

## Expertos Invitados

### ● EVALUAN FACTORES DE RIESGO PARA LA AFECCION PANCREATICA EN LA INFECCION POR VIH EN LA ETAPA POSTERIOR A LA TARGA



Columnista Experto de SIIC  
**Dr. Roberto Manfredi**

Associate Professor of Infectious Diseases, Bolonia, Italia

#### Introducción

A pesar de la trascendental modificación de la evolución natural de la enfermedad por VIH y sida que ha caracterizado los últimos 10 años –relacionada con la incorporación de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)–, en el tercer milenio los pacientes con infección por VIH están aún expuestos a múltiples factores de riesgo de alteración pancreática subclínica o clínica, entre los que se encuentran: la administración de fármacos con toxicidad directa o indirecta para el páncreas (a saber, análogos de nucleósidos, pentamidina, cotrimoxazol, inhibidores de la proteasa, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, compuestos antituberculosos/antimicobacterianos, quimioterapia citotóxica y muchos otros),<sup>1-9</sup> el alcoholismo o el consumo de drogas, la hiperlipidemia relacionada con la terapia antirretroviral, las afecciones hepáticas o de las vías biliares concomitantes (incluidas la colangitis esclerosante y las neoplasias regionales),<sup>10-12</sup> una amplia variedad de enfermedades oportunistas y la infección misma por VIH, así como el incremento progresivo de la edad promedio de los pacientes y su comorbilidad asociada;<sup>13</sup> sin embargo, tanto la frecuencia como el papel de cada uno de estos factores predisponentes se investigaron escasamente hasta la fecha,<sup>5,6,14-21</sup> en especial luego de la introducción de la TARGA, debido al rápido descenso de las múltiples enfermedades oportunistas asociadas con el sida. Todos los fármacos con toxicidad directa, la didanosina, la zalcitabina, la stavudina, la hidroxiurea, la pentamidina intravenosa o inhalable, las sulfonamidas y sustancias relacionadas, los fármacos citotóxicos, la isoniacida y otros agentes antituberculosos, la furosemida y las tiacidas, se vinculan estrechamente con aumento del riesgo de inducir alteraciones bioquímicas o clínicas del páncreas en el curso de la enfermedad por VIH; no obstante, los casos de pancreatitis aguda se notificaron predominantemente luego de la administración de pentamidina o didanosina.<sup>1-4,7,17-19,22</sup> Sin embargo, la frecuencia y la gravedad de los signos y síntomas relacionados (dolor abdominal con irradiación fundamentalmente dorsal, diarrea, náuseas y vómitos), se informan con poca frecuencia en este contexto<sup>5,7,18</sup> y el diagnóstico mediante imágenes (ecografía, tomografía computarizada con refuerzo por contraste [TC]) puede verse dificultado por la coexistencia de otras patologías y el habitual meteorismo, en el caso de la ecografía.<sup>23</sup> Por consiguiente, aunque previamente se estimó que la frecuencia global de alteración pancreática era 35 a 800 veces mayor que en la población general,<sup>14,16</sup> la pancreatitis aguda, en su expresión típica, se ha mantenido durante años (antes y después de la disponibilidad de la TARGA) como un hallazgo clínico poco habitual en los pacientes infectados por VIH,<sup>5,7,18,19</sup> y la enfermedad grave o mortal se notificó en muy pocos casos, especialmente en situaciones de episodios agudos inducidos por fármacos.<sup>3,5,7</sup> Como consecuencia, la mayor parte de las lesiones pancreáticas asociadas con el VIH no se detectaron o se subestimaron en vida, y fueron descubiertas solamente luego de fallecido el enfermo, especialmente en la época previa a la TARGA.<sup>18,24</sup> En efecto, un

estudio extenso basado en necropsias, publicado con anterioridad a la TARGA (1994), que además citó y discutió toda la bibliografía acerca de trabajos basados en los hallazgos de necropsias realizadas desde 1987, reveló el compromiso pancreático en 254 de 749 necropsias (es decir, en el 33.9% de los casos examinados).<sup>18</sup> En dicho estudio, la mayoría de los diagnósticos confirmados incluyeron infecciones oportunistas (121 casos; predominantemente debidas a citomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Toxoplasma gondii*), seguidas de citoesteatonecrosis pancreática (25 sujetos) y diferentes neoplasias primarias o metastásicas vinculadas al VIH (22 casos). Otro estudio de necropsias publicado recientemente,<sup>24</sup> el cual informó acerca de pacientes fallecidos en 1995 (también antes de la introducción de la TARGA), mostró muy elevada frecuencia (90%) de afección pancreática, habitualmente asintomática y no detectada en vida, y amplia variedad de alteraciones morfológicas, algunas posiblemente relacionadas con el VIH mismo.<sup>24</sup> Un pequeño número de estudios se centró en la pancreatitis aguda sintomática en pacientes con VIH, pero ninguno de ellos evaluó fármacos antirretrovirales diferentes de los análogos de nucleósidos.<sup>5,6,19,21,22</sup> En verdad, las alteraciones pancreáticas halladas durante la etapa previa a la TARGA resultaron generalmente de la exposición prolongada a múltiples medicamentos y los trastornos concurrentes vinculados al VIH, los cuales pudieron actuar como factores de riesgo recíprocos pero, a la vez, de confusión. Entre los 321 pacientes que recibieron seguimiento durante 1993-1994, una cantidad de hasta 45 individuos (14%) presentaron pancreatitis aguda sintomática confirmada mediante exámenes de laboratorio o complementarios; se encontró correlación significativa con el recuento disminuido de linfocitos CD4<sup>+</sup>, la presencia de cálculos en la vía biliar, la adicción a drogas de uso intravenoso, la administración de pentamidina y algunas infecciones oportunistas asociadas al VIH.<sup>21</sup> En un estudio publicado recientemente, Moore y col.<sup>6</sup> investigaron la función de los análogos de nucleósidos y de la hidroxiurea combinada, y hallaron riesgo significativamente mayor de alteraciones pancreáticas con la asociación didanosina-hidroxiurea (6.25 casos cada 100 000 años-persona: incremento de 4 veces en comparación con la didanosina sola), en tanto que la asociación didanosina-stavudina no aumentó dicho riesgo. Resultó sorprendente que no se consideraran fármacos distintos de los análogos de nucleósidos y la hidroxiurea y que el sexo femenino pareciera más afectado, al tiempo que se confirmó el papel de los recuentos reducidos de linfocitos CD4<sup>+</sup>.<sup>6</sup> En general, en el período previo a la TARGA, la notoria inmunodeficiencia asociada al VIH demostró ser un factor de predicción importante e independiente de la presentación de pancreatitis, su pronóstico y sus resultados, a pesar de que la gama de manifestaciones clínicas observadas era, en general, comparable con aquella encontrada en la población general.<sup>5,6,19,21,22</sup> Entre las distintas series de casos examinadas, las cuales no siempre fueron comparables, la frecuencia global del cuadro completo de pancreatitis fue usualmente inferior a la informada por Dutta y col.,<sup>21</sup> es decir entre el 1.3%<sup>15</sup> y el 5%,<sup>19</sup> y la incidencia máxima (14.2%) fue expresada por Dowell y col.<sup>22</sup> En este último estudio se señaló con particular firmeza una clara relación con los estadios de la enfermedad por VIH de los *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) de los EE.UU., con la enfermedad de la vía biliar, la elevación de los niveles séricos de triglicéridos, la criptosporidiosis y el tratamiento con pentamidina o isoniacida.<sup>22</sup>

Por otra parte, la incidencia de las alteraciones pancreáticas aisladas de laboratorio mostró gran variabilidad (entre el 7.8% y el 63% de los casos examinados), siempre durante los años que precedieron la introducción de la TARGA, en 1996; sin embargo, tales estudios no fueron comparables en cuanto a la selección de los pacientes, la duración del seguimiento y la rutina de laboratorio.<sup>14,15,17,20,25,26</sup> Un trabajo relacionó la hiperamilasemia con el sexo masculino, el consumo de drogas, la enfermedad por VIH avanzada (sida) y el recuento reducido de células CD4<sup>+</sup>, pero no con el antecedente de enfermedad hepática o de la vía biliar ni con la utilización de análogos de nucleósidos.<sup>20</sup> La relación entre la frecuencia de las alteraciones séricas de las enzimas pancreáticas y los estadios avanzados de la enfermedad por VIH fue confirmada por Dutta y col.<sup>21</sup> Además, respecto de la población infantil infectada por VIH se observó elevación completamente asintomática de las enzimas pancreáticas en 10 de 47 niños examinados (aunque la isoamilasa y la lipasa pancreáticas mostraron valores anormales en sólo 6 y 7 casos, respectivamente). En dicha población no se demostró correlación con el estadio de la enfermedad, los fármacos administrados, las afecciones subyacentes u otros factores de riesgo presuntos.<sup>27</sup> Por otra parte, recientemente se observaron alteraciones de la función endocrina del páncreas en niños infectados por VIH que recibían TARGA, con consecuencias sobre la sensibilidad a la insulina y la velocidad de crecimiento.<sup>28,29</sup>

En un estudio más actual se detectó elevación asintomática leve a moderada de los niveles séricos de amilasa o lipasa hasta en el 60% de los 86 pacientes examinados, aunque esta frecuencia descendió a sólo el 14% cuando se consideró el incremento de al menos el doble en las enzimas; los autores destacaron su asociación con la hepatitis por virus B o C, la terapia antirretroviral y el uso de cotrimoxazol por vía intravenosa.<sup>26</sup> Dado que la sola medición de la amilasemia es mucho menos específica que la determinación sérica de la isoamilasa o la lipasa pancreáticas.<sup>25,30</sup> y que se informó macroamilasemia en pacientes con infección por VIH<sup>25,30,31</sup> (no detectada en nuestra cohorte), se seleccionó la combinación de hiperamilasemia y elevación de la amilasemia o la lipasemia pancreáticas para evaluar los cambios bioquímicos en nuestra serie de casos, de modo de obtener una mejor estimación de esa manifestación. Ya en la etapa anterior a la TARGA se observaron tanto alteraciones endocrinas (con la consiguiente reducción de la tolerancia a la glucosa y, posiblemente, diabetes mellitus) como disfunción exocrina del páncreas (potencialmente responsable de la malabsorción de nutrientes y, especialmente, de grasas) en adultos y niños.<sup>16,18,32,33</sup> En particular, una investigación realizada en Italia en 1992 demostró valores elevados de tripsina y de elastasa-I en el 56.3% y en el 25% de los individuos examinados, respectivamente, en ausencia de signos y síntomas de pancreatitis; también se halló una relación inversa con la gravedad de la inmunodeficiencia asociada a la infección por VIH.<sup>16</sup> Todas estas alteraciones son actualmente mucho más difíciles de monitorizar y de atribuir al posible compromiso pancreático debido a que la introducción de la TARGA generó una amplia gama de modificaciones del metabolismo, que incluyen la regulación de la glucosa, la insulina, la resistencia a la insulina, los triglicéridos y el colesterol, y otras múltiples vías metabólicas y endocrinas; pueden citarse el denominado síndrome de lipodistrofia y el de redistribución de la grasa<sup>8,9,34,35</sup> y diversos trastornos, como la diabetes mellitus inducida por fármacos, la esteatosis hepática, la acidosis láctica, el síndrome metabólico y la osteopenia, la mayoría vinculados con anomalías mitocondriales firmemente sospechadas de ser inducidas por la administración prolongada de TARGA.<sup>12,36</sup> Por ejemplo, se demostró reducción de la actividad lipolítica pancreática en pacientes con hipertrigliceridemia asociada a la TARGA,<sup>37</sup> pero una cantidad creciente de estudios tienen como objetivo identificar y discutir acerca de las posibles vías patogénicas de la toxicidad de los agentes antirretrovirales, con atención especial sobre las anomalías mitocondriales<sup>12,36</sup> y los factores relacionados con la comorbilidad y la administración simultánea de fármacos.<sup>13</sup> Más recientemente, Guo y col. estimaron el riesgo de presentar pancreatitis aguda en pacientes tratados con TARGA:<sup>7</sup> para los individuos que recibían tratamiento inicial, la tasa bruta de incidencia fue 1.95 cada 100 000 años-persona, y el índice de riesgo se incrementó con la edad, el estadio de la enfermedad por VIH, la duración del tratamiento antirretroviral, el antecedente de lesión hepática y la enfermedad cardiovascular.<sup>7</sup> Es interesante el hecho de que los pacientes de raza blanca tuvieron un riesgo significativamente mayor que los de otras razas.

En el presente estudio prospectivo evaluamos la frecuencia, los factores predisponentes potenciales, la gravedad y las características clínicas, la eficacia del tratamiento específico final y la consecuencia de las alteraciones pancreáticas; el trabajo fue de tipo observacional, de casos y controles, se realizó durante 2005 (entre el 1 de enero y el 31 de diciembre) e incluyó una cohorte de 1 081 pacientes infectados por VIH, quienes recibieron estrecho seguimiento durante al menos 12 meses consecutivos en nuestro centro.

