-30,228</sup>.

Tal como se ha comentado en otro apartado 1.2.4, la evolución clínica de los pacientes coinfectados VIH/VHC es más agresiva que en los pacientes infectados únicamente por el VHC<sup>77-89,228</sup>.

No obstante, los estudios realizados con biopsias pareadas demuestran una velocidad de progresión de la fibrosis hepática similar entre los pacientes coinfectados VIH/VHC y los pacientes mono infectados por el VHC<sup>229</sup>.

Los datos sobre el valor de la esteatosis hepática en la progresión de la fibrosis hepática son escasos<sup>212,213</sup>. Un estudio prospectivo que incluye un total de 435 biopsias pareadas de 282 pacientes coinfectados por VIH/VHC, demostró por un lado una baja prevalencia de esteatosis (12%), pero por otro la asociación independiente de la presencia de esteatosis hepática con la progresión de la fibrosis<sup>230</sup>.

Dos aspectos importantes que obstaculizan la valoración de la correlación entre esteatosis y progresión de la fibrosis son la necesidad de la práctica de biopsias

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

pareadas que se asocian a una elevada morbilidad y la disminución de la esteatosis al progresar la fibrosis debido al aumento de tejido fibrótico<sup>216</sup>.

Finalmente, el SM y la obesidad también se han relacionado con la fibrosis en los pacientes con infección únicamente por el VIH. Los resultados del estudio METAFIB, un estudio reciente que incluye un total de 405 pacientes (203 con SM y 202 sin SM), señalan que el SM y la obesidad son los principales determinantes de la fibrosis/cirrosis hepática observada en estos pacientes<sup>231</sup>.

#### 1.4.4. Técnicas de imagen asociadas a la RI: la esteatosis hepática y la distribución de la grasa corporal

En el apartado 1.4.3.4.3, ya se ha citado que los pacientes coinfectados VIH/VHC presentan una mayor probabilidad de desarrollar RI respecto a los mono infectados.

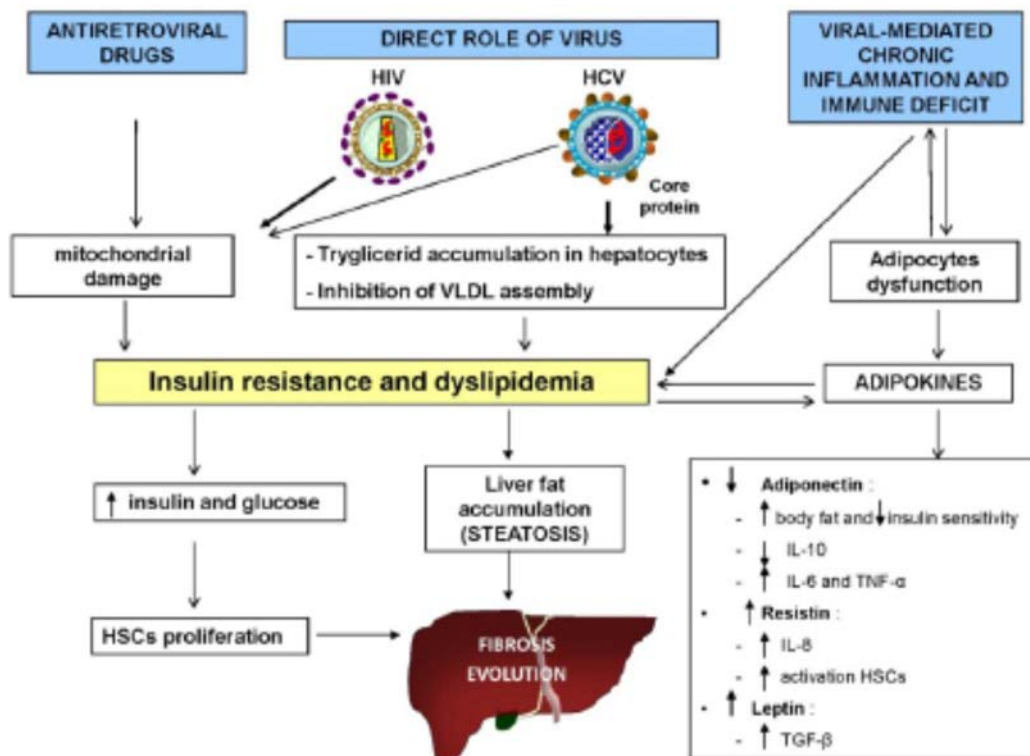


Figura 25. RI, esteatosis y fibrosis hepática en pacientes coinfectados VIH/VHC<sup>232</sup>

## *Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

En estos pacientes (Figura 25), la asociación de RI con la fibrosis hepática es especialmente relevante, ya que tanto la infección por VHC y VIH por sí mismas, como el tratamiento antirretroviral y el estado de inflamación crónica persistente, que se manifiesta con una alteración de la barrera intestinal, un aumento de citoquinas inflamatorias y una alteración de las adipocinas, provocan dislipemia y resistencia a la insulina, así como acúmulo de grasa intraabdominal y depósitos de ácidos grasos en los hepatocitos que evolucionarán a esteatosis hepática y fibrosis<sup>232</sup>.

### **1.4.4.1. Técnicas de imagen para el diagnóstico de la esteatosis hepática**

#### **1.4.4.1.1. Ecografía**

La ecografía se considera la exploración inicial de cribado de la esteatosis hepática debido a que es una técnica no invasiva, barata, disponible y que carece de efectos biológicos adversos.

El parénquima hepático normal presenta una ecoestructura homogénea con una ecogenicidad similar o ligeramente mayor que la de la cortical renal y del bazo. Los vasos intrahepáticos (vasos portales y venas suprahepáticas) y el diafragma son fácilmente identificables.

Los principales hallazgos ecográficos observados en la esteatosis hepática son:

- Hiperecogenicidad del parénquima hepático respecto a la cortical renal. Este aumento difuso de la ecogenicidad hepática es debido a una mayor reflectividad del parénquima hepático como consecuencia del acúmulo de grasa en los hepatocitos.
- Falta de visualización o borramiento progresivo de las paredes de los vasos portales y de las venas suprahepáticas debido a una mayor ecogenicidad del parénquima hepático.
- Mala visualización de estructuras profundas. La mayor reflectividad del parénquima hepático provoca un aumento de la atenuación acústica hepática que dificulta la visualización de estructuras que se encuentren a mayor profundidad como el diafragma<sup>175</sup>.

La ecografía permite una clasificación cualitativa de la esteatosis hepática basada en los grados de ecogenicidad hepática: a) Leve, si existe un incremento de la

ecogenicidad hepática y una correcta visualización de las paredes de los vasos suprahepáticos y portales; b) Moderada, cuando se aprecia un incremento de la ecogenicidad hepática con una mala visualización de las paredes de los vasos suprahepáticos y portales y, c) Grave, en la que se observa un gran incremento de la ecogenicidad hepática con importante sombra posterior que impide la valoración de las porciones más profundas del parénquima hepático y del diafragma<sup>233</sup>.

La ecografía tiene una serie de limitaciones, ya que no permite la obtención de mediciones cuantitativas fiables, presenta una baja sensibilidad para detectar esteatosis en estadios iniciales, no es capaz de diferenciar la esteatosis leve de la moderada y en ocasiones no puede distinguir entre esteatosis y fibrosis hepática<sup>234, 235</sup>.

Asimismo, es una exploración operador y equipo dependiente. El análisis y caracterización de la infiltración grasa se basan en la evaluación subjetiva de la ecogenicidad hepática. Por este motivo, en la literatura médica existen estudios que demuestran la gran variabilidad intra e interobservador en esta materia, especialmente relacionada con el grado de experiencia del observador<sup>235, 236</sup>.

En conclusión, la ecografía es una exploración útil para el cribado de pacientes con riesgo de esteatosis hepática, sin embargo, no es efectiva para la evaluación cuantitativa del grado de infiltración grasa.

#### **1.4.4.1.2. Tomografía Computarizada**

Todos los equipos de TC actuales son capaces de medir y expresar numéricamente el grado de atenuación de los tejidos cuando son atravesados por un haz de rayos X. El grado de atenuación viene expresado en Unidades Hounsfield (UH) que es un parámetro específico de los aparatos de TC.

La TC sin contraste endovenoso se considera el mejor método para la determinación y cuantificación de la esteatosis hepática<sup>233</sup>.

La determinación del acúmulo de grasa está relacionada con la disminución de la atenuación del parénquima hepático medidos en UH<sup>233, 237</sup>.

La escala de UH es una graduación cuantitativa utilizada en los estudios de TC para describir los diferentes niveles de radiodensidad de los tejidos en función de la capacidad de penetración de los rayos X.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Se ha asignado un número o coeficiente de atenuación en función del grado de atenuación o capacidad de penetración de los rayos X (Tabla 23). Los tejidos poco densos, como los pulmones, tienen un coeficiente de atenuación bajo ya que son fácilmente atravesados por los rayos X. Los más densos, como los huesos, absorben más cantidad de rayos X por lo que su coeficiente de atenuación es alto.

Tejido	UH
Aire	-1000
Pulmón	-500
Grasa	-100 a -50
Agua	0
Bazo	40 a 50
Hígado	50 a 60
Contraste	100 a 300
Hueso	700 a 1000

*Tabla 23: Valores de coeficiente de atenuación en Unidades Hounsfield (UH) de los tejidos*

El coeficiente de atenuación hepático es inversamente proporcional a la cantidad de grasa existente en el hígado, disminuye 1,6 UH por cada milígramo de triglicérido depositado en 1 gramo de tejido hepático<sup>234</sup>.

Para asegurar la fiabilidad de los datos obtenidos con la TC para valorar la grasa hepática es aconsejable utilizar los mismos parámetros técnicos habituales en los estudios de rutina.

Existen factores que pueden alterar la atenuación hepática y enmascarar la esteatosis hepática: la radioterapia, algunos fármacos como la amiodarona y el metotrexate, las enfermedades por depósito como la hemocromatosis y las glucogenosis, las hepatitis agudas víricas o tóxicas y la cirrosis<sup>233, 235</sup>.

En los pacientes con esteatosis hepática con un grado de fibrosis avanzada, la atenuación hepática no es un método útil para la cuantificación de la grasa hepática<sup>175</sup>.

El depósito de grasa hepático puede ser evaluado de forma subjetiva y poco precisa mediante una simple observación de la densidad hepática o bien de una forma objetiva utilizando un cursor elíptico o circular (ROI: *region of interest*) colocado sobre la zona a

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

estudio con el objetivo de cuantificar numéricamente los valores de atenuación de dicha zona con las UH<sup>233</sup>.

**1.4.4.1.2.1. Valoración cualitativa de la infiltración grasa hepática**

La estimación cualitativa de la grasa hepática con la TC sin contraste se realiza comparando visualmente la densidad del hígado con la del bazo.

El bazo es útil como referencia ya que los procesos infiltrativos difusos que afectan al hígado no suelen afectar al bazo, por lo que su coeficiente de atenuación no se modifica. Además, el bazo y el hígado están localizados en la misma sección transversal en la exploración TC<sup>234</sup>.

Existe una clasificación subjetiva para describir los grados de esteatosis hepática basada en la atenuación hepática y la visualización de los vasos hepáticos (venas suprahepáticas y vasos portales)<sup>233,238</sup>.

- Grado 1: Los vasos hepáticos situados en el tercio externo o en la periferia del hígado presentan un coeficiente de atenuación más bajo que el parénquima hepático.
- Grado 2: Los vasos hepáticos situados en el tercio medio del hígado presentan un coeficiente de atenuación menor.
- Grado 3: Los vasos hepáticos situados en el tercio central presentan un coeficiente de atenuación más bajo.
- Grado 4: Los vasos hepáticos tienen el mismo coeficiente de atenuación que el parénquima hepático.
- Grado 5: Los vasos hepáticos presentan un coeficiente de atenuación mayor que el parénquima hepático. Este grado se asocia a la presencia de esteatosis macrovesicular  $\geq$  a 30%.

Diversos estudios demuestran que este método visual era tan fiable y preciso para valorar la esteatosis  $\geq$  a 30% como el índice de atenuación hepático que es un método cuantitativo basado en la comparación de la atenuación esplénica y hepática<sup>238,239</sup>.

La TC con contraste endovenoso no es el método más adecuado para la valoración de la infiltración grasa ya que la atenuación hepática puede variar debido a factores

relacionados con la administración de medios de contraste por vía endovenosa, como la concentración de yodo, la velocidad de inyección y el tiempo transcurrido desde la inyección hasta la adquisición de las imágenes. Tampoco se puede utilizar el bazo como referencia, ya que éste se realza intensamente con el contraste endovenoso y en mayor grado que el hígado. En este caso, la musculatura paraespinal e intercostal sirve de referencia en la esteatosis grave, con una alta especificidad (100%)<sup>235,240</sup>.

#### **1.4.4.1.2.2. Valoración cuantitativa de la infiltración grasa hepática**

Los métodos para cuantificar la grasa hepática mediante TC incluyen la medición del coeficiente de atenuación del parénquima hepático y el cálculo de los índices de atenuación del hígado respecto al bazo: 1) la ratio o cociente de atenuación y 2) la diferencia de atenuación<sup>233,239</sup> (Tabla 24).

##### **Medición del coeficiente de atenuación**

El coeficiente de atenuación normal del hígado oscila entre 50 y 60 UH, aproximadamente entre 8 y 10 UH más alto que el bazo (Figura 26).

Tal como se ha citado previamente, el coeficiente de atenuación del bazo no se modifica en los procesos infiltrativos difusos que afectan al hígado<sup>234</sup>. Si el hígado presenta un coeficiente de atenuación menor que el bazo debemos sospechar esteatosis<sup>235</sup>.

Valores de atenuación hepática <48 UH sugieren esteatosis hepática<sup>233</sup>.



*Figura 26. Medición del coeficiente de atenuación en el segmento III hepático y en el bazo*



## *Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Para la medición de la atenuación hepática, la región de interés o ROI debe ser de como mínimo 1 cm<sup>2</sup>, hay que evitar incluir vasos de gran calibre y conductos biliares. El uso de varias mediciones en ambos lóbulos hepáticos puede ayudar a reducir la variabilidad de la prueba<sup>233,237</sup>.

El LHD suele presentar un coeficiente de atenuación menor que el LHI por la distinta distribución lobular de la grasa. En el hígado graso no cirrótico el LHD tiene un mayor porcentaje de grasa relacionado con su mayor flujo portal<sup>233</sup>.

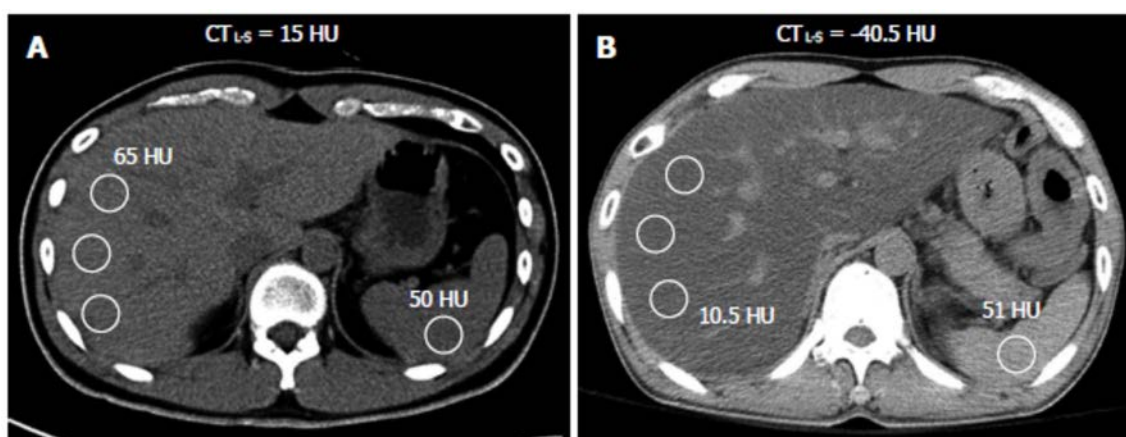
### ***Cálculo de los índices de atenuación hepáticos***

Son mediciones comparativas del coeficiente de atenuación hepático respecto al esplénico<sup>233,239</sup>.

Existen dos mediciones distintas: la ratio o cociente y la diferencia.

La ratio (H/B) es el resultado del cociente entre los valores de atenuación hepática y del bazo: UH hígado / UH bazo. Una ratio < 1 es altamente específica de EH moderada-grave >30%<sup>241</sup>.

La diferencia (H-B) se obtiene mediante la diferencia entre los valores de atenuación hepáticos y esplénicos: UH hígado – UH bazo. El coeficiente de atenuación normal del bazo oscila sobre las 45UH y el del hígado sobre las 55UH. Si existe una diferencia (H-B) de entre 1 y 18UH se puede descartar la existencia de esteatosis<sup>242,243</sup>. Una diferencia (H-B) a partir de -2 UH junto con unos valores de UH en el hígado de < 48 UH son altamente específicos de EH moderada-grave<sup>243</sup> (Figura 27).



*Figura 27. Diferencia H-B (CT<sub>L5</sub>). A: No esteatosis. B: Esteatosis<sup>243</sup>*

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

La sensibilidad de los dos índices (ratio y diferencia) para la esteatosis hepática macrovesicular >30% oscila entre 73 y 82%<sup>233</sup>.

Coeficiente de atenuación hepático	≤48 UH
Ratio de atenuación hepática (H/B)	< 1
Diferencia de atenuación hepática (H-B)	< -2 UH

*Tabla 24: Valores de esteatosis hepática cuantificados mediante TC<sup>233,241,243</sup>.*

#### **1.4.4.1.3. Resonancia magnética**

A diferencia de la ecografía y la TC que evalúan la esteatosis con parámetros como la ecogenicidad y la atenuación, la RM y la espectroscopia por RM son técnicas más sensibles para la detección, caracterización y cuantificación de la grasa hepática. El fundamento técnico está relacionado con las diferentes frecuencias de resonancia que tienen los protones de hidrógeno (H+) existentes en el agua y la grasa<sup>172</sup>.

En la esteatosis hepática grave se observa una hiperintensidad del parénquima hepático, en las secuencias convencionales de RM potenciadas en T1<sup>233</sup>.

La determinación del grado de esteatosis hepática con RM es posible gracias al efecto del desplazamiento químico que utiliza la diferencia en las frecuencias de resonancia del agua y los lípidos para diferenciar los tejidos que sólo contienen agua de los que contienen agua y lípidos<sup>172</sup>.

Las secuencias de RM más utilizadas para valorar la esteatosis hepática son las secuencias potenciadas en T1 en fase y fuera de fase. En la esteatosis hepática, el hígado presenta una disminución de señal en fase opuesta o fuera de fase. En el hígado sano, no esteatósico, la señal de RM no muestra caída de señal en fase opuesta. Adicionalmente, con las secuencias T2 SPIR también puede detectarse la presencia de esteatosis<sup>175</sup>.

#### **1.4.4.1.3.1. Espectroscopia por RM**

Tal como se ha citado previamente, la espectroscopia<sup>175</sup> es una herramienta muy útil en el análisis cuantitativo de la composición química y estructural. Permite obtener información metabólica de diversos órganos mediante la detección y cuantificación de señales de resonancia de moléculas que presentan concentraciones mucho más bajas que el agua.

Permite separar el espectro de la curva de agua de la de los lípidos, por lo que puede detectar cantidades muy pequeñas de grasa. Las ventajas que ofrece la espectroscopia por RM en la cuantificación de la grasa son su capacidad para determinar la concentración absoluta de grasa hepática y su alta sensibilidad para detectar pequeñas cantidades de TG hepáticos, así como cambios sutiles en el contenido de TG hepáticos durante el tratamiento. También es útil para valorar la respuesta necroinflamatoria en la enfermedad hepática crónica<sup>233</sup>.

Es la técnica cuantitativa más exacta que existe en la actualidad para cuantificar la grasa. La espectroscopia es la técnica no invasiva de referencia para diagnosticar la esteatosis, sin embargo, es la más compleja, lenta y costosa, y, además, requiere un *software* especializado por lo que, de momento, se reserva para estudios académicos y de investigación<sup>172</sup>.

Una selección apropiada de la técnica de imagen es importante para una precisa detección y cuantificación de la esteatosis hepática.

La RM y la Espectroscopia por RM, no utilizan radiaciones ionizantes, poseen una alta sensibilidad y una gran precisión en la detección de pequeñas cantidades de grasa. Sin embargo, la potencial variabilidad de resultados debido a diferentes sistemas y equipos, distintos parámetros técnicos y métodos de análisis, así como su elevado coste y tiempo de exploración, junto con la falta de disponibilidad de un número suficiente de equipos para poder estudiar y realizar un control periódico de todos los pacientes con esta patología cada vez más prevalente en nuestro entorno, no permiten que la RM sea la técnica de elección para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con esteatosis hepática<sup>172,175,233</sup>.

#### **1.4.4.2. Técnicas de imagen para el diagnóstico del acúmulo de grasa intraabdominal (AGI)**

El tejido adiposo se distribuye en diferentes proporciones en el cuerpo humano. La grasa abdominal se dispone en dos compartimentos principales: subcutáneo e intraabdominal<sup>244</sup>.

Existen estudios epidemiológicos que demuestran que la distribución de la grasa corporal, especialmente la intraabdominal, representa el mayor factor de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y metabólicas, es independientemente de la cantidad total de grasa medida con el IMC<sup>245</sup>.

La obesidad central o abdominal es debida a un aumento de la grasa intraabdominal y forma parte del SM, que se define como el conjunto de factores de riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y metabólicas<sup>98</sup>.

La grasa intraabdominal o visceral y la grasa subcutánea presentan diferentes características metabólicas. La grasa intraabdominal es capaz de secretar múltiples sustancias que regulan el metabolismo, la inflamación y la inmunidad relacionadas con la patogenia de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y con el HGNA<sup>246</sup>.

Tomas y cols., en el año 2005, demostraron que existe una correlación significativa entre el grado de esteatosis hepática y el acúmulo de grasa, especialmente la intraabdominal. Sugirieron que el AGI es un factor importante en el desarrollo de esteatosis hepática, ya que la grasa intraabdominal, a diferencia de la subcutánea, presenta una elevada actividad lipolítica que provoca una liberación de ácidos grasos al torrente circulatorio que se acumulan en los hepatocitos<sup>247</sup>.

La grasa intraabdominal debido a su elevada actividad lipolítica favorece la liberación de ácidos grasos al torrente circulatorio que se acumulan en los hepatocitos provocando, además de esteatosis hepática, un stress oxidativo mitocondrial que provoca una RI hepática, la liberación de partículas de colesterol- VLDL, con el consecuente incremento del riesgo aterogénico, así como la alteración de las adipoquinas y la producción de citoquinas inflamatorias que favorecen la fibrogénesis<sup>232,246,248</sup>.

La obesidad central se asocia con mayor frecuencia a enfermedades cardiovasculares, alteraciones metabólicas y a una mayor predisposición a desarrollar algunos tipos de

neoplasias (mama, próstata, páncreas y colorrectal). Por estos motivos, es necesario encontrar métodos fiables para cuantificar la grasa corporal y, específicamente diferenciar la grasa intraabdominal de la grasa total. La mayoría de los métodos existentes miden de forma indirecta la grasa intraabdominal<sup>244</sup>.

La grasa intraabdominal puede cuantificarse de diferentes maneras: calculando el IMC, con medidas antropométricas y con exploraciones de imagen. El IMC no es útil ya que su elevación no necesariamente implica un aumento de la grasa intraabdominal. Las diferentes medidas antropométricas como la medición del perímetro de la muñeca y del contorno de la cintura, no son fidedignas. Únicamente las exploraciones de imagen permiten estudiar los dos compartimentos de la grasa, la subcutánea y la intraabdominal<sup>249</sup>.

#### **1.4.4.2.1. Ecografía**

La ecografía es una técnica rápida y fácilmente accesible y disponible en la práctica clínica diaria para el estudio de la grasa subcutánea e intraabdominal<sup>249</sup>.

Con la ecografía se puede calcular el índice de la grasa de la pared abdominal que corresponde a la *ratio* o cociente obtenido entre el grosor de la capa de la grasa preperitoneal medida desde la superficie anterior hepática hasta la línea alba y la grasa subcutánea del abdomen medida desde la superficie del transductor hasta la línea alba<sup>244</sup>. Suzuki y cols., demostraron una buena correlación de este índice con los resultados obtenidos con TC. Sugieren que este índice puede predecir el depósito de grasa intraabdominal y las alteraciones del metabolismo lipídico y de la glucosa<sup>250</sup>.

Sin embargo, estas mediciones presentan una baja reproducibilidad y precisión diagnóstica. La ecografía es una exploración operador dependiente y las mediciones obtenidas están directamente relacionadas con la experiencia y habilidades del explorador.

#### **1.4.4.2.2. Tomografía computarizada**

Actualmente, la TC y la RM son las pruebas de referencia para la valoración cuantitativa de la grasa intraabdominal<sup>244</sup>.

La TC es la técnica más usada por su fiabilidad y fácil accesibilidad, a pesar de utilizar radiaciones ionizantes<sup>249</sup>.

La TC presenta una excelente resolución del tejido adiposo con un rango de -250UH a -30UH, permite la correcta visualización de la grasa intraabdominal o visceral, de la grasa subcutánea, así como del parénquima hepático<sup>251</sup>.

La utilidad de la TC en la cuantificación de la grasa y su distribución intraabdominal y subcutánea ha sido ampliamente reportada desde los años 80<sup>252,253</sup>.

Actualmente, estas medidas son eficientemente cuantificadas gracias a unos *softwares* específicos que calculan de forma automática la grasa intraabdominal, subcutánea y la total<sup>251</sup>.

Los datos obtenidos pueden expresarse en valores de superficie (cm<sup>2</sup>) o de volumen (cm<sup>3</sup>). Se pueden obtener múltiples imágenes o bien una única imagen. Con múltiples imágenes existe una mejor correlación con la cantidad real de grasa, sin embargo, es preferible el uso de una única imagen con el fin de disminuir costes y radiación<sup>244</sup>.

Clásicamente, se utilizaba una sección axial a la altura del espacio intervertebral L4-L5. En algunos estudios posteriores pudo comprobarse que esta localización no era la más representativa para la evaluación de la grasa intraabdominal<sup>254</sup>.

Sottier y cols., demostraron que la altura del ombligo era la mejor localización para la segmentación de la grasa abdominal con una excelente reproducibilidad interobservador. Este punto es fácilmente identificable en la primera imagen obtenida en el estudio de TC, que se utiliza como localizador, que es reproducible y accesible, por lo que ahorra tiempo de exploración y de radiación<sup>251</sup>.

#### **1.4.4.2.3. Resonancia magnética**

La RM presenta la ventaja de no utilizar radiaciones ionizantes, sin embargo, presenta varias desventajas respecto a la TC: el coste, la accesibilidad y las obligaciones técnicas ya que son necesarias secuencias específicas para la cuantificación de la grasa<sup>244</sup>.

Estas limitaciones técnicas dificultan la valoración retrospectiva con otras exploraciones RM adquiridas con parámetros técnicos no específicos para la determinación de la grasa<sup>249</sup>.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

La RI es una alteración metabólica asociada a diversas entidades clínicas principalmente a la presencia de DM, SM y el HGNA. La RI, por sí misma, se considera un factor predictor de progresión de la fibrosis hepática y posterior evolución a hepatocarcinoma en los pacientes con infección crónica por el VHC. La gran mayoría de los estudios realizados hasta el momento utilizan el índice HOMA-IR como medida de la RI, un índice que se considera poco adecuado por carecer de ensayos estandarizados, para establecer esta asociación. Por otro lado, existen dudas de si la coexistencia de esteatosis hepática con la fibrosis y la actividad necroinflamatoria asociada a la infección crónica por el VHC tiene un papel deletéreo en la evolución de las manifestaciones hepáticas secundarias a esta infección. En este sentido, la ausencia de técnicas no invasivas basadas en la imagen con suficiente precisión diagnóstica que puedan sustituir a la biopsia hepática en estudios longitudinales dificulta también establecer esta asociación en este contexto.

