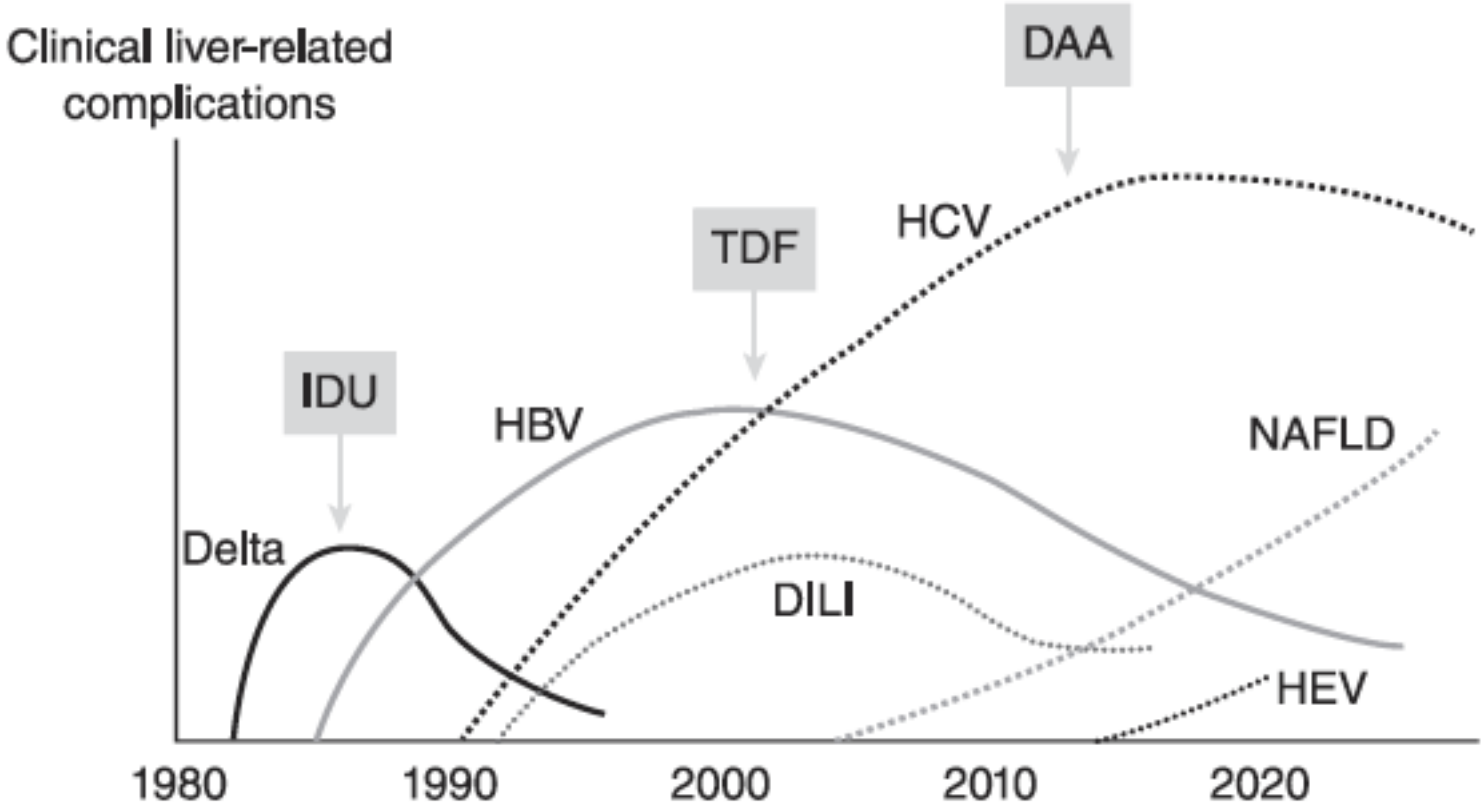
Epidemiología, historia natural, diagnóstico y tratamiento de la NAFLD en el paciente infectado por VIH.

Dr. Juan A. Pineda
UGC de Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitario de Valme
Sevilla

XII Curso Avances en Infección VIH y Hepatitis Virales.
Vigo.
3 de Febrero de 2018

Monumento al hígado: Ferrol

Cambios en la etiología de la enfermedad hepática del paciente infectado por VIH



Sherman K et al. Hepatology Communications 2017; 987-1001

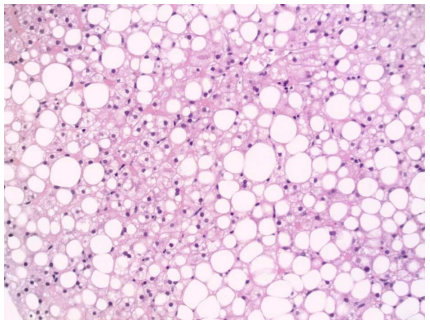
Definiciones

- Enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD, esteatosis hepática no alcohólica)[1,2]: Acumulación excesiva de grasa en hepatocitos, que puede evolucionar a esteatohepatitis y que no es secundaria a causas conocidas de hígado graso: alcohol, fármacos esteatogénicos y enfermedades hereditarias.

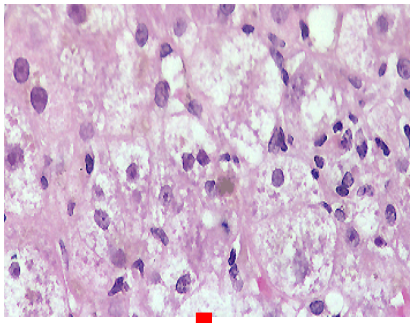
- Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)[1,2]: Lesión hepatocitaria, con balonización e inflamación secundaria a la acumulación de grasa en hepatocitos. Puede evolucionar a fibrosis.

Enfermedad hepática grasa (NAFLD)

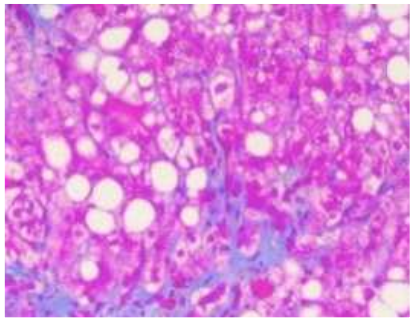
Esteatosis simple (NAFL)



Esteatohepatitis (NASH)