### **Pacientes y métodos**

Luego de excluir de la evaluación a 121 pacientes con infección por VIH cuyo nivel de cumplimiento con los controles o con la medicación prescrita era inferior al 90% (de acuerdo con los controles clínicos mensuales, la prescripción directa y el recuento de los fármacos y la declaración espontánea de los pacientes), los restantes 1 081 individuos recibieron seguimiento durante al menos 12 meses en nuestro centro de referencia para atención de alta complejidad en Bolonia (Italia), durante el transcurso de 2005. Dichos participantes recibieron, al menos trimestralmente, una evaluación completa de laboratorio que incluyó los niveles séricos de amilasa, isoamilasa y lipasa pancreáticas, medidos con un equipo de prueba comercial y un analizador automático (límite superior de los valores normales: 220, 120 y 270 mg/dl, respectivamente). Los casos de macroamilasemia se detectaron mediante electroforesis en acetato de celulosa en los sujetos con elevación aislada y persistente de los niveles de amilasemia total, para excluir esta situación de evaluaciones posteriores. Del total de pacientes incluidos, 898 de ellos (83.1%) recibieron terapia antirretroviral combinada durante 12 meses o más, y fueron evaluados para detectar alteraciones

bioquímicas o clínicas pancreáticas en este estudio observacional de casos y controles, que incluyó el período de seguimiento completo de cada paciente individual (mínimo de 12 meses y máximo de 204 meses). El objetivo de este trabajo fue identificar cualquier factor predisponente potencial y definir las características clínicas de la afección pancreática en el contexto de la enfermedad por VIH. La duración de la infección por VIH, el tratamiento antirretroviral en conjunto y los regímenes basados en IP se consideraron en forma integral al momento de la primera alteración de las enzimas pancreáticas en el suero. Además, luego de obtener su consentimiento informado, aquellos pacientes con valores de laboratorio elevados (definidos como el incremento de al menos 3 veces los niveles séricos de isoamilasa o lipasa pancreáticas)<sup>38</sup> fueron examinados adicionalmente desde los puntos de vista epidemiológico, clínico, de la metodología complementaria, terapéutico y de los resultados, para intentar definir el perfil de enfermedad pancreática antes y durante la etapa de la TARGA.

El análisis estadístico fue realizado con un programa informático comercial (SPSS, versión 2002) y se utilizaron la prueba *t* de Student para las variables continuas y las pruebas de chi cuadrado de Mantel-Haenszel o exacta de Fisher para las variables categóricas, con niveles de significación planteados como  $p < 0.05$ .

### **Resultados**

En nuestra cohorte completa de 1 081 sujetos evaluables, 435 (40.2%) presentaron al menos una alteración verificable de por lo menos 2 enzimas pancreáticas en el suero (amilasa sérica más isoamilasa o lipasa pancreáticas) durante todo el período de seguimiento (promedio de  $33.6 \pm 15.8$  meses, intervalo de 12 a 204 meses consecutivos). Las características demográficas, epidemiológicas, clínicas, bioquímicas y terapéuticas de esos pacientes se compararon con las de los restantes 646 individuos de nuestra cohorte de un solo centro, los cuales nunca presentaron modificación de las enzimas pancreáticas, lo que resultó en una proporción de aproximadamente 1:1.5 en este estudio prospectivo de casos y controles. Al comparar los 435 pacientes con cambios en los valores de laboratorio citados, con los 646 controles sin modificaciones, las únicas variables que mostraron relación significativa con la presentación de alteraciones pancreáticas ocasionales fueron la duración global de la serología positiva conocida para VIH ( $p < 0.001$ ), el diagnóstico previo o simultáneo de sida manifiesto ( $p < 0.001$ ) (pero no la combinación con neoplasias asociadas al VIH, cuando se extrapolaron todas las afecciones que definen el sida; datos no presentados), la inmunodeficiencia más grave (expresada como mayor frecuencia de recuento de linfocitos CD4<sup>+</sup> inferior a 200 células/ $\mu$ l) ( $p < 0.003$ ), la duración de la TARGA basada en IP ( $p < 0.0001$ ), la enfermedad crónica vía biliar o hepática concomitante (de etiología alcohólica o, especialmente, viral) ( $p < 0.0001$ ) y la hipertrigliceridemia subyacente (niveles séricos de triglicéridos superiores a 172 mg/dl) en al menos una ocasión ( $p < 0.001$ ); por el contrario, no hubo correlación significativa con ninguno de los parámetros demográficos y epidemiológicos considerados (incluidos el sexo, la edad y el tipo de riesgo para adquirir la infección por VIH), el porcentaje de pacientes tratados con antirretrovirales y la duración total de la administración de análogos de nucleósidos (tabla 1). No se detectó ningún caso de macroamilasemia entre los 435 individuos con niveles séricos elevados de amilasa.

**Tabla 1.** Diversas características seleccionadas de los 435 pacientes con alteración del laboratorio pancreático en al menos 1 ocasión (es decir, elevación de la amilasa sérica más de la isoamilasa o la lipasa pancreáticas), comparadas con las de 646 individuos que nunca presentaron dichas alteraciones durante el período de seguimiento completo en nuestro centro de atención en internación y ambulatoria.

Características seleccionadas de los pacientes	Pacientes con al menos 1 episodio de alteración de las enzimas pancreáticas (n = 435)	Pacientes que nunca presentaron elevación de enzimas pancreáticas (n = 646)	Valor de p
Género (varones / mujeres)	287 / 148	422 / 224	n.s.
Edad (años +/- DE)	37,4 +/- 7,9	36,2 +/- 8,6	n.s.
Duración de la infección conocida de la infección por VIH (meses +/- DE e intervalo)	31,2 +/- 17,9 (12 - 204)	28,2 +/- 14,1 (12 - 186)	< 0,0001
Tipo de exposición a la infección por VIH <sup>1</sup>	239 / 108 / 79 / 4 / 6	430 / 201 / 0 / 5 / 10	n.s.
n (%) de pacientes que recibían antirretrovirales en 2005	386 (88,7 %)	512 (86,1 %)	n.s.
n (%) de pacientes con recuento de linfocitos CD4+ < 200 células / ul	139 (31,9%)	158 (24,4%)	< 0,003
n (%) de pacientes con diagnóstico de Sida manifiesto	125 (28,7 %)	98 (15,2 %)	< 0,0001
Duración total de la terapia antirretroviral, incluidos los análogos de nucleósidos <sup>2</sup> (meses +/- DE e intervalo)	26,8 +/- 13,9 (12 - 186)	25,7 +/- 14,8 (12 - 173)	n.s.
Duración total de la TARGA basada en inhibidores de proteasas (meses +/- DE e intervalo)	21,3 +/- 13,4 (12 - 73)	17,3 +/- 12,1 (12 - 58)	< 0,0001
n (%) de pacientes con enfermedad crónica hepática o de la vía biliar simultánea	1231 (28,3%)	133 (20,6%)	< 0,0001
n (%) de pacientes con hipertrigliceridemia en al menos 1 ocasión (nivel de triglicéridos séricos > 172 mg / ml)	216 (49,7)	128 (19,8)	< 0,0001

<sup>1</sup> adición a drogas de uso intravenoso, exposición heterosexual, exposición homosexual o bisexual (hombres que tienen sexo con hombres), administración de sangre o sus derivados contaminados, infección por VIH congénita (vertical).

<sup>2</sup> incluidos zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, estavudina y abacavir.

Ciento sesenta y seis de los 435 pacientes mencionados (15.3% de la cohorte completa y 38.2% de los sujetos con al menos 1 episodio de alteración confirmada de la función pancreática por laboratorio) presentaron elevación por lo menos al triple de las enzimas pancreáticas en suero, persistente durante 6 meses o más (situación con incremento del riesgo de presentar pancreatitis aguda);<sup>38</sup> esta anomalía se asoció con signos clínicos y ecográficos o por TC, indicativos de compromiso pancreático, en sólo 46 de ellos (4.2% de la cohorte total en comparación con 10.6% de los pacientes con valores de laboratorio persistentemente elevados). Comparados con los restantes 269 sujetos con alteraciones de laboratorio aisladas y de menor magnitud, dichos 166 individuos con cambios bioquímicos importantes y prolongados (asociados o no con signos y síntomas de afección orgánica) mostraron correlación significativa con el uso concomitante durante al menos 6 meses de didanosina, stavudina, lamivudina, pentamidina, cotrimoxazol, tratamiento antituberculoso, quimioterapia citotóxica o la combinación de estos agentes (p < 0.05 a p < 0.0001); también hubo relación con el consumo de drogas o el alcoholismo durante 6 meses como mínimo (p < 0.04), las infecciones oportunistas con posibilidad de afectar el páncreas (infección por citomegalovirus, criptosporidiosis, micobacteriosis o tuberculosis diseminada) (p < 0.03), enfermedad crónica hepática o biliar (p < 0.01), el uso simultáneo de TARGA basada en IP (p < 0.05), la hipertrigliceridemia presente al menos durante 6 meses (p < 0.02) o la combinación de 2 o más de estos factores predisponentes (p < 0.003). En cambio, el tiempo transcurrido desde el conocimiento de la serología positiva y la duración total del tratamiento antirretroviral no mostraron diferencias notables entre ambos grupos de estudio (datos no presentados). Sin embargo, no se detectó ninguna diferencia en la gama de factores de riesgo entre los 46 pacientes con signos clínicos, ecográficos o tomográficos de alteración pancreática (edema del páncreas, heterogeneidad ecográfica o aumento de tamaño del órgano) y los restantes 120 casos con elevación prolongada de las enzimas pancreáticas –en apariencia, asintomática–, cuando se consideraron las variables mencionadas más arriba (tabla 2).

**Tabla 2.** De los 166 pacientes con 1 episodio de aumento de al menos el triple de las enzimas pancreáticas, persistente durante 6 meses o más, se comparan los 46 casos con signos clínicos, ecográficos o tomográficos de afección del páncreas con los 120 individuos con elevación aparentemente asintomática pero prolongada de la amilasemia específica o de la lipasemia, según los factores de riesgo posibles. No se halló ninguna diferencia significativa entre ambos grupos de acuerdo con la amplia gama de elementos considerados.

Factores de riesgo presuntos	Pacientes con signos clínicos y/o en exámenes complementarios de afección pancreática (n = 46)	Pacientes con elevación aparentemente asintomática y prolongada de las enzimas pancreáticas (n = 120)
n (%) de pacientes con consumo de drogas o alcoholismo durante 6 meses o más	14 (30.4%)	38 (31.7%)
n (%) de pacientes que usaban didanosina, estavudina, lamivudina, pentamidina, cotrimoxazol, tratamiento antituberculoso, quimioterapia citotóxica o su combinación durante 6 meses o más	21 (45.6%)	52 (43.3%)
n (%) de pacientes con infección por citomegalovirus, micobacterias, <i>Cryptosporidium</i> o tuberculosis diseminada	17 (36.9%)	43 (35.8%)
n (%) de pacientes con enfermedad crónica hepática o de la vía biliar	23 (50.0%)	50 (51.7%)
n (%) de pacientes con regímenes de TARGA con inhibidores de proteasas	26 (56.5%)	64 (53.3%)
n (%) de pacientes con hipertrigliceridemia (niveles de triglicéridos séricos > 172 mg / ml) durante 6 meses o más	19 (41.3%)	52 (43.3%)

De los 435 pacientes con infección por VIH con alteración pancreática detectada, 303 de ellos (69.6%) presentaron entre 2 y 22 recidivas de las anomalías de laboratorio durante el período de seguimiento completo en nuestro centro, pero sólo 131 sujetos (30.1%) requirieron la modificación de la terapia antirretroviral o antibacteriana subyacente, incluidos los análogos de nucleósidos, pentamidina, cotrimoxazol, fármacos antituberculosos o antimicobacterianos, o de los regímenes basados en IP (debido a hipertrigliceridemia persistente o progresiva, en este último caso). Todos estos enfermos pudieron continuar con tratamiento antirretroviral adecuado, sin consecuencias de importancia en los exámenes de laboratorio. Además, solamente 31 pacientes en total refirieron síntomas gastrointestinales y dolor abdominal leves a moderados, y 9 presentaron pancreatitis aguda típica, según la evaluación clínica y los métodos complementarios, aunque ningún episodio requirió tratamiento quirúrgico ni presentó evolución complicada o mortal. En particular, todas las personas a quienes fue necesario cambiar el tratamiento farmacológico simultáneo o que sufrieron signos y síntomas de pancreatitis formaron parte del grupo de 166 pacientes con elevación prolongada de los valores de laboratorio ( $p < 0.001$ , en comparación con todos los demás sujetos con alteraciones aisladas y de poca magnitud de la función pancreática).