La TC de baja radiación es una técnica sencilla y rápida con una mínima morbilidad que permite la valoración de dos manifestaciones o marcadores indirectos de la RI: la esteatosis hepática y el acúmulo de grasa intrabdominal. No existen datos sobre su asociación con la gravedad de la fibrosis hepática en los pacientes con infección crónica por el VHC, ni tampoco se conoce su precisión diagnóstica.

Los pacientes con coinfección por el VIH y el VHC, son una población donde la presencia de RI es multifactorial. En la etiología de la RI, en esta población, interviene la actividad inflamatoria secundaria a la infección por ambos virus, así como el tratamiento antirretroviral, entre otros. Por otro lado, el aumento de la supervivencia de estos pacientes gracias a la gran eficacia de los agentes antirretrovirales se añade como factor etiológico de la RI incrementando también la probabilidad de que éstos sufran más eventos cardiovasculares que aumenten su morbimortalidad. Así pues, cualquier investigación destinada al despistaje de la RI en esta población, ya sea por su asociación con la gravedad de la fibrosis hepática como por su asociación con las manifestaciones cardiovasculares asociadas al VIH o VHC, es considerado altamente justificado.



*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

El coeficiente de atenuación por TC del parénquima hepático presenta limitaciones en la evaluación de la gravedad de la fibrosis hepática, en pacientes con coinfección por VIH y VHC, debido a la coexistencia de esteatosis y fibrosis en el mismo tejido.

Existe una evidencia clínica creciente de que la RI es un mecanismo patológico asociado al desarrollo de fibrosis hepática<sup>232</sup>.

El predictor radiológico ideal de fibrosis hepática sería aquél relacionado con la RI y que no tuviera las limitaciones del parénquima hepático.

Se ha descrito la asociación entre el AGI y la esteatosis hepática, su influencia en el desarrollo de la RI y posterior evolución a fibrosis hepática<sup>246</sup>.

#### **3.1. HIPÓTESIS**

La cuantificación del AGI mediante TC abdominal es un marcador radiológico de la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes con coinfección por VIH/VHC.

Con la finalidad de poder confirmar esta hipótesis se ha elaborado esta tesis doctoral planteando los siguientes objetivos:

#### **3.2. OBJETIVOS**

##### **3.2.1. Objetivo primario:**

Demostrar una asociación independiente entre AGI medido por TC a baja dosis y la gravedad de la fibrosis hepática cuantificada mediante elastografía transitoria en los pacientes con coinfección por VIH y VHC.

##### **3.2.2. Objetivos secundarios:**

1. Determinar la precisión diagnóstica de las variables radiológicas estudiadas mediante TC: AGI y cuantificación de la esteatosis hepática en los segmentos III y VI, para la predicción de la gravedad de la fibrosis hepática.
2. Obtener el punto de corte óptimo del valor del AGI en la detección de la gravedad de la fibrosis hepática.
3. Demostrar la concordancia/reproducibilidad de la medición del AGI por TC.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio transversal para evaluar la asociación entre el AGI y la esteatosis hepática medidos por TC y la estadificación de fibrosis hepática valorada por ET en pacientes infectados por el VIH y coinfectados por el VHC con replicación viral activa.

### **4.2. PACIENTES**

#### **4.2.1. Población del estudio**

Se seleccionaron 120 pacientes consecutivos con infección por el VIH y coinfectados por el VHC con replicación viral activa que acudieron a la Unidad Clínica de VIH del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGTiP) de Badalona durante el periodo comprendido entre el 01 de junio del 2014 y el 01 de septiembre del 2015.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético hospitalario (código del estudio CEIC: PI-14-054). A cada uno de los pacientes seleccionados se les entregó una hoja informativa del procedimiento y un consentimiento informado (Anexo). Todos los pacientes dieron su aprobación para participar en el estudio.

Los pacientes seleccionados para ser incluidos en el estudio se visitaron en la Unidad de VIH del HUGTiP. En esta visita se recogieron las variables antropométricas, se practicó una analítica, se realizó la determinación del estadio de fibrosis hepática mediante la elastografía transitoria (ET) y se remitió a los pacientes al Servicio de Radiodiagnóstico donde se practicó el mismo día (o en un plazo inferior a los 3 meses desde la visita médica) una TC abdominal de baja dosis para la determinación del acúmulo de grasa abdominal y de la esteatosis hepática.

#### **4.2.2. Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes coinfectados por el VIH y por el VHC controlados clínicamente en la Unidad de VIH del HUGTiP.
- Replicación activa del VHC, *naive* para el tratamiento del VHC o con fracaso a esquemas terapéuticos previos.
- Carga viral del VIH < 1000 copias/ml.
- CD4 > 100 células/mm<sup>3</sup>.

#### **4.2.3. Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Pacientes coinfectados por el VIH y por el VHC con RNA del VHC indetectable.
- Proceso agudo (neoplasia o infección) en el momento de la evaluación o en los 30 días previos.
- Fracaso virológico al tratamiento antirretroviral que estaban recibiendo, definido por una determinación de RNA del VIH > 1000 copias/ml y recuento de CD4 <100 células/mm<sup>3</sup>.
- Hábito enólico > 30 gr/día.
- Consumo activo de drogas de abuso durante el periodo del estudio.
- Diagnóstico de DM definido por una glicemia en ayunas superior a 126 mg/dl o 6,9 mmol/l o en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina<sup>255</sup>.

#### **4.2.4. Tamaño muestral**

No se realizó una predeterminación del tamaño de la muestra debido a que el número de pacientes a incluir se consideró en función de la distribución de los valores de la ET obtenidos en la Unidad Clínica de VIH de nuestro centro.

### **4.3. MÉTODOS**

#### **4.3.1. Variables demográficas y factores clásicos de riesgo cardiovascular**

Las variables demográficas fueron extraídas de la base de datos clínica de la *Fundació de la LLuita contra la SIDA*. Se recogieron también datos sobre la presencia de hipertensión arterial y la presencia de medicación concomitante, concretamente de fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes o antidiabéticos orales, que fueron confirmados durante la entrevista médica en la Unidad de VIH del HUGTiP.

Se definió como paciente hipertenso, aquél que estaba recibiendo fármacos antihipertensivos y/o en su historia clínica hospitalaria o de la Atención Primaria constaba el diagnóstico de hipertensión arterial; como paciente con hipertrigliceridemia, aquél con niveles elevados de triglicéridos superior a 150 mg/dl o 1,7 mmol/l en tratamiento con fibratos; como paciente con hipercolesterolemia, aquél con colesterol total superior a 200 mg/dl o 5,7 mmol/L y/o colesterol LDL superior a 130 mg/dl y/o colesterol HDL inferior a 40 mg/dl. También se definió como paciente con hipercolesterolemia aquél en tratamiento con fármacos inhibidores de la HMG-CoA (hidroximetilglutaril-coenzima A) u otros fármacos con actividad sobre el metabolismo del colesterol<sup>256</sup>.

#### **4.3.2. Variables antropométricas**

Las variables antropométricas fueron valoradas en el momento de la visita médica. Concretamente se recogieron el peso, altura y el contorno de cintura.

Se calculó el IMC según la fórmula: peso (kg) / altura (m<sup>2</sup>).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud<sup>257,258</sup> (Tabla 25) se definieron los siguientes grupos en función del IMC:

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

IMC	Clasificación
≤18,5	Bajo peso
18,6-24,9	Peso normal
25-29,9	Sobrepeso
≥30	Obesidad

*Tabla 25. Clasificación de los pacientes en función del IMC<sup>257</sup>*

Para la clasificación del contorno de cintura se utilizaron los cortes definidos para la población europea y que se utilizan para la definición de SM (88 cm. en mujeres y 102 cm. en hombres)<sup>98</sup> (Tabla 17).

#### **4.3.3. Consumo de tóxicos**

El consumo de tóxicos, concretamente de alcohol, cannabis y tabaco fue auto-reportado por el paciente.

El consumo diario de alcohol fue calculado en función de los ml de bebida diarios y los grados de la bebida alcohólica:

$$\text{Consumo diario alcohol} = \frac{\text{ml de bebida alcohólica} \times \text{º de alcohol de la bebida} \times 0,8 \text{ g/ml}}{100}$$

El consumo de más de 20 g/día en mujeres y 30 g/día en hombres fue clasificado como consumo de alcohol de riesgo<sup>259</sup>.

El consumo de cannabis fue clasificado como diario, esporádico o no consumo.

#### **4.3.4. Variables analíticas**

##### **4.3.4.1. Variables bioquímicas**

Las variables bioquímicas que se determinaron en la analítica practicada en la primera visita médica, fueron realizadas por el laboratorio de referencia del HUGTiP y consistieron en aquellas relacionadas con el perfil hepático: Aspartato

## *Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

aminotransferasa, Alanino amino transferasa, fosfatasa alcalina , gammaglutamil transferasa y bilirrubina total, así como albúmina, perfil renal (creatinina, filtrado glomerular estimado) y perfil lipídico (triglicéridos totales, colesterol total, colesterol de alta densidad (HDL-Colesterol), colesterol de baja densidad (LDL-colesterol).

Todas estas determinaciones, excepto el colesterol LDL, fueron cuantificadas mediante espectrofotometría (*AU5800, Beckman Coulter*). La cuantificación de LDL-colesterol se calculó mediante la fórmula de Friedewald.

Se realizó también la determinación de la concentración de insulina por inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (*Architect i2000, Abbott*) y se calculó el índice HOMA-IR de acuerdo a la fórmula siguiente:

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{\text{glucosa en ayunas (mml/l)} \times \text{insulina en ayunas (\mu\text{mol/ml})}}{22,5}$$

Para la definición de RI se utilizaron dos puntos de corte: HOMA-IR >2 y HOMA-IR >4.

### **4.3.4.2. Variables hematológicas**

Las variables hematológicas que se determinaron en la primera visita del paciente fueron: la concentración de hemoglobina, el recuento de plaquetas, leucocitos y fórmula leucocitaria.

### **4.3.4.3. Variables relacionadas con el VIH**

En la analítica practicada en el momento de la inclusión del paciente en el estudio se determinaron: la carga viral del VIH (*Abbott RealTime HIV-1, UI/ml y log<sub>10</sub>*) y el recuento del número absoluto y porcentaje de CD4+ (citometría de flujo).

El tratamiento antirretroviral que estaba recibiendo el paciente en el momento de la entrevista médica también fue recogido en la base de datos del estudio.

### **4.3.4.4. Variables relacionadas con el VHC**

Las variables relacionadas con la infección crónica por el VHC fueron recogidas de la base de datos de la Unidad de VIH del HUGTiP. Concretamente, la carga viral del VHC más cercana al momento de la inclusión en el estudio (*Abbott RealTime HCVUI/ml y log<sub>10</sub>*), genotipo del VHC (*Abbott RealTime HCV Genotype II*) e historia de



tratamiento previo de la infección por el VHC (fecha de inicio y fecha de fin del tratamiento).

#### **4.3.5. Síndrome Metabólico**

Se definió el SM de acuerdo al último consenso de la Asociación Americana de Cardiología del año 2005<sup>98</sup>. En la Tabla 17 se especifican los 5 criterios diagnósticos. Para considerarse SM se deben cumplir 3 de los 5 criterios.

Tal como se ha comentado en los apartados 1.4.2 y 4.3.2, en relación al contorno de cintura, se consideraron las medidas de la población europea que se encuentran en el documento de consenso (88 cm. en mujeres y 102 cm. en hombres).

#### **4.3.6. Fibrosis hepática**

El estadio de fibrosis hepática se estableció por la ET mediante el Fibroscan ® (Echosens, Paris, Francia) en la Unidad Clínica VIH con el paciente en ayunas.

La valoración del grado de fibrosis hepática por este método fue realizada por un médico de la Unidad Clínica de VIH con más de 2000 determinaciones.

Se consideró como valor de elasticidad hepática la mediana de 10 determinaciones medida en kPa. Se consideraron como válidos aquellos valores con un índice de éxito superior al 60% (dato que señala el *software* del dispositivo)<sup>162</sup> (Figura 19).

De acuerdo con las instrucciones del fabricante<sup>260</sup>, el paciente, en ayunas, se colocó en una camilla en decúbito supino, con el brazo derecho en máxima abducción y se situó la sonda sobre la silueta hepática en el espacio intercostal sobre la línea medio axilar derecha y perpendicular al plano de la piel.

Para la clasificación de los valores de la ET en los distintos estadios de fibrosis<sup>162</sup> (Tabla 26), se consideraron los puntos de corte que se especifican en la Figura 20.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

<b>Estadio de fibrosis hepática</b>	<b>Punto de corte</b>
F0-F1	<7,2 kPa
F2	7,2 -9,4 Kpa
F3	9,5-12,5
F4 (cirrosis)	≥12,6

*Tabla 26. Puntos de corte utilizados para el diagnóstico del estadio de fibrosis hepática<sup>162</sup>*

En los pacientes con coinfección por VIH/VHC, algunos autores han propuesto un punto de corte  $\geq 14,5$  kPa, para el estadio de cirrosis hepática o F4<sup>261</sup>.

#### **4.3.7. Variables radiológicas**

##### **Generalidades**

Tal como se ha citado previamente en el apartado 4.2.1, el mismo día de la visita y de la realización de la ET, a los 120 pacientes se les practicó una TC, en el Servicio de Radiodiagnóstico del HUGTiP de Badalona, con el equipo de TCMD *General Electric Healthcare, LightSpeed VCT* de 64 filas de detectores Figura 28.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*



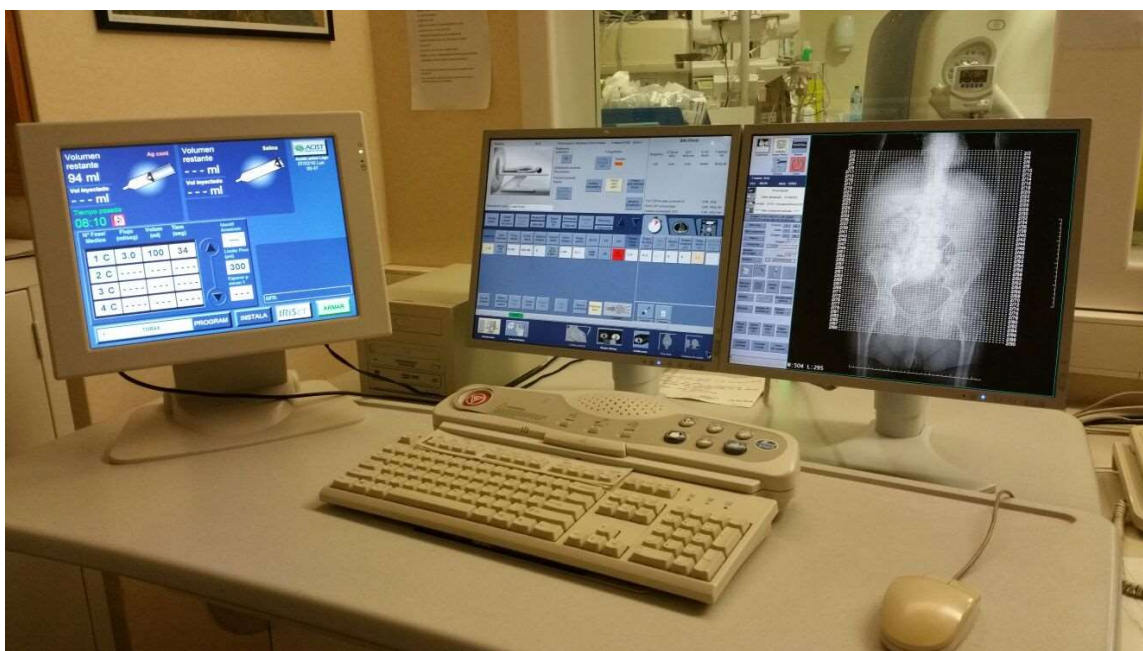
*Figura 28. Equipo de TCMD General Electric Healthcare, LightSpeed VCT de 64 filas de detectores. Paciente en decúbito supino*

### **Protocolo técnico**

El estudio TC se obtuvo con el equipo de TCMD GE *LightSpeed VCT 64* (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Es un equipo multicanal de 64 coronas de altas prestaciones tecnológicas, con una consola del operador GOC5 donde se realizó el preprocesado y procesado de las imágenes. El sistema ofrece una excelente calidad de imagen en estudios de alta resolución, una amplia cobertura anatómica y reduce el tiempo de exploración, así como la dosis de radiación.

La cobertura anatómica de adquisición de las imágenes TC fue realizada desde cúpulas diafragmáticas hasta sínfisis púbica mediante técnica de baja dosis (colimación de 1,25 mm, 120 kVp y 50-100 mAs), con el paciente en decúbito supino sin la administración de contraste oral ni endovenoso (Figura 29).

## *Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*



*Figura 29. Planificación del estudio en la consola del operador sobre la imagen de referencia obtenida*

Todas las exploraciones de los pacientes estudiados fueron archivadas en el *Picture Archiving and Communications System (PACS)* que es el sistema de almacenaje de imágenes de nuestro centro, así como de la Gerencia Territorial Metropolitana Nord.

Las series reconstruidas con intervalos de 0,625 mm y grosor de 0,625 mm se utilizaron para el posprocesado de las imágenes.

Para ello se utilizó un programa específico de posprocesado de imágenes cedido por la empresa Philips: *Fat Assesment Tool, Extended Brilliance Workspace (EBW)* versión de *software 4.5, Philips Healthcare*.

Las series reconstruidas fueron utilizadas para la cuantificación de la grasa intraabdominal y subcutánea, así como para la medición de los coeficientes de atenuación en UH del hígado y bazo para la determinación de la esteatosis.

### **4.3.7.1. Determinación de la grasa abdominal**

La cuantificación de la grasa intraabdominal y subcutánea, el porcentaje de la grasa intraabdominal respecto a la subcutánea y la suma de ambas mediciones se llevó a cabo con la ayuda de un programa específico de posprocesado de imágenes cedido por la empresa Philips: *Fat Assesment Tool, Extended Brilliance Workspace (EBW)*

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

versión de software 4.5, Philips Healthcare, a partir de una imagen de TC obtenida a la altura del ombligo (Figura 30).

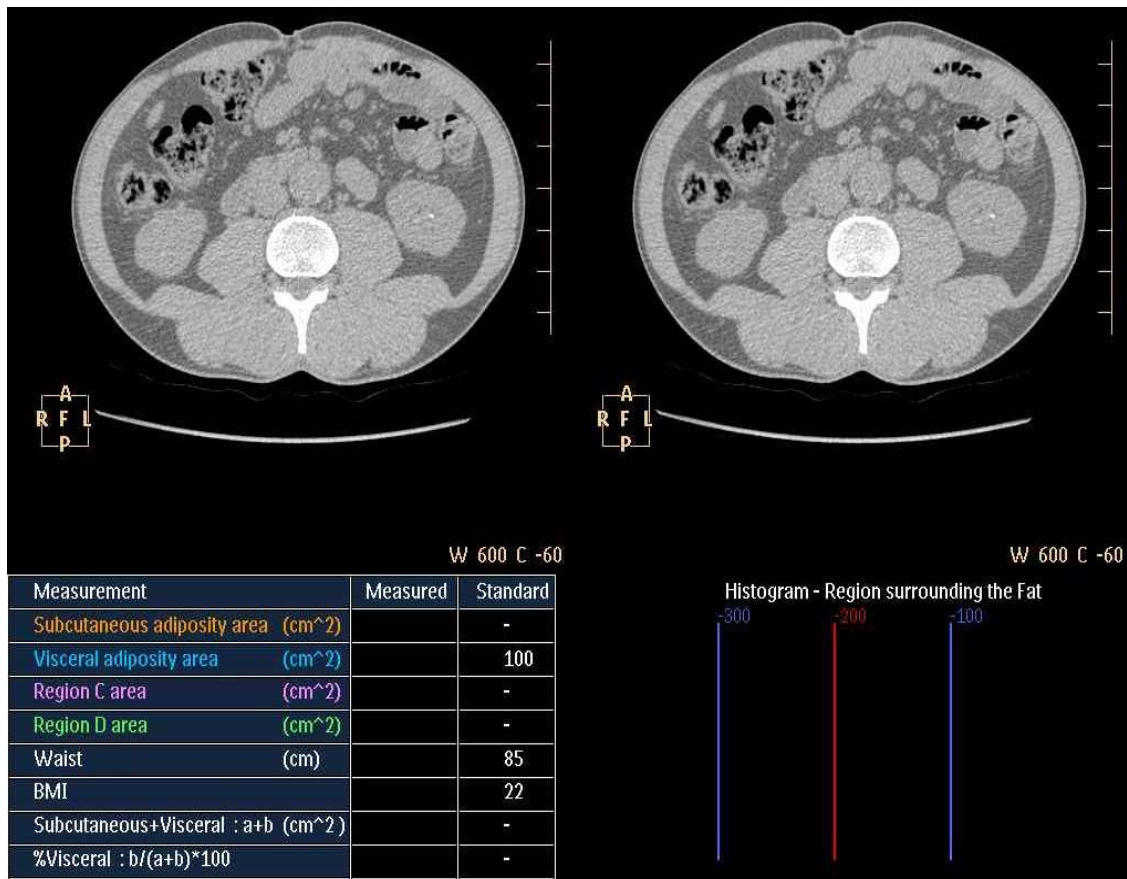
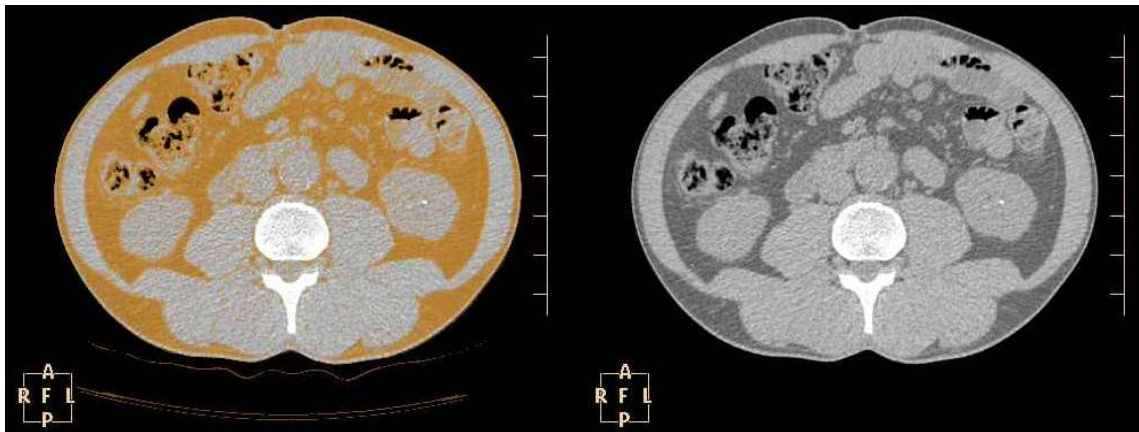


Figura 30. Sección axial obtenida a la altura del ombligo

El programa específico de evaluación de la grasa: *Fat Assesment Tool*, detecta toda la grasa, tanto la intraabdominal como la subcutánea (Figura 31, color amarillo).

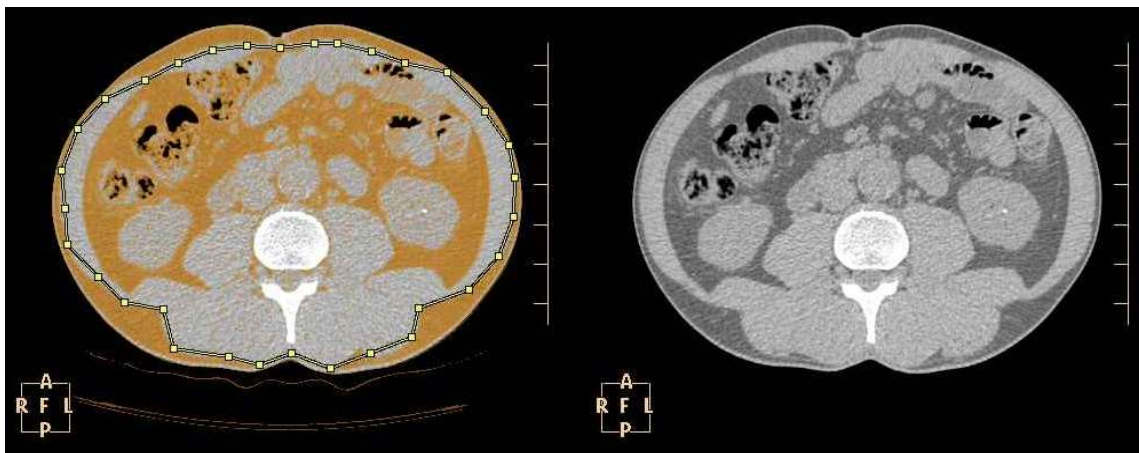
La grasa subcutánea es superficial a la musculatura de la pared abdominal. La grasa visceral o intraabdominal incluye la grasa mesentérica, subperitoneal y retroperitoneal.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*



*Figura 31. Detección automática de la grasa abdominal (en color amarillo)*

Mediante una línea de puntos, el programa propone automáticamente los límites de la grasa intraabdominal y subcutánea. Estos límites pueden ser modificados manualmente para incluir o excluir las áreas no deseadas (Figura 32).



*Figura 32. Línea de puntos que delimita la musculatura abdominal y separa la grasa subcutánea de la grasa intraabdominal*

Al aceptar los límites presentados se lleva a cabo una segmentación automática de ambos tipos de grasa, visualizando la grasa intraabdominal en color azul y en amarillo la grasa subcutánea (Figura 33).

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

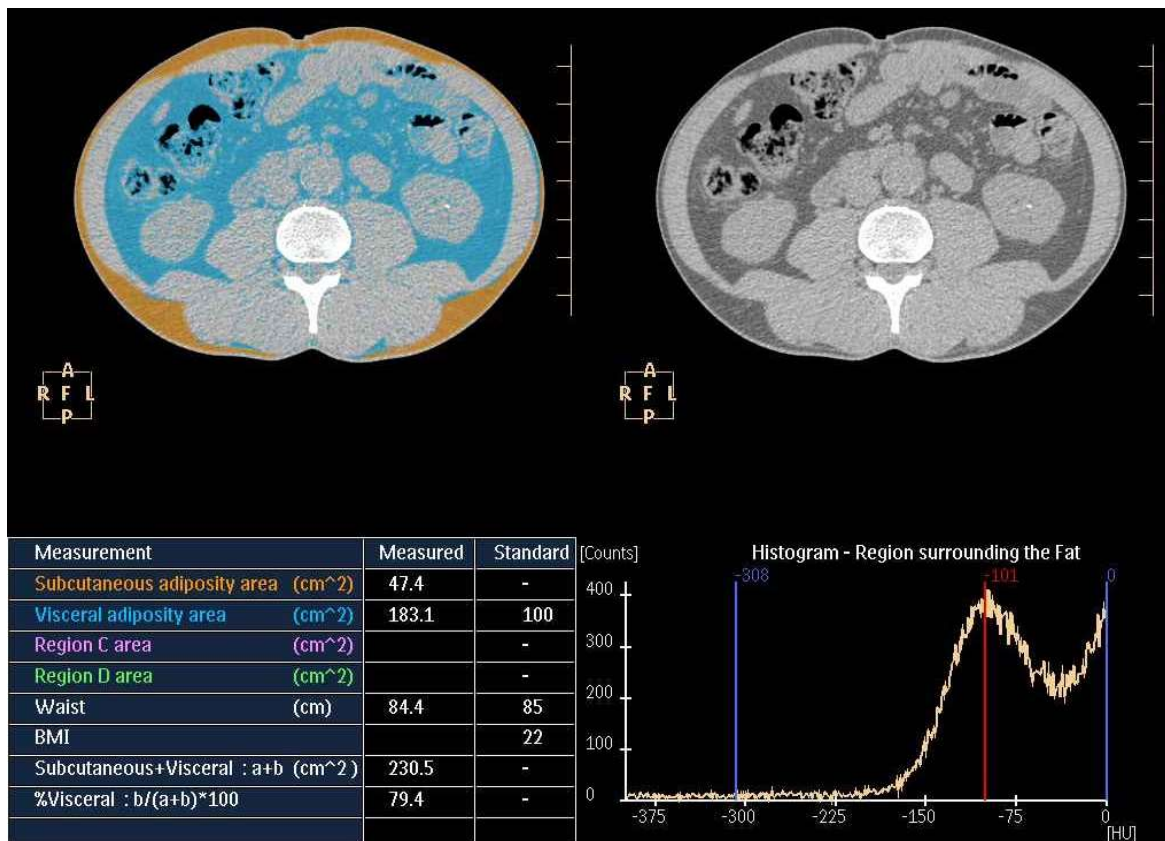


Figura 33. Segmentación automática de la grasa: intraabdominal (en azul) y subcutánea (en amarillo)

Asimismo, el programa cuantifica en cm<sup>2</sup> la superficie de la grasa subcutánea, la intraabdominal y la total, así como el porcentaje de grasa intraabdominal o visceral respecto a la grasa total.

