



Universidad Autónoma
de Madrid

**EVOLUCIÓN CLÍNICA A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES
COINFECTADOS POR VIH/VHC CON HEPATOPATÍA
AVANZADA TRAS LA ERRADICACIÓN DEL VHC.**

ESTUDIO MARATHON/GESIDA 10318

TESIS DOCTORAL

Víctor Hontañón Antoñana

Madrid, 2022

**EVOLUCIÓN CLÍNICA A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES
COINFECTADOS POR VIH/VHC CON HEPATOPATÍA
AVANZADA TRAS LA ERRADICACIÓN DEL VHC**

Víctor Hontañón Antoñana

Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina

Hospital Universitario La Paz

Madrid

DIRECTORES

Dr. D. Juan Julián González García

Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz

Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

Dr. D. Juan Berenguer Berenguer

Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas/VIH del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

TUTOR

Prof. D. Francisco Arnalich Fernández.

Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

TRIBUNAL PROPUESTO

Presidente

Dr. D. Rafael Rubio García

Secretaria

Dra. Dña. María del Carmen Fernández Capitán

Miembros

Dra. Dña. María Luisa Montes Ramírez (*Vocal 1*)

Dr. D. Ignacio de los Santos Gil (*Vocal 2*)

Dr. D. José Sanz Moreno (*Vocal 3*)

Dr. D. Juan Emilio Losa García (*Suplente 1*)

Dra. Dña. Cristina Díez Romero (*Suplente 2*)

TÍTULO A QUE OPTA

Doctor en Medicina

FECHA DE PRESENTACIÓN

2022

AGRADECIMIENTOS

Sin lugar a dudas, al Dr. González. Ejemplo de dar lo mejor de sí mismo en cada momento, algo que llevaré siempre conmigo. Y también mi admiración hacia él. Gracias, Juan, por haber contado conmigo siempre y haberme concedido el privilegio de estar estos años a tu lado.

Al Dr. Berenguer, por lo aprendido en cada punto de encuentro y la eterna disposición de colaboración.

Al Dr. Arnalich por el apoyo recibido todos estos años.

A los miembros de los grupos de trabajo de GeSIDA, por todo lo logrado y el enriquecedor camino para ello. A José María Bellón, por su inestimable ayuda.

A mis compañeros de la Unidad de VIH del Hospital Universitario La Paz, por todo lo ocurrido durante estos años.

A mi familia, incondicional apoyándome en cada uno de los pasos que he dado. A Nati, incombustible siempre.

Por encima de todo, a Tamara. Sin ti, nada de esto hubiera sido posible. Gracias por tu apoyo inagotable y por las horas que te he robado, por haber creído en mí sin requerir razones. Por acompañarme siempre.

A todos a los que os he puesto en espera para vernos.

Por supuesto, a todos los pacientes. A los que ya no pueden luchar más y a los que continúan luchando cada día. A todos.

*A Víctor,
a la suerte de tu llegada*

RESUMEN

EVOLUCIÓN CLÍNICA A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES COINFECTADOS POR VIH/VHC CON HEPATOPATÍA AVANZADA TRAS LA ERRADICACIÓN DEL VHC

INTRODUCCIÓN

En 2019 se estimaba que cincuenta y ocho millones de personas en el mundo vivían con infección activa por VHC. En España, en 2019, la prevalencia de anticuerpos de la VHC se estimó en el 0,85% y la prevalencia de infección activa en un 0,22% de la población. La distribución es no homogénea en diferentes grupos de población. En España, la infección por VHC ha sido una de las comorbilidades más frecuentes en pacientes infectados por VIH, pero ha ido disminuyendo progresivamente desde un 61% en 2012 a un 28,2% en 2019. Aún más importante ha sido la disminución en la prevalencia de infección activa, desde un 54% a un 2,2% en el mismo periodo, fundamentalmente debido al desarrollo de tratamientos altamente eficaces para la erradicación de la infección por VHC, incluso en pacientes con hepatopatía avanzada.