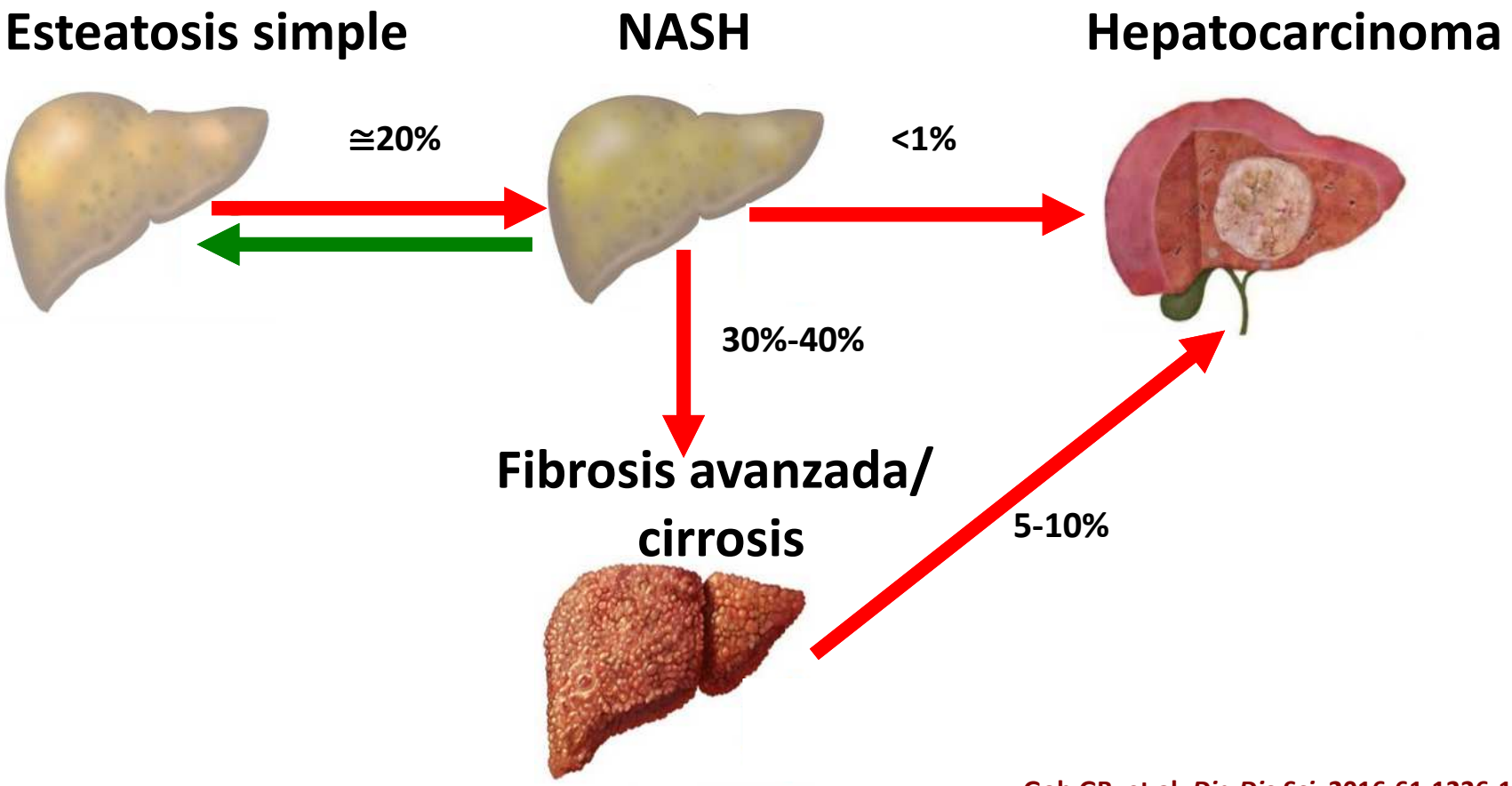


Fibrosis



1. Demir M, et al. J Dig Dis 2015,16:541-557. 2. Chalasani N, et al. Hepatology 2012,55:2005-2023.

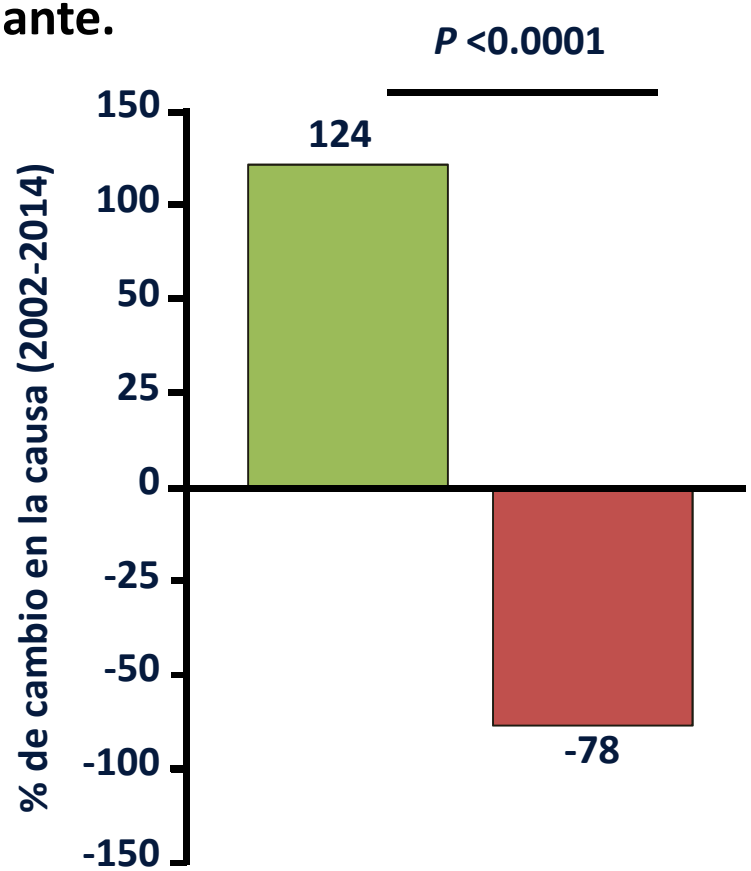
Historia natural de la NAFLD



Goh GB, et al. *Dig Dis Sci.* 2016;61:1226-1233.
Singh S, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:643-654.
Younossi ZM, et al. *Hepatology.* 2016;64:73-84.
McPherson S, et al. *J Hepatol.* 2015;62:1148-1155.
Pais R, et al. *J Hepatol.* 2013;59:550-556.
Spengler EK, et al. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1233-46

NAFLD: Causa creciente de trasplante hepático

En EEUU en 2015, la NASH superó a la infección por VHC como causa de entrada en lista de espera de trasplante.