Tal como puede observarse en la Figura 33, el porcentaje de grasa intraabdominal se obtiene de la relación de la superficie de grasa intraabdominal (b) respecto a la superficie de grasa total (a+b):

$$\% \text{ de grasa intraabdominal} = \frac{\text{cm}^2 \text{ de grasa intraabdominal} \times 100}{\text{cm}^2 \text{ de grasa total (subcutánea + intraabdominal)}}$$

Si se introducen manualmente el peso y la altura del paciente, también se puede calcular automáticamente el contorno de cintura (*waist*) y el IMC (*BMI*) (Figura 33 y Figura 34).

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Measurement	Measured	Standard
Subcutaneous adiposity area (cm <sup>2</sup> )	47.4	-
Visceral adiposity area (cm <sup>2</sup> )	183.1	100
Region C area (cm <sup>2</sup> )		-
Region D area (cm <sup>2</sup> )		-
Waist (cm)	84.4	85
BMI		22
Subcutaneous+Visceral : a+b (cm <sup>2</sup> )	230.5	-
%Visceral : b/(a+b)*100	79.4	-

*Figura 34. Cálculo automático de la superficie de grasa subcutánea (a), intraabdominal (b), total y porcentaje de grasa intraabdominal respecto a la total, así como del contorno de cintura y el IMC*

En la Tabla 27 se expresan las definiciones de las variables radiológicas de la superficie de la grasa abdominal.

Variable radiológica (cm <sup>2</sup> )	Definición radiológica
<b>Acúmulo de Grasa Intraabdominal (AGI)</b>	Grasa situada en profundidad a la musculatura (grasa mesentérica, subperitoneal y retroperitoneal)
<b>Grasa subcutánea (GSC)</b>	Grasa superficial a la musculatura de la pared abdominal
<b>Superficie Total de Grasa (STG)</b>	Acúmulo de grasa intraabdominal + grasa subcutánea
<b>Porcentaje de Grasa Intraabdominal (%AGI)</b>	Grasa intraabdominal/Grasa total x 100

*Tabla 27. Definiciones de las variables radiológicas*

*AGI: superficie de grasa intraabdominal. GSC: superficie de grasa subcutánea. STG: superficie total de grasa. %AGI: porcentaje de grasa intraabdominal respecto a la grasa total*

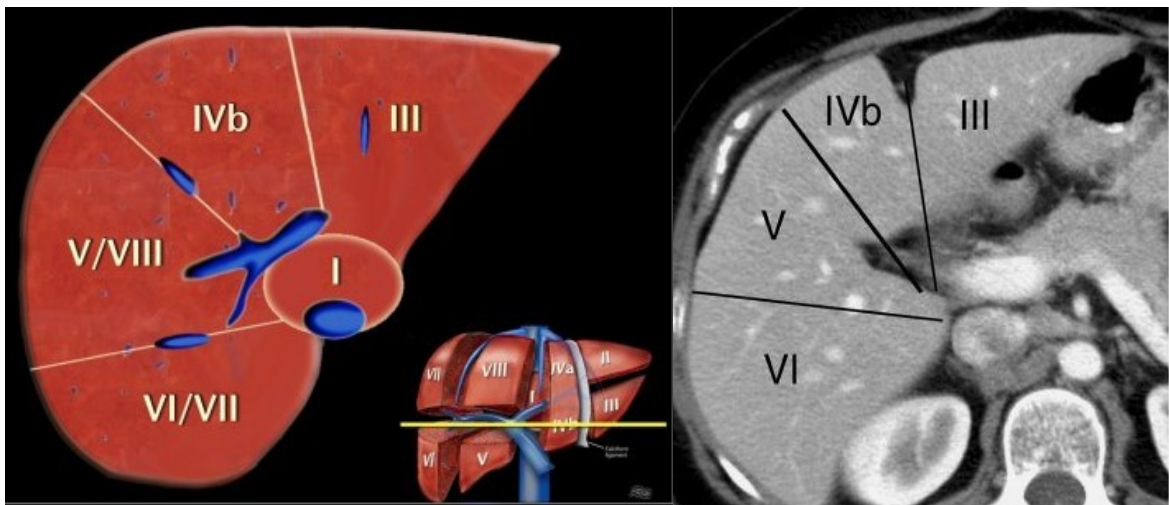
#### 4.3.7.2. Esteatosis hepática

La esteatosis hepática fue valorada por TC mediante la obtención del coeficiente de atenuación medido en UH del hígado y bazo.

La medición mediante TC de la esteatosis hepática se basó en la cuantificación de los valores de atenuación de los segmentos III y VI hepáticos<sup>262</sup> (Figura 35).



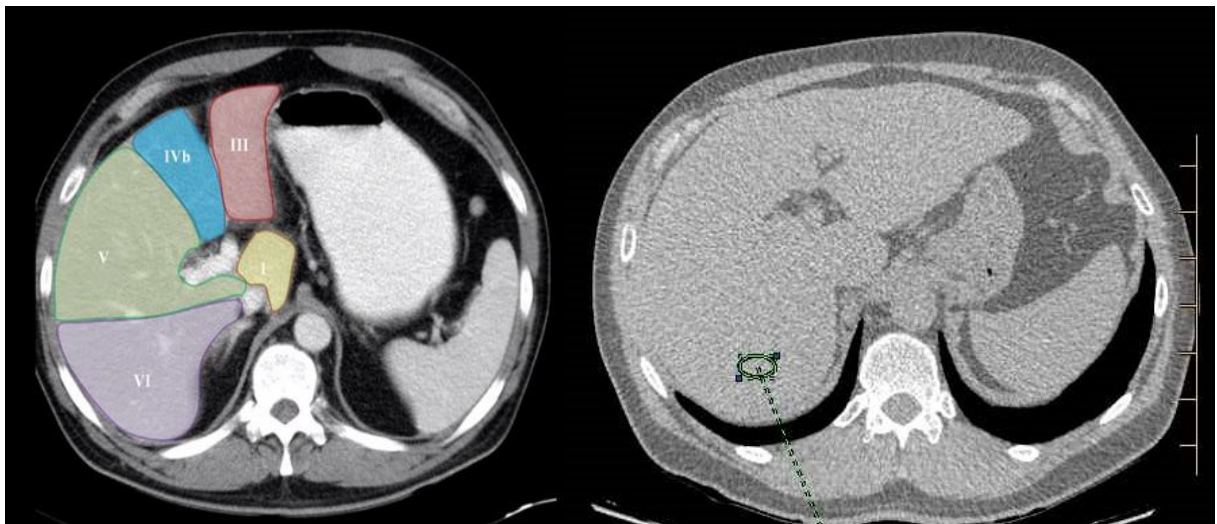
*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*



*Figura 35. Esquema de los segmentos hepáticos<sup>262</sup>*

Asimismo, se determinó el coeficiente de atenuación del bazo para poder compararlo con los valores obtenidos en los segmentos hepáticos descritos<sup>234</sup>.

Para la medición de los coeficientes de atenuación de los segmentos hepáticos III y VI, así como del bazo, se seleccionó una sección tomográfica a la altura de la confluencia de la vena porta principal con la vena porta derecha (Figura 36).



*Figura 36. Sección tomográfica donde se visualizan los segmentos III y VI hepáticos y el bazo*

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Los valores de atenuación del hígado y del bazo se midieron usando un cursor elíptico o circular colocado sobre la zona a estudiar en los segmentos VI y III hepáticos y en el bazo, con un área aproximada de 200 mm<sup>2</sup>, evitando vasos y posibles artefactos (Figura 37).



*Figura 37. Medición del coeficiente de atenuación en los segmentos VI y III hepáticos y en el bazo con un cursor de un área aproximada de 200 mm<sup>2</sup>*

Tal como se ha expuesto previamente, los métodos para cuantificar la grasa hepática mediante TC incluyen: la medición del coeficiente de atenuación del parénquima hepático y el cálculo de los índices de atenuación del hígado respecto al bazo: 1) la ratio o cociente de atenuación y 2) la diferencia de atenuación<sup>233,239</sup>.

Los valores que se sugieren para esteatosis hepática, se exponen en la Tabla 28, son los siguientes:

Coeficiente de atenuación hepático	≤48 UH
Ratio de atenuación hepática (H/B)	< 1
Diferencia de atenuación hepática (H-B)	< -2 UH

*Tabla 28. Valores de esteatosis hepática cuantificados mediante TC<sup>233,241,243</sup>*

#### **4.3.8. Análisis estadístico**

El tratamiento estadístico de los datos obtenidos ha sido elaborado por profesionales de estadística de la *Lluita contra la SIDA* en colaboración con la Universidad Politécnica de Barcelona. Se ha realizado una primera fase de lectura y validación de la base de datos y posteriormente se ha procedido al análisis estadístico.

##### **4.3.8.1. Análisis descriptivo de las variables del estudio**

Las variables cuantitativas del estudio han sido descritas usando la media y la desviación típica o la mediana y el rango intercuartil, según corresponda a la distribución de las variables. Las variables categóricas se han expresado mediante frecuencias o porcentajes.

##### **4.3.8.2. Correlaciones bivariadas de las variables cuantitativas y análisis univariante**

Las comparaciones bivariadas se realizaron mediante los test de Chi-Cuadrado ( $\chi^2$ ) en el caso de las variables categóricas, y mediante el test de *T-Student* o *Mann-Whitney* en las variables continuas, en función de su distribución paramétrica o no paramétrica respectivamente. En el caso de la correlación bivariada entre variables continuas se ha utilizado el coeficiente de correlación lineal de *Pearson*.

##### **4.3.8.3. Análisis multivariante y modelos multinomiales**

La variable respuesta o variable dependiente es la fibrosis hepática determinada por ET. Las covariables son las variables antropométricas, de consumo de tóxicos y radiológicas (AGI y esteatosis hepática).

Se valoró la asociación de las covariables con la presencia de cirrosis (F4) definida por un punto de corte de 12,6 kPa<sup>162,261</sup>, mediante modelos de regresión logística multivariante.

Asimismo, se construyeron modelos de regresión logística multinomial considerando la fibrosis hepática en cuatro categorías siendo la categoría de referencia el estadio de fibrosis F0-F1.

Los puntos de corte de la ET para la definición de los distintos estadios de fibrosis utilizados en los modelos multinomiales son los que se especifican en la Tabla 29.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Estadio de fibrosis hepática	Punto de corte
F0-F1	<7,2 kPa
F2	7,2 -9,4 kPa
F3	9,5-12,5 kPa
F4 (cirrosis)	≥12,6 kPa

Tabla 29. Puntos de corte utilizados para el diagnóstico del estadio de fibrosis hepática<sup>162</sup>

Los modelos se ajustaron por sexo y únicamente fueron incluidas aquellas variables con un nivel de significación estadística  $p < 0,1$ . Los resultados se han expresado en *odds ratio* (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se escogieron aquellos modelos de regresión logística multivariante y multinomiales que tenían un mejor AIC (*Akaike information criterion*), para optimizar la calidad del modelo estadístico.

Las variables altamente correlacionadas no fueron incluidas a la vez en los modelos de regresión múltiple o multinomiales para evitar la multicolinealidad.

#### 4.3.8.4. Valor de las variables radiológicas para la predicción de la fibrosis hepática.

Para determinar la precisión de las variables radiológicas medidas por TC para el diagnóstico del estadio de fibrosis se construyeron curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

Concretamente, se utilizaron dos curvas ROC para determinar la precisión diagnóstica de las variables radiológicas en el diagnóstico de fibrosis hepática avanzada (F3-F4: punto de corte de elasticidad hepática  $\geq 9,5$  kPa) y de cirrosis (F4: punto de corte de elasticidad hepática  $\geq 12,6$  kPa).

De las curvas ROC se escogió el punto de corte con una sensibilidad superior al 70%, con la mayor especificidad.

Se calculó la exactitud diagnóstica de los puntos de corte escogidos mediante la fórmula<sup>263</sup>:

$$\text{Exactitud diagnóstica} = \frac{\text{verdaderos positivos} + \text{verdaderos negativos}}{\text{Totalidad de la muestra}}$$

El análisis estadístico se ha realizado utilizando el programa SPSS versión 15.0. En este estudio se ha considerado como significación estadística un valor de  $p \leq 0,05$ .

#### **4.3.8.5. Reproducibilidad. Variabilidad intra e interobservador**

La reproducibilidad de la técnica en la determinación de la grasa intraabdominal, así como en la medición de la esteatosis hepática se valoró mediante el cálculo de la variabilidad intra e interobservador mediante modelos lineales mixtos.

La variabilidad interobservador se valoró mediante la realización de una doble lectura, por parte de dos observadores experimentados, de los parámetros TC relacionados con la superficie de grasa intraabdominal y subcutánea, así como de los coeficientes de atenuación en los segmentos III y VI hepáticos y en el bazo, sin conocer la filiación o los datos clínicos de los pacientes ni los datos obtenidos por el otro lector.

La variabilidad intraobservador se valoró mediante una segunda lectura de los mismos parámetros analizados previamente por el propio observador sin conocer los datos clínicos de los pacientes ni los datos obtenidos en la lectura previa.

Ambos observadores realizaron la interpretación y análisis densitométrico de la grasa intraabdominal y la esteatosis hepática en la misma estación de trabajo clínico, con el mismo *software* de aplicaciones clínicas y con idénticos parámetros de medición.

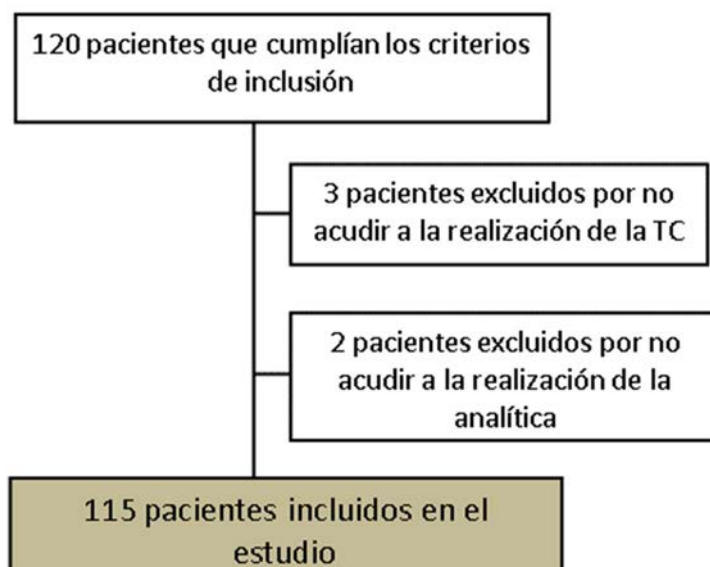
En la confección de los modelos se tuvo en consideración la agrupación natural de los datos, no se incluyó ningún efecto fijo y en los efectos aleatorios se describieron los niveles del proceso de la medida. La estimación del parámetro de la varianza de los efectos aleatorios es la varianza intergrupo (entre-clúster). La varianza de los residuos es la que se denomina intra (dentro de los) clústeres. La suma de todas ellas es la varianza total de cada una de las variables radiológicas evaluadas. El porcentaje de la varianza entre las observaciones dentro de un mismo clúster o grupo se calcula multiplicando por 100 la ratio entre la variabilidad entre clústeres y la varianza total.

Los p-valores y los intervalos de confianza descritos se han calculado con un nivel de confianza del 95%. Los análisis estadísticos se han realizado usando SPSS versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y el paquete R 3.1.0 (<https://cran.r-project.org/>).

## 5. RESULTADOS

### 5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

De los 120 pacientes inicialmente seleccionados para entrar en el estudio, finalmente se incluyeron 115 (Figura 38).



*Figura 38. Pacientes inicialmente seleccionados y los motivos por los que finalmente no fueron incluidos en la población del estudio*

#### 5.1.1. Características demográficas, antropométricas y consumo de tóxicos

La mayoría de los pacientes eran hombres con una media de edad de 50 años (rango intercuartil: 47-54). Más de la mitad de los mismos tenían un IMC normal según criterios de la OMS<sup>257,258</sup> (Tabla 25), mientras que únicamente el 12% fueron considerados de bajo peso y sólo el 5% como obesos. En relación al contorno de cintura, una cuarta parte de los pacientes presentaba un contorno de cintura superior o igual al contorno de cintura de la población europea, incluido como criterio diagnóstico de SM según el último consenso: superior o igual a 88 cm en mujeres y superior o igual a 102 cm en hombres<sup>98</sup> (Tabla 17).

En relación al consumo de tóxicos, menos del 10% de los pacientes referían consumo de más de 20 gr (mujeres) o 30 gr (hombres) de alcohol al día, pero casi el 30% de los pacientes refirió consumo diario de cannabis (Tabla 30).

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

<b>Características basales de la población a estudio</b>	<b>Total (N=115)</b>
Sexo, varones, N (%)	84 (73)
Edad (años), mediana (RIC)	50 (47-54)
Peso (kg), mediana (RIC)	65,5 (58-78)
Altura (m), mediana (RIC)	1,7 (1,6-1,8)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), mediana (RIC)	22,6 (20,5-25,3)
Bajo peso (IMC: 0-18,9), N (%)	14 (12)
Peso normal (IMC: 19-24,9), N (%)	68 (60)
Sobrepeso (IMC: 25-29,9), N (%)	26 (23)
Obesidad (IMC: >30), N (%)	6 (5)
Contorno de cintura cm, mediana (RIC)	91 (82,9-97,5)
Consumo de alcohol: más de 20 g /día en mujeres y más de 30 g/día en hombres, N (%)	9 (8)
Consumo diario de cannabis, N (%)	31 (27)

*Tabla 30. Características demográficas, antropométricas y consumo de tóxicos de la población incluida en el estudio*

*RIC: rango intercuartil; cm: centímetros; g: gramos*

### **5.1.2. Glicemia, perfil lipídico, índice de HOMA-IR y síndrome metabólico**

La glicemia basal en ayunas estaba por encima del límite alto de la normalidad en el 18% de los pacientes sin llegar a la concentración de glucosa utilizada para la definición de DM, mientras que el 30% presentaban hipertrigliceridemia (>1,7mmol/l). Aproximadamente una cuarta parte (23%) presentaba una concentración de LDL superior o igual a 3,4 mmol/l y el 24% una concentración de HDL inferior o igual a 1,03 y 1,23 mmol/l en hombres y mujeres, respectivamente.

El 17% de los pacientes eran hipertensos. Reunían 3 o más criterios de SM<sup>98</sup> el 23% de los pacientes. La mediana del índice HOMA-IR fue de 2,9 (1,8-4,5), mientras que el 71 y 31% de los pacientes tenían un HOMA-IR superior a 2 y 4, respectivamente (Tabla 31).

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

<b>Perfil lipídico, HOMA-IR y variables asociadas al síndrome metabólico</b>	<b>Total (N=115)</b>
Glucosa (mmol/l), mediana (RIC)	4,9 (4,5-5,4)
Triglicéridos (mmol/l), mediana (RIC)	1,3 (1-1,9)
Triglicéridos (mmol/l) > 1.7, N (%)	35 (30)
Colesterol total, (mmol/l), mediana (RIC)	4,3 (3,7-5)
LDL (mmol/l), mediana (RIC)	2,2 (1,8-3)
HDL (mmol/l), mediana (RIC)	1,2 (0,9-1,4)
Insulina (mIU/dl), mediana RIC)	13,3 (8,6-19,8)
HOMA-IR, mediana (RIC)	2,9 (1,8-4,5)
HOMA-IR > 2, N (%)	79 (71)
HOMA-IR > 4, N (%)	34 (31)

*Tabla 31. Perfil lipídico, HOMA-IR y variables asociadas al SM. RIC: rango intercuartil*

### **5.1.3. Variables bioquímicas y hematológicas relacionadas con la afectación hepática por el VHC**

Sólo el 13% (N=15) de los pacientes presentaba una concentración de bilirrubina por encima de los valores de la normalidad (Normal: 5-21  $\mu$ mol/dl). En el 65% (N=75) y 54% (N=63) se detectó una concentración de AST y ALT por encima de los valores de la normalidad. La concentración de albúmina fue inferior al límite inferior de la normalidad (Normal: 35-52 g/l) únicamente en el 5% (N=6) (Tabla 32).



*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

<b>Características asociadas a la afectación hepática por el VHC</b>	<b>Total (N=115)</b>
Proteínas totales (g/l), mediana (RIC)	72,4 (68,9-77,2)
Albúmina (g/l), mediana (RIC)	44,3 (41-46,1)
Bilirrubina ( $\mu\text{mol/dl}$ ), mediana (RIC)	8,6 (6,7-13,5)
ALT (U/l), mediana (RIC)	52 (35-87)
AST (U/l), mediana (RIC)	46,5 (34,2-76,7)
GGT (U/l), mediana (RIC)	73 (43-138)

*Tabla 32. Características asociadas a la afectación hepática por el VHC*

*RIC: rango intercuartil; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato amino transferasa; GGT: gamma-glutamil-transferasa*

El recuento de plaquetas fue inferior o igual a  $90 \times 10^9/l$  en el 15% (N=17), con una mediana de  $150 \times 10^9/l$  (RIC:  $111-187 \times 10^9/l$ ). La mediana de leucocitos totales fue de  $5,7 \times 10^9/l$  (RIC:  $4,6-7,6 \times 10^9/l$ ).

#### **5.1.4. Características virológicas e inmunológicas asociadas a la infección por el VIH y por el VHC**

Los pacientes incluidos en el estudio tenían, en general, un buen estado inmunológico, con una mediana de CD4+ superior a las 500 células/ml. Únicamente el 11% (N=13) presentaba una viremia del VIH superior al límite de la detección. Todos los pacientes, excepto uno, recibían tratamiento antirretroviral basado en IP, inhibidores de la integrasa o no análogos de los nucleósidos. Una proporción de pacientes recibía tratamiento únicamente con monoterapia con IP.

En relación a la infección por el VHC, una tercera parte de los enfermos había recibido previamente tratamiento con interferón, con o sin ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el VHC y todos ellos habían fracasado. Todos los pacientes tenían viremia detectable del VHC. El genotipo del VHC más frecuente era el genotipo 3, seguido de los genotipos 1a y 4 (Tabla 33).

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

<b>Características virológicas e inmunológicas asociadas a la infección por el VIH y el VHC</b>	<b>Total (N=115)</b>
HCV RNA VL (log10 IU/ml), mediana (RIC)	6,28 (5,71-6,76)
CD4+ T (células/ $\mu$ l), mediana (RIC)	566 (390-772)
RNA del VIH detectable, N (%)	13 (11)
Genotipo del VHC, N (%)	
1a	36 (31)
1b	16 (14)
3	20 (17)
4	41 (36)
1a/4	1 (1)
1a/b	1 (1)
Tratamiento con inhibidores de las proteasas, N (%)	59 (51)
Monoterapia con inhibidores de las proteasas, N (%)	22 (19)
Tratamiento con no análogos de los nucleósidos, N (%)	37 (32)
Tratamiento con inhibidores de la integrasa, N (%)	27 (23)

*Tabla 33. Características inmunológicas y virológicas de la infección por el VIH y el VHC  
RIC: rango intercuartil*

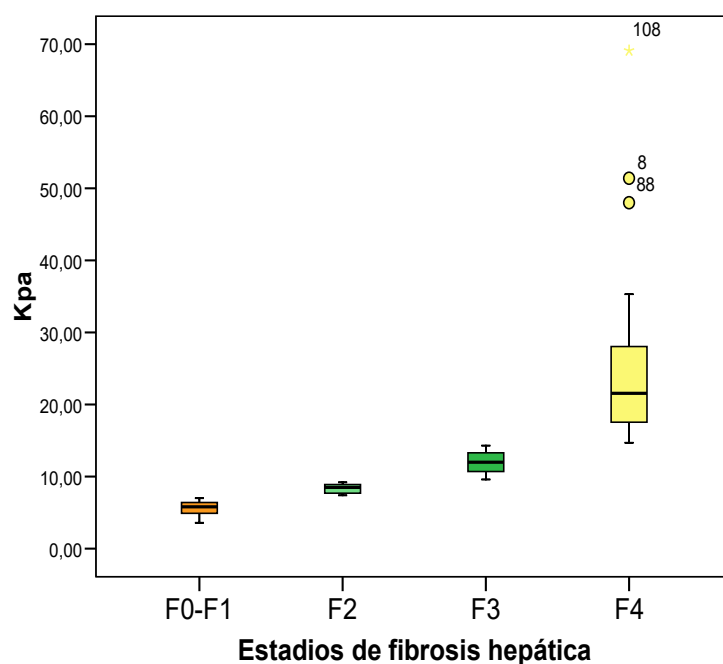
## **5.2. FIBROSIS HEPÁTICA MEDIDA POR ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA**

Para la clasificación de los distintos estadios de fibrosis en función de los valores de la elastografía transitoria<sup>162</sup> se consideraron los puntos de corte que se han mostrado en la Tabla 26.

En este estudio, la mediana que obtuvimos de la ET fue de 8,5 kPa (6-13,9).

La distribución de los estadios de fibrosis hepática según los valores obtenidos con la elastografía transitoria fue la siguiente: 49 pacientes F0-F1 (43%); 17 pacientes F2 (15%); 25 pacientes F3 (22%) y 24 pacientes F4 (21%) (Tabla 34 y Tabla 35).

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*



*Tabla 34. Distribución de los valores obtenidos en kPa mediante ET, según los estadios de fibrosis hepática<sup>162</sup>*

El porcentaje de éxito en las determinaciones fue superior al 80% en todos los casos.

