

# ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EN LA INFECCIÓN POR VIH

Merchante N.<sup>1</sup>, del Valle J.<sup>1</sup>, Pineda J.A.<sup>2</sup>.

Unidad de Enfermedades Infecciosas<sup>1</sup>. Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas<sup>2</sup>. Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

## Concepto

La esteatosis o hepatopatía grasa no alcohólica (ENA) es un trastorno que tiene como base el depósito de grasa, esencialmente de triglicéridos y ácidos grasos libres, en el hígado y que aparece en pacientes que no son consumidores de alcohol o que beben escasamente. La ENA es una entidad fuertemente vinculada al síndrome metabólico y a la resistencia insulínica. El daño hepático en la ENA puede limitarse a la presencia aislada de esteatosis, pero también puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) con fibrosis hepática, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular [1].

## Frecuencia y limitaciones diagnósticas

Los pacientes infectados por VIH que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) podrían estar en situación de alto riesgo de desarrollar ENA ó EHNA, dado que el síndrome metabólico es un problema frecuente en este contexto [2]. Sin embargo, la prevalencia real de ENA ó EHNA en el paciente infectado por VIH no es del todo conocida, principalmente por las limitaciones de los procedimientos diagnósticos usados en estos trastornos. En un estudio reciente llevado a cabo en una cohorte de 200 pacientes infectados por VIH, la mayoría de ellos sin infección concomitante por VHC, hasta un 30% de los pacientes mostraron esteatosis hepática en la ecografía abdominal [3]. En la mayoría de ellos la esteatosis fue de grado leve ó moderado, pero el 25% de ellos presentaban también cierto grado de fibrosis en la biopsia hepática. Sin embargo, estas cifras podrían ser en realidad una infraestimación ya que la ecografía abdominal, al igual que la tomografía computerizada ó la resonancia magnética nuclear (RMN), es una técnica insensible para los grados de esteatosis menores del 25%. La espectroscopia con RMN de protones parece ser una técnica muy sensible para cuantificar el contenido hepático de triglicéridos pudiendo detectar grados mínimos de esteatosis [4]. En una serie pequeña de 33 pacientes infectados por VIH, un 21% de ellos coinfectados por VHC, se ha comunicado una prevalencia de esteatosis evaluada mediante esta técnica del 42% [5]. No obstante, como cualquier técnica basada en RMN, no proporciona información fiable acerca de la inflamación hepática y

no está aún suficientemente validada para la evaluación de la fibrosis, por lo que no es útil en el diagnóstico de la EHNA. La combinación de esta técnica y la elastometría hepática transitoria podría ser una estrategia óptima para el diagnóstico de la ENA que incluiría una valoración fiable del grado de esteatosis y de la fibrosis hepática, pudiéndose obviar por tanto la biopsia hepática.

Es una creencia muy difundida que la EHNA se convertirá en la primera causa de enfermedad hepática avanzada en el mundo desarrollado en el futuro. Así, la esteatosis se ha postulado como la causa de algunos casos de cirrosis de curso acelerado en pacientes infectados por VIH sin marcadores de coinfección por VHB ó VHC [6]. Por otra parte, de forma reciente se han comunicado algunos casos de cirrosis criptogenética en pacientes con infección por VIH [7]. Si estos casos representan el estadio final de una EHNA "burnt-out" ó quemada no está claro. Se necesitarán pues estudios que determinen la prevalencia en los enfermos infectados por VIH de enfermedad hepática avanzada secundaria a ENA en los próximos años.

## Factores asociados

Como se ha comentado anteriormente, la ENA está estrechamente relacionada con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. Esto es cierto también para el paciente infectado por el VIH, en el que se han comunicado asociaciones con marcadores típicos del síndrome metabólico como el índice de masa corporal [8,9], los niveles séricos de triglicéridos [10] y de colesterol VLDL [4] y HDL [8], el contenido de tejido graso visceral abdominal [5] ó la propia resistencia a la insulina [4,5]. Todos estos factores estarían implicados en la aparición de la esteatosis aislada, desconociéndose qué factores podrían actuar como el "segundo golpe" que condicionase la evolución a EHNA. Especialmente controvertido es qué papel juega la TARGA en este sentido. Aunque se han comunicado asociaciones de la esteatosis hepática con el uso de estavudina [11] y se ha sugerido que la exposición prolongada a algunos inhibidores de la proteasa podría ser un factor precipitante de progresión a EHNA [4], los resultados

han sido en ocasiones contradictorios. Por tanto, se desconocen qué factores promueven la progresión a EHNA en los pacientes infectados por VIH con ENA. El papel de los fármacos antirretrovirales en el desarrollo de ENA ó EHNA necesita todavía aclararse, especialmente si alguno de ellos, como tenofovir, abacavir, atazanavir ó darunavir, tiene la capacidad de prevenir su aparición.