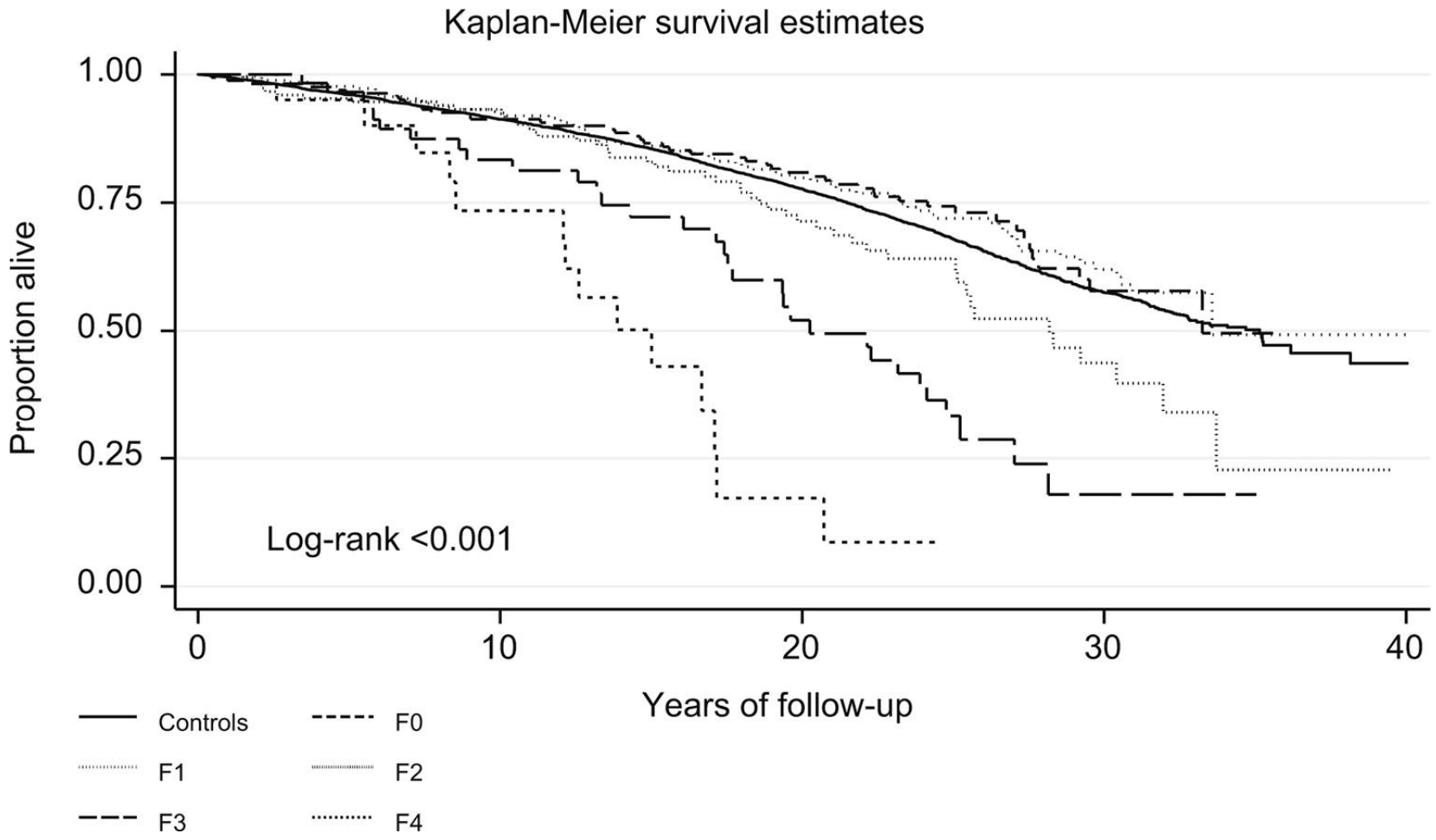


Causa de entrada en lista

- NASH y cirrosis criptogenética
- VHC

Banini BA, et al. ACG 2016. Abstract 46.

Supervivencia de los enfermos con NASH demostrada por biopsia según fibrosis hepática



Hagstrom H. J Hepatol 2017; 67: 1265–1273

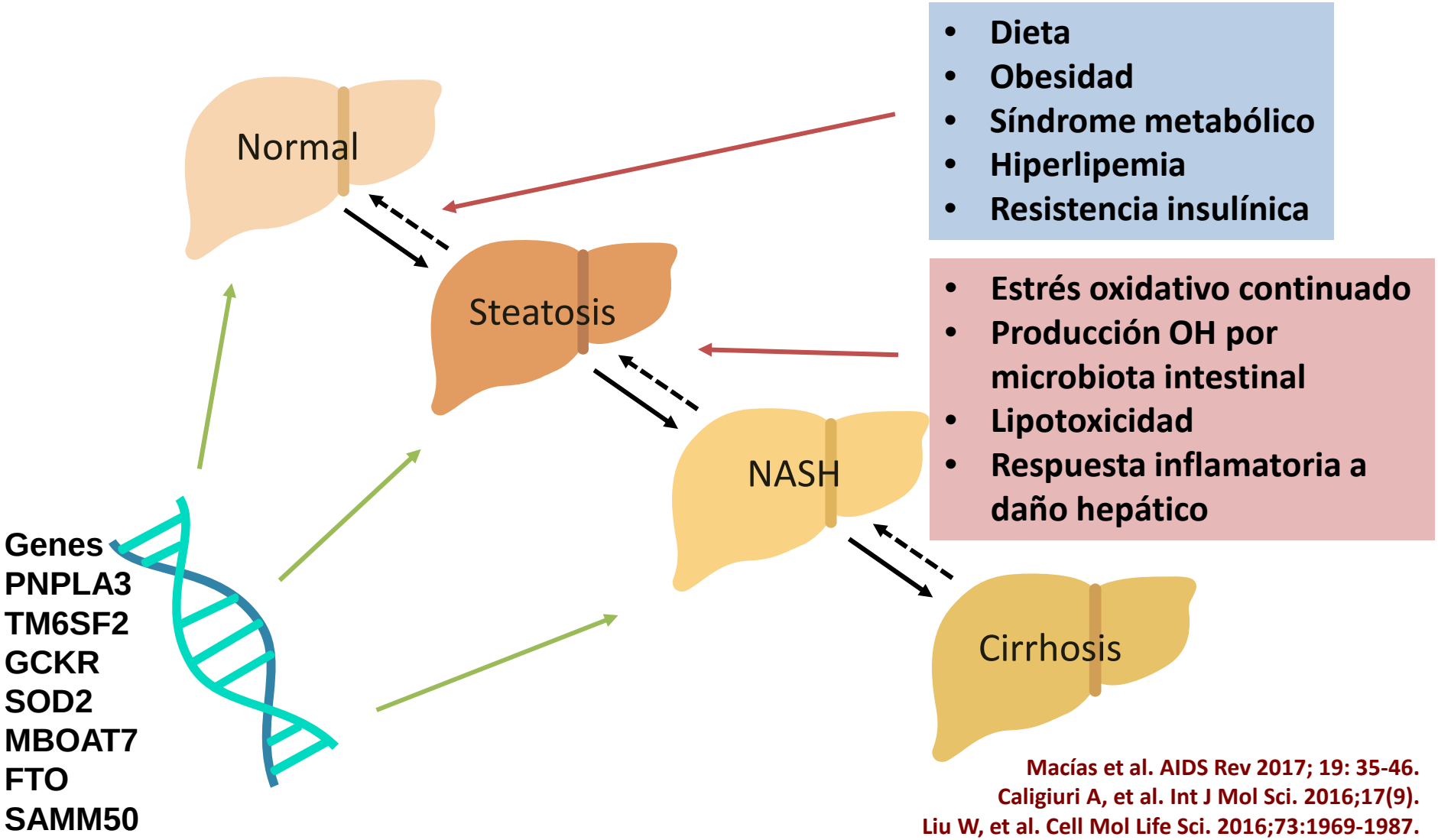
Diagnóstico no invasivo de la NAFLD

- **Biomarcadores sanguíneos: FLI**
  - Uso poco extendido
- **Técnicas de imagen**
  - Ecografía simple
  - TAC
  - RNM
    - Cálculo del % de grasa
    - Fracción de densidad grasa estimada por protones (PDFF)
    - Espectroscopia con RM
  - Elastografía transitoria (ET) con CAP
  - Ninguna diagnostica NASH
  - RNM y ET permiten valorar fibrosis

Park CC, et al. Gastroenterology 2017;152:598-607.

¿Es más frecuente la NAFLD en el paciente infectado por VIH?