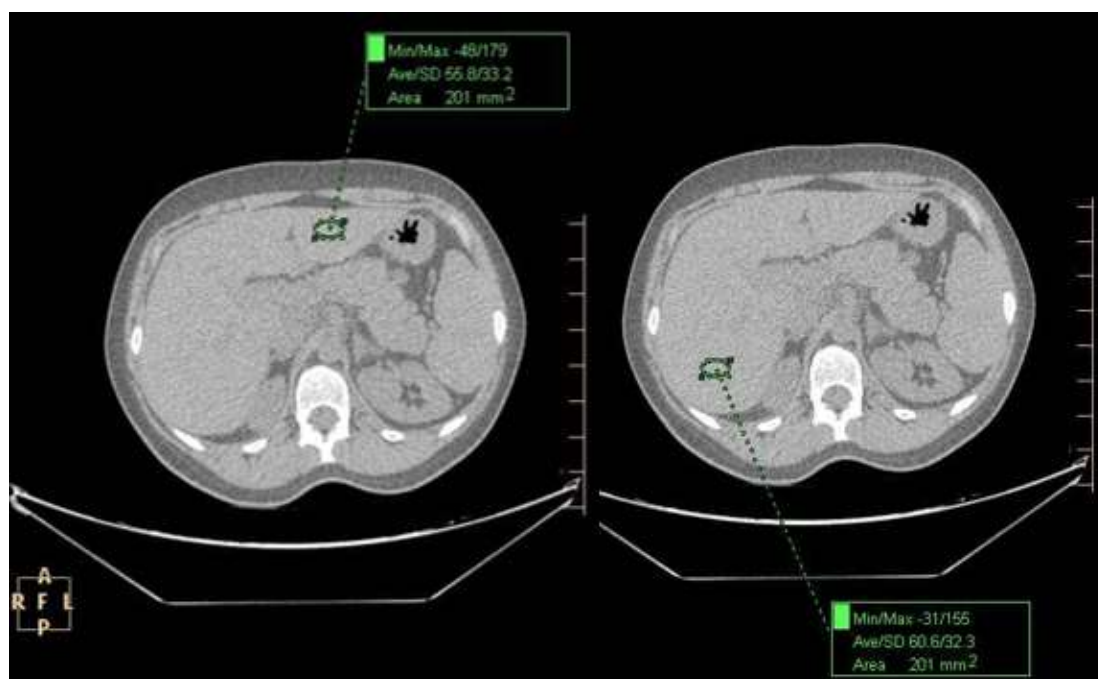
Estadio de fibrosis hepática	Elasticidad (kPa) Mediana	Rango intercuartil
F0-F1(N=49)	5,8	4,9-6,4
F2 (N=17)	8,5	7,7-8,9
F3 (N=25)	12	10,6-11,4
F4 (N=24)	21,5	17,5-28,2

*Tabla 35. Distribución de los valores de elasticidad hepática (kPa) según los diferentes estadios de fibrosis hepática<sup>162</sup>*

### 5.3. VARIABLES RADIOLÓGICAS

#### 5.3.1. Esteatosis hepática medida por tomografía computarizada

La esteatosis hepática se valoró con TC mediante la obtención de los valores de los coeficientes de atenuación medidos en UH en los segmentos hepáticos III (UH-S3) y VI (UH-S6) (Figura 39).



*Figura 39. Cálculo del coeficiente de atenuación en un área aproximada de 200mm<sup>2</sup> en los segmentos III (izquierda) y VI (derecha)*

En la Tabla 36 se señalan los valores obtenidos en UH de los segmentos III (UH-S3) y VI (UH-S6) en la población estudiada.

También se muestran los valores de las variables generadas a partir del cálculo de los índices de atenuación del hígado (H) respecto al bazo (B): la ratio o cociente (H/B) y la diferencia (H-B), descritas en la literatura para el diagnóstico de esteatosis hepática<sup>233,241,243</sup>.

Se ha considerado esteatosis hepática a los valores de coeficiente de atenuación del parénquima hepático < 48 UH, una ratio (H/B) <1 y una diferencia (H-B) de -2UH<sup>233,239</sup>.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Tal y como puede observarse en la Tabla 36, los valores de los coeficientes de atenuación en ambos segmentos hepáticos fueron similares.

<b>Esteatosis hepática por TC</b>	<b>Total (N=115)</b>
<b>UH bazo, mediana (RIC)</b>	49,3 (45,4-53,5)
<b>Segmento hepático III</b>	
UH-S3 mediana (RIC)	58,1 (52,5-62,4)
UH-S3: <48, N (%)	17 (15)
UH-S3/UH bazo: <1, N (%)	18 (16)
UH S3-UH bazo: <2, N (%)	13 (11)
<b>Segmento hepático VI</b>	
UH-S6, mediana (RIC)	55,1 (50,6-60,3)
UH-S6: <48, N (%)	17 (15)
UH-S6/UH bazo: <1, N (%)	25 (22)
UH S6-UH bazo: <2, N (%)	18 (16)

*Tabla 36. Coeficiente de atenuación en los segmentos hepáticos III y VI y variables relacionadas<sup>233,241,243</sup>  
RIC: rango intercuartil; UH: Unidades Hounsfield*

### **5.3.2. Grasa intraabdominal, subcutánea, superficie total de grasa y porcentaje de grasa intraabdominal**

Se midió el AGI y la GSC, se calculó la STG (AGI + GSC) así como el %AGI:

$$\% \text{ AGI} = \frac{\text{cm}^2 \text{ de grasa intraabdominal} \times 100}{\text{cm}^2 \text{ de grasa total (subcutánea + intraabdominal)}}$$

En la Tabla 37 se señalan los valores relacionados con la grasa abdominal medida por TC en la población estudiada.

<b>Grasa abdominal medida por TC</b>	<b>Total (N=115)</b>
AGI (cm <sup>2</sup> ), mediana (RIC)	167,5 (124-239)
GSC (cm <sup>2</sup> ), mediana (RIC)	153,5 (98-205)
STG (cm <sup>2</sup> ), mediana (RIC)	338,2 (238,8-418,9)
%AGI, mediana (RIC)	54,1 (44,9-62,5)

*Tabla 37. Resumen de los hallazgos de medición de la grasa abdominal por TC  
RIC: rango intercuartil; AGI: grasa intraabdominal; GSC: grasa subcutánea; STG: grasa total; %AGI: porcentaje de grasa intraabdominal respecto a la grasa total*

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

A continuación, se muestran algunos pacientes con distinta distribución de la grasa abdominal. En color azul, la grasa intraabdominal; en amarillo, la grasa subcutánea.

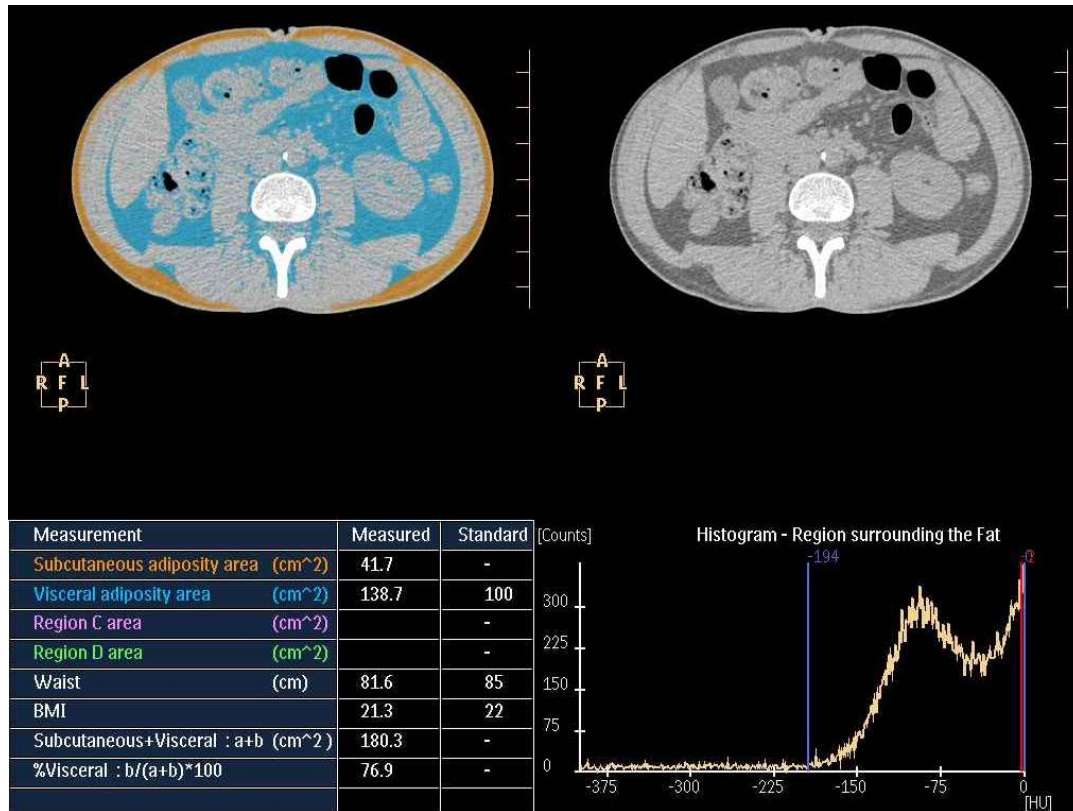


Figura 40. Paciente con AGI elevado (138,7 cm<sup>2</sup>) y poca cantidad de GSC (41,7 cm<sup>2</sup>). %AGI alto: 76,9%

Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC

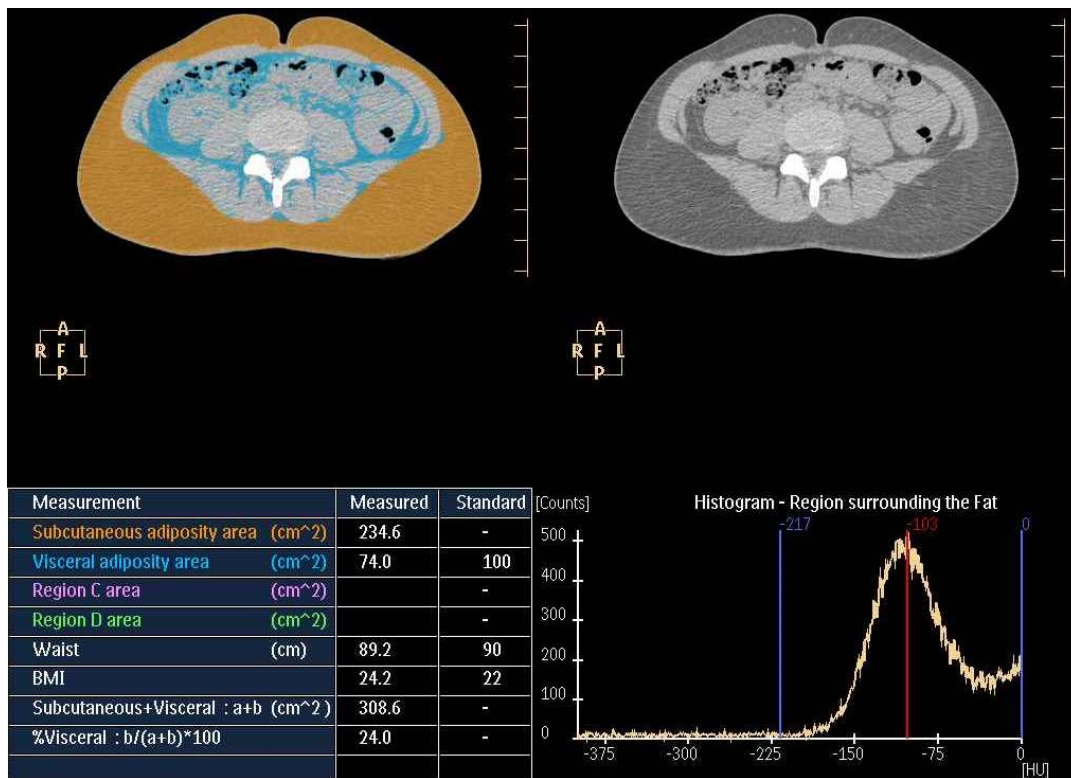


Figura 41. Paciente con aumento de GSC (234,6 cm<sup>2</sup>) y AGI disminuido (74 cm<sup>2</sup>). %AGI bajo: 24%

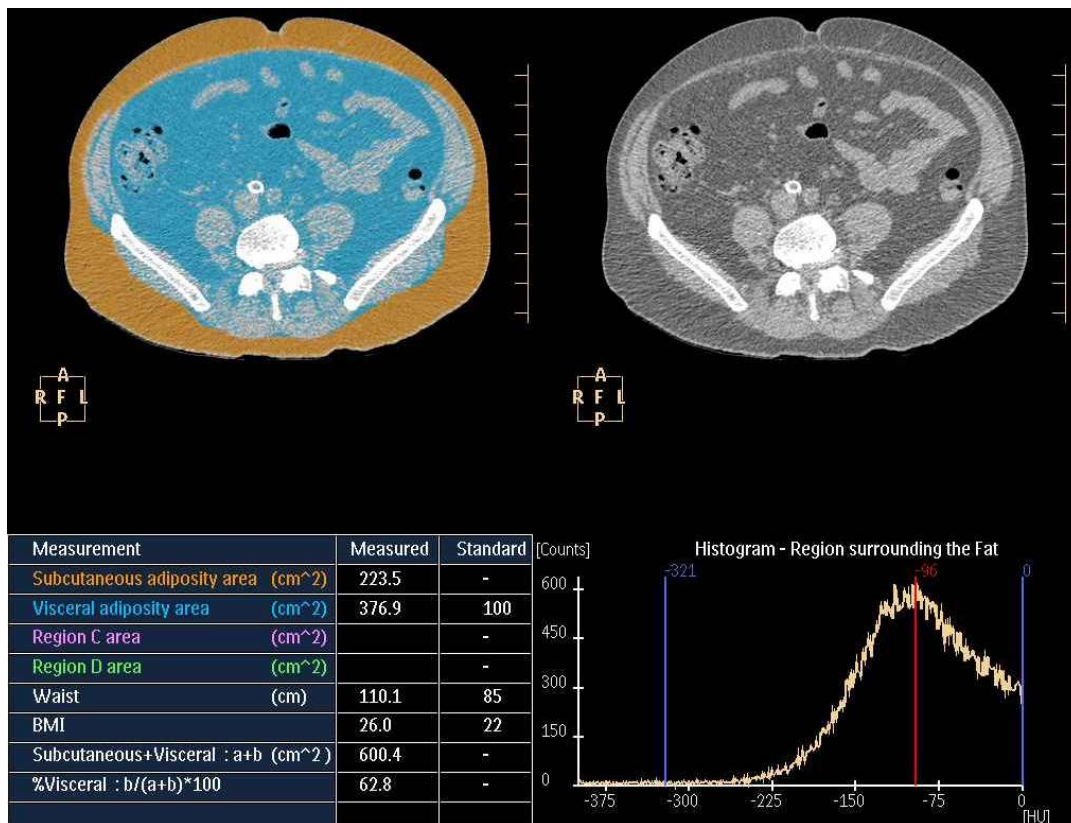


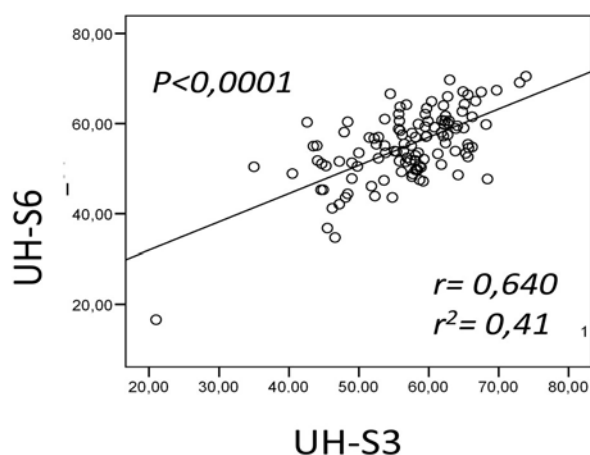
Figura 42. Paciente con IMC de 26 kg/m<sup>2</sup>. AGI y GSC altos. %AGI ligeramente elevado: 62,3%

## **5.4. ASOCIACIÓN ENTRE LAS VARIABLES RADIOLÓGICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y METABÓLICAS**

### **5.4.1. Correlación bivariada entre las variables radiológicas**

Se evaluó la asociación entre la esteatosis hepática medida por los coeficientes de atenuación en los segmentos hepáticos III y VI (UH-S3 y UH-S6) y las variables asociadas al acúmulo de grasa (AGI, SGC, SGT y %AGI) determinadas por TC.

En cuanto a los valores relacionados con la esteatosis hepática, se demostró una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre los valores de los coeficientes de atenuación de los segmentos hepáticos III y VI (Figura 43).



*Figura 43. Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre los coeficientes de atenuación del segmento hepático III (UH-S3) y del segmento hepático VI (UH-S6)  
r: coeficiente de correlación de Pearson.  $r^2$ : coeficiente de determinación. p: % de probabilidad de error*

Asimismo, estos valores medidos en cada segmento hepático: UHS3 y UHS6, presentaron una correlación estadísticamente significativa con el AGI y la STG. Esta correlación de los valores de coeficiente de atenuación en los segmentos hepáticos con el AGI y la STG fue inversa o negativa (valor de r negativo). A mayor valor de coeficiente de atenuación, menor valor de AGI o STG (Figura 44 y Tabla 38).

Por el contrario, no se evidenció asociación entre los coeficientes de atenuación hepáticos (UH-S3 y UH-S6) y la GSC y el %AGI.



Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC

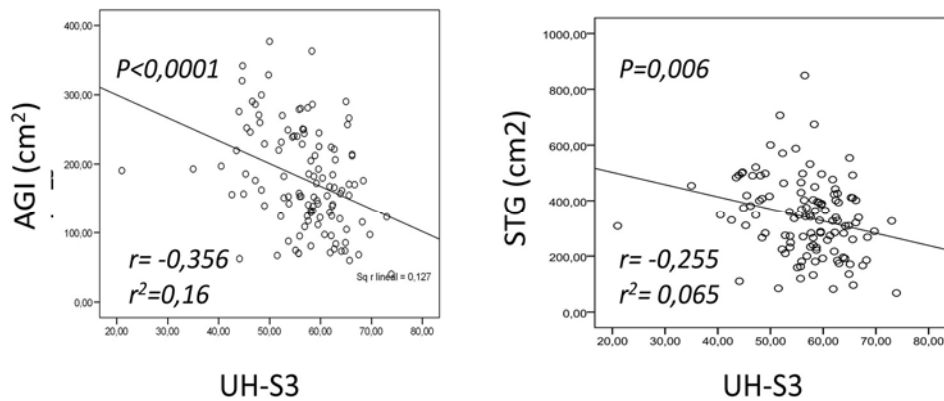


Figura 44. Diagramas de dispersión que muestran la correlación inversa entre los coeficientes de atenuación del segmento hepático III (UH-S3) y la superficie de grasa intraabdominal (AGI) y la superficie total de grasa (STG)

	AGI (cm2)	STG (cm2)
UH-S6: r; (p-valor)	-0,400; (p<0,0001)	-0,318; (p=0,001)

Tabla 38. Correlación inversa de los coeficientes de atenuación en el segmento VI con el AGI y la STG. r: coeficiente de correlación de Pearson. r²: coeficiente de determinación. p: % de probabilidad de error

En relación a las variables relacionadas con la grasa abdominal, el AGI presentó una correlación significativa con el resto de variables: GSC, %AGI y STG (Figura 45).

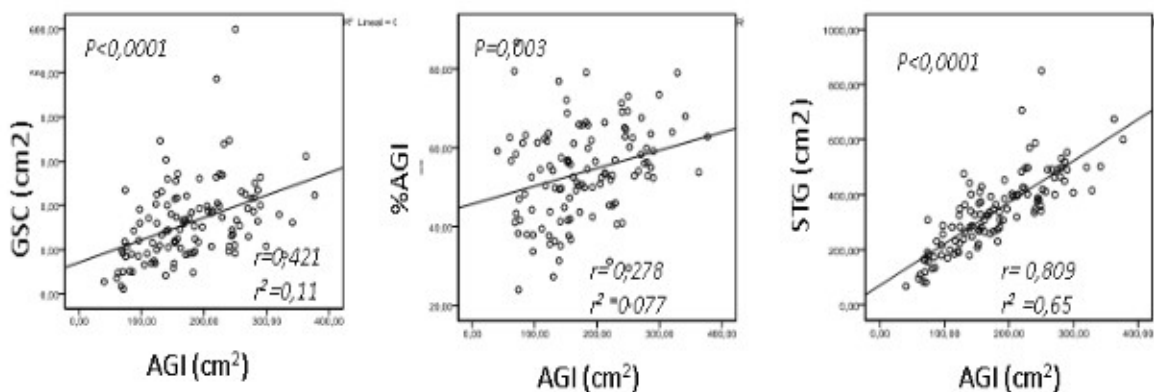


Figura 45. Correlación entre el acúmulo de grasa intraabdominal (AGI), la superficie de grasa subcutánea (GSC), el porcentaje de grasa intraabdominal (%AGI) y la superficie total de grasa (STG)

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

La Figura 45 muestra la correlación entre el acúmulo de grasa intraabdominal (AGI) y el resto de variables radiológicas relacionadas con la grasa abdominal. A pesar de que la asociación entre estos parámetros fue muy significativa, los coeficientes de correlación fueron moderados, siendo el mayor entre el AGI y la STG ( $r=0,809$ ,  $p<0,0001$ ), sin que esta correlación sea clínicamente relevante al tratarse la STG de una variable compuesta a partir de la suma del AGI y la GSC.

En el caso de la GSC, los coeficientes de correlación ( $r$ ) con la STG y %AGI fueron del 0,873 y -0,657 respectivamente, todos ellos estadísticamente significativos.

El coeficiente de correlación ( $r$ ) entre STG y el % AGI fue de -0,276 ( $p=0,003$ ).

#### **5.4.2. Correlación bivariada entre las variables radiológicas y las variables antropométricas**

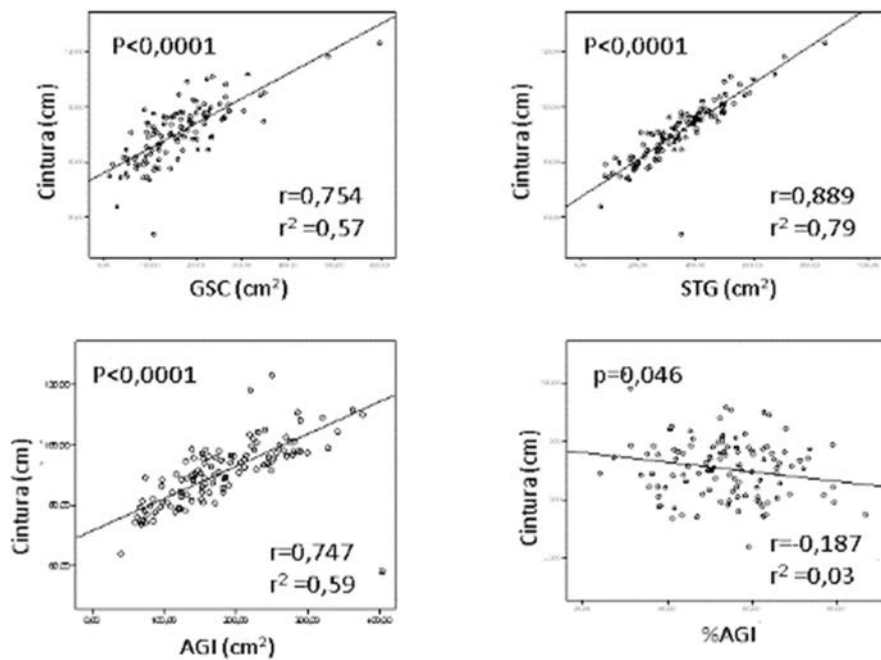
Tal como se ha comentado previamente en la sección de la introducción, las variables antropométricas, como el contorno de cintura y el IMC, están estrechamente vinculadas con la RI y con la gravedad y progresión de la fibrosis hepática. Por este motivo, se analizó la asociación de estas variables antropométricas con las variables radiológicas.

Se demostró una asociación significativa entre el contorno de cintura y todas las variables radiológicas, tanto las relacionadas con la esteatosis hepática (Tabla 39) como con la distribución de la grasa abdominal (AGI, GSC, STG y %AGI) (Figura 46).

Variables	r	r <sup>2</sup>	p-valor
UH-S6 - Contorno de cintura	-0,354	0,12	<0001
UH-S3 - Contorno de cintura	-0,335	0,1	<0001

*Tabla 39. Asociación entre los coeficientes de atenuación de los segmentos hepáticos III y VI (UH-S3 y UH-S6) y el contorno de cintura*

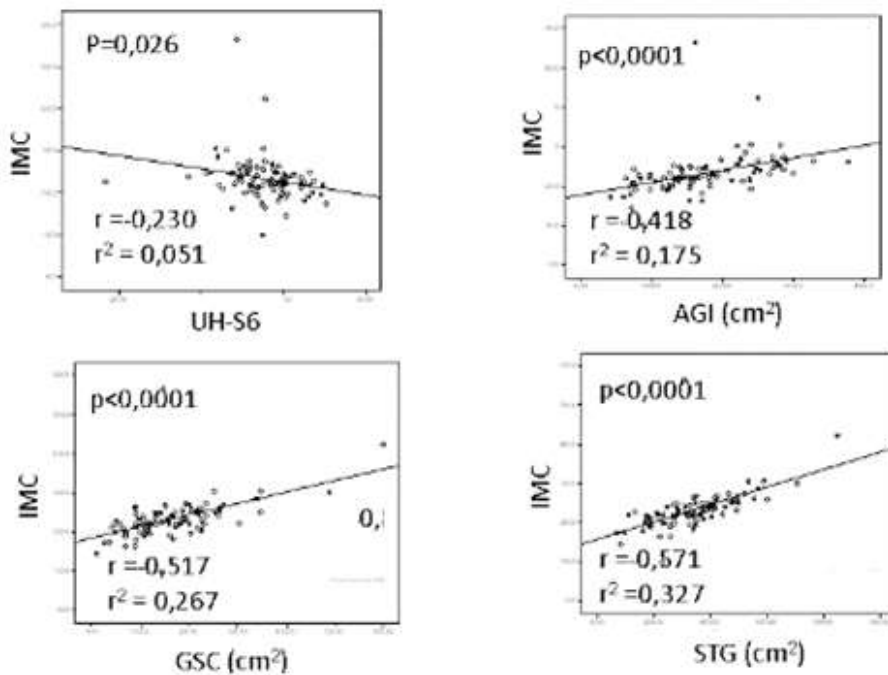
*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*



*Figura 46. Asociación entre el contorno de cintura y AGI, STG, GSC y %AGI*

La asociación el contorno de cintura con el coeficiente de correlación (r) más elevado fue la STG (0,889); mientras que, la menos significativa fue con el %AGI.

En cuanto al IMC, se constató asociación con UH-S6, AGI, GSC y STG (Figura 47).



*Figura 47. Asociación entre el IMC y UH-S6, AGI, GSC y STG*

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

El IMC no presentó asociación significativa con los coeficientes de atenuación en el segmento III hepático (UH-S3) ni con el porcentaje de grasa intraabdominal (%AGI).

### 5.4.3. Asociación entre el síndrome metabólico y las variables radiológicas

El 23% de los pacientes presentó SM.

No se hallaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin SM en relación a la edad, sexo, estadio de fibrosis hepática, variables bioquímicas no incluidas en la definición de síndrome metabólico, variables hematológicas, recuento de CD4, índice de HOMA-IR, IMC, genotipo del VHC o tratamiento antirretroviral.

En relación a la fibrosis hepática medida por ET, la mediana fue de 7,9 kPa (RIC: 5,9-12,8) y de 9,9 kPa (RIC 6,6-16,4) en los pacientes con y sin SM, respectivamente ( $p=0,16$ ) (Figura 48).

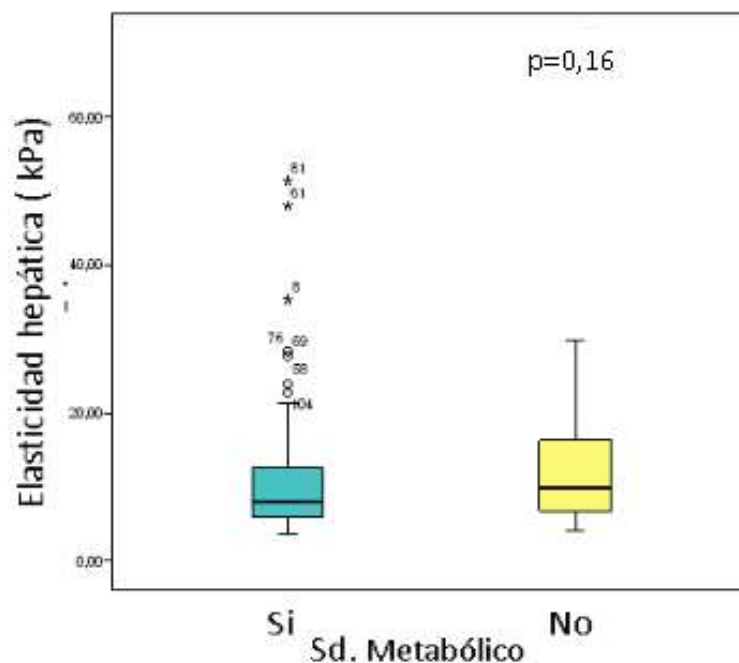


Figura 48. Diagrama de caja con los valores de elasticidad hepática (kPa) en los pacientes con y sin síndrome metabólico

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

En relación a las variables radiológicas, la única diferencia significativa entre los pacientes con y sin SM se halló en el AGI (Tabla 40).