En un grupo de 79 individuos (47.6% de los 166 pacientes con anomalías de laboratorio importantes y prolongadas, con o sin alteraciones clínicas o en los exámenes complementarios), 39 de ellos recibieron tratamiento específico con mesilato de gabexato por vía intravenosa (en dosis de 100 a 400 mg/día), 16 personas utilizaron octreotide subcutáneo (0.3 a 0.9 mg/día) y a los restantes 24 pacientes se les administró una combinación de estos dos fármacos; además, todos recibieron tratamiento de sostén, que incluyó el manejo del equilibrio de líquidos y nutricional, y terapia sintomática y para el dolor, según fuera clínicamente adecuado. Un total de 65 pacientes entre los mencionados 79 individuos (82.3%), lograron mejoría significativa de las enzimas pancreáticas en el suero (definida como el descenso en al menos 50% de los niveles séricos de amilasa, amilasa pancreática y lipasa), junto con la resolución completa de todos los signos y síntomas iniciales y la mejora significativa o la desaparición de los hallazgos patológicos en los exámenes complementarios (cuando estaban presentes), luego de  $2.4 \pm 0.9$  semanas (intervalo de 2 a 4 semanas) de tratamiento farmacológico específico. La administración combinada de mesilato de gabexato y octreotide pareció lograr una tasa de éxito significativamente mayor (21 de 24 enfermos: 87.5%) comparada con aquella de los regímenes de tratamiento único con octreotide o mesilato de gabexato solos ( $p < 0.05$ ).

Si bien 16 de los 79 pacientes tratados con dichos agentes solos o combinados (20.2%) presentaron aumento de las náuseas (probablemente debido a efectos secundarios farmacológicos

más que a las alteraciones pancreáticas subyacentes), nunca fue necesario suspender el tratamiento debido a estos posibles eventos adversos y no se observó aumento de la toxicidad en ninguno de estos últimos casos. Comparados con los pacientes no tratados, aquellos que recibieron mesilato de gabexato, octreotide o ambos mostraron mejor tolerabilidad a la terapia antirretroviral posterior (modificada o no en caso de anomalías pancreáticas) ( $p < 0.02$ ). Lamentablemente, se encontró una elevada tasa de recaídas incluso entre los casos que recibieron tratamiento específico, ya que 27 de los 79 enfermos (34.2%) presentaron al menos un nuevo episodio de compromiso pancreático según el laboratorio, la clínica o los exámenes complementarios en los siguientes 3 a 14 meses, independientemente de la eficacia de la terapia previa con mesilato de gabexato u octreotide. Sin embargo, se observó una clara tendencia hacia menor tasa de recaída en el grupo de los enfermos tratados en comparación con aquellos que no recibieron esos fármacos (34.2% y 46.9%, respectivamente) ( $p < 0.001$ ), incluso luego de controlar todos los posibles factores de riesgo simultáneos. No obstante, hubo riesgo de sesgo importante en el grupo de pacientes tratados, quienes presentaron un cuadro de laboratorio y clínico inicial de mayor gravedad, posiblemente vinculado con la exacerbación subsiguiente, en cierto modo esperada, del mismo trastorno.

### Discusión

Tanto las alteraciones pancreáticas bioquímicas como las clínicas constituyen problemas persistentes, pero aún subestimados, en el manejo de la enfermedad por VIH. Además, se anticipa el cambio significativo (aumento) de los factores de riesgo de toxicidad pancreática con el tiempo, especialmente luego de que se introdujera la TARGA, la cual modificó notablemente la historia natural y los resultados de la infección por VIH. Dicho tratamiento resulta en la conversión de la enfermedad por VIH en un trastorno predominantemente crónico, tratable, caracterizado por el pronunciado descenso de las complicaciones relacionadas con la inmunodeficiencia y el incremento simultáneo de la toxicidad a largo plazo asociada con los fármacos. En la etapa previa a la introducción de la TARGA se sospechó que las infecciones oportunistas, las neoplasias asociadas con el sida, el uso de análogos de nucleósidos, pentamidina u otros antimoniales, cotrimoxazol, dapsona, compuestos antituberculosos/antimicobacterianos, otros fármacos antiinfecciosos, la quimioterapia antineoplásica y los diuréticos producían lesión pancreática aguda o crónica.<sup>1-6,10,12-21,36</sup>

Por otra parte, al tiempo que la incorporación de la TARGA produjo una notable declinación de las afecciones vinculadas con el sida y redujo la necesidad de agentes antiinfecciosos y de quimioprofilaxis, persiste e incluso surgió una gran variedad de factores de riesgo para el metabolismo pancreático, tales como el uso prolongado de análogos de nucleósidos como parte de la TARGA, la administración de agentes antirretrovirales pertenecientes a las nuevas clases (es decir, IP e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa), las frecuentes alteraciones del metabolismo de lípidos, glucosa y otros, esteatosis hepática, síndrome de acidosis láctica y la toxicidad por fármacos a largo plazo inducida por la TARGA; durante la última década, estos factores sumaron su papel patogénico a los elementos mencionados más arriba.<sup>5,8,9,24,34,36</sup>

Además, tal como se presumiera desde la pandemia inicial de infección por el VIH, a partir de los hallazgos histopatológicos y el debate generado,<sup>5,18</sup> el virus mismo podría tener efecto tóxico directo para el páncreas. Ello ha sido confirmado por el hallazgo de macrófagos con el receptor específico CCR-5 en el infiltrado celular de la pancreatitis crónica.<sup>39</sup>

Finalmente, debe considerarse una cantidad de factores no necesariamente vinculados con la infección por VIH pero posiblemente concomitantes: la enfermedad crónica hepática o biliar, el alcoholismo, la dislipidemia familiar, la hipercalcemia y la isquemia regional pueden ser más frecuentes en la población de personas infectadas por dicho virus.<sup>5,11,18,20</sup>

De acuerdo con nuestro conocimiento, hasta la fecha no se han publicado hallazgos relacionados con la epidemiología, los factores de riesgo y las opciones terapéuticas para las alteraciones pancreáticas asociadas con el VIH, en especial luego de que la TARGA constituyera la atención estándar para esta enfermedad. En nuestra opinión, tanto las anormalidades pancreáticas clínicas como subclínicas (es decir, de laboratorio) merecen reevaluación epidemiológica y clínica cuidadosas en la etapa posterior a la TARGA, para identificar la frecuencia actual de los factores de riesgo conocidos y nuevos, sopesar proporcionalmente su participación y significación clínica (en cuanto a la aparición de pancreatitis aguda o contraindicaciones para el uso de una amplia gama de fármacos potencialmente tóxicos para el páncreas) y poder proporcionar tratamiento y

prevención eficaces, en caso de ser necesario y de demostrarse eficacia.

Nuestra experiencia confirma la tasa aparentemente elevada de alteraciones, por lo menos ocasionales, de los niveles de isoamilasa o lipasa pancreáticas, que afectaron al 40.2% de los 1 081 pacientes evaluados en nuestro centro durante un período mínimo de 12 meses, extendido hasta 204 meses, y que abarcó ambos períodos, el previo y el posterior a la TARGA, según fuera pertinente.

En consecuencia, según el diseño del estudio, la alteración aislada de la amilasa sérica resultó excluida de esta serie; además, los casos de macroamilasemia se excluyeron cuidadosamente de nuestra evaluación.

Al comparar esos pacientes con todos los demás sujetos infectados por VIH que actuaron como controles no se demostró asociación alguna con el sexo, la edad promedio, el tipo de exposición al virus, las neoplasias vinculadas al VIH, el tratamiento antirretroviral en conjunto o el tiempo de administración de análogos de nucleósidos; en cambio, la duración conocida de la infección por VIH, el diagnóstico de sida manifiesto, la inmunodeficiencia grave, la enfermedad concomitante hepática o de la vía biliar, el tiempo de administración de IP en los regímenes de TARGA y la hipertrigliceridemia habitualmente relacionada con dichos inhibidores<sup>8,9</sup> mostraron relación significativa con la elevación –al menos ocasional– de las enzimas pancreáticas en el suero. Cuando se evaluaron los pacientes con riesgo elevado de presentar pancreatitis aguda,<sup>38,40</sup> 166 enfermos (15.4%) mostraron un aumento de las enzimas pancreáticas de 3 o más veces del valor normal, que persistió durante al menos 6 meses, aunque la mayoría de ellos (81.3%) se encontraban prácticamente asintomáticos y sólo se detectaron signos clínicos y en exámenes complementarios en 31 casos.

La administración de didanosina, stavudina, lamivudina, pentamidina, cotrimoxazol, fármacos antimicobacterianos o antituberculosos, o la combinación de ellos durante al menos 6 meses, el alcoholismo o el consumo de drogas crónicas, las infecciones oportunistas con posibilidad de afectar el páncreas, los trastornos hepáticos o biliares crónicos, la TARGA basada en IP, la hipertrigliceridemia prolongada, la quimioterapia citotóxica o varios de estos factores de riesgo concomitantes, fueron significativamente más frecuentes en los 166 pacientes con alteraciones importantes y continuas en el laboratorio (sintomáticas o no), que en los restantes 269 sujetos con elevación ocasional y de poca magnitud de las enzimas pancreáticas. En comparación con los estudios hallados en la literatura acerca del aumento de las enzimas pancreáticas en ausencia de signos y síntomas<sup>14-17,20,25,26</sup> no encontramos relación con el sexo masculino ni con la adicción a drogas,<sup>20</sup> en tanto que confirmamos el papel notable de la inmunodeficiencia asociada al VIH y el sida.<sup>16,20,21</sup> De la literatura surge, además, que los análogos de nucleósidos, el uso de otros fármacos y la enfermedad hepática o biliar subyacente constituían con frecuencia,<sup>26</sup> aunque no siempre,<sup>20,27</sup> factores predisponentes. Al igual que en el estudio de Carroccio y col.,<sup>27</sup> entre nuestros 15 pacientes pediátricos sólo se observaron 5 casos de aumento ocasional y asintomático de la isoamilasa y la lipasa séricas.

Sin embargo, en nuestra serie de casos ni la duración de la serología positiva ni la de la terapia antirretroviral parecieron desempeñar algún papel en la inducción de trastornos pancreáticos importantes y prolongados. Es sorprendente que la distribución de los mismos factores de riesgo presuntos no difirió significativamente entre los 31 pacientes con afección pancreática según sus signos clínicos y los exámenes complementarios y los 135 que presentaron alteración asintomática notable y prolongada de las enzimas. A pesar de que la recurrencia de las anomalías enzimáticas del páncreas afectó aproximadamente al 70% de los pacientes en el transcurso del prolongado período de seguimiento de nuestro estudio, sólo se consideró necesario cambiar la terapia antirretroviral o antibacteriana potencialmente tóxicas en cerca del 30% de los casos con elevación importante y prolongada de los valores de laboratorio; incluso, la persistencia o reaparición de las alteraciones pancreáticas no obstaculizaron la administración de terapia antirretroviral efectiva (modificada o no). La enfermedad claramente sintomática y la pancreatitis aguda típica aparecieron como eventos infrecuentes (en 31 y en 9 pacientes, respectivamente), pero sin influir sobre la evolución de la enfermedad por VIH, es decir, sobre las secuelas o la mortalidad. Tan escaso número de casos no permitió la comparación con estudios previos centrados en la pancreatitis aguda.<sup>5,6,7,19,21,22</sup> Sin embargo, la menor incidencia de inmunodeficiencia y de afecciones oportunistas asociadas al sida pudieron haber desempeñado un papel en la etapa de la TARGA considerada en nuestro estudio, al tiempo que se anticipa que la administración continuada de análogos de nucleósidos (excepto la hidroxiurea, en nuestra serie de pacientes),<sup>6</sup> el alcoholismo

o el consumo de drogas, la enfermedad hepática o de la vía biliar y la incipiente influencia de la dislipidemia (notificada ya por Dowell y col.)<sup>22</sup> constituirán factores de riesgo fundamentales en los próximos años, sobre la base de la administración continuada de los regímenes de TARGA frecuentemente basados en IP y la evidencia creciente de toxicidad mitocondrial inducida por la TARGA.<sup>8,9,12,36</sup>

Dado que los pacientes con infección por VIH presentan elevación sérica asintomática (más que sintomática) de las enzimas pancreáticas, la cual puede persistir o reaparecer durante mucho tiempo,<sup>5,18,25,26</sup> con frecuencia independientemente de la evolución de la terapia antirretroviral (desde el período de análogos de nucleósidos hasta la TARGA), la significación clínica y las consecuencias prácticas de dichas alteraciones durante la pandemia de infección por VIH, así como los efectos sobre la salud de los enfermos, la terapia antirretroviral y otros tratamientos simultáneos, son aún en gran medida desconocidos, a pesar de que la trascendencia clínica de este hecho es muy intrigante incluso desde el punto de vista práctico. Los problemas se relacionan principalmente con el riesgo de que los pacientes con alteración notable y prolongada de los valores de laboratorio y uno o más factores de riesgo simultáneos presenten enfermedad sintomática grave o aguda,<sup>40</sup> así como con la selección de los enfermos que podrían beneficiarse con algún tratamiento farmacológico específico (p. ej.: mesilato de gabexato o análogos de la somatostatina).