La NAFLD y su progresión son el resultado de la interacción de factores ambientales y genéticos

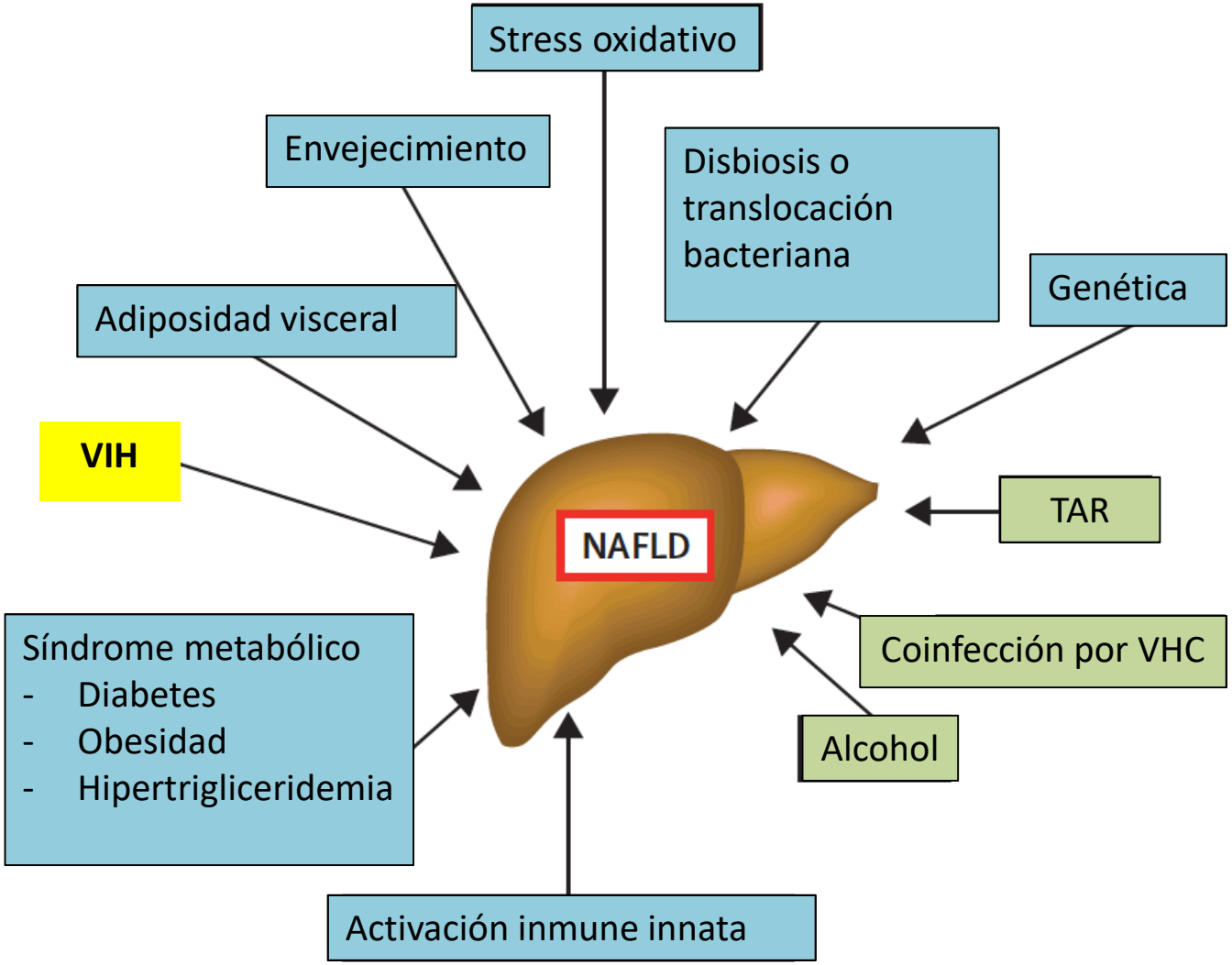


- Dieta
- Obesidad
- Síndrome metabólico
- Hiperlipemia
- Resistencia insulínica

- Estrés oxidativo continuado
- Producción OH por microbiota intestinal
- Lipotoxicidad
- Respuesta inflamatoria a daño hepático

Macías et al. AIDS Rev 2017; 19: 35-46.
Caligiuri A, et al. Int J Mol Sci. 2016;17(9).
Liu W, et al. Cell Mol Life Sci. 2016;73:1969-1987.
Gentilini A, et al. Curr Mol Med. 2016;16:1-11.

Factores implicados en la aparición de esteatosis hepática en el paciente infectado por VIH



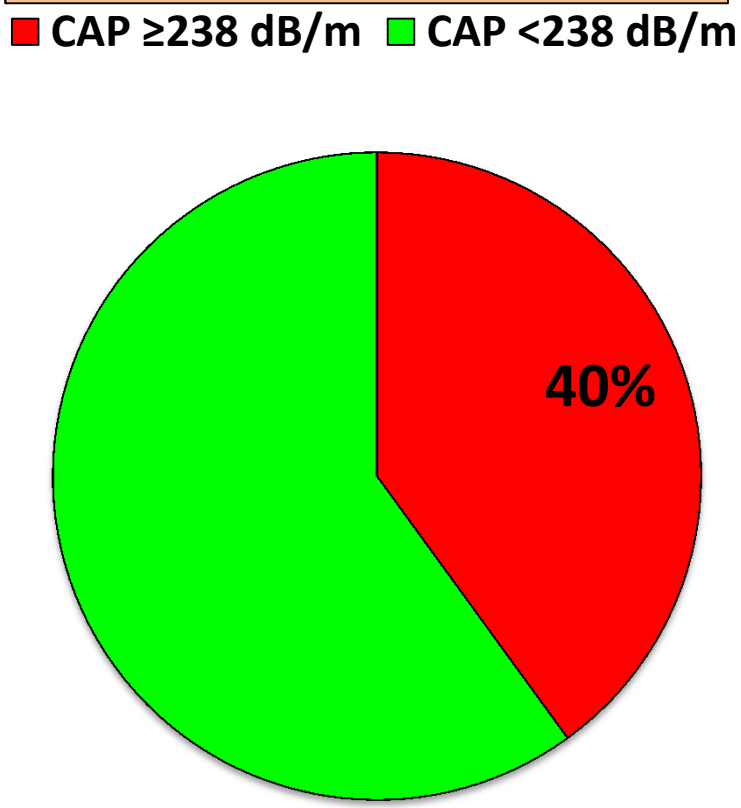
Causas primarias Causas secundarias

Verna EC. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 211–23

Prevalencia de NAFLD determinada por el parámetro de atenuación controlada (CAP) en la infección por VIH