<b>Variables radiológicas</b>	<b>Sd. Metabólico</b>	<b>No Sd. Metabólico</b>	<b>p</b>
UH-S3, mediana (RIC)	57,6 (51-62,3)	58,1(52,6-62,5)	NS
UH-S6, mediana (RIC)	54,4 (50-61)	55,4(51-60)	NS
AGI (cm <sup>2</sup> ), mediana (RIC)	202,6 (140,8-267,6)	157,5 (122-223)	0,01
GSC (cm <sup>2</sup> ), mediana (RIC)	142 (90,4-253,1)	153,5 (106-201)	NS
STG (cm <sup>2</sup> ), mediana (RIC)	382,4 (253-470)	327(235,7-405,4)	NS
% AGI, mediana (RIC)	60 (49-66,2)	53 (43,5-61,4)	NS

*Tabla 40. Valores de las variables radiológicas en función de la presencia de SM  
NS: no significativo*

#### **5.4.4. Correlación bivariada entre las variables radiológicas y el HOMA-IR**

El índice HOMA-IR se asoció de forma significativa con las variables radiológicas de la distribución de la grasa abdominal (AGI, STG y GSC), excepto con el % AGI.

Asimismo, el HOMA-IR se asoció con el coeficiente de atenuación del segmento hepático VI (UH-S6), pero no con el coeficiente de atenuación del segmento hepático III (UH-S3).

La Tabla 41 muestra los coeficientes de correlación entre el índice HOMA-IR y las variables radiológicas con significación estadística.

<b>Variables radiológicas</b>	<b>r</b>	<b>r<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
HOMA-IR - UH-S6	-0,21	0,044	<0,0001
HOMA-IR - AGI	0,462	0,213	<0,0001
HOMA-IR - GSC	0,241	0,058	<0,0001
HOMA-IR - STG	0,429	0,184	<0,0001

*Tabla 41. Coeficientes de correlación (r y r<sup>2</sup>) y significación estadística (p) entre el índice de HOMA-IR y las variables radiológicas (UH-S6, AGI, GSC y STG)*

## **5.5. OBJETIVO PRINCIPAL: FACTORES ASOCIADOS CON LA GRAVEDAD DE LA FIBROSIS HEPÁTICA MEDIDA POR ET**

Para el estudio de los factores asociados a la gravedad de la fibrosis hepática se escogió como variable respuesta o dependiente la presencia de cirrosis (F4) definida por un punto de corte de 12,6 kPa. El resto de puntos de corte se muestran en la Tabla 26. Se compararon los pacientes F4 con el resto de pacientes (F0-F3): F0-F3 vs F4.

### **5.5.1. Análisis univariante**

En primer lugar, se realizó un análisis univariante para evaluar la asociación de cirrosis con cada una de las distintas características basales de la población del estudio respecto a los pacientes no cirróticos.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la edad, sexo, perfil lipídico, concentración de glucosa en ayunas, concentración de transaminasas, GGT, FA o proteínas totales.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes hipertensos, consumidores diarios de cannabis, de alcohol superior a 20 gr/día o con síndrome metabólico.

Respecto a las variables virológicas e inmunológicas asociadas a la infección por el VHC o VIH, tampoco se encontraron diferencias significativas.

No se encontraron diferencias significativas en las variables radiológicas compuestas generadas a partir del cálculo de los índices de atenuación del hígado (H) respecto al bazo (B): la ratio o cociente (H/B) y la diferencia (H-B). Tampoco se hallaron diferencias en el acúmulo de grasa subcutánea GSC (mediana [RIC] F0-F3: 146 [91,9-202] cm<sup>2</sup> y mediana [RIC] F4: 165 [107,7-221,71],  $p=0,378$ ).

En el resto de variables radiológicas relacionadas con la grasa abdominal (AGI, STG y %AGI) y con la esteatosis hepática (UH-S3 y UH-S6), sí se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con F0-F3 y los pacientes con F4.

En la Tabla 42 se especifican los resultados del análisis univariante de aquellas variables con un nivel de significación estadística  $p<0,05$ .

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Características basales	Estadio de fibrosis hepática		p
	F0-F3 (N=91)	F4 (N=24)	
Sexo, varón, N (%)	64 (76)	20 (24)	0,15
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /l), mediana (RIC)	165 (130-197)	105 (74-131)	<0,0001
Albúmina (g/l), mediana (RIC)	44 (42-46)	40,9 (36-44)	0,001
HOMA-IR, mediana (RIC)	2,6 (1,7-4)	4,08 (3,2-5,9)	<0,0001
Bilirrubina (μmol/dl), mediana (RIC)	8,1 (6,4-11)	13,4 (7,9-20)	0,017
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), mediana (RIC)	22 (20-24)	24,8 (23,4-26,2)	0,002
Cintura (cm), mediana (RIC)	89,2 (81,4-96,4)	96,2 (91,8-101,2)	<0,0001
Fibrosis hepática (kPa), mediana (RIC)	6,8 (5,8-9,9)	21,5 (17,5-28,2)	<0,0001
UH-S3, mediana (RIC)	58,5 (53,7-62,7)		0,014
UH S3<48, N (%)	10 (11)	7 (29)	0,034
UH S6, mediana (RIC)	57 (51,7-60)		0,001
UH S6<48, N (%)	10 (11)	7 (29)	0,034
AGI (cm <sup>2</sup> ), mediana (RIC)	156,7 (115,5-214)	243,3 (160,2-279,9)	<0,0001
STG (cm <sup>2</sup> ), mediana (RIC)	309,9 (223,9-402)	404 (331-498)	0,004
% AGI, mediana (RIC)	52,9 (43,7-61,1)	60,7 (51,2-65,9)	0,033

*Tabla 42. Asociación de las distintas variables basales con la presencia de cirrosis: Análisis univariante  
RIC: rango intercuartil*

Como puede observarse, las variables antropométricas como el contorno de cintura y el IMC, así como aquellos parámetros analíticos más relacionados con la función hepática como la albúmina y el recuento de plaquetas mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes.

En relación al índice de HOMA-IR, también se hallaron diferencias significativas en la presencia de un HOMA-IR>2 y >4 entre los pacientes con F0-F3 y los pacientes con F4 (%[N] HOMA-IR >2 en F0-F3 y F4: 65% [57] vs 96% [22], p=0,002; HOMA-IR>4 en F0-F3 y F4: 25% [22] y 52% [12], p=0,013).

Asimismo, se hallaron diferencias en la proporción de pacientes con contorno de cintura por encima de los valores de la población europea (88 cm en mujeres y 102 cm en hombres) entre los pacientes con F0-F3 y F4 (22%[N=20] y 50% [N=12], p=0,008).

### 5.5.2. Modelo de Regresión logística multivariante

Se escogió el modelo de regresión logística multivariante con un mejor ajuste (*Akaike information criterion: AIC*). El modelo escogido se ajustó por sexo y se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo y las variables que presentaron diferencias significativas en el análisis univariante: concentración de albúmina, IMC, contorno de cintura, UH-S3, UH-S6, AGI, %AGI y STG.

Se halló una asociación independiente entre la presencia de cirrosis (F4) y el AGI y una relación inversa con la concentración de albúmina sérica (Tabla 43).

Variable	OR	IC (95%)	p
AGI (cm <sup>2</sup> ) (incremento de 1 cm <sup>2</sup> )	1,02	1,008-1,027	0,0003
Albúmina (g/l) (incremento de 1 g/l)	0,84	0,745-0,942	0,003
Sexo (mujer)	0,98	0,236-4,075	0,979

*Tabla 43. Factores asociados a la probabilidad de presentar cirrosis (F4): Análisis multivariante  
OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza*

### 5.5.3. Modelo de regresión logística multinomial

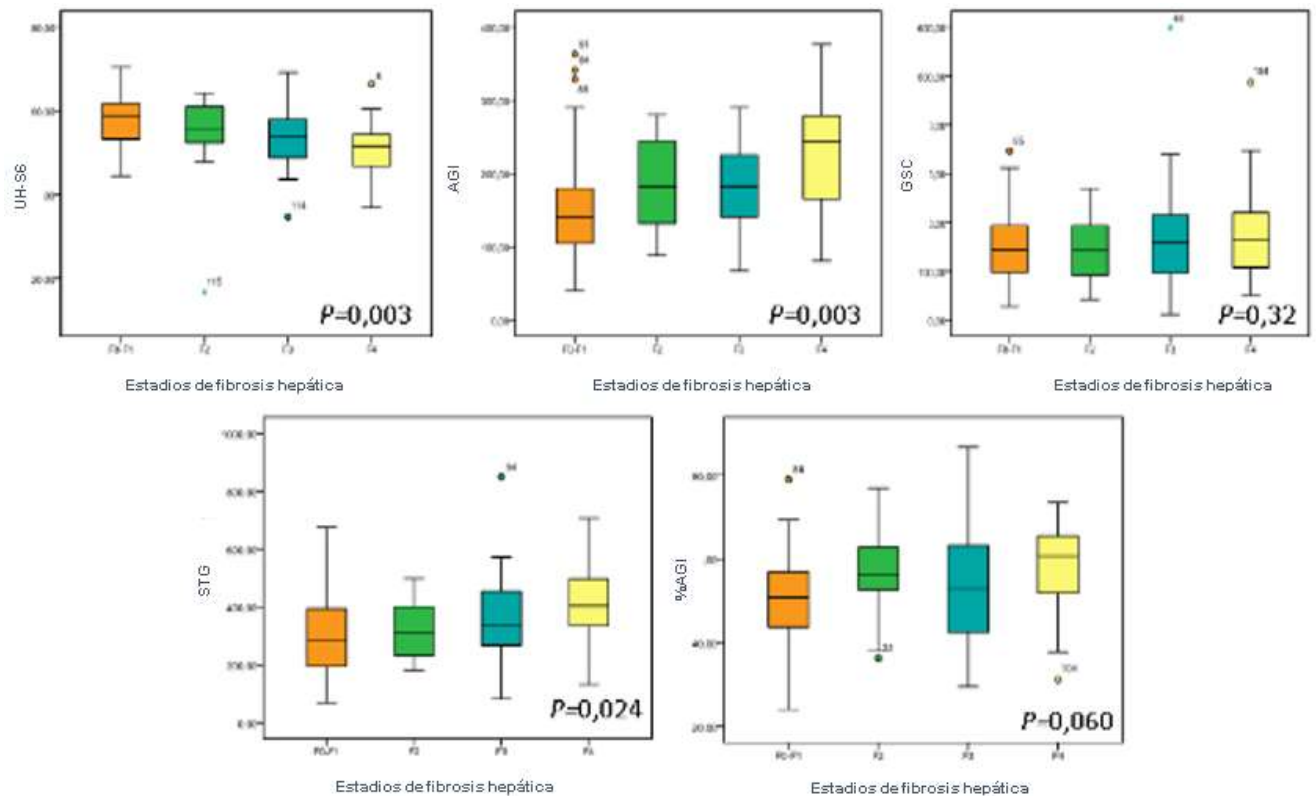
Para valorar la existencia de factores independientes asociados a los distintos estadios de fibrosis (F0-F1, F2, F3 y F4), se realizó un modelo de regresión logística multinomial, tomando como categoría de referencia el estadio de fibrosis F0-F1.

Un primer análisis consistió en examinar la asociación univariante de las categorías del estadio de fibrosis con cada una de las variables radiológicas incluidas en el estudio.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas, entre los distintos estadios de fibrosis, en todas las variables radiológicas, excepto en la GSC ( $p=0,32$ ) y el %AGI ( $p=0,060$ ) (Figura 49).



*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*



*Figura 49. Diferencias en las variables radiológicas entre los distintos estadios de fibrosis hepática: F0-F1, F2, F3 y F4: Análisis multinomial*

El análisis multinomial escogido (AIC: 248) mostró que los factores independientes asociados a fibrosis fueron: el IMC, la concentración de albúmina y el AGI.

En la Tabla 44 se señalan la OR y la p para cada una de las categorías del estadio de fibrosis hepática, tomando F0-F1 como categoría de referencia.

Como puede observarse, el único factor independiente asociado a un estadio de fibrosis F2 es el AGI, mientras que los asociados a F3 son la concentración de albúmina y el IMC. En la categoría F4, los factores independientes predictores son, nuevamente, la concentración de albúmina y el AGI.

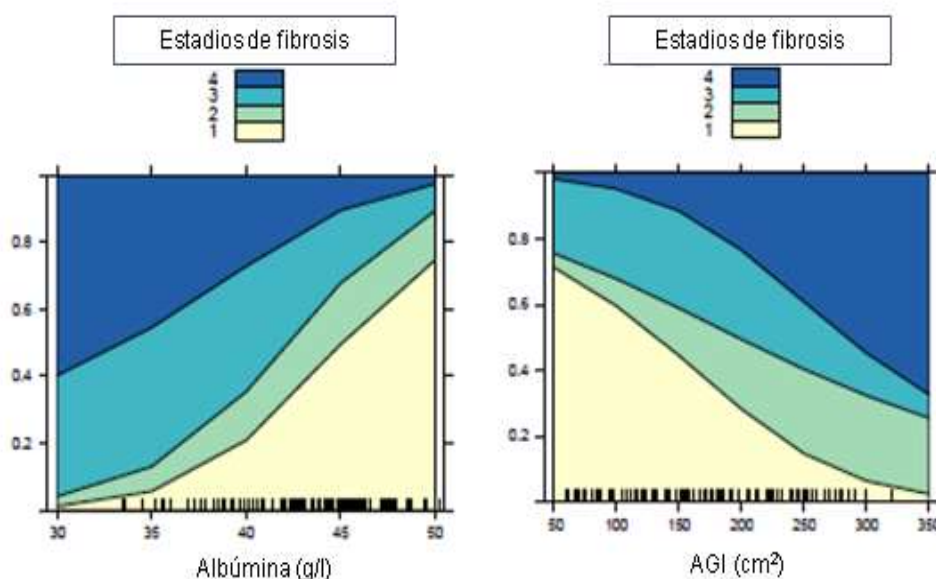
*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Estadio de Fibrosis	VARIABLES	OR (IC95%)	p
F2	IMC	0,87 (0,71-1,07)	0,18
	Albúmina	0,88 (0,74-1,05)	0,15
	AGI	1,02 (1,00-1,03)	0,005
F3	IMC	1,24 (1,00-1,53)	0,052
	Albúmina	0,75 (0,64-0,89)	0,0005
	AGI	1,01 (1,00-1,02)	0,211
F4	IMC	1,15 (0,93-1,44)	0,199
	Albúmina	0,69 (0,58-0,83)	<0,0001
	AGI	1,02 (1,01-1,04)	0,0003

*Tabla 44. Factores independientes (en rojo) asociados a los estadios de fibrosis (F2, F3 y F4) considerando F0-F1 como categoría de referencia*

En la Figura 50, se muestra una representación gráfica de los cambios de la probabilidad de presentar los distintos estadios de fibrosis hepática (1, 2, 3 y 4) en función de los cambios en los cm<sup>2</sup> de grasa intraabdominal (AGI) y la concentración de albúmina en g/l.

Como puede observarse, la probabilidad de presentar estadios avanzados de fibrosis aumenta ante disminución de la concentración de albúmina, mientras que incrementos en los cm<sup>2</sup> de grasa intraabdominal aumenta la probabilidad de presentar estadios avanzados de fibrosis y de cirrosis.



*Figura 50. Estimación de la probabilidad de presentar los distintos estadios de fibrosis hepática en función de los cambios en los valores de la concentración de albúmina y AGI*

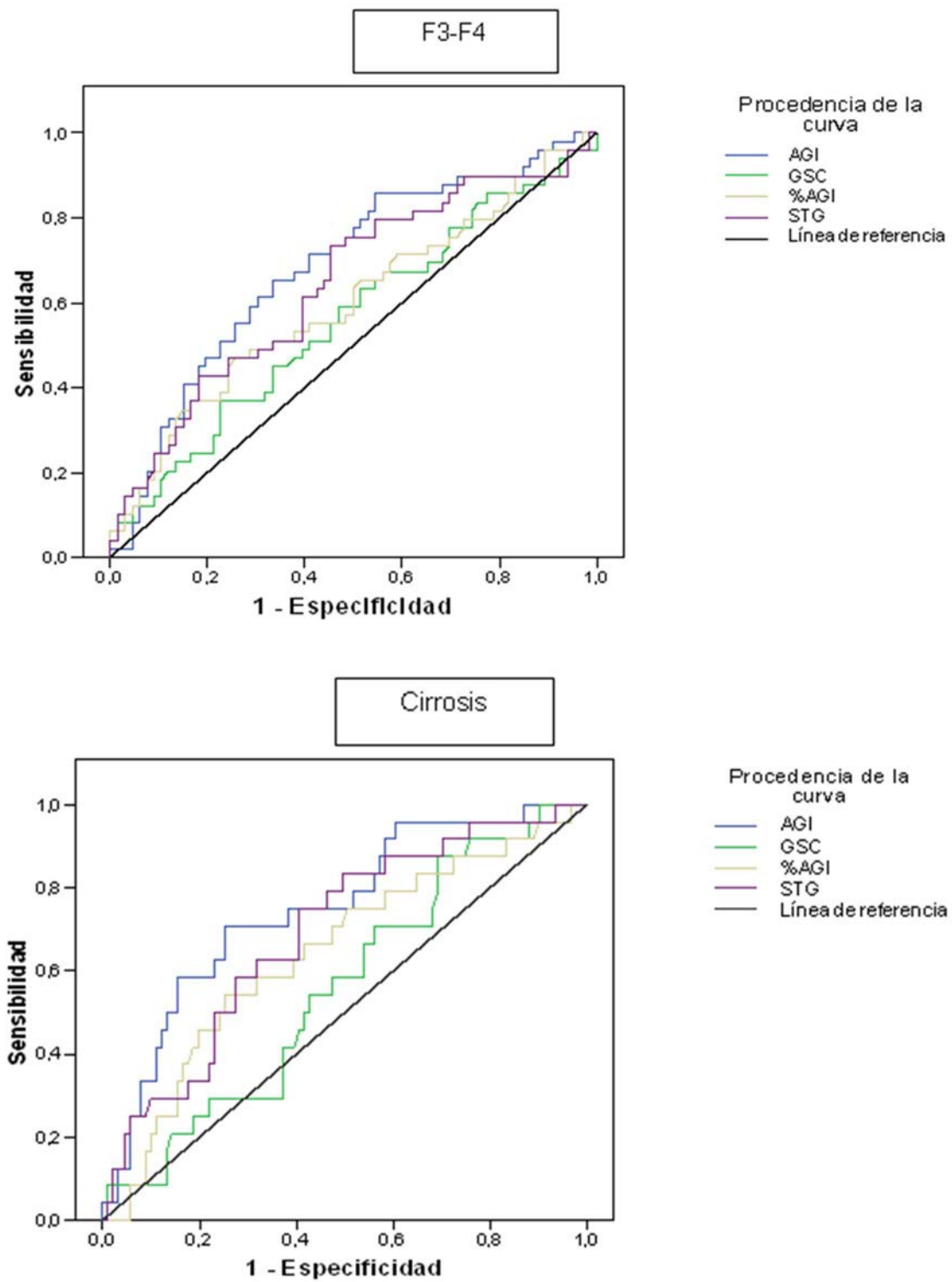
## **5.6. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

### **5.6.1. Objetivo secundario 1. Precisión diagnóstica de las variables radiológicas estudiadas por TC para la predicción de la gravedad de la fibrosis hepática**

Se utilizaron dos curvas ROC para determinar la precisión diagnóstica de las variables radiológicas para el diagnóstico de fibrosis hepática avanzada (F3-F4: punto de corte de elasticidad hepática  $\geq 9,5$  kPa) y de cirrosis (F4: punto de corte de elasticidad hepática  $\geq 12,6$  kPa). De éstas, se escogió el punto de corte con una sensibilidad superior al 70%, con la mayor especificidad, con una AUC  $> 0,7$  (Figura 51).

Las AUC de los coeficientes de atenuación medidos en los segmentos III y VI hepáticos, tanto para el diagnóstico de fibrosis hepática avanzada (F3-F4) como para el diagnóstico de cirrosis (F4) fueron inferiores al 0,5; por lo tanto, sin utilidad en la predicción de fibrosis hepática.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*



*Figura 51. Curvas ROC de las variables radiológicas relacionadas con la grasa abdominal, para la predicción de fibrosis hepática avanzada y cirrosis*

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Las curvas con AUC más cercanas a 1 se obtuvieron para el AGI en el diagnóstico de cirrosis, principalmente para el sexo femenino (AUC: 0,833).

En relación a los restantes parámetros asociados con la grasa abdominal, las AUC de las curvas ROC para el % AGI, GSC y la STG fueron inferiores al 0,7, tanto para la predicción de fibrosis hepática avanzada (F3-F4) como para el diagnóstico de cirrosis (F4) (Tabla 45 y Figura 51).

<b>Fibrosis hepática avanzada (F3-F4)</b>			<b>Cirrosis (F4)</b>		
Variable	AUC	IC 95%	Variable	AUC	IC 95%
% de grasa IA	0,597	0,49-0,70	% de grasa IA	0,642	0,51-0,76
Superficie total de grasa	0,643	0,54-0,74	Superficie total de grasa	0,692	0,57-0,80
Superficie de grasa IA	0,687	0,58-0,78	Superficie de grasa IA	0,750	0,64-0,88
UHS3	0,352	0,24-0,45	UHS3	0,336	0,21-0,45
UHS6	0,300	0,20-0,39	UHS6	0,27	0,17-0,38

*Tabla 45. Resultados de las curvas ROC para la predicción diagnóstica de fibrosis hepática avanzada (F3-F4) y cirrosis (F4) de las variables radiológicas estudiadas*

*% de grasa IA=%AGI; Superficie total de grasa=STG; Superficie de grasa IA=AGI*

A la vista de los resultados, el AGI se puede considerar útil en la predicción de fibrosis hepática, ya que presentó una AUC superior a 0,7 en los pacientes con cirrosis hepática (F4) y, muy cercana al 0,7 en los pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4).

### 5.6.2. Objetivo secundario 2. Obtención del punto de corte óptimo del valor de AGI en la detección de la gravedad de la fibrosis hepática

Del análisis de las curvas ROC para el AGI se obtuvo el punto de corte óptimo para la predicción de la gravedad de la fibrosis hepática.

Como se puede ver en la Tabla 46, se evaluaron únicamente los puntos de corte cuyas AUC eran superiores a 0,7.

Se analizaron por separado las curvas ROC según sexo, hallándose las AUC más cercanas a 1 (AUC=0,833), en el sexo femenino y para la predicción de cirrosis.

Fibrosis Hepática	% AGI				AGI (cm <sup>2</sup> )				
	AUC	Punto de corte	S (%)	E (%)	AUC	Punto de corte	S (%)	E (%)	ED (%)
<b>F0-F2 vs F3-F4</b>	0,597	-	-	-	0,687	174,1	63,3	67	
Hombres	0,581	-	-	-	0,661	178,1	68	56	
Mujeres	0,536	-	-	-	0,714	140	73	75	71
<b>F0-F3 vs F4</b>	0,642	55,95	63	65	0,753	209,2	71	75	74
Hombres	0,677	60	65	69	0,722	239	65	80	75
Mujeres	0,421	-	-	-	0,833	144	100	74	68

*Tabla 46. Puntos de corte óptimos significativos del AGI (en amarillo y azul) para la predicción de fibrosis hepática avanzada y cirrosis en la población general y separada por sexos. S: sensibilidad; E: especificidad; ED: exactitud diagnóstica*

En la predicción de cirrosis, la sensibilidad de los puntos de corte óptimos se situó entre el 65 y 100%; mientras que, la especificidad osciló entre el 74 y 80%. Para la predicción de fibrosis avanzada (F3-F4), únicamente se obtuvo una AUC > 0,7 en la población femenina, con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 75%.

Asimismo, se calculó la exactitud diagnóstica de los puntos corte óptimos tanto para la fibrosis hepática avanzada (F3-F4) como para cirrosis (F4), según la fórmula:

$$\text{Exactitud diagnóstica} = \frac{\text{verdaderos positivos} + \text{verdaderos negativos}}{\text{Totalidad de la muestra}}$$

En el diagnóstico de cirrosis, en la totalidad de la población, la exactitud diagnóstica para un punto de corte óptimo de 209,2 cm<sup>2</sup> de grasa intraabdominal fue del 74%;

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

mientras que, separando la población por sexos, en hombres, la exactitud diagnóstica para un punto de corte óptimo de 239 cm<sup>2</sup> fue del 75% y, en las mujeres fue del 68% para un punto de corte óptimo de 144 cm<sup>2</sup>.

En la predicción de fibrosis hepática avanzada (F3-F4), únicamente obtuvimos un punto de corte valorable en las mujeres; ya que, en los hombres, el AUC fue inferior a 0,7. La exactitud diagnóstica en la predicción de fibrosis avanzada en las mujeres fue del 71% para un punto de corte óptimo de 140 cm<sup>2</sup> (Tabla 46).

### **5.6.3. Objetivo secundario 3. Reproducibilidad de la determinación del AGI medido por TC**

La reproducibilidad de la técnica en la determinación de la grasa intraabdominal, así como en la medición de la esteatosis hepática se evaluó mediante el cálculo de la variabilidad intra e interobservador. (Apartado 4.3.8.5 de material y métodos)

Cabe destacar que no se apreciaron diferencias significativas en la variabilidad intraobservador para cualquiera de las medidas evaluadas. Ésta fue mínima, tanto en la cuantificación de los coeficientes de atenuación de los segmentos hepáticos y del bazo, como en la del AGI y GSC (Tabla 47).

<b>Variable radiológica</b>	<b>Interobservador (%)</b>	<b>Intraobservador (%)</b>
<b>UH-S6</b>	11,32092	0,01296
<b>UH-S3</b>	16,08102	0,00684
<b>UH-Bazo</b>	20,18496	0,00206
<b>AGI</b>	0,00075	0,00062
<b>GSC</b>	0,00043	0,00043
<b>STG</b>	0,0002	0,00034
<b>%AGI</b>	0,00731	0,00001

*Tabla 47. Variabilidad inter e intraobservador en la medición de las variables radiológicas por TC*

Por el contrario, se apreció una variabilidad interobservador significativa en la medición de los coeficientes de atenuación de los segmentos hepáticos III y VI, así como del

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

bazo. En la cuantificación del AGI y de la GSC la variabilidad interobservador fue prácticamente despreciable (<0,05%).

La menor variabilidad tanto intra como interobservador se obtuvo en la cuantificación del AGI y de la GSC.

Estos datos apoyan la utilidad de la TC en la cuantificación del AGI, mientras que descartan la utilidad de esta técnica para el diagnóstico de la esteatosis hepática en la población de pacientes coinfectados por el VIH/VHC.



*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

## **6. DISCUSIÓN**

Este estudio ha demostrado la asociación independiente del AGI medido por TC de baja dosis con la gravedad de la fibrosis hepática en una cohorte de pacientes coinfectados por el VIH/VHC con replicación activa del VHC. También se ha verificado que el AGI determinado por esta técnica es la variable radiológica con la mejor predicción diagnóstica de cirrosis, muy superior al grado de esteatosis hepática cuantificada por los coeficientes de atenuación en el parénquima hepático u otras variables radiológicas relacionadas con la distribución de la grasa abdominal. Asimismo, y en base a los resultados obtenidos, podemos afirmar que la TC es una técnica reproducible para la cuantificación del AGI.

Uno de principales motivos que justifica la elección del tema de esta tesis es el hecho de que la enfermedad hepática es la principal causa de muerte no relacionada con el SIDA en pacientes VIH coinfectados con el VHC. El VIH tiene un impacto negativo en la historia natural del VHC, provocando una progresión más acelerada de la fibrosis hepática hacia cirrosis, hepatopatía terminal y CHC<sup>77-79</sup>.