Un tema final de debate es la estrategia de manejo a largo plazo de la enfermedad pancreática asintomática, oligosintomática o incluso levemente sintomática. Si bien se carece, lamentablemente, de recomendaciones específicas o de pautas elaboradas por expertos para tratar los pacientes con infección por VIH, debería intentarse sustituir los fármacos con mayor toxicidad pancreática (si alguno lo fuera) toda vez que sea posible, y debería implementarse la monitorización metódica mediante laboratorio y exámenes complementarios, a pesar de que hasta la fecha no hay estrategias definidas para la simple observación o monitorización a largo plazo, el tratamiento de sostén, los cambios de la terapia de base o los criterios para administrar algún tratamiento específico.

Aunque se demostró que tanto los compuestos antiseoretóricos (como la somatostatina y sus derivados, p. ej.: octreotide) como los fármacos antiproteasa (como el mesilato de gabexato, en dosis de 900 mg/d para la pancreatitis aguda grave)<sup>41</sup> son eficaces para reducir la mortalidad y las complicaciones, respectivamente, de la pancreatitis aguda en la población general, y que su administración constituye actualmente el estándar de atención para los pacientes con enfermedad de presentación aguda y grave,<sup>41,42</sup> sólo se dispone de información muy limitada y anecdótica respecto de su posible eficacia y seguridad en situaciones clínicas particulares,<sup>40,43</sup> como la enfermedad aguda y, especialmente, la elevación prolongada importante de las enzimas pancreáticas en los pacientes con infección por VIH.

En particular, si bien el octreotide demostró utilidad para la pancreatitis asociada al VIH<sup>42</sup> y para algunas otras afecciones relacionadas, como la diarrea refractaria,<sup>44,45</sup> el mismo fármaco pareció también estar implicado en la aparición de pancreatitis aguda en sujetos con sida.<sup>46</sup> De acuerdo con nuestra propia experiencia terapéutica, se administró tratamiento con dosis bajas de gabexato, octreotide o ambos cuando la elevación notable y prolongada de las enzimas o la enfermedad pancreática sintomática fueron preocupantes, a pesar de la falta de información bibliográfica acerca de su eficacia y seguridad en pacientes con infección por VIH tratados simultáneamente con antirretrovirales. De este modo, el 82.3% de los 79 enfermos tratados integralmente lograron respuesta satisfactoria y sostenida de acuerdo con los análisis de laboratorio, la clínica y los exámenes complementarios, luego de 2 a 4 semanas, sin presentar eventos adversos relevantes; la combinación de gabexato y octreotide mostró actividad significativamente superior que la administración de dichos agentes individuales. Además, a pesar de la situación clínica y de laboratorio inicial más graves, se observó la tendencia a menor tasa de recurrencia entre los pacientes tratados en comparación con los que no recibieron tratamiento, y también mejor tolerabilidad al régimen antirretroviral continuado o modificado, lo que tiene importantes consecuencias para el manejo diario de los pacientes infectados por VIH en la práctica clínica. En conclusión, existe la importante necesidad de estudios epidemiológicos y patogénicos extensos que evalúen la frecuencia y la significación clínica de las alteraciones de laboratorio o clínicas del páncreas, en especial desde la introducción de la TARGA, ya que la puede agregar múltiples factores de riesgo de esta complicación, ya de por sí escasamente investigada. La posibilidad de que estas alteraciones progresen hacia una enfermedad grave y potencialmente mortal, así como

sus consecuencias sobre la continuidad de la administración de terapia antirretroviral o antibacteriana debe considerarse cuidadosamente en vista del cambio significativo en la historia natural de la enfermedad por VIH. La indicación de mesilato de gabexato o análogos de somatostatina en las distintas situaciones clínicas y de laboratorio, y la recomendación del uso simultáneo de una cantidad de agentes potencialmente tóxicos para el páncreas (incluida la TARGA misma) en personas con elevación notable o persistente de las enzimas pancreáticas, a pesar de encontrarse asintomáticas u oligosintomáticas, constituyen verdaderos desafíos que justifican investigación adicional mediante estudios observacionales amplios y ensayos clínicos terapéuticos especialmente diseñados.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Valentine C, Deenmamode J, Sherwood R. Didanosine and amylase monitoring. *Lancet* 1992; 339:999.
2. Foisy MM, Slayter KL, Hewitt RG, Morse GD. Pancreatitis during intravenous pentamidine therapy in an AIDS patient with prior exposure to didanosine. *Ann Pharmacother* 1994; 28:1025-1028.
3. Murphy RL, Noskin GA, Ehrenpreis ED. Acute pancreatitis associated with pentamidine with aerosol. *Am J Med* 1990; 88:53-55.
4. Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995; 37:565-567.
5. Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. *Am J Med* 1999; 107:78-84.
6. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. *AIDS* 2001; 15:617-620.
7. Guo JJ, Jang R, Louder A, Cluxton RJ. Acute pancreatitis associated with different combination therapies in patients infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2005; 25:1044-1054.
8. Haugaard SB, Andersen O, Dela F, et al. Defective glucose and lipid metabolism in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy involve liver, muscle tissue and pancreatic beta-cells. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:103-112.
9. Calza L, Manfredi R, Farneti B, Chiodo F. Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22:54-59.
10. Menges M, Pees HW. Kaposi's sarcoma of the pancreas mimicking pancreatic cancer in an HIV-infected patient. Clinical diagnosis by detection of HHV 8 in bile and complete remission following antiviral and cytostatic therapy with paclitaxel. *Int J Pancreatol* 1999; 26:193-199.
11. Barthet M, Chauveau E, Bonnet E, et al. Pancreatic ductal changes in HIV-infected patients. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:59-63.
12. Laguno M, Milinkovic A, De Lazzari E, et al. Incidence and risk factors for mitochondrial toxicity in treated HIV/HCV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2005; 10:423-429.
13. Manfredi R. HIV infection and advanced age: emerging epidemiological, clinical, and management issues. *Ageing Res Rev* 2004; 3:31-54.
14. Zazzo JF, Pichon F, Regnier B. HIV and the pancreas. *Lancet* 1987; ii:1212-1213.
15. Lambertus MW, Anderson RE. Hyperamylasemia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1990; 323:1708-1709.
16. Pezzilli R, Gullo L, Ricchi E, et al. Serum pancreatic enzymes in HIV-seropositive patients. *Dig Dis Sci* 1992; 37:286-288.
17. Maxson CJ, Greenfield SM, Turner JL. Acute pancreatitis as a common complication of 2',3'-dideoxyinosine therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:708-713.
18. Brivet FG, Naveau SH, Lemaigre GF, Dormont J. Pancreatic lesions in HIV-infected patients. *Ball Clin Endocrinol Metab* 1994; 8:859-877.
19. Cappell MS, Marks M. Acute pancreatitis in HIV-seropositive patients: a case-control study of 44 patients. *Am J Med* 1995; 98:243-248.
20. Boix V, Portilla J, Merino E, Pérez-Mateo M. Origin of hyperamylasemia in HIV-infected patients. *AIDS* 1996; 10:553-555.
21. Dutta SK, Ting CD, Lai LL. Study of prevalence, severity, and etiological factors associated with acute pancreatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2044-2048.
22. Dowell SF, Holt EA, Murphy FK. Pancreatitis associated with human immunodeficiency virus infection: a matched case-control study. *Tex Med* 1996; 92:44-49.
23. Miller FH, Gore RM, Nemcek AA Jr, Fitzgerald SW. Pancreaticobiliary manifestations of AIDS. *Am J Roentgenol* 1996; 166:1269-1274.
24. Chehter EZ, Longo MA, Laudanna AA, Duarte ML. Involvement of the pancreas in AIDS: a prospective study of 109 post-mortems. *AIDS* 2000; 14:1879-1886.
25. Foo Y, Konecny P. Hyperamylasemia in asymptomatic HIV patients. *Ann Clin Biochem* 1997; 34:259-262.
26. Argiris A, Mathur-Wagh U, Wilets I, Mildvan D. Abnormalities of serum amylase and lipase in HIV-positive patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1248-1252.
27. Carroccio A, Fontana M, Spagnolo MI, et al. Serum pancreatic enzymes in human immunodeficiency virus-infected children. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:998-1001.
28. Rondanelli M, Caselli D, Trotti R, et al. Endocrine pancreatic dysfunction in HIV-infected children: association with growth alterations. *J Infect Dis* 2004; 190:908-912.
29. Bitnun A, Sochett E, Dick PT, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in protease inhibitor-treated and -naive human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:168-174.

30. Hancock MR, Smith NA, Hawkins DA, Gazzard B, Ball SG. Biochemical assessment of pancreatic disease in human immunodeficiency virus infected men. *J Clin Pathol* 1997; 50:674-676.
31. Eleccion CB, Hathaway AA. Macroamylasemia in HIV infection. *Tex Med* 1998; 94:77-79.
32. Carroccio A, Di Prima L, Di Grigoli C, et al. Exocrine pancreatic function and fat malabsorption in human immunodeficiency virus-infected patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:729-734.
33. Sentongo TA, Rutstein RM, Stettler N, Stallings VA, Rudy B, Mulberg AE. Association between steatorrhea, growth, and immunologic status in children with perinatally acquired HIV infection. *Arch Pediatr Adolescent Med* 2001; 155:149-153.
34. Manfredi R, Chiodo F. Disorders of lipid metabolism in patients with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs, and role of hypolipidaemic therapy with bezafibrate. *J Infect* 2001; 42:181-188.
35. Yarasheski KE, Tebas P, Sigmund C, et al. Insulin resistance in HIV protease inhibitor-associated diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21:209-216.
36. Verucchi G, Calza L, Biagetti C, Attard L, Costigliola P, Manfredi R. Ultrastructural liver mitochondrial abnormalities in HIV/HCV-coinfected patients receiving antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:326-328.
37. Baril L, Beucler I, Valantin MA, et al. Low lipolytic enzyme activity in patients with severe hypertriglyceridemia on highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 16:415-417.
38. Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:377-386.
39. Goecke H, Forssmann U, Ugucioni M, et al. Macrophages infiltrating the tissue in chronic pancreatitis express the chemokine receptor CCR 5. *Surgery* 2000; 128:806-814.
40. Kysia RF, Brown DF, Nadel ES. Abdominal pain in a patient with HIV. *J Emerg Med* 2004; 27:285-289.
41. Pezzilli R, Miglioli M. Multicentre comparative study of two schedules of gabexate mesilate in the treatment of acute pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2001; 33:49-57.
42. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Alimen Pharmacol Ther* 1998; 12:237-245.
43. Bradley EL. Gabexate mesilate in acute pancreatitis: miracle or mirage? *Dig Liver Dis* 2001; 33:12-13.
44. Manfredi R, Vezzadini P, Costigliola P, Ricchi E, Fanti MP, Chiodo F. Elevated plasma levels of vasoactive intestinal peptide in AIDS patients with refractory idiopathic diarrhoea. Effects of treatment with octreotide. *AIDS* 1993; 7:223-226.
45. Manfredi R, Vezzadini P, Fanti MP, Chiodo F. Vasoactive intestinal polipeptide (VIP) secretion and refractory diarrhea in patients with AIDS or AIDS-related complex (ARC). *Scand J Infect Dis* 1994; 26:55-57.
46. Vidal J, Sacanella E, Muñoz E, Miro JM, Navarro S. Acute pancreatitis related to octreotide in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Pancreas* 1994; 9:395-397.

---

## TENDENCIAS DE LA PATOLOGIA HEPATICA EN CATALUÑA EN EL PERIODO 1983-2002



Columnista Experta de SIIC  
**Dra. Josepa Ribes**

Epidemióloga., Barcelona, España

### Introducción

A nivel mundial, en el período 1978-1992, a partir de los registros de cáncer poblacionales, se determinó la tendencia de la incidencia del cáncer hepático (CH). En los hombres, se detectó un aumento de la incidencia del CH en Oceanía, Europa central y América del Norte. Los mayores incrementos se constataron en Australia (+108%), Francia (+90%), Italia (+83%) y Canadá (+70%). En cambio, disminuyeron entre un 20% y un 30% en algunas áreas de Asia (China, Singapur, Shanghai, India) y Europa (Suecia, España). Este patrón fue similar en las mujeres.<sup>1</sup> Se detectaron también aumentos de la incidencia del CH en Japón,<sup>2</sup> Francia,<sup>3-5</sup> Reino Unido,<sup>6</sup> Taiwan<sup>7</sup> y EE.UU.<sup>8,9</sup>

En el período 1979-1998 se evaluó la tendencia de la mortalidad por CH en 22 países. En los hombres, se detectaron incrementos de la mortalidad por CH en los EE.UU., Japón, Australia, Francia e Italia, mientras que se constató una disminución en el Reino Unido. En las mujeres, el patrón de mortalidad fue similar. En el mismo período, en los hombres, la mortalidad por colangiocarcinoma aumentó en los EE.UU., Japón, Australia, Escocia, Inglaterra y Gales, y en las mujeres, en los EE.UU., Australia, Inglaterra y Gales.<sup>10,11</sup>

Cataluña, situada en el nordeste de España, es una comunidad autónoma de alrededor de 7 000 000 de habitantes, con tasas de incidencia de CH, en el período 1994-97 de  $7.1 \times 10^5$  en los hombres y de  $2.6 \times 10^5$  en las mujeres.<sup>12</sup> El CH asienta en más del 90% de los casos en un hígado cirrótico,<sup>13</sup> además, el hígado es un órgano donde metastatizan muchos tumores malignos.<sup>14</sup> Esta

peculiaridad junto a las variaciones internacionales en la codificación de los tumores hepáticos (carcinoma hepatocelular, vías biliares intrahepáticas, tumores hepáticos sin especificar si son primarios o metastásicos) dificultan la interpretación de las tendencias del CH.<sup>14</sup>

El estudio presentado tiene como objetivo determinar la tendencia de la mortalidad y la incidencia del CH y la cirrosis hepática en Cataluña, en el período 1983-2002, en el cual se ha codificado con la novena y décima revisiones de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-9,<sup>15</sup> CIE-10<sup>16</sup>), que diferencian los tumores hepáticos primarios de las metástasis hepáticas.