## EHNA y coinfección por VIH y VHC

La esteatosis parece especialmente frecuente en los pacientes coinfectados por VIH/VHC, con prevalencias que oscilan entre el 40 y el 70% según las series [8-16] y que se resumen en la [tabla 1](#) y la [figura 1](#). Esto se debe a que la esteatosis es un fenómeno que acompaña frecuentemente a la hepatitis crónica C. El VHC induce esteatosis de una forma genotipo-dependiente. Así, el genotipo 3 del VHC induce por sí mismo esteatosis, mientras que en los pacientes portadores de otros genotipos la esteatosis se asocia con los mismos factores que en los pacientes sin hepatitis C [17]. Además, la esteatosis es uno de los factores determinantes del desarrollo de fibrosis hepática en los pacientes mono infectados por VHC y disminuye la probabilidad de respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina [17]. Sobre lo que existe cierta controversia es si los pacientes coinfectados por VIH/VHC tienen una mayor prevalencia de esteatosis que los individuos mono infectados por VHC, ya que los estudios que han evaluado el impacto de la coinfección por VIH en la esteatosis en individuos con hepatitis crónica C han arrojado resultados

contradictorios. Así, mientras en algunos estudios los enfermos coinfectados han mostrado una mayor prevalencia de esteatosis, especialmente de tipo microvesicular [10,12], en otros trabajos estos hallazgos no se han confirmado [13] ó se limitó a los enfermos no infectados por genotipo 3 [14]. Menos controvertido es la influencia de la esteatosis en la progresión del daño hepático en los pacientes coinfectados por VIH y VHC ya que la esteatosis se ha asociado de forma constante a un mayor grado de fibrosis hepática [15,16]. Sin embargo, los factores asociados a la esteatosis en estos pacientes son también objeto de controversia. La actividad necroinflamatoria, el genotipo 3, el índice de masa corporal, la ferritina, la hipertrigliceridemia, una exposición a la TARGA mayor de 4 años, el uso de dideoxínucleósidos, el uso de estavudina, la lipodistrofia, los niveles bajos de HDL colesterol, la edad, la raza ó la hiperglucemia son algunos de los factores que se han involucrado en el desarrollo de esteatosis en el paciente coinfectado por VIH/VHC en diversos estudios [8-16]. Todos estos hallazgos se resumen en la [tabla 1](#).

## Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la ENA en el paciente infectado por VIH. La pérdida de peso y evitar los factores de riesgo de esteatosis deberían recomendarse en todos los pacientes. Un ensayo clínico randomizado reciente ha mostrado que la pioglitazona reduce la inflamación hepática, la necrosis y la esteatosis en individuos no infectados por VIH con EHNA [18]. Los efectos de esta intervención en

**Tabla 1. Prevalencia y factores asociados a la presencia de esteatosis en los pacientes coinfectados por VIH/VHC.**

Estudio (año)	Pacientes	Prevalencia de esteatosis	Factores asociados a esteatosis
Marks et al. (2005)Ref 8	106	56%	↓ Colesterol HDL, IMC1, lipodistrofia.
Bani-Sadr et al. (2006) Ref 9	395	61%	Genotipo 3, carga viral VHC, estadio de fibrosis, IMC1, ferritina.
Gaslightwala et al. (2006) Ref 10	154	72%	Hipertrigliceridemia, exposición prolongada (>4 años) al TAR2
Sulkowski et al. (2005) Ref 11	112	40%	Raza caucásica, peso > 86 Kg, diabetes, uso previo de estavudina
Castera et al. (2007)Ref 12	137	67%	Actividad necroinflamatoria ≥ A2 (escala METAVIR)
Monto et al. (2005)Ref 13	92	47%	Edad
Borghi et al. (2007)Ref 14	183		
Mc Govern et al. (2006) Ref 15	183	69%	Exposición (actual) a dideoxínucleósidos (estavudina, didanosina), genotipo 3 (sólo tendencia a la significación estadística)
Neau et al. (2007)Ref 16	148	67%	Actividad necroinflamatoria ≥ A2 (escala METAVIR). Genotipo 3 e IMC1 (en el modelo sin incluir el grado METAVIR).

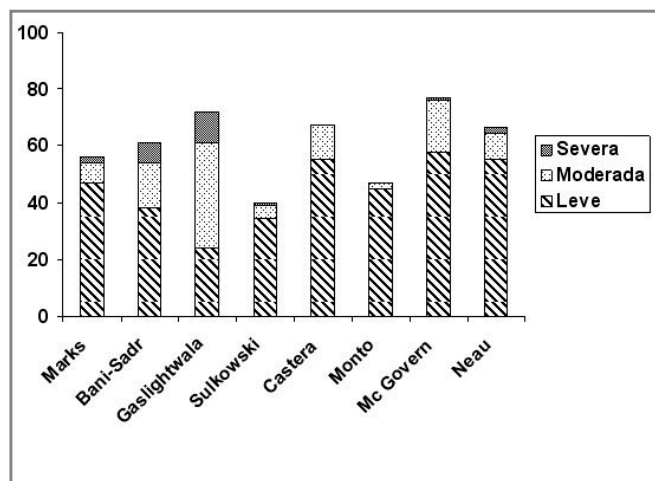


Figura 1

Prevalencia y severidad de la esteatosis en los pacientes coinfectados por VIH/VHC (Ref. 8-13, 15,16).

la progresión de la enfermedad hepática y en la respuesta al tratamiento frente al VHC deberán ser evaluados en el futuro en el paciente infectado por VIH.