Existe una evidencia clínica creciente que la RI está asociada al desarrollo de fibrosis hepática<sup>232</sup>. Asimismo, se ha descrito relación entre el AGI y la esteatosis hepática, su influencia en el desarrollo de RI y posterior evolución a fibrosis hepática<sup>232,246</sup>. Sin embargo, no existen en la actualidad marcadores no invasivos reproducibles y sin morbilidad asociada que permitan establecer esta asociación de forma sólida.

Por ejemplo, el coeficiente de atenuación por TC del parénquima hepático, así como la ecografía presentan limitaciones en la evaluación de la gravedad de la fibrosis hepática<sup>173,175-179</sup> y del grado de esteatosis hepática<sup>233-236</sup>. La estimación del coeficiente de atenuación hepático no es un método útil para la cuantificación de la infiltración grasa hepática en pacientes con esteatosis y fibrosis asociada de cualquier etiología, debido a la coexistencia de esteatosis y fibrosis en el mismo tejido<sup>175</sup>.

En esta tesis se presenta una serie con un amplio número de pacientes en la que se estudia la relación entre la RI y la gravedad de la fibrosis hepática mediante el análisis de una serie de variables antropométricas, analíticas y radiológicas. Como resultado de este análisis se propone el AGI como predictor radiológico de la fibrosis hepática en estos pacientes.

## **6.1. RESISTENCIA A LA INSULINA Y FIBROSIS HEPÁTICA**

Tal como se ha comentado en la introducción, el aumento de la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH se ha acompañado de la aparición de determinadas comorbilidades asociadas a la edad o *ageing* que en estos pacientes se presentan a edades más tempranas. En la etiopatogenia del *ageing* en el paciente VIH intervienen la inmunosenescencia o envejecimiento del sistema inmune, así como la inflamación crónica<sup>36</sup> (Figura 7).

Los procesos incluidos en el *ageing* son las neoplasias no relacionadas con el VIH, las enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares, arteriopatía periférica), metabólicas (DM, dislipemia, SM, RI), trastornos neurocognitivos y alteraciones de la densidad ósea<sup>35,36</sup>.

Asimismo, el incremento de la supervivencia se ha asociado a la aparición de manifestaciones clínicas de las coinfecciones asociadas a la infección por el VIH<sup>58,59</sup>.

La coinfección con el VHC en la población de pacientes infectados por VIH es frecuente debido a que ambos comparten los mecanismos de transmisión. Los pacientes VIH coinfectados con el VHC presentan una disregulación más grave del sistema inmune. El VHC y el VIH evitan la respuesta inmunológica del huésped a través de intrincados procesos que contribuyen a una profunda disregulación del sistema inmune<sup>265</sup>.

Este estado de inflamación crónica persistente se manifiesta con una alteración de la barrera intestinal, con un aumento de citoquinas inflamatorias y con una alteración de las adipocinas, como la disminución de la adiponectina, que provoca un aumento de la grasa intraabdominal<sup>232</sup>.

La grasa intraabdominal, debido a su elevada actividad lipolítica, favorece la liberación de ácidos grasos al torrente circulatorio que se acumulan en los hepatocitos provocando, además de esteatosis hepática, un stress oxidativo mitocondrial que provoca una resistencia a la insulina hepática, la liberación de partículas de colesterol-VLDL, con el consecuente incremento del riesgo aterogénico, así como la alteración de las adipocinas y la producción de citoquinas inflamatorias que favorecen la fibrogénesis<sup>245-248</sup>.

## *Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

En estos pacientes, la asociación de RI con la fibrosis hepática es especialmente relevante, ya que tanto las infecciones por VHC y VIH por sí mismas, como el tratamiento antirretroviral y el estado de inflamación crónica provocan dislipemia y RI, así como AGI y depósitos de ácidos grasos en los hepatocitos que evolucionarán a esteatosis hepática y fibrosis<sup>232</sup> (Figura 25).

Por todo lo expresado previamente, podemos decir que el AGI y la esteatosis hepática están relacionados con la RI y el SM que, a su vez, están asociados con el desarrollo y progresión de fibrosis hepática.

### **6.1.1. Variables asociadas a la resistencia a la insulina**

#### **6.1.1.1. Variables antropométricas**

Un primer aspecto a destacar en este estudio es la elevada correlación hallada entre las variables antropométricas (IMC y contorno de cintura), y las variables radiológicas estudiadas (coeficientes de atenuación hepáticos en los segmentos III y VI y el AGI).

El aumento de contorno de cintura a nivel umbilical y el IMC son variables antropométricas estrechamente relacionadas con la RI y el SM<sup>266,267</sup>, por lo que la correlación entre éstas y los valores radiológicos, son esperables.

El aumento de contorno de cintura es la variable relacionada con el AGI<sup>246</sup>, aunque ésta no permite discriminar si ese incremento es debido a la grasa intraabdominal o subcutánea.

Los valores del contorno de cintura, a partir de los cuales se consideran asociados e incluidos como criterios de SM, varían en función del país de origen. En la población europea se considera SM cuando el contorno de cintura es superior a 88 cm en las mujeres y 102 cm en los hombres; mientras que, estos valores son de 85 y 80 cm en hombres y mujeres respectivamente, en Asia Oriental<sup>98</sup>. Por otro lado, el contorno de cintura está sometido a un sesgo de medición, no exento por lo tanto de cierta variabilidad<sup>81</sup>.

En nuestro estudio, en el análisis univariante para evaluar la asociación de las características basales de la población con la presencia o no de cirrosis, el contorno de cintura y el IMC mostraron diferencias.

Sin embargo, la colinealidad entre el contorno de cintura y las variables radiológicas no permitieron introducir estos dos tipos de variables en el modelo multivariante de los factores asociados a la presencia de cirrosis.

En el análisis multinomial, el IMC, junto a la concentración de albúmina y el AGI, fueron uno de los factores independientes asociado a la fibrosis (Tabla 44).

#### **6.1.1.2. Variables metabólicas**

La medición de la RI se realizó mediante la determinación del índice HOMA-IR. Este índice es el más utilizado en los estudios epidemiológicos para medir la RI, pero tiene sus limitaciones ya que no existen ensayos estandarizados y no contemplan los cambios en las células  $\beta$  pancreáticas a lo largo del tiempo<sup>201,202</sup>. La medición de la RI mediante el HOMA-IR sustituye a otras medidas más sensibles y específicas como el índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina o test de Quicki (*Quantitative Insulin Sensitivity Check index*) o el test del clamp hiperinsulinémico euglucémico, que se consideran poco adecuados para este tipo de estudios debido a su elevado coste y dificultad de realización.

En este sentido, la técnica radiológica utilizada en esta tesis cuenta con diversas cualidades para ser utilizada como marcador de RI, como la rapidez de su realización, la práctica ausencia de morbilidad<sup>249,251</sup>, buena reproducibilidad y su evidente asociación con otros marcadores de RI descritos en la literatura.

Según los artículos publicados, la prevalencia de SM en los pacientes infectados por el VIH varía entre el 15 y 25%<sup>268-270</sup>, aunque esta prevalencia podría variar en los próximos años en relación al envejecimiento de estos pacientes y a la disponibilidad de agentes antirretrovirales menos tóxicos.

En este trabajo, un 23% de los pacientes cumplían criterios de SM, un porcentaje un tanto elevado, teniendo en cuenta que la DM era un criterio de exclusión. A pesar de que debe huirse de comparaciones, una explicación a la hipotética mayor prevalencia del SM en la población del estudio podría ser la coinfección por el VHC, un factor asociado a la presencia de DM y SM.

Un dato relevante en este estudio es la asociación del SM con el AGI, pero no con otras variables radiológicas relacionadas con la distribución de la grasa como la GSC o con la esteatosis hepática (Tabla 40).

### **6.1.1.3. Variables radiológicas**

Teniendo en cuenta que el AGI y la esteatosis hepática son variables radiológicas relacionadas con la RI y con el desarrollo de fibrosis hepática, se utilizó la TC abdominal de baja dosis sin contraste endovenoso, para cuantificarlas; por considerarla la técnica más precisa, accesible y reproducible, con un mínimo riesgo biológico.

## **6.2. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA**

### **6.2.1. Valoración por TC de la fibrosis hepática, la esteatosis hepática y la grasa intraabdominal**

La TC u otras técnicas de diagnóstico por la imagen son de poca utilidad en la detección y monitorización de la fibrosis hepática leve o moderada (F0-F2)<sup>175-179</sup>. La mayor resolución y rápida adquisición de datos de los equipos de TCMD ha supuesto una espectacular evolución en el procesado de la imagen y la expansión de los estudios volumétricos y 3D, superando con creces a la TC convencional. La TCMD puede demostrar y caracterizar con alta precisión diagnóstica las lesiones asociadas a la hepatopatía crónica y la cirrosis, pero tiene un escaso rendimiento diagnóstico en la fibrosis hepática de bajo grado<sup>220</sup>.

En la actualidad, la ET se considera la prueba de referencia en el diagnóstico de fibrosis hepática<sup>171</sup>. Es una técnica no invasiva, fácil, rápida, reproducible, fiable y es considerada la alternativa a la biopsia. La fiabilidad diagnóstica de la ET es elevada, pero los valores de referencia pueden variar según las características del paciente, la etiología de la enfermedad y la presencia de factores que modifiquen la consistencia del hígado. La ET muestra una elevada fiabilidad en la detección de fibrosis en pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) y cirrosis (F4) y en estadios iniciales, con ausencia (F0) o escasa fibrosis (F1), sin embargo, presenta sus limitaciones a la hora de discriminar los estadios intermedios de fibrosis (F2)<sup>162</sup>.

La TC sin contraste endovenoso es un buen método para la determinación de la grasa hepática ya que permite cuantificar de forma objetiva el coeficiente de atenuación de la zona a estudiar<sup>233,237</sup>. Sin embargo, tal como se ha mencionado en la introducción, existen factores que pueden alterar la atenuación hepática y enmascarar la esteatosis

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

hepática: la radioterapia, algunos fármacos como la amiodarona y el metotrexate, las enfermedades por depósito como la hemocromatosis y las glucogenosis, las hepatitis agudas víricas o tóxicas y la cirrosis<sup>235</sup>. En los pacientes con esteatosis hepática con un grado de fibrosis avanzada, la atenuación hepática no es un método útil para la cuantificación de la grasa hepática<sup>233</sup>.

Para la valoración de la esteatosis hepática, se realiza la medición de los coeficientes de atenuación en determinados puntos del hígado, así como en el bazo para poder realizar unos cálculos comparativos del coeficiente de atenuación hepático respecto al esplénico, ya que el bazo no suele afectarse en los procesos infiltrativos difusos que afectan al hígado<sup>234</sup>. Estos cálculos son la ratio (H/B) o cociente y la diferencia (H-B) de atenuación hepática y la atenuación esplénica<sup>233,237</sup>. Se considera esteatosis hepática cuando los valores de la atenuación hepática (UH) son <48 UH, si la ratio (H/B) es <1 y si la diferencia (H-B) es de  $-2$  UH<sup>233, 241,243</sup> (Tabla 24).

Para ello se utiliza un cursor elíptico o circular colocado sobre la zona a estudiar (ROI: *region of interest*), en un área determinada en mm<sup>2</sup>, evitando vasos y posibles artefactos.

En la literatura se han descrito diferentes métodos para la determinación de la esteatosis hepática mediante TC. Kodama y cols.<sup>237</sup>, utilizaron 12 puntos diferentes para la cuantificación de las UH en el hígado y 3 en el bazo, con un ROI de 100mm<sup>2</sup>. Por otro lado, Pickhart y cols.<sup>251</sup>, realizaron una sola medición en el lóbulo hepático derecho (LHD) y otra en el bazo, con un ROI de 200mm<sup>2</sup>.

En este estudio, del mismo modo que Xiaozhou y cols.<sup>233</sup>, utilizamos un ROI de 200mm<sup>2</sup> y, como Gaba y cols.<sup>271</sup>, medimos el coeficiente de atenuación en los dos lóbulos hepáticos, una medición en el segmento VIII del LHD y otra en el segmento III del LHI, con el fin de evitar posibles diferencias entre ambos. En el hígado graso, el LHD suele presentar un coeficiente de atenuación menor que el LHI debido a la distinta distribución de la grasa relacionada con el mayor flujo portal hacia el LHD<sup>233</sup>.

Un 15% del total de pacientes estudiados presentaron unos valores de atenuación hepáticos inferiores a 48 UH. No se apreciaron diferencias entre los valores obtenidos en los diferentes lóbulos hepáticos (segmentos III y VI).

La utilidad de la TC en la cuantificación de la grasa y su distribución intraabdominal y subcutánea ha sido ampliamente reportada desde los años 80<sup>252,253</sup>.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

La TC abdominal sin contraste endovenoso y con baja dosis de radiación es una técnica fiable y accesible que permite cuantificar la grasa intraabdominal, subcutánea y total, así como valorar el porcentaje de las mismas<sup>249</sup> mediante unos *softwares* específicos que realizan los cálculos de forma automática<sup>251</sup>.

La grasa abdominal se dispone en dos compartimentos principales: subcutáneo e intraabdominal<sup>244</sup>. La grasa intraabdominal y la grasa subcutánea presentan diferentes características metabólicas. En el año 2005, Thomas y cols.<sup>247</sup>, demostraron que existe una correlación significativa entre el grado de esteatosis hepática y el acúmulo de grasa, especialmente la intraabdominal. Sugirieron que el AGI es un factor importante en el desarrollo de esteatosis hepática, ya que la grasa intraabdominal, a diferencia de la subcutánea, presenta una elevada actividad lipolítica que provoca una liberación de ácidos grasos al torrente circulatorio que se acumulan en los hepatocitos.

Tal como se ha citado previamente, el aumento del perímetro abdominal forma parte del SM y se correlaciona con el AGI<sup>246</sup>.

Existen estudios epidemiológicos que demuestran que la distribución de la grasa corporal, especialmente la intraabdominal, representa el mayor factor de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y metabólicas, independientemente de la cantidad total de grasa medida con el IMC<sup>245</sup>.

Tal como se ha comentado previamente, la grasa intraabdominal, por su elevada actividad lipolítica, provoca una serie de alteraciones bioquímicas que acaban provocando una RI<sup>232</sup> (Figura 25).

La grasa intraabdominal puede cuantificarse con medidas antropométricas y con exploraciones de imagen<sup>249</sup>. Actualmente, la TC y la RM son las pruebas de referencia para la valoración cuantitativa de la grasa abdominal: intraabdominal, subcutánea y total<sup>244</sup>. La TC es la técnica más usada por su fiabilidad y fácil accesibilidad, a pesar de utilizar radiaciones ionizantes<sup>249</sup>.

En este trabajo, gracias al programa específico de posprocesado de imágenes del que disponíamos, pudimos medir, en cm<sup>2</sup>, la superficie de grasa intraabdominal (AGI) y de grasa subcutánea (GSC), así como calcular la superficie de grasa total (STG) y el porcentaje de grasa intraabdominal respecto a la grasa total (%AGI).



Decidimos que el mejor punto para la segmentación abdominal era a la altura del ombligo. Tal como demostraron Sottier y cols.<sup>249</sup>, es un punto reproducible y accesible, ya que es fácilmente identificable en la imagen de planificación de la TC y presenta una excelente reproducibilidad interobservador.

### **6.3. ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES CON LA FIBROSIS HEPÁTICA**

#### **6.3.1. Asociación de las variables radiológicas, antropométricas, índice HOMA-IR y síndrome metabólico**

Gaba y cols.<sup>271</sup> demostraron una asociación significativa entre un IMC elevado y la presencia de esteatosis hepática medida con las UH por TC y una asociación con significación moderada con la distribución de la grasa abdominal.

En este trabajo, decidimos estudiar si existía una correlación estadísticamente significativa entre las variables estudiadas relacionadas con la RI; es decir, las variables antropométricas, el índice HOMA-IR, el SM y las variables radiológicas relacionadas con la esteatosis hepática y la grasa abdominal.

Demostramos las siguientes asociaciones:

- Entre las variables radiológicas, las que estaban relacionadas con la esteatosis (UH S3 y UH S6) presentaron correlación entre ellas y con el AGI y la STG, asimismo el AGI presentó concordancia con todas las variables relacionadas con la grasa abdominal (GSC, STG y %AGI).
- Las variables antropométricas (contorno de cintura e IMC), así como el índice HOMA-IR mostraron asociación con el AGI, la GSC y la STG. En cuanto a las variables relacionadas con la esteatosis (UH S3 y UH S6), el contorno de cintura presentó asociación con ambas variables; sin embargo, el IMC y el índice HOMA-IR únicamente demostraron asociación con la esteatosis en el segmento VI (UH S6).
- El SM únicamente presentó correspondencia con el AGI.

Así pues, de todas las variables estudiadas, el AGI fue la única que presentó una correlación estadísticamente significativa con el resto de variables.

### **6.3.2. Asociación de las variables radiológicas con la gravedad de la fibrosis hepática**

Teniendo en cuenta que el AGI y la esteatosis hepática son las variables radiológicas que podían ser cuantificadas y que, ambas están relacionadas con la RI y con el desarrollo de fibrosis hepática, decidimos estudiar una posible asociación de las mismas con la gravedad de la fibrosis hepática.

Tal como se ha mencionado previamente, la prueba de referencia para la determinación del grado de fibrosis hepática es la ET.

Para poder establecer si alguna de las variables radiológicas podía ser predictora de la gravedad de la fibrosis hepática realizamos varios análisis estadísticos utilizando, inicialmente, la cirrosis hepática (F4) como variable respuesta o dependiente.

En primer lugar, desarrollamos un análisis univariante para evaluar la asociación de la cirrosis hepática (F4) con cada una de las distintas variables recogidas en el estudio.

En él demostramos que, las variables antropométricas, como el IMC y el contorno de cintura, así como las variables bioquímicas, como la concentración de albúmina y el recuento de plaquetas, presentaban diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con cirrosis (F4) y los pacientes no cirróticos (F0-F3). Asimismo, todas las variables radiológicas relacionadas con la grasa presentaron diferencias significativas, excepto la grasa subcutánea y, de las variables relacionadas con la presencia de esteatosis hepática, únicamente los coeficientes de atenuación de los segmentos III y VI.

Todas las variables que presentaron diferencias significativas estaban relacionadas con la RI y con la alteración de la función hepática.

En la Figura 52 se exponen las variables que presentaron diferencias significativas, entre la población de pacientes con cirrosis hepática (F4) y de pacientes no cirróticos (F0-F3).

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

- IMC
- Contorno de cintura
- Albúmina
- Plaquetas
- AGI
- STG
- % AGI
- UH de S3
- UH de S6

*Figura 52. Variables que presentaron diferencias significativas, entre la población de pacientes con cirrosis hepática (F4) y de pacientes no cirróticos (F0-F3): Análisis univariante*

Posteriormente, efectuamos un análisis de regresión logística multivariante donde se incluyeron, además de la edad y el sexo, las variables que presentaron diferencias significativas en el análisis univariante.

En el análisis multivariante, hallamos una asociación independiente entre la presencia de cirrosis (F4) y el AGI y la concentración de albúmina sérica, que presentaba una relación inversa.

En la literatura existen diferentes publicaciones que relacionan la grasa intraabdominal con la inflamación hepática severa y fibrosis.

Van der Poorten y cols.<sup>248</sup> en 2008, demostraron una asociación directa del AGI, en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, con su progresión a esteatohepatitis y fibrosis hepática. Para estos autores, esta correlación era independiente de la RI y de la esteatosis hepática.

Petta y cols.<sup>246</sup> en el año 2012, publicaron que, en los pacientes con HGNA, el índice de grasa visceral (VAI: *visceral adiposity index*) junto con la RI presentan una asociación independiente con la fibrosis hepática. El VAI tiene en cuenta variables

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

relacionadas con el SM como el contorno de cintura, el IMC, los niveles de TG y de HDL. En este estudio, asimismo se afirma que el VAI es un índice de la disfunción y la distribución de la grasa abdominal.

Por el contrario, asimismo en el año 2012, Vongsuvan y cols.<sup>272</sup>, concluyeron que, en pacientes con HGNA, el VAI no estaba asociado a la fibrosis hepática.

Kim y cols.<sup>245</sup> publicaron, en el año 2016, un estudio de cohortes que consistía en demostrar la correlación entre la distribución de la grasa abdominal (AGI o GSC), medida por TC y, la regresión o progresión del HGNA, estudiada por ecografía, en base a unos criterios diagnósticos determinados. En este trabajo se demuestra que, en los pacientes con un IMC normal ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ), el AGI se relaciona con una progresión de la esteatosis hepática a esteatohepatitis y fibrosis; en cambio, la GSC presenta un potencial efecto protector en cuanto a la progresión de la misma.

En esta tesis, pretendíamos determinar si, además de existir una asociación independiente del AGI y de la concentración de albúmina con la presencia de cirrosis (F4), podíamos relacionar éstos u otros factores, con los diferentes estadios de fibrosis hepática.

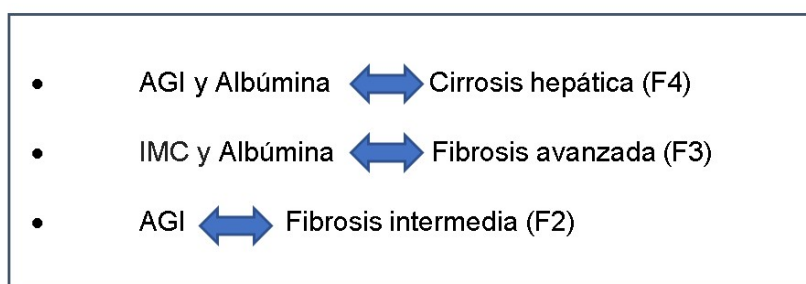
Para ello utilizamos un modelo de regresión logística multinomial, tomando como categoría de referencia el estadio F0-F1, con el objetivo de valorar la existencia de factores independientes asociados a los diferentes estadios de fibrosis (F2, F3 y F4).

Además del IMC, la concentración de albúmina y el AGI fueron, nuevamente, los factores independientes asociados a la fibrosis hepática.

En este análisis multinomial, del mismo modo que en el multivariante, el AGI y la concentración de albúmina (relación inversa), también presentaron una asociación independiente con la cirrosis hepática (F4). El IMC y la concentración de albúmina se relacionaron con fibrosis avanzada (F3). El AGI fue el único factor independiente asociado a fibrosis intermedia (F2).

La Figura 53 muestra las asociaciones de las variables estudiadas con los diferentes grados de fibrosis hepática.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*



*Figura 53. Factores independientes asociados a la gravedad de la fibrosis: Análisis multinomial*

Es bien conocido que la disminución de los niveles plasmáticos de albúmina está relacionada con daño hepático crónico. En nuestro caso, la disminución de la concentración de albúmina se correlacionó con cirrosis (F4) y fibrosis hepática avanzada (F3).

Tal como se ha mencionado previamente, existen estudios que relacionan la cantidad de grasa intraabdominal con la progresión de la hepatopatía a estadios más avanzados de fibrosis<sup>245</sup>.

En este trabajo, tanto en el análisis multivariante como en el multinomial, demostramos una asociación del AGI con la cirrosis hepática (F4). Por este motivo, podríamos considerar al AGI como una variable predictora de la gravedad de la fibrosis hepática.

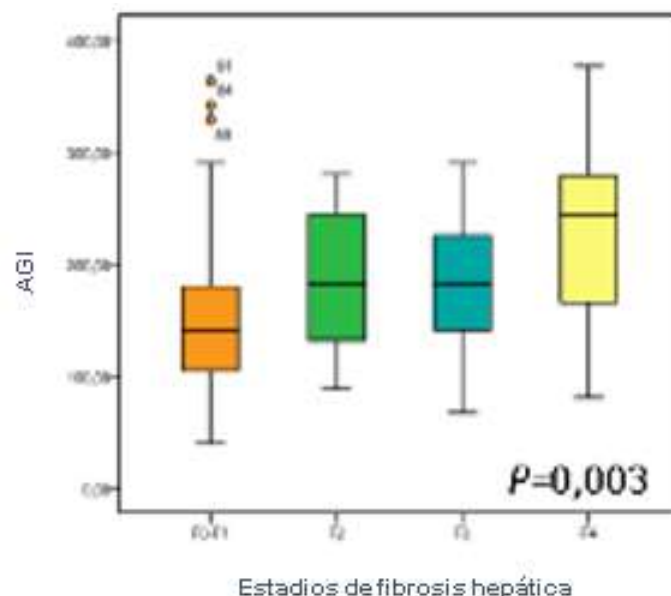
A diferencia de los resultados obtenidos en esta tesis, no hemos encontrado ninguna referencia que relacione la grasa intraabdominal como factor predictor de un estadio intermedio de fibrosis hepática (F2).

Esta asociación podría ser muy relevante de cara al futuro manejo de estos pacientes ya que nos pondría en alerta sobre una posible progresión de la fibrosis. En estos casos, debería realizarse un seguimiento más estricto de dichos pacientes para evitar la aparición de complicaciones y/o iniciar precozmente el tratamiento de la hepatitis por VHC.

No pudimos demostrar asociación del AGI con fibrosis avanzada (F3). Creemos que probablemente es debido a la distribución de los valores AGI entre los diferentes estadios de fibrosis, al número de pacientes incluido en cada estadio de fibrosis, así como a un cierto grado de inexactitud de la ET en la predicción de la fibrosis hepática.

### *Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Tal como puede observarse en la Figura 54, no apreciaron diferencias entre las medianas de F2 y F3.



*Figura 54. Valores del AGI en los distintos estadios de fibrosis hepática*

En vista de estos resultados decidimos estudiar la precisión diagnóstica de las variables radiológicas estudiadas mediante TC.

### **6.3.3. Precisión diagnóstica de las variables radiológicas en el diagnóstico de fibrosis hepática**

La exactitud diagnóstica de una prueba o, en este caso, variable radiológica, es la probabilidad de que ésta prediga correctamente la presencia de una enfermedad o patología como la fibrosis hepática; para ello, siempre es necesario tener una prueba de referencia que valide la presencia o ausencia de la enfermedad. En este caso, la ET es la prueba de referencia que determina la presencia y la gravedad de la fibrosis hepática.

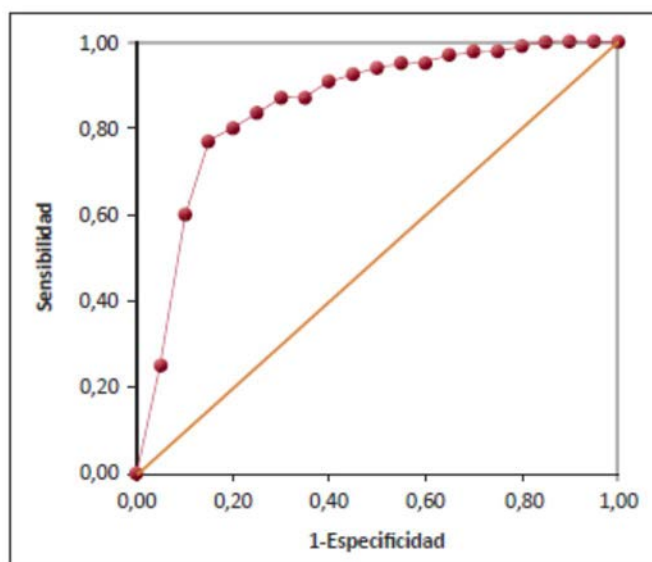
Para poder obtener la exactitud diagnóstica, así como la sensibilidad y especificidad de una prueba en relación a la presencia de una enfermedad o patología, siempre se debe comparar con la ausencia de la misma.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Como consecuencia de los resultados obtenidos decidimos estudiar la exactitud diagnóstica de las variables radiológicas en el diagnóstico de la fibrosis hepática mediante curvas ROC.

Las curvas ROC comparan la sensibilidad o porcentaje de verdaderos positivos de una variable con el porcentaje de falsos positivos (1-especificidad) de la variable estudiada, utilizan valores de 0 a 1 (0 a 100 %) en los ejes de coordenadas.