## Material y métodos

Los datos de incidencia de los tumores hepáticos para el período 1983-97 proceden del registro de cáncer poblacional de la provincia de Tarragona, que cubre alrededor de un 10% de la población general catalana. Este registro codifica según los criterios de la segunda revisión de la Clasificación Internacional para las Enfermedades Oncológicas (CIE-O-2),<sup>17</sup> lo que permite agrupar los tumores hepáticos según el tipo histológico.

Los datos de mortalidad de los tumores hepáticos y de la cirrosis hepática para el período 1983-2002 proceden del Registro de Mortalidad de Cataluña, el cual cubre el total de la población catalana. Este registro codifica las causas de defunción según los criterios de la CIE-9 en el período 1983-1998 y de la CIE-10 en el período 1999-2002.

La enfermedad hepática se clasifica según los tres primeros dígitos de la CIE-9 (155 para el cáncer hepático global y 571 para la cirrosis hepática). El cuarto dígito de dicha clasificación diferencia el carcinoma hepatocelular (1550), los tumores de vías biliares intrahepáticas (1551) y los tumores hepáticos no especificados si primarios o secundarios (1552). En el período cuya codificación se basó en la CIE-10, la enfermedad hepática se clasificó como: cáncer hepático global (C22) y cirrosis hepática (K70-K71, K73-K74, K76). El cuarto dígito permitió diferenciar el carcinoma hepatocelular (C220), los tumores de vías biliares intrahepáticas (C221) y los tumores hepáticos inespecíficos (C227 y C229).

### *Método estadístico*

Los datos de incidencia y mortalidad se agruparon en períodos (1983-1987, 1988-1992, 1993-1997, 1998-2002) y en grupos de edad quinquenales (20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79). Para evaluar el efecto de la edad, el período y la cohorte de nacimiento sobre la incidencia y la mortalidad de la patología hepática se realizó un análisis edad-período-cohorte (EPC). Las cohortes se definieron a partir de restar la edad media de cada grupo etario del año central de cada período quinquenal. De esta forma se dispuso de 15 cohortes para la mortalidad y 14 para la incidencia. El período de referencia considerado en el análisis fue 1983-87 (año central 1985) y la cohorte de referencia fue 1950-1954 (año central 1952). Los efectos EPC se evaluaron mediante modelos lineales generalizados asumiendo la distribución de Poisson para los casos observados.<sup>18,19</sup>

Se consideraron los modelos Edad, Edad+Tendencia, Edad+Período, Edad+Cohorte y Edad+Período+Cohorte, seleccionando el modelo con menor valor de AIC (*Akaike Information Criterion*).<sup>19,20</sup> Se evaluaron las desviaciones de la linealidad (curvaturas de cada efecto) mediante el método de Holford.<sup>20-23</sup> Finalmente, el porcentaje de cambio anual (PCA) en las tasas se calculó mediante el modelo Edad-Tendencia. El nivel de significación en estos análisis se fijó en 5%. El software estadístico utilizado para los análisis fue R.<sup>24</sup>

Debido al bajo número de efectivos en las mujeres, los análisis EPC se han llevado a cabo únicamente en los hombres.

## Resultados

### *Tendencias regulares*

La tabla 1 muestra las tasas de mortalidad ajustadas por edad y la incidencia de la patología hepática en el primer y último período del estudio, con el PCA y su intervalo de confianza del 95%. En el período 1983-2002, la mortalidad por cirrosis hepática disminuyó significativamente tanto en hombres (PCA: -4.1%;  $p < 0.05$ ) como en mujeres (PCA: -3.8%;  $p < 0.05$ ). La mortalidad por CH global se mantuvo estable en los hombres (PCA: 0.0%;  $p > 0.05$ ) y disminuyó significativamente en las mujeres (PCA: -1.9;  $p < 0.05$ ). Según el tipo histológico, en ambos sexos se detectó un incremento significativo de la mortalidad por carcinoma hepatocelular y de los tumores de vías biliares intrahepáticas (PCA hombres: 3.2% y 10.7%; PCA mujeres: 3.2% y 11.6%,

respectivamente;  $p < 0.05$ ) y una disminución significativa de la mortalidad por CH inespecífico (PCA hombres: -7.2%; PCA mujeres: -9.7%;  $p < 0.05$ ).

**Tabla 1**

En el período 1983-1997, la incidencia del CH global en los hombres aumentó significativamente (PCA: 3.9%;  $p < 0.05$ ). Según la clasificación histológica, la incidencia del carcinoma hepatocelular aumentó significativamente (PCA: 6.3%,  $p < 0.05$ ) mientras que la de los tumores de vías biliares intrahepáticas y la del CH inespecífico permanecieron estables (PCA: -1.1 y 1.1, respectivamente,  $p > 0.05$ ). En las mujeres se constató un incremento sin significación estadística en la incidencia del CH global (PCA: 3.4%;  $p > 0.05$ ). Según el tipo histológico, aumentó la incidencia del carcinoma hepatocelular (PCA: 13.6%;  $p < 0.05$ ) y disminuyó la de los tumores de vías biliares intrahepáticas (PCA: -10.8,  $p < 0.05$ ), en ambos casos significativamente, y permaneció estable la incidencia del CH inespecífico (PCA: 3.9;  $p > 0.05$ ).

*Tendencias Edad-Cohorte y Edad-Período. Efectos edad, período y cohorte*

El modelo que mejor explicó la variabilidad (menor AIC) de las tasas de mortalidad de la cirrosis hepática, el CH global y el carcinoma hepatocelular en Cataluña fue el que incluyó los tres efectos: edad, período y cohorte. Para el resto de causas de defunción y para la variabilidad de las tasas de incidencia de los tumores hepáticos, el mejor modelo se redujo a los efectos edad y período.

**Mortalidad Cirrosis hepática**

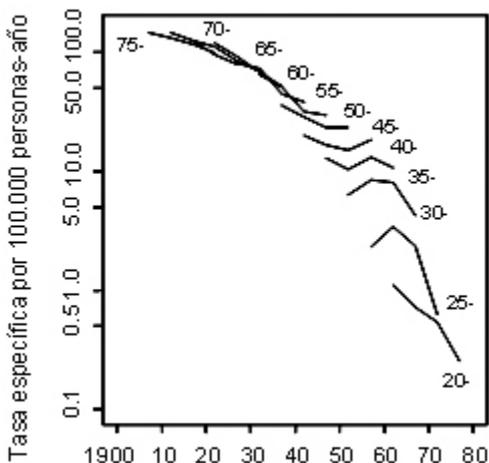


Figura 1a. Cohorte

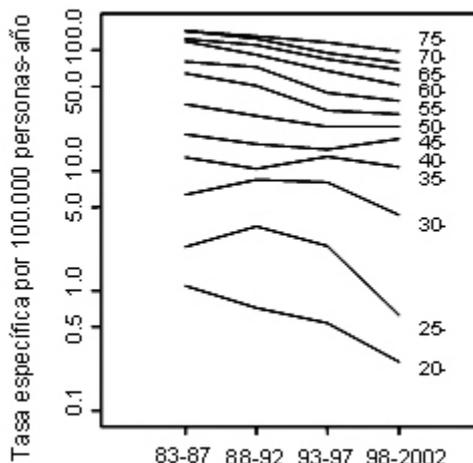


Figura 1b. Período

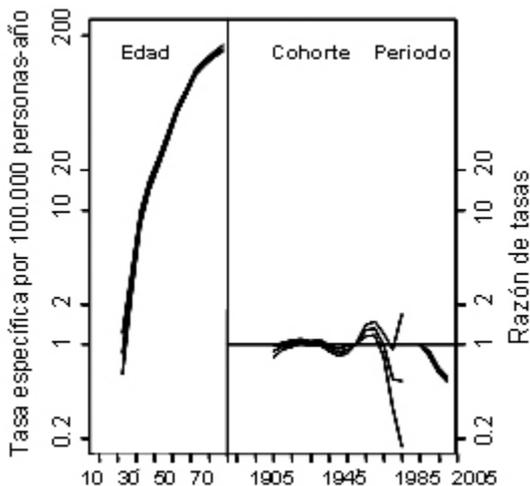
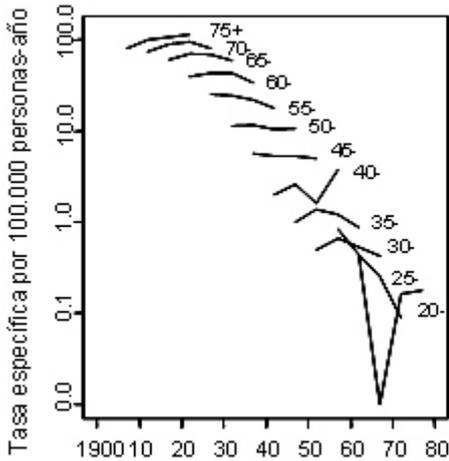


Figura 1c. Efecto edad-período-cohorte

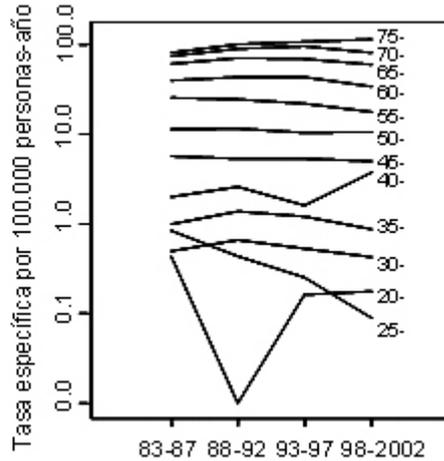
**Mortalidad**

Aunque la mortalidad por cirrosis hepática disminuyó significativamente de forma constante durante el período 1983-2002 en los hombres (efecto período, figuras 1b y 1c), esta significativa disminución no se constató en los grupos de 35 a 50 años (cohortes nacidas entre 1935 y 1965, PCA: -0.59%,  $p > 0.05$ ) (figuras 1a y 1c). La mortalidad por CH global permaneció estable en el período de estudio (figuras 2.1b y 2.1c), constatándose únicamente en los hombres de 40-44 años un incremento significativo de la mortalidad por dicha causa (PCA: 3.9%,  $p < 0.05$ ) (figuras 2.1a y 2.1c). Según el tipo histológico, el incremento significativo de la mortalidad por carcinoma hepatocelular en el período de estudio (figuras 2.2b y 2.2c) fue mayor en los hombres de 40-44 años (cohortes nacidas entre 1940 y 1960, PCA: 15.6%,  $p < 0.05$ ) (figuras 2.2a y 2.2c). Por otro lado, el incremento de la mortalidad debida a los tumores de vías biliares intrahepáticas y la disminución de la mortalidad debida al CH inespecífico fueron constantes durante todo el período y similares en todos los grupos de edad (figuras 2.3 y 2.4).