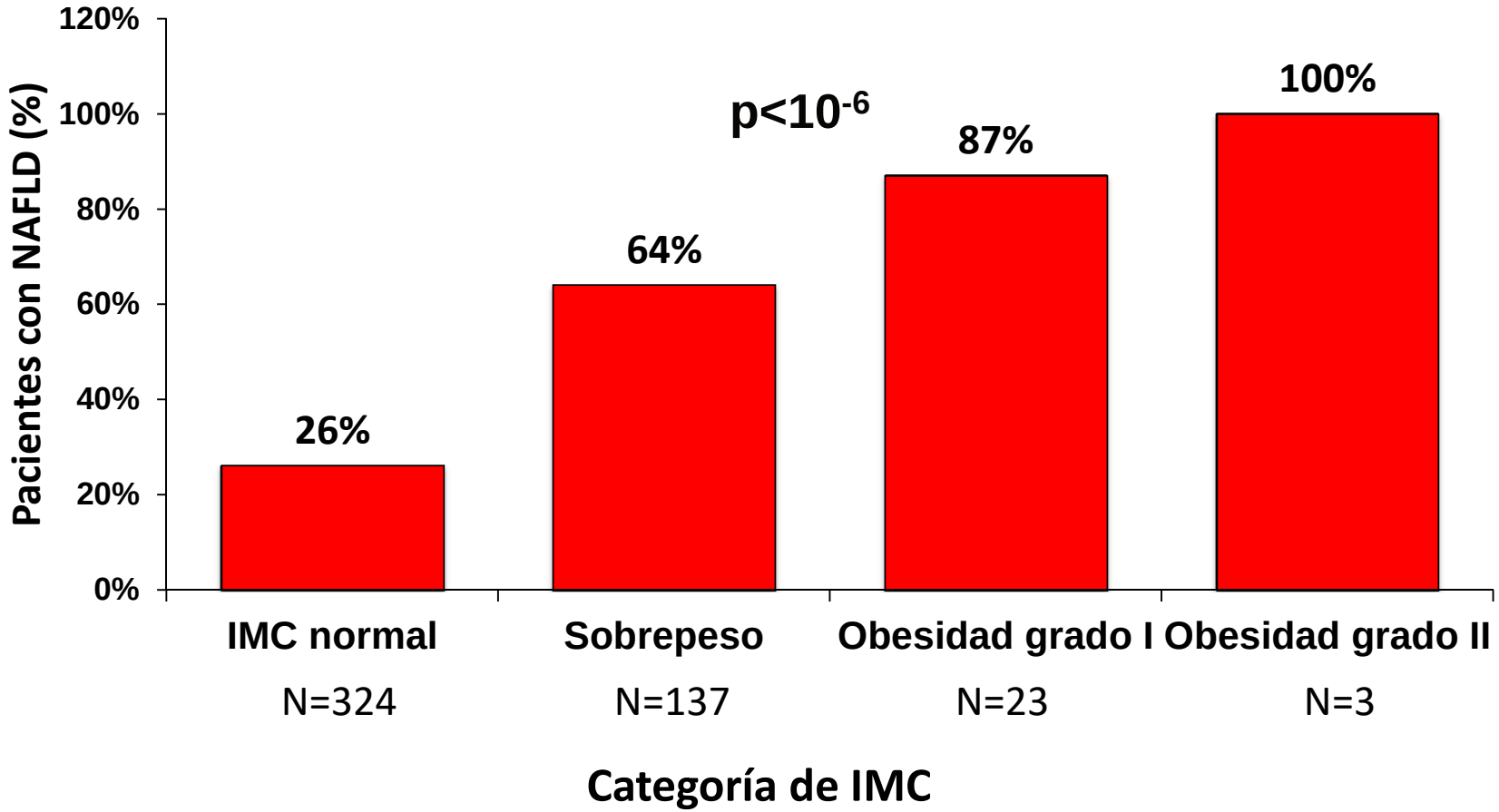
- ***Diseño:*** Estudio transversal (5 centros españoles)
- ***Pacientes:*** 505 sujetos infectados por VIH vistos consecutivamente en consultas.
- ***Métodos:***
  - Medición de CAP
  - NAFLD: CAP ≥238 dB/m

Prevalencia de NAFLD (N=505)



Macías et al. AIDS 2014;28:1279-87

Prevalencia de NAFLD según el índice de masa corporal (IMC) en la infección por VIH (N=505)

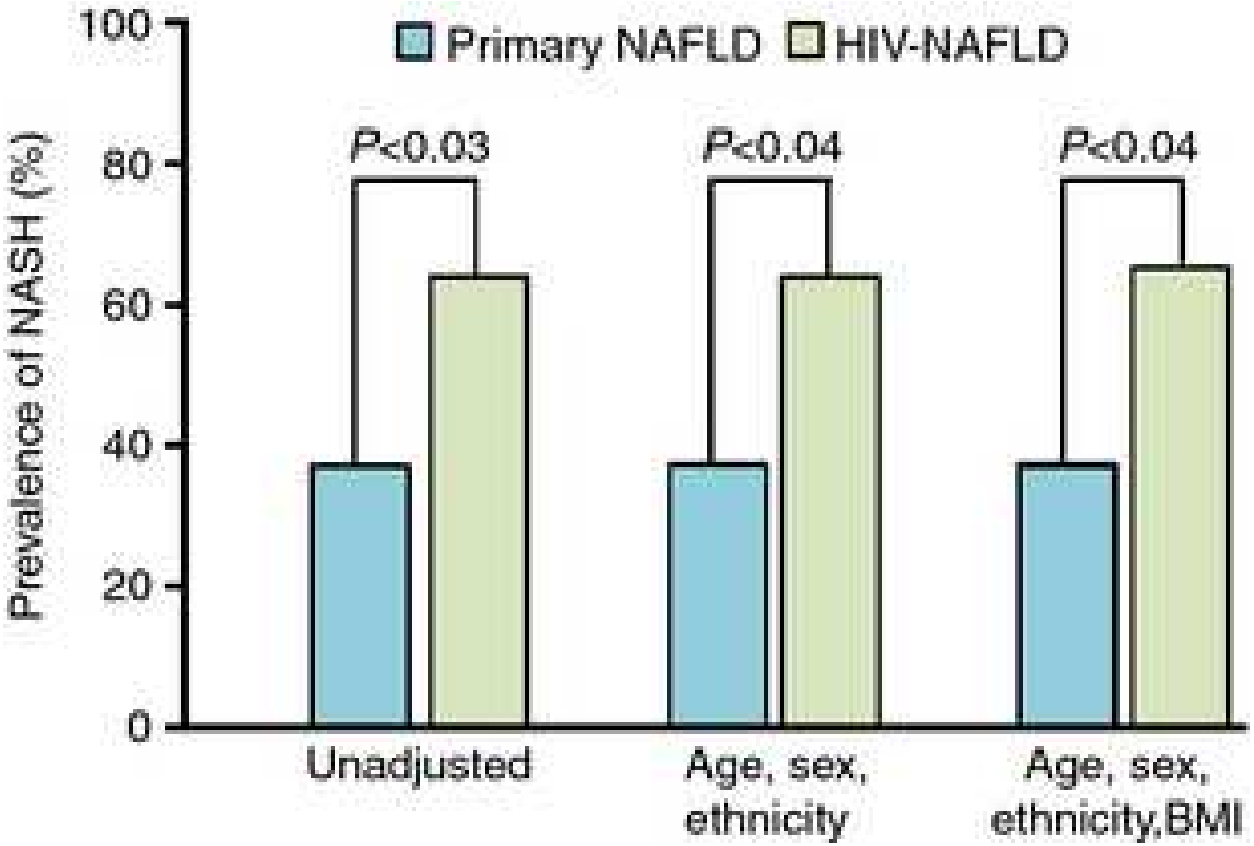


En el análisis multivariante únicamente el IMC se asoció con NAFLD. OR ajustada por incremento en 1 Kg/m^2 1.35 (1.22-1.47), p<10^{-6}

Macías et al. AIDS 2014;28:1279-87

La lesión histológica en la NAFLD puede ser más grave en el paciente infectado por VIH