## Conclusiones

Por tanto, la ENA y la EHNA constituyen entidades frecuentes en el paciente infectado por el VIH, especialmente en presencia de coinfección por VHC y factores relacionados con el síndrome metabólico. Es probable que en el futuro la importancia de esta entidad en pacientes coinfectados aumente, a la vista de la prevalencia creciente de los factores de riesgo metabólicos que se asocian a ella en esta población, por lo que podría llegar a convertirse en una causa primordial de hepatopatía en este colectivo a largo plazo. Se necesita mejorar los métodos no invasivos para el diagnóstico de la EHNA, buscando aquellos que permitan cuantificar el daño hepático y, así, monitorizar su evolución. Asimismo, la investigación futura debería aclarar qué factores intervienen en la progresión de ENA a EHNA y fibrosis, especialmente si los fármacos antirretrovirales juegan algún papel en este sentido. Por último, debe valorarse el papel de las glitazonas en el tratamiento de la ENA en el paciente infectado por VIH, sin olvidar el posible incremento de riesgo de eventos cardiovasculares asociado al uso de estas terapias.

## Bibliografía

- Ristig M, Drechudiesler H, Powderly WG. Hepatic steatosis and HIV infection. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19: 356-365.
- Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Fratino P, Bruno R, Filice G. Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 1253-1254.
- Crum-Cianflone N, Hames C, Medina S, Campin R, Capozza T, Brandt C, et al. Hepatic steatosis and liver function abnormalities among HIV-infected persons. 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Los Angeles (USA). February, 2007. Abstract 822.
- Moreno-Torres A, Domingo P, Pujol J, Blanco-Vaca F, Arroyo JA, Sambeat MA. Liver triglyceride content in HIV-1-infected patients on combination antiretroviral therapy studied with <sup>1</sup>H-MR spectroscopy. *Antivir Ther* 2007; 12:195-203.
- Hadigan C, Liebaw J, Andersen R, Holalkere NS, Sahani VD. Magnetic resonance spectroscopy of hepatic lipid content and associated risk factors in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46:312-317.
- Loulergue P, Callard P, Bonnard P, Pialoux G. Hepatic steatosis as an emerging cause of cirrhosis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:365.
- Maida I, Núñez M, Ríos MJ, Martín-Carbonero L, Sotgiu G, Toro C, et al. Severe liver disease associated prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:177-182.
- Marks KM, Petrovic LM, Talal AH, et al. Histological findings and clinical characteristics associated with hepatic steatosis in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2005; 192:1943-1949.
- Bani-Sadr F, Carrat C, Bedossa P, Piroth L, Cacoub P, Perrone C, et al. Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients: analysis of risk factors. *AIDS* 2006; 20:525-531.
- Gaslightwala I, Bini EJ. Impact of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and severity of steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2006; 44: 1026-1032.
- Sulkowski M, Mehta SH, Torbenson M, Afdhal NH, Mirel L, Moore RD et al. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS* 2005; 19: 585-592.
- Castera L, Loko MA, Le Bail B, et al. Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients in France: comparison with HCV mono-infected patients matched for body mass index and HCV genotype. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1489-1498.
- Monto A, Dove LM, Bostrom A, Kakar S, Tien PC, Wright TL. Hepatic steatosis in HIV/hepatitis C coinfection: prevalence and significance compared with hepatitis C mono-infection. *Hepatology* 2005; 42:310-316.
- Borghetti V, Puoti M, Mussini C, Beilelli S, Angeletti C, Sabbatini F et al. HIV co-infection and antiretroviral therapy enhance liver steatosis in patients with hepatitis C but only in those infected with HCV genotype other than 3. 3rd International workshop on HIV and hepatitis co-infection. Paris (France). June, 2007. Abstract 64.
- McGovern B, Ditelberg JS, Taylor LE, Gandhi RT, Christopoulos KA, Chapman S, et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 365-372.
- Neau D, Winnock M, Castera L, Le Bail B, Loko M, Geraut L, et al. Prevalence of and factors associated with hepatic steatosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 168-173.
- Adinolfi IE, Durante-Magone E, Zampino R, Ruggiero G. Hepatitis C virus-associated steatosis-pathogenic mechanisms and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl 2): 52-55.
- Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of Pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-2307.