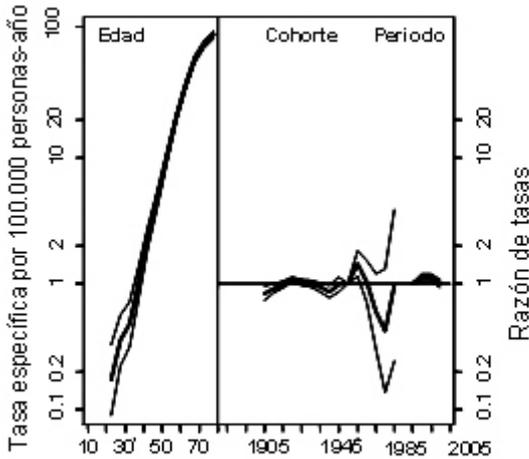
**Cáncer hepático global (CIE-9: 155)**



**Figura 2.1a. Cohorte**



**Figura 2.1b. Período**



**Figura 2.1c. Efecto edad-período-cohorte**

**Carcinoma hepatocelular (CIE-9: 1550)**

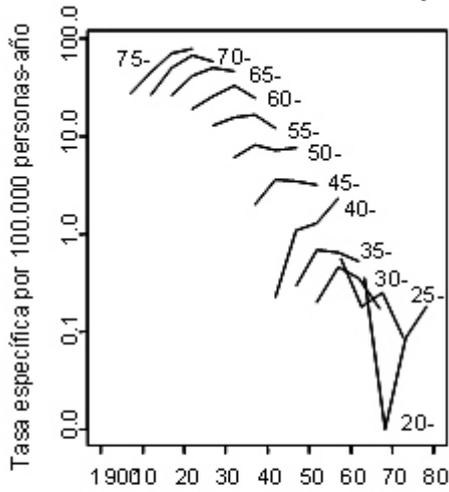


Figura 2.2a. Cohorte

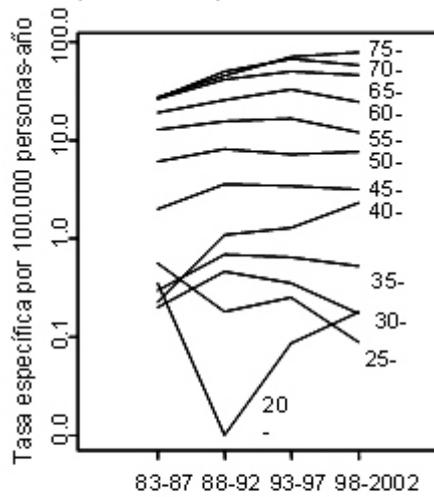


Figura 2.2b. Periodo

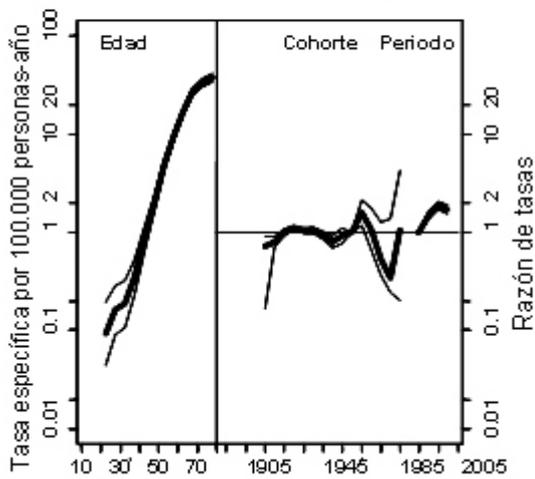


Figura 2.2c. Efecto edad-periodo-cohorte

**Tumores de vías biliares intrahepáticas (CIE-9: 1551)**

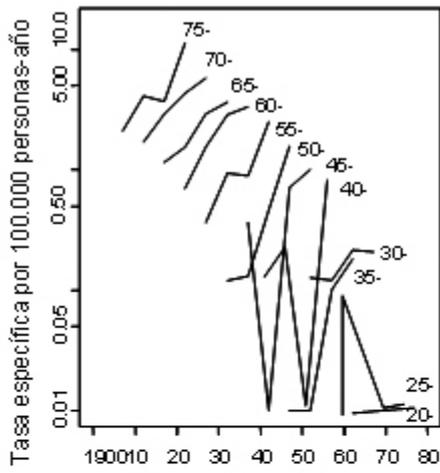


Figura 2.3a. Cohorte

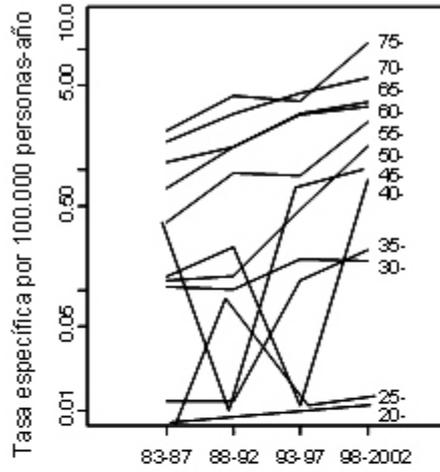


Figura 2.3b. Período

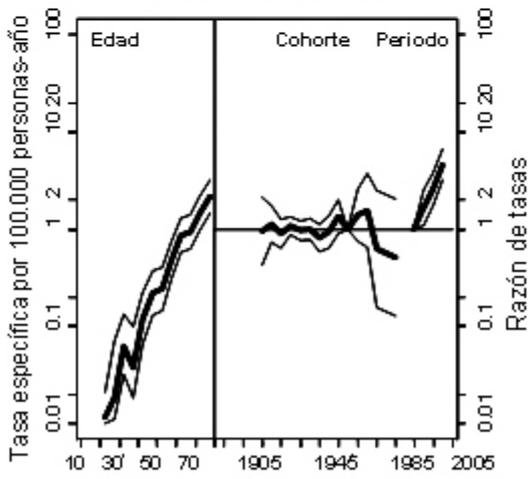


Figura 2.3c. Efecto edad-periodo-cohorte

### Cáncer Hepático inespecífico (CIE-9: 1552)

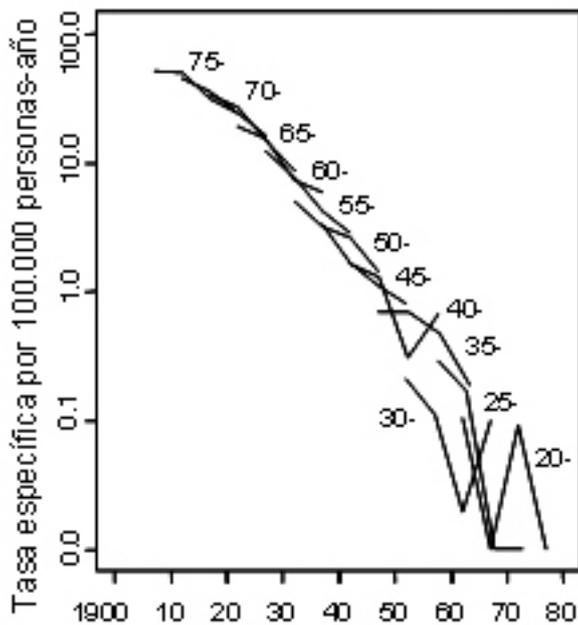


Figura 2.4a. Cohorte

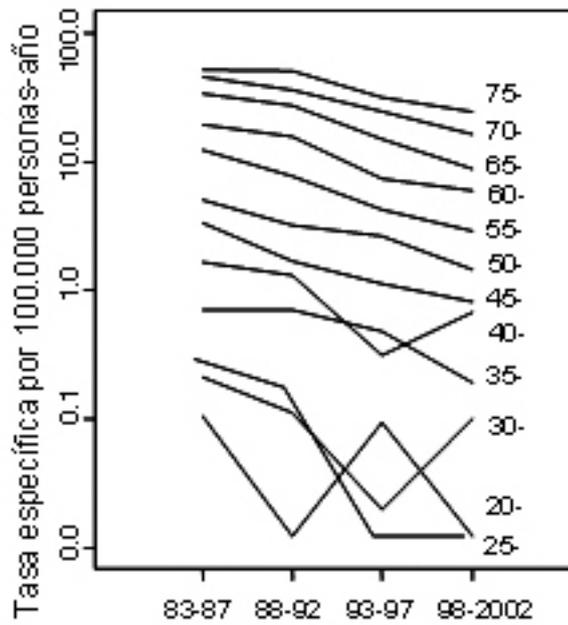


Figura 2.4b. Periodo

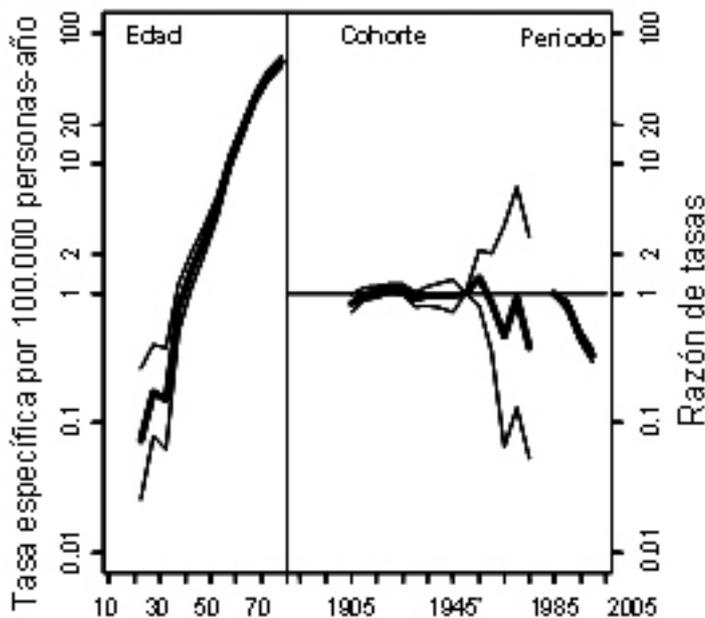
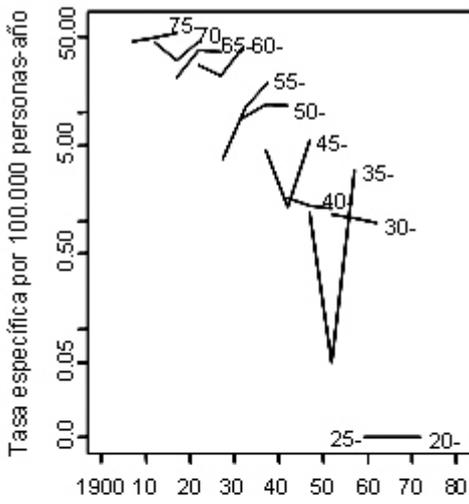


Figura 2.4c. Efecto edad-periodo-cohorte

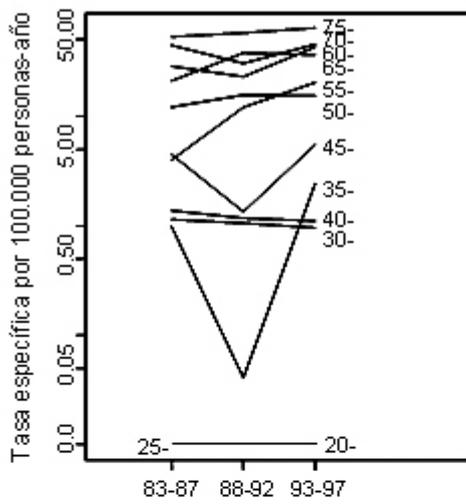
#### Incidencia

La incidencia del CH global y del carcinoma hepatocelular en Tarragona mostró un incremento estadísticamente significativo durante el período 1983-1997, sobre todo en los hombres mayores de 55 años (figuras 3.1b, 3.1c, 3.2b y 3.2c). La incidencia del CH inespecífico y de los tumores de vías biliares intrahepáticas se mantuvo estable durante el período de estudio, el análisis EPC no reflejó ningún patrón claro (figuras 3.3 y 3.4).