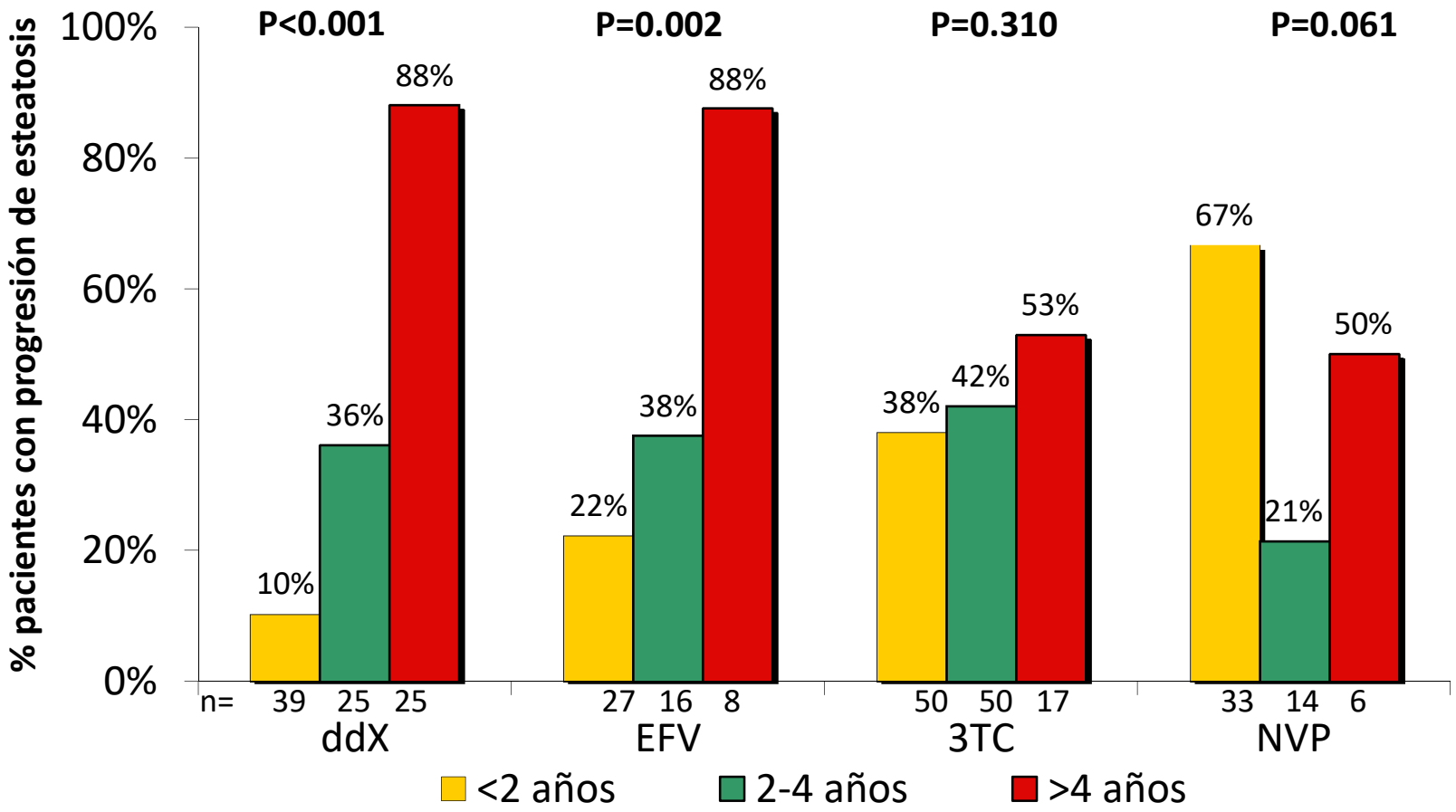
- Cross-sectional case–control study
- 33 HIV-infected patients with biopsy-proven NAFLD
- 33-age and sex matched HIV-negative controls with with biopsy-proven NAFLD



Vodkin I, et al. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 368-378

Progresión de la esteatosis hepática en coinfectados por VIH y VHC según tiempo de exposición a ARV

- Cohorte retrospectiva de 146 pacientes HIV/HCV con biopsias secuenciales
- Mediana (Q1-Q3) de tiempo entre biopsias: 3.3 (2-5.2) años
  - Aumento en grado de esteatosis: ↑ 1 grado: 35%; ↑ 2 grados: 5%

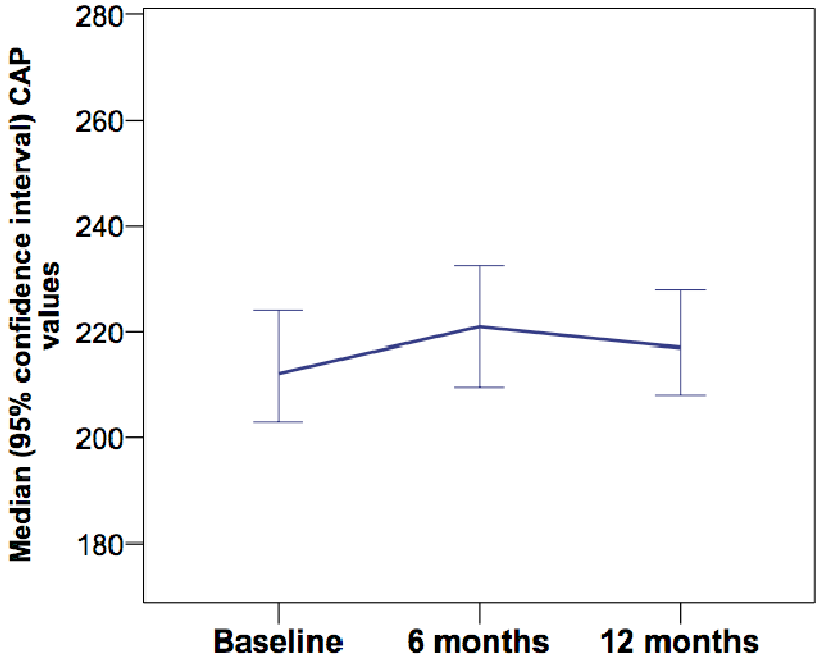


Macías et al. Hepatology 2012;56:1261-70

Progresión de la esteatosis hepática medida por CAP en pacientes infectados por VIH

- **Diseño**: Estudio prospectivo de cohortes (2 centros españoles)
- **Pacientes**: 326 sujetos consecutivos infectados por VIH vistos ambulatoriamente.
- **Seguimiento**: 12 meses.
  - CAP programado cada 6 meses.
  - Fecha basal: Fecha del primer CAP.