La diagonal trazada desde el punto 0,0 hasta el 1,0 se denomina línea de no-discriminación. Una prueba diagnóstica carecerá de capacidad discriminatoria si presenta los valores alrededor de esta línea (0,5), ya que presentará el mismo número de verdaderos positivos y falsos positivos<sup>264</sup> (Figura 55).



*Figura 55. Gráfico de curva ROC de una hipotética prueba diagnóstica. Cada punto representa un valor de posible punto de corte con su correspondiente sensibilidad y 1-especificidad*

Para valorar la capacidad discriminativa o utilidad de una prueba diagnóstica utilizamos el AUC. Esta área posee un valor comprendido entre 0,5 y 1, donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0,5 o línea de no-discriminación corresponde a una prueba sin capacidad discriminativa diagnóstica. A partir de un valor de 0,7 se puede considerar que la prueba presenta una capacidad discriminativa buena. Asimismo, con el AUC podemos comparar la capacidad discriminativa de diferentes pruebas diagnósticas, en este caso variables radiológicas<sup>264</sup>.

### *Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

En este trabajo, tras obtener la sensibilidad y la especificidad de cada una de las variables estudiadas en el diagnóstico de la fibrosis, construimos dos curvas ROC (Figura 51), una para la cirrosis hepática (F4) y otra para la fibrosis avanzada (F3-F4). En el caso de los pacientes con cirrosis (F4) se compararon los valores con los pacientes F0-F3 y los pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) fueron contrastados con los pacientes F0-F2.

Consideramos como útiles en la predicción de cirrosis hepática (F4) o fibrosis avanzada (F3-F4), las variables que presentaron un AUC >0,7.

Los resultados obtenidos demuestran que la superficie de grasa intraabdominal o AGI es una variable útil en la predicción de cirrosis hepática y de fibrosis avanzada, ya que presentó un AUC de 0,75 en los pacientes con cirrosis hepática y un AUC muy próxima a 0,7 (0,687) en la fibrosis avanzada.

Los valores de AUC más cercanos a 1, los obtuvimos con el AGI en pacientes con cirrosis hepática (F4), especialmente en mujeres (AUC: 0,833).

Por el contrario, el resto de variables relacionadas con la grasa abdominal (GSC, STG y %AGI) y así como el coeficiente de atenuación de los segmentos hepáticos III y VI, no presentaron valores de AUC adecuados, tanto en el diagnóstico de cirrosis como de fibrosis avanzada. Los valores de AUC de los coeficientes de atenuación hepáticos fueron inferiores a 0,4 y en el resto de las variables asociadas a la grasa fueron inferiores a 0,7. (Datos mostrados en la Tabla 45).

Dado que la superficie de grasa intraabdominal o AGI fue la única variable radiológica con una capacidad discriminatoria adecuada en el diagnóstico de fibrosis hepática, decidimos buscar los puntos de corte óptimos o valores de referencia de esta variable para la predicción de cirrosis y fibrosis hepática.

#### **6.3.4. Punto de corte del AGI en el diagnóstico de fibrosis hepática**

Con las curvas ROC se puede obtener el punto de corte óptimo o valor de referencia de una variable donde se alcance una mejor sensibilidad y especificidad; asimismo, gracias al AUC, las curvas ROC permiten evaluar la capacidad discriminativa de cada



*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

variable y comparar la capacidad discriminativa de distintas variables, comparando los diferentes valores de AUC.

Del análisis de las curvas ROC del AGI en relación a la predicción de cirrosis hepática (F4) y fibrosis avanzada (F3-F4), obtuvimos unos valores de referencia o puntos de corte óptimos.

Determinamos que un punto de corte era adecuado si presentaba una sensibilidad superior al 0,7. Si existían más puntos con esa sensibilidad se escogió el valor con mayor especificidad.

Evaluamos las curvas ROC del AGI, en la población general y por separado, entre hombres y mujeres. Únicamente consideramos como útiles los valores que presentaron un AUC >0,7 (Tabla 48).

Fibrosis Hepática	AGI (cm <sup>2</sup> )				
	AUC	Punto de corte	S (%)	E (%)	ED (%)
<b>F0-F2 vs F3-F4</b>	0,687	174,1	63,3	67	
Hombres	0,66	178,1	68	56	
Mujeres	<b>0,714</b>	<b>140</b>	<b>73</b>	<b>75</b>	<b>71</b>
<b>F0-F3 vs F4</b>	<b>0,75</b>	<b>209,2</b>	<b>71</b>	<b>75</b>	<b>74</b>
Hombres	<b>0,722</b>	<b>239</b>	<b>65</b>	<b>80</b>	<b>75</b>
Mujeres	<b>0,833</b>	<b>144</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>68</b>

*Tabla 48. Puntos de corte óptimos valorables (en rojo) para la predicción de fibrosis hepática avanzada (F3-F4) y de cirrosis hepática (F4)*

En la predicción de fibrosis hepática avanzada (F3-F4), únicamente obtuvimos puntos de corte óptimos valorables (AUC >0,7) en las mujeres. Un valor de 140 cm<sup>2</sup> presentó una sensibilidad y especificidad superior al 70%, con una exactitud diagnóstica del 71%.

En la predicción de cirrosis hepática, obtuvimos puntos de corte útiles en todas las poblaciones estudiadas, tanto en la población general como separando por sexos.

En la totalidad de la población, un punto de corte de 209,2 cm<sup>2</sup> mostró una exactitud diagnóstica del 74%. Separando la población por sexos, en los hombres, la exactitud diagnóstica para un punto de corte de 239 cm<sup>2</sup> fue del 75%; en las mujeres, un punto de corte de 144 cm<sup>2</sup> presentó una exactitud diagnóstica del 68% con una sensibilidad del 100%.

Para evaluar la utilidad clínica de una prueba diagnóstica, aparte de determinar su validez o exactitud diagnóstica, se debe valorar, asimismo, su fiabilidad o reproducibilidad. La concordancia intra e interobservador suele ser el paso previo a la validación de una prueba diagnóstica.

Con el objetivo de determinar la reproducibilidad de la TC en la determinación del AGI, así como en la medición de la esteatosis hepática realizamos una doble lectura de las variables radiológicas.

### **6.3.5. Reproducibilidad por TC de la determinación del AGI y de los coeficientes de atenuación hepáticos**

La medición es un proceso inherente a la práctica médica y a la investigación. Si bien es cierto que algunas variables son fácilmente medibles, otras comportan un cierto grado de subjetividad y error. La calidad de una medida depende de su validez y fiabilidad.

Todo proceso de medición de un fenómeno clínico está amenazado por diferentes fuentes de error derivadas de la variación biológica individual, del observador o del instrumento utilizado.

Para reducir la variabilidad debida a los observadores es necesario entrenarlos debidamente antes y durante la realización del experimento y escoger medidas objetivas lo más reproducibles posibles. El análisis de datos subjetivos incrementa notablemente la probabilidad de que exista una desviación de las mediciones entre los distintos observadores. Por estos motivos, es imprescindible evaluar la variabilidad intra e interobservador en cualquier proyecto de investigación.

La concordancia o reproducibilidad intraobservador tiene como objetivo obtener resultados similares al realizar, el mismo observador, la misma medición en repetidas

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

ocasiones. Por concordancia interobservador se entiende la consistencia entre dos observadores independientes sobre el resultado de la misma medición. Para asegurar la independencia y fiabilidad del proceso, un observador no debe conocer los resultados del otro y viceversa.

La discrepancia en los resultados entre los diferentes observadores nos indica que la prueba a validar tiene poca reproducibilidad o fiabilidad clínica.

La variabilidad intra e interobservador en la cuantificación de la grasa visceral y subcutánea mediante la TC ha sido motivo de estudio en diferentes publicaciones recientes<sup>249</sup>.

La medición de la grasa intraabdominal y subcutánea debe realizarse con unos parámetros técnicos muy concretos y específicos para cuantificar con exactitud los valores de atenuación de las regiones estudiadas.

El procesado de las imágenes obtenidas de todos los pacientes debe estar realizado en las mismas condiciones: posición y grado de inspiración del paciente, localización anatómica de las diferentes secciones axiales, ajustes de los parámetros de adquisición, registro e identificación de datos y producción de las imágenes.

El posprocesado y análisis de los hallazgos TC en las estaciones de diagnóstico también deben ser evaluados con las mismas características técnicas y en las mismas condiciones de trabajo. El objetivo final de este proceso es reducir la variabilidad intra e interobservador.

En este trabajo, la variabilidad intra e interobservador en la determinación de la grasa intraabdominal y la medición de la esteatosis hepática se valoró mediante modelos lineales mixtos, con una doble lectura por dos radiólogos expertos que evaluaron los parámetros TC de la grasa intraabdominal y subcutánea. También analizaron los coeficientes de atenuación de los segmentos III y VI hepáticos y el bazo, sin conocer ningún dato clínico o de filiación de las imágenes evaluadas ni el dictamen diagnóstico del otro observador.

La variabilidad intraobservador fue valorada mediante una segunda lectura aleatorizada de los mismos parámetros analizados previamente por el propio observador. La interpretación y análisis densitométrico de la grasa intraabdominal y la

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

esteatosis hepática se hizo en la misma estación de trabajo clínico, con el mismo *software* de aplicaciones clínicas y con parámetros de medición idénticos.

Los parámetros analíticos descritos en esta tesis demuestran una buena reproducibilidad intraobservador para cualquiera de las medidas evaluadas, así como una buena reproducibilidad interobservador en la medición de la grasa intraabdominal y subcutánea.

Sin embargo, en este estudio obtuvimos una gran variabilidad interobservador en la cuantificación de la esteatosis hepática y en los valores de atenuación del bazo.

La mínima e invaluable discrepancia intraobservador puede explicarse por diferentes motivos. En condiciones normales, cada radiólogo utiliza el mismo método de trabajo en el análisis y caracterización de las imágenes obtenidas. Por este motivo, resulta más difícil que existan discrepancias significativas individuales en este aspecto y más si tenemos en cuenta que ambos radiólogos son expertos y están acostumbrados a trabajar con este tipo de programas de posprocesado.

La concordancia interobservador en la valoración de la grasa abdominal puede explicarse debido a que el proceso de examen es prácticamente automático y autoajutable con un margen de error insignificante.

La variabilidad interobservador registrada en la medición de la esteatosis hepática y de los coeficientes de atenuación esplénicos está directamente relacionada con la decisión subjetiva del observador en escoger el área de medición en el interior de los segmentos hepáticos y del área global del bazo. En este aspecto no existe ningún consenso ni método adecuado que nos permita homogeneizar el estudio densitométrico de las diferentes zonas de medición hepáticas y esplénicas.

En un futuro deberían plantearse programas de detección automática de la grasa hepática mediante sistemas CAD (*Computer-Aided Design*) o diseño asistido por ordenador para reducir significativamente esta disparidad de los resultados.

A modo de conclusión, podríamos decir que la TC abdominal, sin contraste endovenoso y de baja dosis, es una herramienta útil en la predicción de la gravedad de la fibrosis hepática en los pacientes VIH coinfectados por el VHC. Dicha exploración presenta una buena precisión diagnóstica y una gran reproducibilidad para la determinación del acúmulo de grasa intraabdominal que, tal como se ha

demostrado, es un factor independiente asociado a la gravedad de la fibrosis hepática en esta población de pacientes.

### **6.3.6. Fortalezas y limitaciones del estudio**

Este estudio ha demostrado la asociación independiente del acúmulo de grasa intrabdominal (AGI) cuantificado por TC de baja radiación con la gravedad de la fibrosis hepática en los pacientes con coinfección VIH/VHC.

Se ha evaluado la exactitud diagnóstica del AGI medido por TC para el diagnóstico de cirrosis y se ha establecido un punto de corte del AGI para la predicción de este estadio de fibrosis.

Asimismo, este estudio ha demostrado que la TC de baja radiación es una técnica reproducible para la medición del AGI.

La elección de la cuantificación del AGI mediante una técnica sencilla como marcador indirecto de la RI permite, por un lado, añadir otro argumento a la hipótesis del papel patogenético de la RI en la gravedad de la fibrosis hepática asociada a la infección crónica por el VHC en el paciente con coinfección VIH/VHC y, por otro lado, aporta una herramienta útil en el seguimiento de estos pacientes gracias a su baja morbilidad y elevada objetividad y reproducibilidad. El estudio del valor del AGI relacionado con la gravedad de la fibrosis hepática en la población de pacientes con coinfección VIH/VHC es novedoso ya que no existen estudios que evalúen este aspecto.

Otro aspecto destacable de los resultados de esta tesis es la asociación independiente del AGI con la fibrosis hepática intermedia (F2). Este dato es muy relevante ya que, a partir de F2, es cuando debe intensificarse el control clínico de los pacientes en cuanto a la evolución a estadios más avanzados. Esta asociación otorgaría al AGI el papel de “predictor precoz” de gravedad. Este punto debería confirmarse en estudios más amplios ya que no pueden extraerse conclusiones sólidas.

No se ha demostrado asociación de la esteatosis hepática medida por TC con la fibrosis hepática, probablemente debido a la coexistencia de fibrosis y esteatosis en el parénquima hepático y a su distribución parcheada. Asimismo, se ha constatado una

gran variabilidad interobservador en la cuantificación de la esteatosis por TC, dato que limitaría su utilidad diagnóstica.

Las limitaciones de este estudio se centran en la ausencia de grupo control que permita conocer la distribución de la grasa abdominal en la población de pacientes infectados únicamente por el VIH o VHC, así como la ausencia de diagnóstico histológico principalmente para la esteatosis. Sin embargo, la homogeneidad de la población de estudio en cuanto a las características virológicas relacionadas con el VIH y el VHC, así como el bajo número de pacientes obesos, con consumo de riesgo de alcohol y la DM como criterio de exclusión para participar en el estudio, ha permitido establecer la asociación independiente del AGI con la gravedad de la fibrosis hepática, objetivo principal de esta tesis.

Por otro lado, las limitaciones de la elastografía transitoria en el diagnóstico de F2 puede haber contribuido a que el AGI no sea predictor de todos los estadios de fibrosis.

### **6.3.7. Aplicabilidad clínica y proyectos futuros**

La principal aplicabilidad clínica de los resultados de esta tesis doctoral se basa en la utilidad del AGI medido por TC de baja radiación en el seguimiento de los pacientes coinfectados por el VIH/VHC.

Los pacientes con coinfección por el VIH/VHC, así como los pacientes infectados únicamente por el VHC, tienen riesgo de presentar cirrosis y CHC, a pesar de alcanzar la erradicación del VHC con las nuevas estrategias diagnósticas.

Uno de los factores asociados al desarrollo de cirrosis y CHC en estos pacientes es la persistencia de los factores metabólicos como la DM o la RI. Por otro lado, en los pacientes coinfectados por el VIH/VHC y en los infectados por el VIH, los factores metabólicos junto con la edad son predictores de enfermedades cardiovasculares.

Deberían realizarse estudios longitudinales que permitieran establecer la asociación de los cambios en el AGI con una mayor o menor probabilidad de presentar eventos hepáticos (cirrosis o CHC) o cardiovasculares. Si se demostrara esta asociación, la determinación del AGI en la práctica clínica contribuiría a seleccionar aquellos

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

pacientes con un mayor riesgo de presentar complicaciones. Éstos podrían beneficiarse de la intensificación de los cambios en el estilo de vida, así como de la administración de determinados fármacos dirigidos a paliar o eliminar la RI. Es precisamente en este último punto donde la determinación del AGI podría utilizarse en el contexto de ensayos clínicos como marcador subrogado de la RI.

## **7. CONCLUSIONES**

### **7.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

El AGI medido por TC es un factor independiente asociado a la gravedad de la fibrosis hepática en los pacientes infectados por el VIH y coinfectados por el VHC. Otros factores antropométricos, metabólicos o radiológicos, asociados a la RI, no se han demostrado predictores de la gravedad de la fibrosis hepática.

### **7.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

#### **7.2.1. Objetivo secundario 1**

El AGI medido por TC es la variable radiológica con una mayor precisión diagnóstica para el diagnóstico de cirrosis. La esteatosis hepática y el resto de variables radiológicas evaluadas con la misma técnica presentan una baja precisión diagnóstica.

#### **7.2.2. Objetivo secundario 2**

En la población estudiada, la mayor exactitud diagnóstica para la predicción de cirrosis hepática se alcanza, en mujeres, con un valor de AGI de 144 cm<sup>2</sup> y en hombres, con un valor de AGI de 239 cm<sup>2</sup>.

En la predicción de fibrosis avanzada, sólo se ha demostrado una exactitud diagnóstica significativa del AGI en mujeres, con un valor de 140 cm<sup>2</sup>.

#### **7.2.3. Objetivo secundario 3**

No se ha demostrado variabilidad intraobservador significativa para todas las medidas evaluadas.

No se han observado variaciones interobservador en el análisis mediante TC de la grasa intraabdominal y subcutánea.

Se ha detectado una gran variabilidad interobservador en la cuantificación de la esteatosis hepática y los coeficientes de atenuación del bazo.



*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

Como conclusión final y respondiendo a la pregunta que plantea esta tesis, el Acúmulo de Grasa Intraabdominal medido por Tomografía Computarizada es un buen predictor de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC, dado que es un factor asociado independiente, presenta una elevada exactitud diagnóstica y una muy buena reproducibilidad.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Gallo RC, Montagnier L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 349:2283–5.
2. Broder SM, Gallo RC. A Pathogenic Retrovirus (HTLV-III) Linked to AIDS. *N Engl J Med* 1984; 311:1292-1297.
3. Chertova E, Bess JJ Jr, Crise BJ, Sowder II RC, Schaden M, Hilburn M et al. Envelope glycoprotein incorporation not shedding of surface envelope glycoprotein (gp120/SU), Is the primary determinant of SU content of purified human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus. *J Virol* 2002; 76:5315-5325.
4. Yuste E, Johnson W, Pavlakis GN, Desrosiers RC. Virion envelope content, infectivity and neutralization sensitivity of simian immunodeficiency virus. *J Virol* 2005; 79:12455-12463.
5. Zhu P, Liu J, Bess J, Chertova E, Lifson JD, Grise H et al. Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes. *Nature* 2006; 441:847-85.
6. Gandhi M, Gandhi RT. Single-Pill Combination Regimens for Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2014; 371:248-259.
7. Cohen M.S. Shaw G.M. McMichael A.J. Haynes B.F. Acute HIV-1infection.*N Engl J Med* 2011; 364:1943-1954.
8. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA et al. Prognosis in HIV predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167-70.
9. Sabin CA, Lundgren JD. The natural History of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; 8:311-317.
10. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced Human Immunodeficiency Virus. *New Engl J Med* 1998; 338:853-60

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

11. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *HIV Prevalence* [en línea]. [Consulta: Agosto, 2016]. Disponible en: <<http://www.unaids.org/en/dataanalysis/datatools/aidsinfo/>>.
12. Montaner JGS, Lima VD, Barrios B, Yip B, Wood E, Kerr T et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet* 2010; 376:532-39.
13. Miró JM, Buira E, Mallolas J, Gallart T, Moreno A, Zamora L et al. CD4+ cell lymphocytes and opportunistic infection and neoplasms in patients with Human Immunodeficiency virus infection. *Med Clin (Barc)*.1994; 102:566-70.
14. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of opportunistic disease in an HIV-infected urban clinical cohort. *Ann Intern Med*. 1996;124:633-42.
15. Dore GJ, Li Y, McDonald, Ree H, Kaldor JM. National HIV Surveillance Committee. Impacto of Highly Active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29: 388-95.
16. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of Death in HIV-1–Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy, 1996–2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies. *CID* 2010; 50:1387-1396.
17. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360:119-29
18. Morlat P, Roussillon C, Sandrine H, Salmon D, Bonnet F, Caccoub P et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 2013; 28: 1181-1191.
19. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014; 384:241-8.

20. Trickey A, May M, Vehreschild J, Obel N, Gill MJ, Crane H et al. Cause-Specific Mortality in HIV-Positive patients who survived ten years after starting antiretroviral therapy. Plos one. DO:10.1371/journal.pone.0160460.2016.
21. Puhan MA, Van Natta ML, Palella FJ, Addessi A, Meinert C. Excess Mortality in Patients with AIDS in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: Temporal Changes and Risk Factors. CID 2010; 51:947-956.
22. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2016; 316:191-210.
23. INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med. 2015; 373:795-807.
24. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. N Engl J Med. 2015; 373:808-22.
25. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2014; 14:281-90.
26. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy. Infect Dis Clin North Am 2014;28: 371-402.
27. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A review of the toxicity of HIV medications. J Med Toxicol. 2014; 10:26-39.
28. Lewis W, Day BJ, Copeland WC. Mitochondrial Toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated perspective. Nat Rev Drug Discov 2003; 2:812-822.
29. Livshits Z, Lee S; Hoffman RS, Nelson LS, Esteban-Crucianio N. Zidovudine overdose in healthy newborn receiving postnatal prophylaxis. Clin Toxicol(Phila) 2011; 49: 749-7.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

30. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freud J, Chisholm DJ et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-F58.
31. Stanley TL, Joy T, Hadigan CM, Liebaw JC, Makimura H, Chen CY et al. Effects of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir on muscle glucose uptake and visceral fat in HIV infected patients. *AIDS* 2009; 23; 1348-1357.
32. D:A:D Study Group, Friis-Møller N, Reis P, Sabin CA, Weber R, Monforte AD, El-Sadr W et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *2007 N Engl J Med* 356:1723-35.
33. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Lous TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for Human Immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 348:702-10.
34. Vyas AK, Koster JC, Tzekov A, Hruz PW. Effects of the HIV protease inhibitor ritonavir on GLUT4 knock-out mice. *J Biol Chem*. 2010; 285:36395-400.
35. Nasi M, Pinti M, Mussini C, Cossarizza a. Persistent Inflammation in HIV infection: established concepts, new perspectives. *Immunol Lett* 2014: 161:184-8.
36. Nasi M, De Biasi, Gibellini L, Bianchini E, Pecorini S, Bacca V et al. Ageing and inflammation in patients with HIV. *Clin Exp Immunology* 2016 doi:10.1111/cel.12814.
37. Deeks SG. HIV infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. *Annu Rev Med* 2011; 62:141-155.
38. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M et al. Morbidity and ageing in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:1130-9.
39. Guaraldi G, Orlando G, Zona S; Menozzi M, Carli F, Garlasi E et al. Premature Age-related co-morbidities in HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1120-6.
40. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, Van der Valk M, Geerlings SE et al. Cross-Sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the Age-HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1787-97.

41. Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, Jing Y, Althoff KN, D'Souza G et al. Cumulative Incidence of Cancer Among Persons with HIV in North America: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015; 163:507-18.

42. Triant VA. Epidemiology of Coronary Heart Disease in HIV Patients. *Rev Cardiovasc Med*. 2014; 15 (0 1): S1–S8.

43. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*; 2012 13:453–468.

44. Paula AA, Falcao MC, Pacheco AG. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Res Ther* 2013 10:32.

45. Janiszewski PM, Ross R, Despres JP, Lemieux I, Orlando G, Carli F et al. Hypertriglyceridemia and waist circumference predict cardiovascular risk among HIV patients: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2011;6(9): e25032. doi: 10.1371/journal.

46. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chilsholm DJ et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-F58.

47. Riddler SA, Li X, Kingsley LA, Dobs A, Evans R, Palella F et al. Longitudinal changes in serum lipids among HIV-infected men on highly antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 2007; 8:280-287.

48. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 2003; 289:2978-82.

49. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C et al. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*. 2008; 31:1224-9.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

50. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med.* 2005; 165:1179-84.
51. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard JP, Guiyedi V, Salmon-Ceron D et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS* 2012; 26:303-14.
52. Hadigan C, Kattakuzhy S. Diabetes Mellitus type 2 and Abnormal Glucose Metabolism in the setting of Human Immunodeficiency Virus. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2014; 43:685-96.
53. Paula AA, Falcao MCN, Pacheco AG. Metabolic Syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Research and Therapy* 2013; 10:32.
54. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195-200.
55. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology.* 2007; 69:1789-99.
56. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3499-504.
57. Grace VM, Siddikuzzaman, Rimashree B. Liposome encapsulated all trans retinoic acid (ATRA) has enhanced immunomodulatory and inflammation reducing activities in mice model. *Anticancer Agents Med Chem.* 2015; 15:196-205.
58. Rubinstein PG, Aboulaflia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: From epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* 2014; 28; 453-45.
59. Scott HM, Klausner JD. Sexually transmitted infections and pre-exposure prophylaxis: challenges and opportunities among men who have sex with men in the US. *AIDS Res Ther.* 2016; 13:5doi:10.1186/s12981-016-0089-8.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

60. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a bloodborne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359-62.
61. Webster DP, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet* 2015;385;1124-1135.
62. Zeisel MB, Fofana I, Fafi-Kremer S, Baumert TF. Hepatitis C virus entry into hepatocytes: Molecular mechanisms and targets for antiviral therapies. *J Hepatol* 2011; 54:566-576.
63. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG et al. Global Distribution and prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology* 2015; 61:77-87.
64. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, Ledergerber B, Knysz B, Chaplinskas S, et al. Spontaneous Viral Clearance, Viral Load, and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus (HCV) in HIV-Infected Patients with Anti-HCV Antibodies in Europe. *JID* 2008; 198:1337-1344.
65. [Accessed Sep, 2016] Document tècnic núm. 22. Sistema Integrat de Vigilància Epidemiològica de la SIDA/VIH/ITS a Catalunya.
66. Pérez-Olmeda M, Ríos P, Núñez M, García-Samaniego J, Romero M, Soriano V. Virological characteristics of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals with chronic hepatitis C: implications for treatment. *AIDS* 2002;16: 493-5.
67. The European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011, 25:399–409.
68. Thorpe LE, Ouellet LJ, Hershov R, Bailey SL, Williams IT, Williamson J et al. Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. *American Journal Epidemiology*. 2002; 155:645–53.
69. Prasad MR, Honegger JR. Hepatitis C virus in pregnancy. *American journal of perinatology*. 2013; 30:149–59.