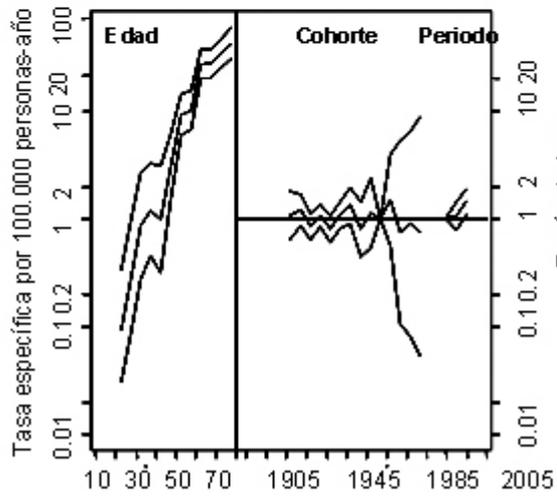
**Cáncer hepático global (CIE-9: 155)**



**Figura 3.1a. Cohorte**

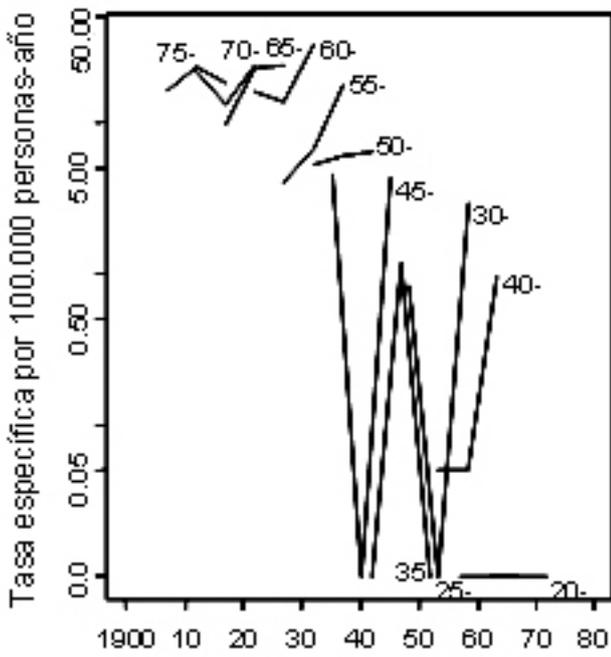


**Figura 3.1b. Periodo**

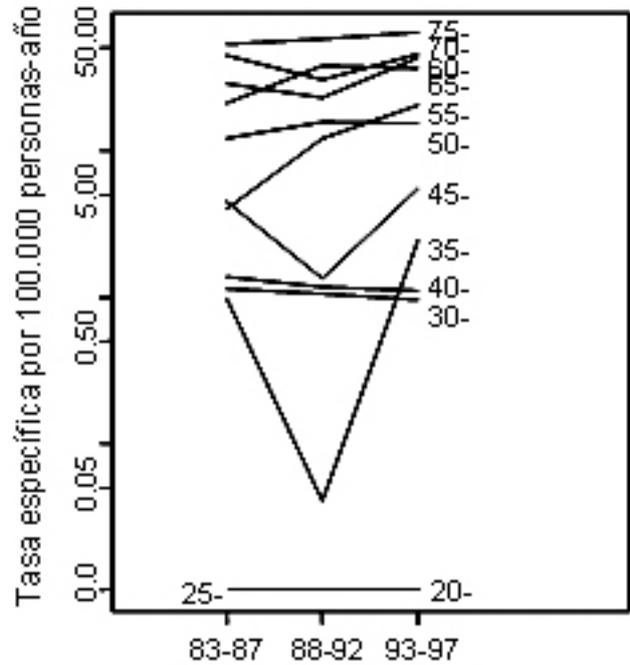


**Figura 3.1c. Efecto edad-periodo-cohorte**

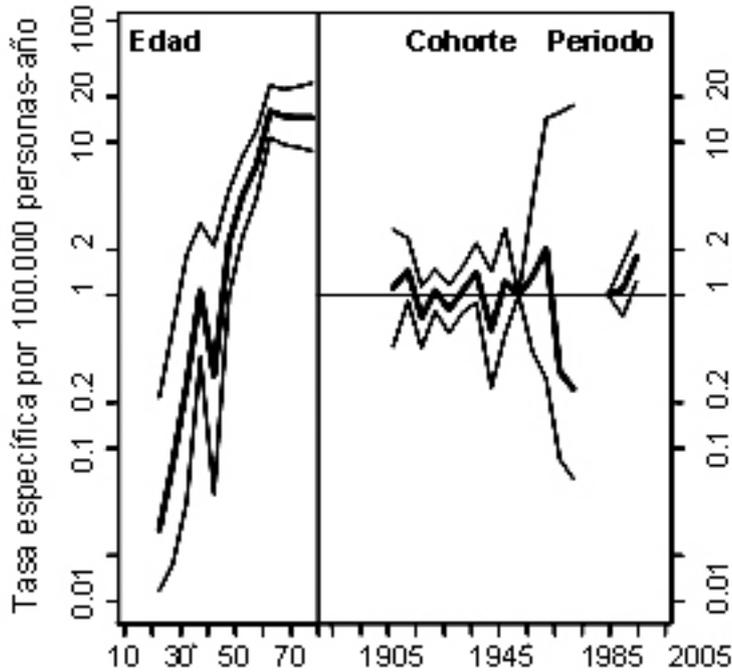
**Carcinoma hepatocelular (CIE-9: 1550)**



**Figura 3.2a. Cohorte**



**Figura 3.2b. Periodo**



**Figura 3.2c. Efecto edad-periodo-cohort**

**Tumores de vías biliares intrahepáticas (CIE-9: 1551)**

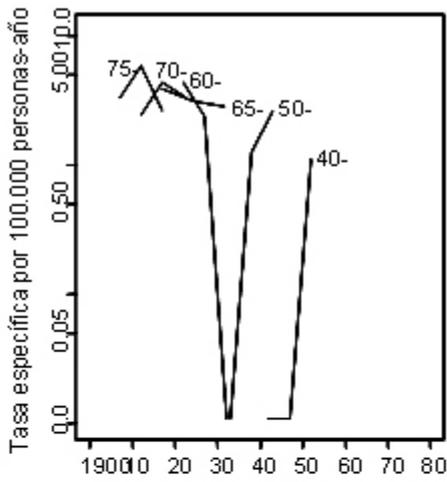


Figura 3.3a. Cohorte

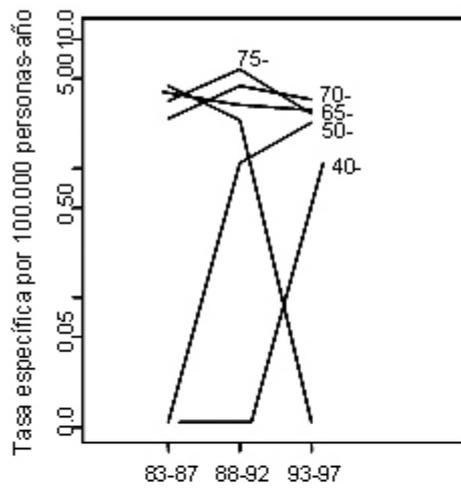


Figura 3.3b. Periodo

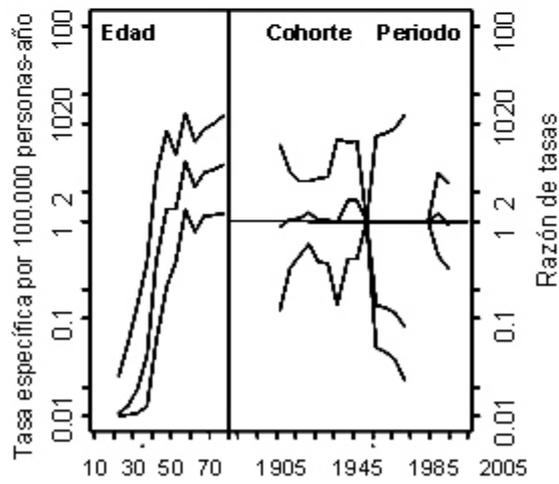
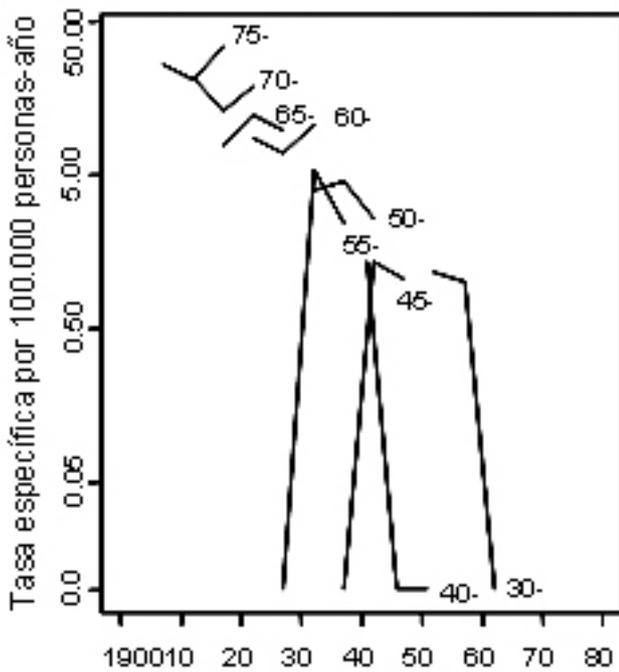
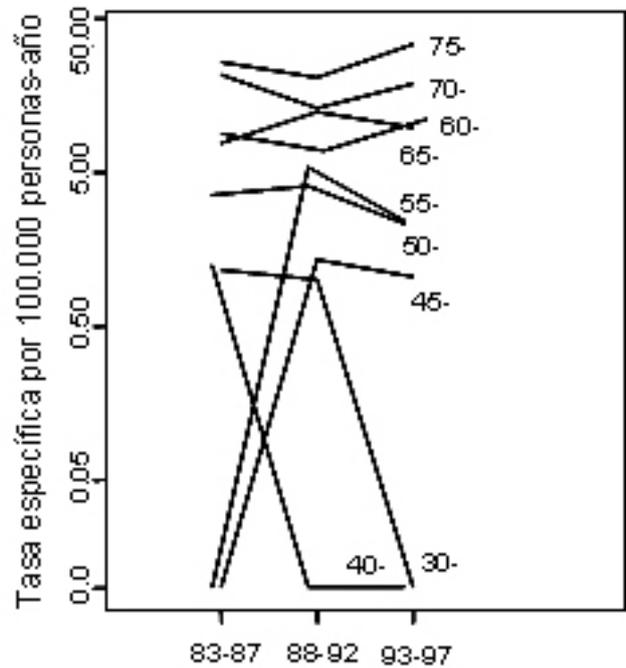


Figura 3.3c. Efecto edad-periodo-cohorte

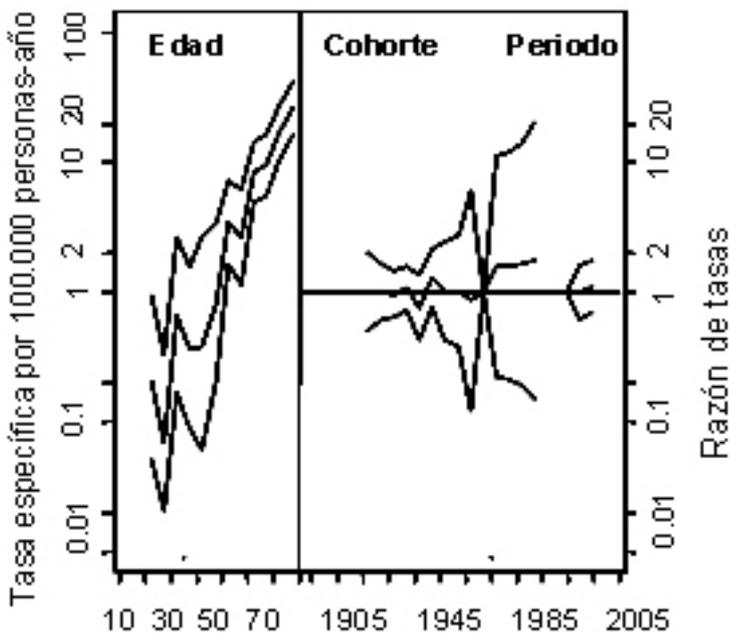
**Cáncer hepático inespecífico (CIE-9: 152)**



**Figura 3.4a. Cohorte**



**Figura 3.4b. Periodo**



**Figura 3.4c. Efecto edad-periodo-cohorte**

**Discusión**

En Cataluña, en el período 1983-2002, la mortalidad por cirrosis hepática disminuyó significativamente en ambos sexos. Estos resultados son concordantes con los detectados en las dos últimas décadas en la mayoría de países del sur y del oeste de Europa, EE.UU., algunos países de América latina, Canadá, Hong Kong, Singapur y Japón. Por el contrario, la mortalidad por cirrosis aumentó en el noreste de Europa y en Tailandia.<sup>25-32</sup> Estas diferencias entre los países pueden deberse a diferentes exposiciones a algunos factores de riesgo como el consumo de alcohol, los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC) y a las mejoras introducidas en los métodos

diagnósticos y terapéuticos implementados y algunos cambios en la novena y la décima revisión. La relación entre el abuso crónico de alcohol y el riesgo de cirrosis alcohólica está bien establecida. En Cataluña, se estima que la prevalencia de bebedores de más de 40 gramos de alcohol diarios es de 6.2% en los hombres y de 2.2% en las mujeres.<sup>33</sup> Estudios conducidos en Italia y los EE.UU. mostraron una asociación entre la disminución del consumo de alcohol y la de las tasas de mortalidad por cirrosis.<sup>34,35</sup> Desde 1980, en Cataluña se constató una disminución del 25% del consumo de alcohol total<sup>36,37</sup> que podría explicar parte de la tendencia de la mortalidad por cirrosis detectada en nuestro estudio.

Con las campañas de vacunación contra el VHB introducidas en Cataluña –la primera en 1985, dirigida a los grupos de alto riesgo, y la segunda en 1991, dirigida a todos los adolescentes– la prevalencia de los marcadores serológicos totales del VHB ha disminuido de un 46% a un 29% en el período 1989-1996.<sup>38,39</sup> Debido a la historia natural de la infección por el VHB, las campañas de vacunación no han podido contribuir todavía de forma clara en la disminución de la mortalidad por cirrosis hepática detectada en nuestro estudio.