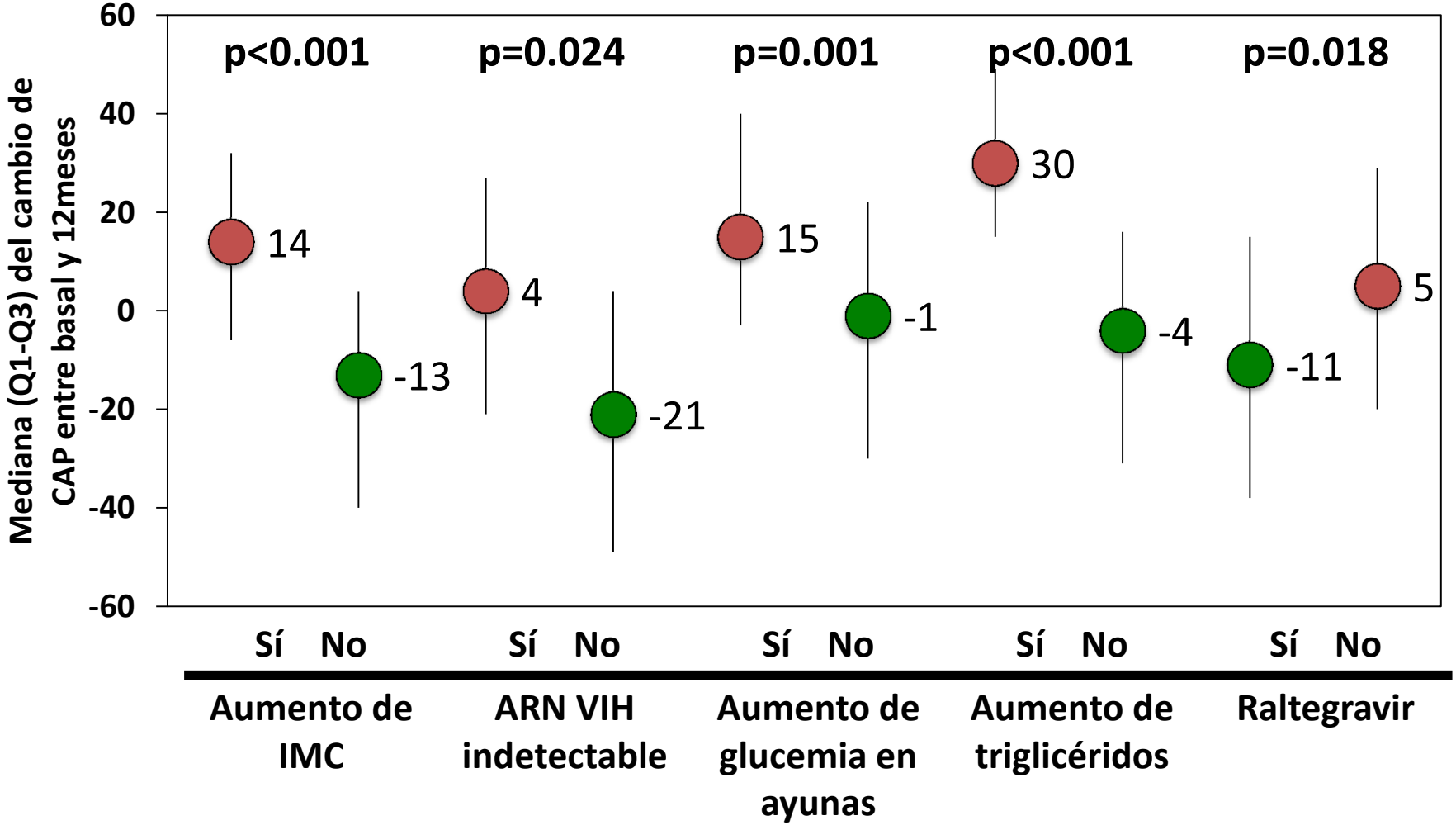
Mediana del valor de CAP durante el seguimiento (N=326)



Basal 6 meses 12 meses

Macías et al. HIV Med 2016;17:766-773.

Factores asociados con la progresión de la esteatosis hepática medida por CAP en pacientes infectados por VIH



En el análisis multivariante, solo los cambios en IMC se asociaron con los cambios en el valor de CAP [B (SD): 9.03 (1.9), p<0.001]

Macías et al. HIV Med 2016;17:766-773.

Tratamiento de la NAFLD
Dieta y ejercicio

- **Primera línea del tratamiento**: Modificación del estilo de vida, con el objetivo de perder peso con dieta, ejercicio y abstención de alcohol.
- Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados sobre la dieta y el ejercicio[1]:
  - Beneficio continuo de la pérdida de peso:
    - Mejoría de niveles de transaminasas
    - Histología: Esteatosis, balonización, necroinflamación

Pérdida de peso	Mejoría histología
≥5%[1,2]	↓Esteatosis y rigidez hepática
7%-10%[1,3]	↓Esteatohepatitis
≥10%[3]	↓Esteatohepatitis y fibrosis

1. Musso G, et al. Hepatology 2010,52:79-104. 2. Patel NS, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:463-464. 3. Promrat K, et al. Hepatology 2010;51:121-129..

Tratamiento farmacológico de la esteatohepatitis: Ensayos fase 3

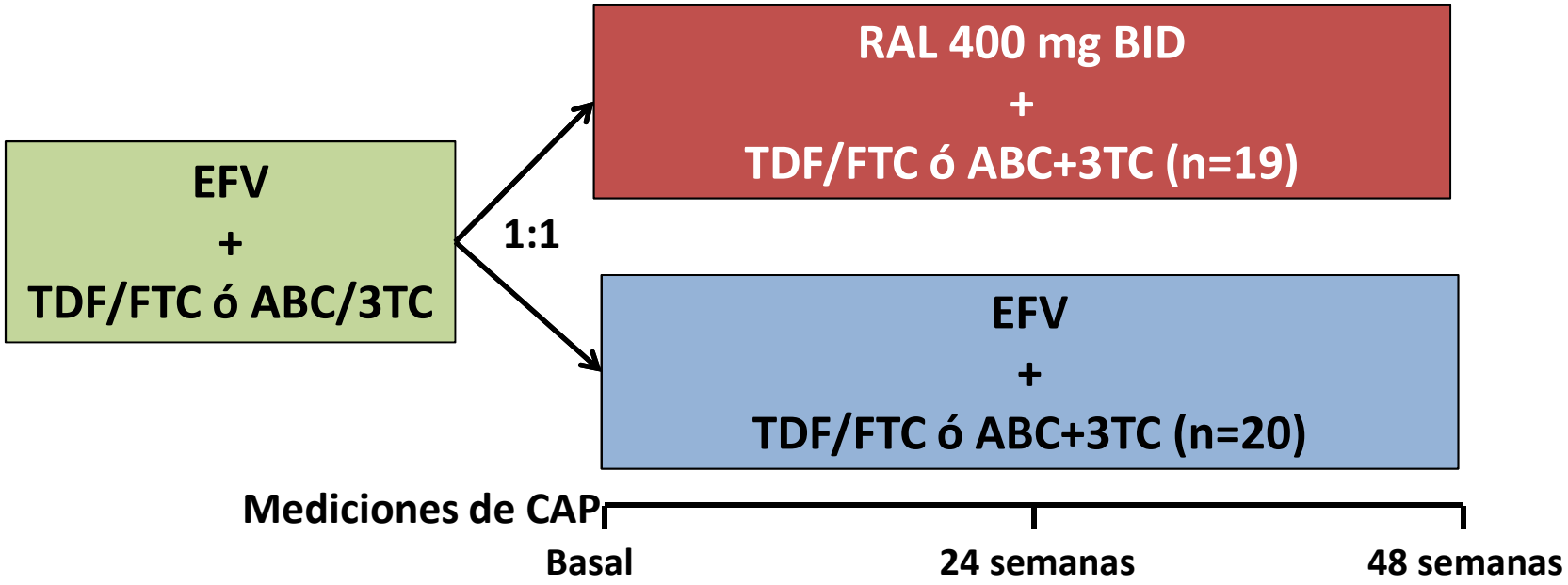
Fármaco	Mecanismo de acción	Esteatosis, % mejora	Esteatohepatitis, % resolución	Fibrosis, % mejora
Pioglitazona[1]	Agonista PPAR	69%	47%	44%
Vitamina E[1]	Inhibidor oxidación	54%	36%	41%
Elafibranor[2]	Agonista PPAR	35%	29%	NR
Obeticholic acid[3]	Agonista FXR	61%	22%	35%
Selonsertib[4]	Inhibidor ASK1	31%	<1%	37%
Cenicriviroc[5]	Inhibidor CCR2/5	16%	8%	20%

PPAR: Receptores activados por proliferadores de peroxisomas; FXR: Receptor de farnesoid X; ASK1: Kinasa 1 reguladora de señal de apoptosis; NR: No reportado.