*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

70. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of Maternal HIV Coinfection on the Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1123-1131.
71. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR et al. Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Monogamous Heterosexual Couples: The HCV Partners Study. *Hepatology* 2013; 57:881-889.
72. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C Virus Infection. *New Engl J Med* 2001; 345:41-52.
73. Seeff LB. Natural History of Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36; Suppl 1: S35-S46.
74. Westbrook RH, Dusheiko G: Natural History of Hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61: S58-S68.
75. Grebely J, Dore GJ,. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis.* 2011; 31:331-9.
76. Wise M, Bialek S, Finelli L, Beth P, Bell B, Sorvillo F. Changing Trends in Hepatitis C–Related Mortality in the United States, 1995-2004. *Hepatology* 2008; 47:1128-1135.
77. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology.* 1999; 30: 1054-8.
78. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M et al. The influence of Human Immunodeficiency virus coinfection in chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology* 2001; 1: 1193-1199.
79. Tural C, Fuster D, Tor J, Ojanguren I, Sirera G, Ballesteros A et al. Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients. *J Viral Hepat.* 2003; 10:118-25.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

80. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, Girón-González JA, Montero JL, Torre-Cisneros J et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005; 4:779-89.
81. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, Bouteloup V, May T, Burty C et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalité 2005 study. *J Hepatol*. 2009; 50:736-45
82. Montes Ramírez ML, Miró JM, Quereda C, Jou A, von Wichmann MÁ, Berenguer J, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with cirrhosis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 65:82-6.
83. Agüero F, Forner A, Manzardo C, Valdivieso A, Blanes M, Barcena R, et al. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2016; 63:488-98.
84. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1632-41.
85. Klein MB, Althoff KN, Jing Y, Lau B, Kitahata M, Lo Re V 3<sup>rd</sup> et al. Risk of End-Stage Liver Disease in HIV-Viral Hepatitis Coinfected Persons in North America From the Early to Modern Antiretroviral Therapy Eras. *Clin Infect Dis*. 2016; 63:1160-1167.
86. Chen TY, Ding EL, Seage Iii GR, Kim AY. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1605-15.
87. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005; 192:992-1002.
88. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA*. 2002; 288:199-206.
89. Klein MB, Lalonde RG, Suissa S. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 33:365-72.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

90. Negro F, Forton D, Craxì A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2015; 149:1345-1360.
91. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med.* 2000;133):592-9.
92. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:647-52.
93. Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol.* 2007; 166:196-203.
94. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology.* 2003; 38:50-6.
95. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2008; 134:416-23.
96. Vanni E, Abate ML, Gentilcore E, Hickman I, Gambino R, Cassader M et al. Sites and mechanisms of insulin resistance in nonobese, nondiabetic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2009; 50:697-706.
97. Milner KL, Van der Poorten D, Trenell M, Jenkins AB, Xu A, Smythe G et al. Chronic hepatitis C is associated with peripheral rather than hepatic insulin resistance. *Gastroenterology.* 2010; 138:932-41.
98. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120:1640-5.
99. McCullough AJ. Epidemiology of the metabolic syndrome in the USA. *J Dig Dis* 2011; 12:333-340.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

100. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection. Does it matter? *J Hepatol* 2012; suppl 1: S56-S65.
101. Negro F: HCV Infection and Metabolic Syndrome: Which is the Chicken and Which is the egg. *Gastroenterology* 2012;142: 1288-1292.
102. Shaheen M, Echeverry D, Oblad MG, Montoya MI, Teklehaimanot S et al. Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 75:320–326.
103. Domont F, Cacoub P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? *Liver Int.* 2016; 36:621-7.
104. Larsson SC, WolK A, Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer*, 2007; 97:1005-1008.
105. Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004; 39:1239-1247.
106. Muzzi A, Leandro G, Rubbia-Brandt L, James R, Keiser O, Malinverni R et al. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2005; 42: 41-46.
107. Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, Nakao K, Nishimura D, Goto T et al. Association between liver fibrosis and insulin sensitivity in chronic hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2752-2759.
108. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006; 130: 1636-1642.
109. Bugianesi E, Marchesini G, Gentilcore E, Cua IH, Vanni E, Rizzetto M et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: Role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology* 2006; 44: 1648-1655.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

110. Kita Y, Mizukoshi E, Takamura T, Sakurai M, Takata Y, Arai et al. Impact of diabetes mellitus on prognosis of patients infected with hepatitis C virus. *Metabolism* 2007; 56: 1682-1688.
111. Petta S, Cammà C, Di Marco V, Alessi N, Cabibi D, Caldarella Ret al. Insulin resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1136-1144.
112. Cua IH, Hui JM, Kench JG, George J. Genotype-specific interactions of insulin resistance, steatosis, and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008; 48: 723-731.
113. Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, Hsu SJ, Chen CL, Hwang JJ et al. Association of metabolic profiles with hepatic fibrosis in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 2 infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 970-977.
114. Moucari R, Ripault MP, Martinot-Peignoux M, Voitot H, Cardoso AC, Stern C et al. Insulin resistance and geographical origin: major predictors of liver fibrosis and response to peginterferon and ribavirin in HCV-4. *Gut* 2009; 58: 1662-1669.
115. Patel K, Thompson AJ, Chuang WL, Lee CM, Peng CY, Shanmuganathan G et al. Insulin resistance is independently associated with significant hepatic fibrosis in Asian chronic hepatitis C genotype 2 or 3 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1182-1188.
116. Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Shibata H, Isomoto H et al . Predictive value of the fibrosis scores in patients with chronic hepatitis C associated with liver fibrosis and metabolic syndrome. *Intern Med* 2011; 50: 1137-1141.
117. Conjeevaram HS, Wahed AS, Afdhal N, Howell CD, Everhart JE, Hoofnagle JH. Changes in insulin sensitivity and body weight during and after peginterferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 469-477.
118. Petta S, Cammà C, Di Marco V, Macaluso FS, Maida M, Pizzolanti G et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with severe fibrosis in patients with chronic hepatitis caused by HBV or HCV infection. *Liver Int* 2011; 31: 507-515.
119. Khattab MA, Eslam M, Shatat M, Abd-Aalhalim H, Mousa YI, Samir F, Aly H, Shaker O, Shaker Y. Changes in adipocytokines and insulin sensitivity during and after antiviral therapy for hepatitis C genotype 4. *J Gastrointestin Liver Dis* 2012; 21: 59-65.

120. Ziada DH, El Saadany S, Enaba M, Ghazy M, Hasan A. The interaction between insulin resistance, liver fibrosis and early virological response in Egyptian patients with chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 325-329.
121. Thompson AJ, Patel K, Chuang WL, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Rustgi VK et al. Viral clearance is associated with improved insulin resistance in genotype 1 chronic hepatitis C but not genotype 2/3. *Gut* 2012; 61: 128-134.
122. Huang CF, Dai CY, Yeh ML, Huang CI, Tai CM, Hsieh MH et al. Association of diabetes and PNPLA3 genetic variants with disease severity of patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2015; 62: 512-518.
123. Elgouhari HM, Zein CO, Hanouneh I, Feldstein AE, Zein NN. Diabetes mellitus is associated with impaired response to antiviral therapy in chronic hepatitis C infection. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2699-2705.
124. Petta S, Cammà C, DI Marco V, Calvaruso V, Enea M, Bronte F, Butera G, Cabibi D, Craxì A. Insulin resistance is a major determinant of liver stiffness in nondiabetic patients with HCV genotype 1 chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30: 603-613.
125. Rüeger S, Bochud PY, Dufour JF, Müllhaupt B, Semela D, Heim MH et al. Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2015; 64: 1605-1615.
126. Chen CL, Yang HI, Yang Ws, Liu CJ, Chen Pj, You SL et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008; 135: 111-121.
127. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, de Kneegt RJ et al . Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2008; 47: 1856-1862.
128. Konishi I, Hiasa Y, Shigematsu S, Hirooka M, Furukawa S, Abe M et al. Diabetes pattern on the 75 g oral glucose tolerance test is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus. *Liver Int* 2009; 29: 1194-1201.

129. Hung CH, Lee CM, Wang JH, Hu TH, Chen CH, Lin CY et al. Impact of diabetes mellitus on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with interferonbased antiviral therapy. *Int J Cancer* 2011; 128: 2344-2352.
130. Nkontchou G, Bastard JP, Ziol M, Aout M, Cosson E, Ganne-Carrie N et al . Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 827-833.
131. Takahashi H, Mizuta T, Eguchi Y, Kawaguchi Y, Kuwashiro T, Oeda S et al. Post-challenge hyperglycemia is a significant risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2011; 46: 790-798.
132. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013; 57: 964-973.
133. Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014; 60: 823-831.
134. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with sustained virologic response for chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1183-1189.
135. Lai MS, Hsieh MS, Chiu YH, Chen TH. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: A cohort study in high prevalence area of hepatitis virus infection. *Hepatology* 2006; 43: 1295-1302.
136. Chen CT, Chen JY, Wang JH, Chang KC, Tseng PL, Kee KM et al. Diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity are not significant risk factors for hepatocellular carcinoma in an HBV- and HCV-endemic area of Southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2013; 29: 451-459.
137. Asselah T, Estrabaud E, Bieche I, Lapalus M, De Muynck S, Vidaud M et al. Hepatitis C: viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. *Liver Int.* 2010, 30:1259-69.

138. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P et al. . Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004; 140:346-55.
139. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011; 364:2405-16.
140. Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. IL28B and the control of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2010; 139:1865-76.
141. Torriani FJ, Maribel Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A et al. StudyPeginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients *N Engl J Med* 2004; 351:438-450.
142. European Association for the Study of the Liver. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017; 66:153-194
143. Perrillo RP. The role of liver biopsy in hepatitis C. *Hepatology.* 1997; 26 (3) Suppl 1: 57S-61.
144. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981;1(5):431-5.
145. Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996; 24:289-93.
146. Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sherlock S, Brown D, Dusheiko GM. The pathology of hepatitis C. *Hepatology.* 1992; 15:567-71.
147. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:11033-53.
148. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med.* 2017; 376:2134-2146.



*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

149. Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, Morelli G, Stedman C, Davis MNet et al. Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in HCV patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology* 2017 (in press).
150. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. *J Hepatol.* 2016; 64:301-7.
151. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA.* 2015; 313:1223-31.
152. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014; 370:1973-82.
153. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T; MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet.* 2001; 357:1069-75.
154. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002; 36:986-92.
155. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007; 46:32-6.
156. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 38:518-26.
157. McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER 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; 15:945-51.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

158. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004; 127:1704-13.
159. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konaté A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology*. 2005; 42:1373-81.
160. Zaman A, Rosen HR, Ingram K, Corless CL, Oh E, Smith K. Assessment of FIBROSpect II to detect hepatic fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Am J Med*. 2007; 120:280. e9-14.
161. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem*. 2005 ;51(10):1867-73.
162. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48: 835-847.
163. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56: 968-973.
164. Konate A, Reaud S, Quenemer E, Fouchard-Hubert I, Oberti F, Cales P. Liver Stiffness measurement by transient elastography: predictive factors of accuracy and reproducibility. *J Hepatol* 2006; 44: S195.
165. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, SAcco R, Colombatto P et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes in transaminases. *J Viral Hepat* 2007; 14:360-369.
166. Kelleher T, MacFarlane C, de LedinghenV, Beaugrand M, Foucher J, Castera L et al. Risk factors and hepatitic elastography (FibroScan) in the prediction of hepatic fibrosis in non alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2006; 130-A736.
167. Vizzutti F; Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrosis. *Hepatology* 2007; 45:1290-1297.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

168. Berzigotti A, Abraldes JG, Tandon P, Erice E, Gilabert R, Garcia-Pagan JC, et al. Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52:846–853.
169. Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, Casals G, Miquel R, Martínez SM et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2012; 57:281-7.
170. Guzmán F, Abellán D, Reus M. The clinical utility of elastography, a new ultrasound technique. *Radiologia* 2014; 56:290-4.
171. L.N. Su, S.L. Guo, B.X. Li, *et al.* Diagnostic value of magnetic resonance elastography for detecting and staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis *Clin Radiol* 2014; 69: e545-e552.
172. Stoopen M, Encinas ER, Ramirez CR, Wolpert E, Kimura E, Sosa LA et al. Diagnóstico y cuantificación de fibrosis, esteatosis y hepatosiderosis por medio de resonancia magnética multiparamétrica. *Revista de Gastroenterología de México*. 2017; 82:32-45.
173. Kutcher R, Smith GS, Sen F, et al. Comparison of sonograms and liver histologic findings in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Ultrasound Med* 1998; 17:321-5.
174. Goyal N, Jain N, Rachapalli V, Cochlin DL, Robinson M. Non-invasive evaluation of liver cirrhosis using ultrasound. *Clin Radiol*. 2009; 64:1056-66.
175. Patel KD, Abeysekera KW, Marlais M, McPhail MJ, Thomas HC, Fitzpatrick JA et al. Recent advances in imaging hepatic fibrosis and steatosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 5:91-104.
176. Guang-Jian L, Ming-De L. Diagnosis of liver cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound. *World J Radiol*. 2010; 2:32-36.
177. Marín Serrano E, Segura-Cabral JM. Usefulness of ultrasonography for the diagnosis of diffuse liver diseases. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011; 103:227-31.
178. Guang-Jian L, Ming-De L. Diagnosis of liver cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound. *World J Radiol*. 2010; 2:32-36.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

179. Huber A, Ebner L, Heverhagen JT, Christe A. State-of-the-art imaging of liver fibrosis and cirrhosis: A comprehensive review of current applications and future perspectives. *Eur J Radiol Open*. 2015; 2:90-100.
180. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci Jr JT. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology: a radiological and pathological analysis. *Radiology* 1980; 135:273–83
181. Huber A, Ebner L, Montani M, Semmo N, Heverhagen J, Christe A. CT findings in liver fibrosis and cirrhosis. *Swiss Med Wkly* 2014;144: w13923.
182. Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology. *Radiology* 2014; 272:322-44.
183. Van Beers BE, Leconte I, Materne R, Smith AM, Jamart J, Horsmans Y. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 667 – 673.
184. Ronot M, Asselah T, Paradis V, Michoux N, Dorvillius M, Baron G et al. Liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: differentiating minimal from intermediate fibrosis with perfusion CT. *Radiology*. 2010; 256:135-42.
185. Ou HY, Bonekamp D, Corona-Villalobos CP, Torbenson MS, Geiger B, Kamel IR. MRI arterial enhancement fraction in hepatic fibrosis and cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol*.2013;201: W596-602.
186. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and Disease Progression in Hepatitis C. *Hepatology* 2002;36: S48-S56.
187. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-832.
188. Poynard T, Ratzu V, Charlotte F, Goodman Z, Mchtchinson J, Albercht J. Rates and Risk Factors of liver Fibrosis Progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:730-739.
189. Marcellin P, Akrimi R, Cazals D, Boyer N, Auperin A, Vidaud D et al. Genotype 1 is associated with mild chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;24 (suppl 1):159.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

190. Ganhy MG, Kleiner DE, Alter HJ, Doo EE, Khokhar F, Park Y et al. Progression of fibrosis in early stages of chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:496A.
191. Alberti A, Boccato S, Ferrari A; Benvegna I, Pontisso P, Noventa F et al. Outcome of initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:225A.
192. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008; 48:418–431.
193. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007; 147:677–684.
194. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;52:833–844.
195. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giully N, Castelnau C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010; 52:652–657.
196. Van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, Almasio PL, Calvaruso V, Fernandez-Rodriguez CM, et al. The risk for hepatocellular carcinoma among patients with chronic HCV infection and advanced hepatic fibrosis following sustained virological response. *Hepatology* 2013; 58:280A.
197. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr.* 2005; 25:391-406.
198. Karpe F, Tan GD. Adipose tissue function in the insulin-resistance syndrome. *Biochem Soc Trans.* 2005; 33:1045-8.
199. Roche HM, Phillips C, Gibney MJ. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. *Proc Nutr Soc.* 2005; 64:371-7.
200. Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic. *Diabetes.* 2005; 54:1899-906.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

201. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003; 139:802-810.
202. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003; 26:3320-3325.
203. Tritos NA, Mantzoros CS. Clinical review 97: Syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3025
204. Chen CL, Yang HI, Yang Ws, Liu CJ, Chen Pj, You SL et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008; 135: 111-121.
205. Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E, et al. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2012;56: 1681–1687.
206. Romero-Gómez M, Fernández-Rodríguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008;48:721–727.
207. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, et al. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:739–744.
208. Van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, Almasio PL, Calvaruso V, Fernández-Rodríguez CM, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol*. 2017; 66:485-493.
209. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology*. 2017; 152:142-156.
210. Van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol* 2016;65(1 Suppl): S95-S108.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

211. Akuta N, Kobayashi M, Suzuki F, Sezaki H, Fujiyama S, Kawamura Y et al. Liver Fibrosis and Body Mass Index Predict Hepatocarcinogenesis following Eradication of Hepatitis CVirus RNA by Direct-Acting Antivirals. *Oncology* 2016;91: 341-347.
212. Benedict M, Zhang X: Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol* 2017; 9: 715-732.
213. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006; 6:33.
214. Keiner DF, Brunt EM, Van Natta, Behling C; Contos MJ Cummings OW et al. Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41:1313-1321.
215. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17. pii: E774.
216. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Journal of Hepatology* 2014;61: S89-S78.
217. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Zarski JP, Spahr L, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000; 33:106–115.
218. Goossens N, Negro F. Is the genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? *Hepatology* 2014; 59:2403–2412.
219. Negro F. Abnormalities of lipid metabolism in hepatitis C virus infection. *Gut* 2010; 59:1279–1287.
220. Fartoux L, Chazouillères O, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:82–87.
221. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Matsumoto K, Saeki A, Yanagi K, et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003; 97:3036–3043.

222. Pekow JR, Bhan AK, Zheng H, Chung RT. Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis. *Cancer* 2007; 109:2490–2496.
223. Kurosaki M, Hosokawa T, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage, and response to interferon therapy. *Hepatol Res* 2010; 4:870-877.
224. Guillen MA, Mejia FA, Villena J, Turin CG, Carcamo CP, Ticse R. Insulin resistance by homeostasis model assessment in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 May 30; 7:49.
225. Nguyen KA, Peer N, Mills EJ, Kengne AP. A Meta-Analysis of the Metabolic Syndrome Prevalence in the Global HIV-Infected Population. *PLoS One*. 2016 Mar 23;11(3): e0150970.
226. Araujo S, Bañón S, Machuca I, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Casado JL. Prevalence of insulin resistance and risk of diabetes mellitus in HIV-infected patients receiving current antiretroviral drugs. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171:545-54.
227. Butt AA, McGinnis K, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Simberkoff M, Goetz MB et al. HIV infection and the risk of diabetes mellitus *AIDS*. 2009 Jun 19;23:1227-34.
228. Naggie S, Sulkowski M. Management of Patients coinfectd with HCV and HIV A close look at the role for DAA. *Gastroenterology* 2012; 1324-1334.
229. Konerman MA, Mehta SH, Sutcliffe CG, Vu T, Higgins Y, Torbenson MS et al. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfectd adults: prospective analysis of 435 liver biopsy pairs. *Hepatology*. 2014 59:767-75.
230. Sterling RK, Wegelin JA, Smith PG, Stravitz RT, Luketic VA, Fuchs M et al. Similar progression of fibrosis between HIV/HCV-infected and HCV-infected patients: Analysis of paired liver biopsy samples. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8:1070-6.
231. Lemoine M, Lacombe K, Bastard JP, Sébire M, Fonquernie L, Valin N et al. Metabolic syndrome and obesity are the cornerstones of liver fibrosis in HIV-monoinfectd patients: results of the METAFIB study. *AIDS*. 2017 jul 7.



*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

232. Mastroianni CM, Lichtner M, Mascia C, Zuccalà P, Vullo V. Molecular mechanisms of liver fibrosis in HIV/HCV coinfection. *Int J Mol Sci.*2014;15(6):9184-208.
233. Ma X, Holalkere NS, Kambadakone RA, Mino-Kedudson M, Hahn PF, Sahani DV. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and Clinical applications. *Radiographics.*2009;29(5):1253-77.
234. Pereira K, Salsamendi J, Casillas J. The Global Nonalcoholic Fatty Liver Disease Epidemic: What a Radiologist Needs to Know. *J Clin Imaging Sci.* 2015 May 29; 5:32. doi: 10.4103/2156-7514.157860. eCollection 2015.
235. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol.* 2009 Sep;51(3):433-45. doi: 10.1016/j.jhep.2009.05.023. Epub 2009 Jun 11.
236. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am. J. Roentgenol.*2007: 189, W320–W323 (2007).
237. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK et al. Comparison of CT methods determining fat in liver. *AJR* 2007; 188:1307–1312.
238. Lee SW, Park SH, Kim KW, Choi EK, Shin YM, Kim PN et al. Unenhanced CT for assessment macrovesicular hepatic steatosis in living donors. *Radiology* 2007;244(2):479-485.
239. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology.* 2006;239(1):105-12.
240. Jacobs JE, Birnbaum BA, Shapiro MA, et al. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171:659–664.
241. Price JC, Seaberg EC, Latanich R, Budoff MJ, Kingsley LA, Palella FJ Jr et al. Risk factors for fatty liver in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:695–704.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

242. Park YS<sup>1</sup>, Park SH, Lee SS, Kim DY, Shin YM, Lee W, Lee SG, Yu ES. Biopsy-proven nonsteatotic liver in adults: estimation of reference range for difference in attenuation between the liver and the spleen at nonenhanced CT. *Radiology*. 2011 Mar;258(3):760-6.
243. Seung Soo Lee and Seong Ho Park. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver Disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23): 7392–7402.
244. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol*. 2012 Jan;85(1009):1-10.
245. Kim D, Chung GE, Kwak MS, Seo HB, Kang JH, Kim W. Body Fat Distribution and Risk of Incident and Regressed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14(1):132-8.
246. Petta S, Amato MC, Di Marco V, Cammà C, Pizzolanti G, Barcellona MR et al. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(2):238-47.
247. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Doré CJ, Goldin RD et al. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut*. 2005;54(1):122-7.
248. Van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Treneli MI, Kench JG et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*. 2008;48(2):449-57.
249. Sottier D, Petit JM, Guiu S, Hamza S, Benhamiche H, Hillon P et al. Quantification of the visceral and subcutaneous fat by CT interobserver correlation of a single slice technique. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013;94: 879-884.
250. Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akiyama K, Nishide T, Matsushima Y, et al. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med* 1993; 95:309–14.
251. Pickhardt PJ<sup>1</sup>, Jee Y, O'Connor SD, del Rio AM. Visceral adiposity and Hepatic steatosis at abdominal CT, association with Metabolic Syndrome. *AJR*. 2012; 198:1100–1107.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

252. Dixon AK. Abdominal fat assessed by computed tomography: sex difference in distribution. *Clin Radiol* 1983; 34:189–191.
253. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:1692–1694.
254. Shen W, Punyanitya M, Chen J, Gallagher D, Albu J, Pi-Sunyer X, et al. Visceral adipose tissue: relationships between single slice areas at different locations and obesity-related health risks. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(5):763–9.
255. Standards of medical care in diabetes--2014. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014 ;37 Suppl 1: S14-80.
256. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl 2):1-87.
257. New Adapted WHO classification of BMI. Adapted from WHO 1995, WHO 2000 and WHO 2004. The International Classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI.
258. IMC según la Organización Mundial de la Salud. [en línea] [Consulta: abril 2017]. Disponible en: < <http://www.who.int/es>>.
259. Organización Mundial de la Salud. *Global status report on alcohol and health 2014*. [en línea] [Consulta: mayo 2017]. Disponible en: <[http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/msb\\_gsr\\_2014\\_1.pdf?ua=1](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_1.pdf?ua=1)>.
260. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM *et al*. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705–1713.
261. Vergara S, Macías J, Rivero A, Gutiérrez-Valencia A, González-Serrano M, Merino D *et al*. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*. 2007 15; 45:969-74.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

262. Gerald D. Dodd III. AJR 1993; 161:574-575. An American's guide to Couinaud's numbering System.
263. Sebastián Bravo-Grau, Juan Pablo Cruz Q. Revista Chilena de Radiología. Vol. 21 nº 4, año 2015; 158-164. Estudios de exactitud diagnóstica. Herramientas para su interpretación.
264. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica. Aspectos teórico-prácticos. Rev Chil Infect. 2012;29(2):138-141.
265. Liberto MC, Zicca E, Pavia G, Quirino A, Marascio N, Torti C et al. Virological Mechanisms in the Coinfection between HIV and HCV. Mediators Inflamm. 2015; 2015:320532. doi: 10.1155/2015/320532. Review.
266. García R, Cifuentes A, Caballero R. A proposal for an appropriate central obesity diagnosis in Latin American population. Int J Cardiology. 2005; 23:364–7. 11
267. Wahrenberg H. Use of waist circumference to predict insulin resistance: Retrospective study. BJM. 2005; 330:1363–4.
268. Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordoñez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. Diabetes care 2005;28: 132-7. 6.
269. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. Diabetes Care 2007; 30: 113-19.
270. Wand H, Calmy A, Carey DI, Samaras K, Carr A, Law MG, et al. Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. AIDS 2007; 21: 2445-53.
271. Gaba RC, Knuttinen MG, Brodsky TR, Palestrant S, Omene BO, Owens CA et al. Hepatic steatosis: correlations of body mass index, CT fat measurements, and liver density with biopsy results. Diagn Interv Radiol. 2012 ;18(3):282-7.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

272. Vongsuvan R, George J, McLeod D, van der Poorten D. Visceral adiposity index is not a predictor of liver histology in patients with NAFLD. *Journal of Hepatology*. 2012; 57:392–398.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

## **9. ANEXO**

Hoja de información al paciente y hoja de consentimiento informado.

*Asociación entre el acúmulo de grasa intraabdominal medido por TC y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH y el VHC*

## FULL D'INFORMACIÓ AL PACIENT

### **Associació entre l'Acumulació de Greix Intraabdominal (AGI) i l'Estadiatge de Fibrosi Hepàtica en Pacients Infectats pel Virus de la Immunodeficiència Humana (VIH) i el Virus de la Hepatitis C (VHC)**

Li proposem participar en un estudi que la Unitat de VIH a on vostè es controla porta a terme conjuntament amb el servei de radiologia d'aquest centre hospitalari.

Com vostè ja sap, té una infecció pel VIH i també pel Virus de l'hepatitis C. Durant el temps que fa que vostè es controla a la Unitat del VIH de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, se li ha valorat en diverses ocasions com està el seu fetge mitjançant la mesura de la rigidesa hepàtica amb el Fibroscan.

La infecció pel Virus de l'Hepatitis C i també la infecció pel VIH provoquen que la insulina, que és una hormona que secreta el pàncrees no faci l'efecte desitjat i causi amb més freqüència diabetis o elevació dels greixos a la sang. Un efecte relacionat amb que la insulina no faci l'efecte correcte és l'acumulació de greix a dins de la panxa i al fetge ("fetge gras"). Es creu que les persones que tenen el "fetge gras" tenen una fibrosi hepàtica més elevada.

Mesurar en l'actualitat el "fetge gras" és difícil ja que només es pot fer de forma acurada mitjançant una biòpsia hepàtica, que pot provocar complicacions i a més, requereix d'un ingrés hospitalari. Altres mesures com l'ecografia abdominal permeten donar una idea poc fidel de si existeix fetge gras. Algunes publicacions assenyalen que la TC abdominal podria ser una bona tècnica per mirar si hi ha acumulació de greix al fetge i a dins de la panxa.

L'estudi consisteix en estudiar si l'acumulació de greix de l'abdomen té a veure amb la gravetat de la malaltia hepàtica causada pel Virus de l'Hepatitis C. L'estudi en el que li proposem participar consisteix en fer-li un fibroscan per valorar la fibrosi hepàtica i una TC abdominal per valorar si vostè té acumulació de greix dins de la panxa o al fetge, així com, una analítica per valorar els greixos a la sang, entre d'altres. La TC que li faran dura uns minuts i té una radiació uns 10 cops inferior a una TC normal. Per la pràctica d'aquesta TC no és necessària l'administració de contrast endovenós.

Amb aquestes proves volem saber si tenir el fetge gras o acumulació de greix intraabdominal podria estar relacionat amb tenir el seu fetge pitjor i així poder proposar-li tractaments que, a través de millorar el fetge gras o el greix dins de la panxa, podrien millorar també la infecció pel VHC.

Participar en aquest estudi no li suposarà més extraccions de sang de les que se li practiquen a vostè en condicions normals ni tampoc canviarà de moment el tractament de la infecció pel VIH o el VHC.

Podrà conèixer els resultats de la TC preguntant-li al metge que li practica regularment el fibroscan a la Unitat de VIH.





**FULL DE CONSENTIMENT INFORMAT DEL PACIENT**

**Associació entre l'Acumulació de Greix Intraabdominal (AGI) i l'Estadiatge de Fibrosi Hepàtica en Pacients Infectats per el Virus de la Immunodeficiència Humana (VIH) i el Virus de la Hepatitis C (VHC)**

Jo, \_\_\_\_\_

(nom i cognoms del participant)

He llegit el full d'informació que se m'ha lliurat.

He pogut fer preguntes sobre l'estudi.

He rebut informació suficient sobre l'estudi

He parlat amb \_\_\_\_\_

(nom de l'investigador, el metge)

Entenc que la meva participació és voluntària.

Entenc que puc retirar-me de l'estudi:

1. Quan vulgui
2. Sense haver de donar explicacions
3. Sense que repercuteixi sobre la meva cura clínica.

Presto lliurament la meva conformitat per participar a l'estudi i dono el meu consentiment per l'accés i utilització de les meves dades i mostres en les condicions detallades al full d'informació.

\_\_\_\_\_

(firma del participant i data)

\_\_\_\_\_

(firma de l'investigador i data)

Aquest document es signarà per duplicat, quedant-se una còpia l'investigador i una altra el participant.