La prevalencia del VHC en la población catalana se incrementa significativamente con la edad (2.5% en la población general, 5.1% en las personas mayores de 64 años),<sup>40,41</sup> lo que sugiere que la exposición más importante al VHC en Cataluña acaeció hace unos 30 o 50 años.<sup>42</sup> Desde 1990, el cribado del VHC en sangre, plasma y sus derivados conllevó a una significativa reducción de las hepatitis postransfusionales, por lo que actualmente la vía más común de transmisión del VHC es el uso de drogas por vía parenteral.<sup>43,44</sup> Entre los usuarios de drogas intravenosas, la coinfección por el VHC o el VHB y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es frecuente.<sup>42</sup> Se estima que en España la infección por VHB en la población VIH afecta a un 4%-7% y la infección por VHC a un 50%.<sup>45,46</sup> La introducción de las terapias antirretrovirales de gran actividad (TARGA) en 1996 mejoró la supervivencia de la población VIH positiva,<sup>47</sup> por lo que la enfermedad hepática pasó a ser una de las causas de mortalidad más importantes entre estos pacientes.<sup>48-50</sup> Nuestro estudio detectó que la disminución de la mortalidad por cirrosis únicamente no es significativa entre los hombres de 35 a 50 años, por lo que este efecto de cohorte es atribuible posiblemente al aumento del riesgo de progresión a cirrosis en los pacientes coinfectados por el VHC o el VHB y el VIH, descrito en algunos estudios.<sup>51-53</sup>

Los avances implementados a mediados de los '80 en el tratamiento de la cirrosis y sus complicaciones mejoraron la supervivencia de los pacientes con cirrosis.<sup>54</sup> En Cataluña, la cirrosis hepática es la primera indicación para trasplante hepático (TH) (70%), seguida por el carcinoma hepatocelular (16%). El primer TH se realizó en 1984, la tasa de trasplantes aumentó de  $2.1 \times 10^6$  habitantes a  $35.9 \times 10^6$  en 2003.<sup>55</sup> La supervivencia de estos pacientes a los 5 años aumentó de 36% en 1984 a 70% en 1999.<sup>56</sup> Las mejoras en el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis junto con la introducción del TH, podrían contribuir en parte a explicar la disminución de la mortalidad por cirrosis y el efecto período detectados en nuestro estudio.

El aumento de la supervivencia en pacientes cirróticos puede aumentar el riesgo de cáncer hepático. Nuestros resultados dan soporte a un incremento de las tasas de incidencia del CH global y del carcinoma hepatocelular en los hombres de Cataluña, tal y como se describió ya en otros países desarrollados y que ha sido atribuible a la infección por el VHC.<sup>1,8,57</sup> Los casos con carcinoma hepatocelular confirmado histológicamente en Cataluña aumentaron significativamente durante el período de estudio (hombres: 45% en 1980 y 69% en 1997, incremento anual de 2.0%; mujeres: 25% en 1980 y 58% en 1997, incremento anual de 4.7%) (datos procedentes del Registro de Cáncer de Tarragona). Debido a que no se evidenció una disminución significativa de la incidencia del CH inespecífico, cabe pensar que el aumento de la incidencia del carcinoma hepatocelular detectado en los hombres en nuestro estudio es real, y que no se debe únicamente a una redistribución de los tumores hepáticos inespecíficos a otros tipos histológicos por el mayor número de biopsias realizadas.

Aunque las tendencias de la mortalidad por tumores hepáticos sugieren que posiblemente hubo una redistribución de los CH inespecíficos hacia el carcinoma hepatocelular y los tumores de vías biliares intrahepáticas, parece evidenciarse un incremento de estos últimos. El aumento de la mortalidad por carcinoma hepatocelular es paralelo al observado en la incidencia y los resultados son similares a los detectados en países vecinos como Francia e Italia, los cuales lo atribuyen a la mayor exposición al VHC desde hace unas cuatro décadas.<sup>57-59</sup> Asimismo, el marcado incremento de la mortalidad por tumores de vías biliares intrahepáticas detectado en ambos sexos en nuestro estudio es compatible con el hallado en los EE.UU., Japón, Australia y el Reino Unido.<sup>10,11</sup> La

discrepancia entre la mortalidad (aumento en los dos sexos) y la incidencia (estable en los hombres y disminución en las mujeres) podría atribuirse a una mayor certificación de este tumor debida a mejor diagnóstico y por tanto a mejor declaración en el Registro de Mortalidad y al bajo número de casos incidentes en el Registro de Cáncer de Tarragona (véase tabla 1).

Es necesario destacar algunas limitaciones propias de este tipo de estudios, como la dificultad de diagnosticar y por tanto de codificar correctamente los tumores hepáticos (primarios y metastásicos), como las particulares de nuestro trabajo: el bajo número de casos incidentes que dificulta la interpretación de los resultados obtenidos en los análisis EPC.

En resumen, en Cataluña, en el período 1983-2002 se detectó: I) una evidente disminución de las tasas de mortalidad por cirrosis hepática en ambos sexos, a excepción de los hombres de 35 a 50 años, que han permanecido estables; II) un aumento de las tasas de mortalidad y de incidencia del carcinoma hepatocelular en ambos sexos, y III) un incremento de la mortalidad por tumores de vías biliares intrahepáticas en ambos sexos sin un incremento paralelo de la incidencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni Jr JF. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001; 94:290-296.
2. Okuda K, Fujimoto I, Hanai A, Urano Y. Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Res* 1987; 47:4967-4972.
3. Benhamiche AM, Faivre C, Minello A y col. Time trends and age-period-cohort effects on the incidence of primary liver cancer in a well-defined french population: 1976-1995. *J Hepatol* 1998; 29:802-806.
4. Ferlay J, Valdieso MT. EUCAN. Cancer in the European Union in 1990. Unit of Descriptive Epidemiology. Version 1.0. International Agency of Research on Cancer (IARC). France, Lyon 1996.
5. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1996, version 3.0. IARC CancerBase No. 4. Lyon, IARCPress, 1999.
6. Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979-94. *Lancet* 1997; 350:1142-1143.
7. Amon JJ, Nedswan S, Chantra S, y col. Trends in liver cancer, Sa Kaeo Province Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6(3):382-386.
8. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340:745-750.
9. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Inter Med* 2003; 139(10):817-823.
10. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol* 2002; 37(6):806-813.
11. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001; 33:1353-1357.
12. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (eds). Cancer incidence in five continents. Volume VIII. IARC Scientific Publications N° 155. International Agency for Research on Cancer. International Association of Cancer Registries. Lyon, 2002. France.
13. Calvet X, Bruix J, Bru C y col. Natural history of hepatocellular carcinoma in Spain. Five year's experience in 249 cases. *J Hepatol* 1990; 10(3):311-317.
14. Sharp GB, Cologne JB, Fukuhara T, Itakura H, Yamamoto M, Tokuoka S. Temporal changes in liver cancer incidence rates in Japan: Accounting for death certificate inaccuracies and improving diagnostic techniques. *Int J Cancer* 2001; 93(5):751-758.
15. International Classification of Diseases, Injuries, and Causes of death. Ninth Revision. Clinical Modification. Washington, DC, US Department of Health and Human services, 1979 (DHHS No. (PHS) 80-1260).
16. International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems. Tenth Revision. Vols 1-1. Geneva, World Health Organization, 1992-1994.
17. Percy C, Van Holten V, Muir C (eds). International Classification of Diseases for Oncology. second Edition. Geneva, World Health Organization, 1990.
18. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: age-period and age-cohort models. *Stat Med* 1987; 6:449-467.
19. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. II: Age-period-cohort models. *Stat Med* 1987; 6(4):469-481.
20. Holford TR. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics* 1983; 39:311-324.
21. Holford TR. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Publ Health* 1991; 12:425-457.
22. Holford TR. An alternative approach to statistical age-period-cohort analysis. *J Chronic Dis* 1985; 38(10):831-840.
23. Holford TR. Analysing the temporal effects of age, period and cohort. *Stat Methods Med Res* 1992; 1(3):317-337.
24. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria 2006. ISBN 3-900051-07-0. Disponible en: <http://www.R-project.org>.
25. Corrao G, Ferrari P, Zambon A, Torchio P, Aricò S, Decarli A. Trends of liver cirrhosis mortality in Europe, 1970-1989: age-period-cohort analysis and changing alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1997; 26(1):100-109.
26. Singh GK, Hoyert DL. Social epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis mortality in the United States, 1935-1997: trends and differentials by ethnicity, socioeconomic status, and alcohol consumption. *Hum Biol* 2000; 72 (5):801-820.
27. Hurwitz ES, Holman RC, Strine TW, Chorba TL. Chronic liver disease mortality in the United States, 1979 through 1989. *Am J Public Health* 1995; 85(9):1256-1260.
28. Halliday ML, Coates RA, Rankin JG. Changing trends of cirrhosis mortality in Ontario, Canada, 1911-1986. *Int J*

- Epidemiol 1991; 20(1):199-208.
29. La Vecchia C, Levi F, Lucchini F, Franceschi S, Negri E. Worldwide patterns and trends in mortality from liver cirrhosis, 1955 to 1990. *Ann Epidemiol* 1998; 4(6):480-486.
30. Swerdlow A, Dos Santos-Silva I, Doll R (eds). *Cancer incidence and mortality in England and Wales. Trends and Risk Factors*. (5), p.:19-70., Oxford University Press. Oxford 2001.
31. Vass A. Rates of liver cirrhosis rise in England, fall in Europe. *BMJ* 2001; 323(7326):1388.
32. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet* 2006; 367(9504):52-56.
33. Fernández E, Schiaffino A, Segura A. Prevalença del consum diari d'alcohol, estat de salut i utilització de serveis sanitaris de la població catalana. Institut Universitari de Salut Pública de Catalunya. L'Hospitalet de Llobregat 1996.
34. Corrao G, Rubbiati L, Zambon A, Aricò S. Alcohol-attributable and alcohol-preventable mortality in Italy. A balance in 1983 and 1996. *Eur J Public Health* 2002; 12:214-223.
35. Roizen R, Kerr WC, Fillmore KM. Cirrhosis mortality and per capita consumption of distilled spirits, United states, 1949-94: trend analysis. *Br Med J* 1999; 319:666-670.
36. Gual A, Colom J. Why has alcohol consumption declined in countries of southern Europe? *Addiction* 1997; 92 Suppl 1:S21-S31.
37. WHO Regional Office for Europe and European Commission. *Highlights on health in Spain*. WHO 1997.
38. Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Changes in the seroepidemiology of hepatitis B infection in Catalonia 1989-1996. *Vaccine* 2000; 18:2345-2350.
39. Salleras LI, Bruguera M, Vidal J y col. Prevalence of hepatitis B markers in the population of Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination of adolescents. *Eur J Epidemiol* 1992; 8:640-644.
40. Buti M, Bruguera M, Carmona G y col. Guia per a la prevenció i el control de l'hepatitis C (Quaderns de Salut Pública N°13). cap.: 2, p.:15-22. *Epidemiologia. Direcció General de Salut Pública. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya*. Barcelona 1999.
41. Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol* 2001; 65(4):688-693.
42. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000; 20:1-16.
43. González A, Esteban JI, Madoz P y col. Efficacy of screening donors for antibodies to the hepatitis C virus to prevent transfusion-associated hepatitis: final report of a prospective trial. *Hepatology* 1995; 22:439-445.
44. García Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J y col. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:179-183.
45. Amela C, Del Amo J, Bruguera M y col. Coinfection by HIV and hepatitis A, B and C virus in adult patients. Review and GESIDA/PNS recommendations. Practice guidelines for the management of HIV infection (2000-2002). *GESIDA Consensus Conference*. González-García J, Guerra L. 2003.
46. Documento de consenso sobre la coinfección por el virus de inmunodeficiencia humana y los virus de las hepatitis en Cataluña. *Direcció General de salut Pública. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.*, Prous ciencia, S.A. Barcelona 2005.
47. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC y col. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1998; 338(13):853-860.
48. Bica I, McGovern B, Dhar R y col. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32:492-497.
49. Monga HK, Rodríguez-Barradas MC, Breaux K y col. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33:240-247.
50. Thomas DL. Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus infection. *Hepatology* 2002; 36(Suppl.1):S201-S209.
51. Graham CS, Baden LR, Yu E y col. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:562-569.
52. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R y col. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360(9349):1921-1926.
53. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P y col. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005; 42(6):799-805.
54. Noble JA, Caces MF, Steffens RA, Stinson FS. Cirrhosis hospitalization and mortality trends, 1970-87. *Public Health Rep* 1993; 108(2):192-197.
55. Deulofeu R, Sanromà M, Vela E. Activitat de trasplantament i donació a Catalunya. *Butlletí Trasplantament* 2004; 29:2-5.
56. *Registre de Trasplantament Hepàtic de Catalunya 1984-1994*. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Servei Català de la Salut. Barcelona 1996.
57. Deuffic S, Poynard T, Buffat L, Valleron AJ. Trends in primary liver cancer (letter). *Lancet* 1998; 351:214-215.
58. Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A y col. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9,997 cases. *J Med Virol* 2005; 75(4):522-527.
59. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999; 29:1596-1601.