1. Sanyal AJ, et al. N Engl J Med. 2010;362:1675-1685. 2. Ratziu V, et al. Gastroenterology 2016;150:1147-1159 3. Neuschwander-Tetri BA, et al. Lancet. 2015;385:956-965. 4. Loomba R, et al. Hepatology 2017;[Epub ahead of print]. 5. Friedman SL, et al. Hepatology 2017;[Epub ahead of print]

Ensayo STERAL: Efecto del cambio de efavirenz por raltegravir sobre la NAFLD

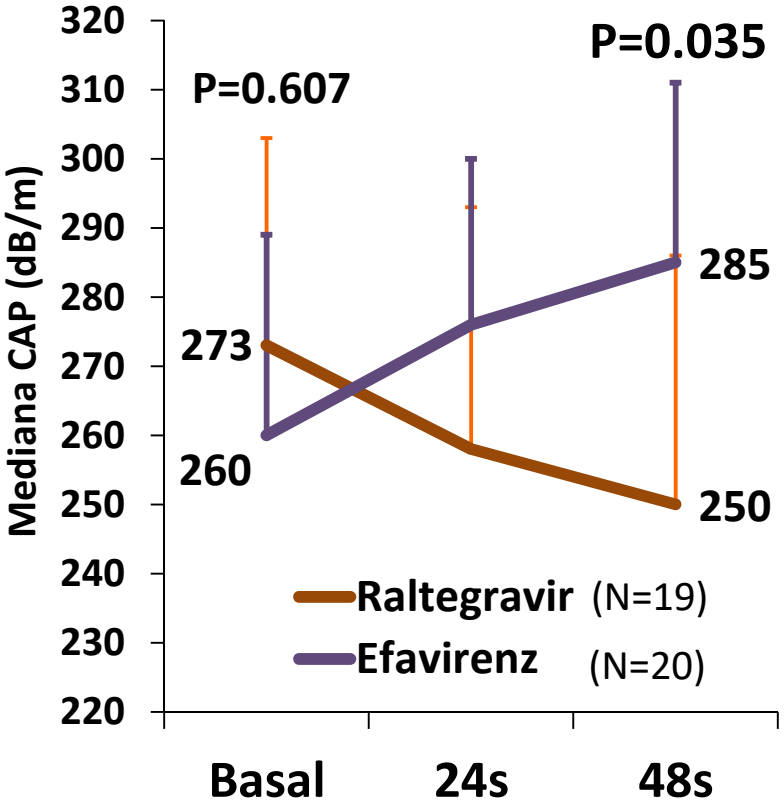
- Ensayo fase 4, randomizado, controlado y abierto
- Criterios de inclusión:
  - CAP ≥238 dB/m, indicativo de >10% hepatocitos esteatósicos.
  - Consumo de alcohol diario <50 g para varones y <40 g para mujeres.
  - ARN VIH plasmático <50 copias/ml durante ≥24 semanas en, al menos, dos visitas.
- N=39



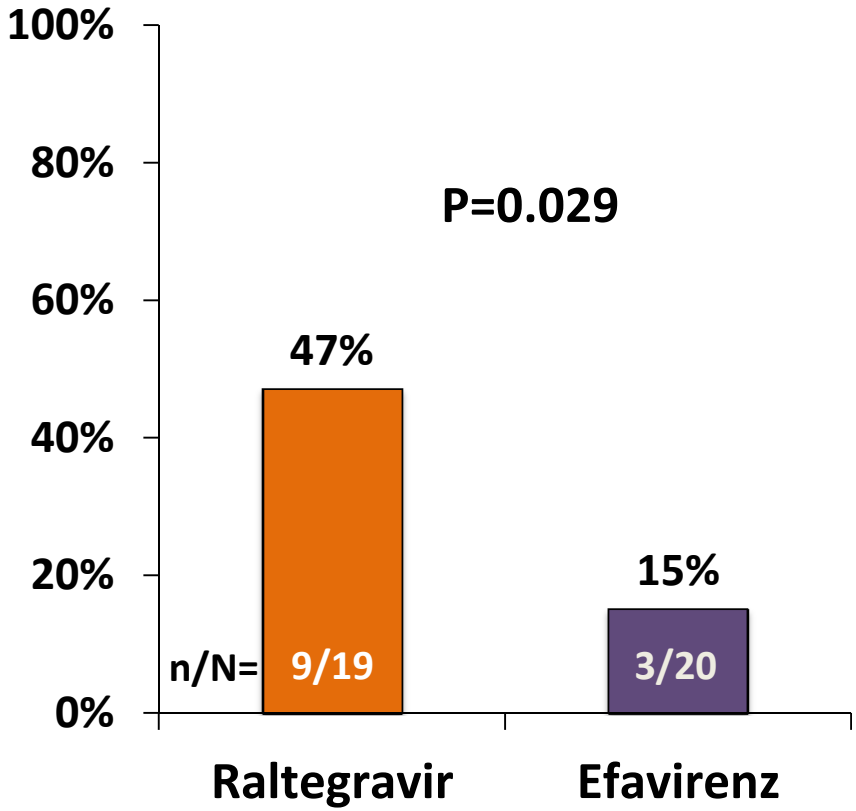
Macías et al. Clin Infect Dis 2017;65:1012-1019.

Ensayo STERAL: mediana de CAP durante el seguimiento según grupo de tratamiento

Mediana de CAP durante el seguimiento según grupo de tratamiento



Proporción de pacientes sin esteatosis significativa* en semana 48



*CAP <238 dB/m

Macías et al. Clin Infect Dis 2017;65:1012-1019.

NAFLD en VIH: Mensajes finales

- La frecuencia de NAFLD en pacientes infectados por VIH es alta, en parte debido obesidad y síndrome metabólico y, en parte, en relación con factores propios de la infección por VIH.
- La lesión histológica puede ser más grave que en enfermos no infectados por VIH.
- Dado su potencial para evolucionar a NASH, fibrosis avanzada, cirrosis y hepatocarcinoma, la NAFLD puede convertirse en la primera causa de enfermedad hepática en el paciente infectado por VIH.

NAFLD en VIH: Mensajes finales

- Algunos ARV, como consecuencia de su perfil metabólico benigno y de su escasa o nula toxicidad mitocondrial, pueden tener un efecto beneficioso sobre la presencia y la progresión de la NAFLD.

  - Raltegravir, ¿otros INI?

  - Rilpivirina (?)

- El diagnóstico no invasivo de la NASH es uno de los principales problemas que plantea esta enfermedad.

¡Muchas gracias por su atención!

Pueden seguirme en twitter
@japineda_