La infección por VHC es una de las principales causas de morbimortalidad mundial debido, principalmente, al desarrollo de cirrosis y sus complicaciones (descompensación hepática, hepatocarcinoma y muerte). Se estima que entre el 10 – 20% de los pacientes desarrollan cirrosis en los siguientes 20 – 30 años tras la infección. La infección por el VIH es uno de los factores asociados a un desarrollo acelerado de cirrosis en pacientes con infección crónica por VHC. Transcurrido 10 a 15 años desde la infección por VHC, entre el 15 y 25% de los pacientes infectados por VIH desarrollan cirrosis en comparación con el 2-6% de los pacientes sin VIH. El control del VIH mediante tratamiento antirretroviral ha contribuido a desacelerar la historia natural de la hepatopatía por VHC en coinfectados, pero, al igual que en mono infectados por VHC, el principal factor que disminuye el riesgo de progresión de la hepatopatía es la erradicación de la infección por VHC mediante tratamiento.

La erradicación de la infección por VHC se asocia con importantes beneficios clínicos, tanto en pacientes mono infectados por VHC como en pacientes coinfectados por VIH y VHC, asociados a la mejoría en indicadores de función hepática, fibrosis hepática y/o de hipertensión portal.

Sin embargo, los estudios llevados a cabo acerca de los efectos de la erradicación del VHC en pacientes con fibrosis avanzada por VHC y coinfectados por VIH están limitados por su carácter retrospectivo, el escaso número de pacientes y/o la falta de un seguimiento a largo plazo.

El proyecto actual pretende obtener información más precisa sobre la evolución de la hepatopatía avanzada tras la erradicación de la infección por VHC en pacientes coinfectados por VIH y VHC con el fin de ayudar a definir protocolos de seguimiento de estos pacientes.

HIPÓTESIS

La erradicación del VHC en pacientes coinfectados por VIH/VHC con cirrosis hepática modifica la historia natural de la hepatopatía, pero no logra normalizar completamente las alteraciones características de esta enfermedad.

En pacientes coinfectados por VIH/VHC con fibrosis avanzada sin criterios de cirrosis la erradicación del VHC con tratamiento mejora las alteraciones hepáticas preexistentes, siendo muy bajo el riesgo de complicaciones clínicas a largo plazo.

OBJETIVOS

El objetivo fundamental es obtener información sobre la evolución clínica de la hepatopatía crónica por VHC y la incidencia de morbilidad y mortalidad hepática y no hepática a largo plazo tras la erradicación del VHC en pacientes coinfectados por VIH/VHC con hepatopatía avanzada, que ayude a protocolizar el seguimiento de estos pacientes.

Para ello, se ha estudiado específicamente la morbimortalidad de causa hepática y no hepática a largo plazo, los factores asociados con el desarrollo de eventos y la evolución de las alteraciones de la función hepática, de la fibrosis hepática y de la hipertensión portal por métodos no invasivos.

MATERIAL, METODOS Y PACIENTES

Diseño: Estudio observacional prospectivo multicéntrico en 21 hospitales españoles.

Población del estudio: 1484 pacientes de 4 cohortes prospectivas con hepatopatía avanzada por VHC (F3 o F4), coinfectados por el VIH, tratados del VHC entre los años 2000 y 2016 y con erradicación de la infección por VHC. Los pacientes fueron agrupados en aquellos con cirrosis previa al tratamiento (F4) y sin cirrosis (F3).

Principales variables de desenlace:

1. Hepáticas: muerte de causa hepática, progresión clínica, eventos hepáticos, descompensación hepática y hepatocarcinoma. Además, en un subgrupo de pacientes con cirrosis se estudió la evolución de la encefalopatía hepática mínima mediante el estudio de la frecuencia crítica de parpadeo.
2. No hepáticas: Eventos cardiovasculares, óseos, renales, metabólicos y tumorales.

Análisis estadístico: El análisis estadístico se ha llevado a cabo mediante IBM® SPSS® Statistics utilizando en la comparación entre grupos la prueba de χ^2 , de la t de Student, de Mann-Whitney, de Wilcoxon o de McNemar, según correspondiera. En el análisis de supervivencia se utilizó la prueba de χ^2 de Pearson y la regresión de Poisson. El análisis multivariado se realizó mediante regresión de Fine y Gray donde además se utilizó un método de imputación de valores perdidos mediante el procedimiento MICE.

RESULTADOS PRINCIPALES

1. El perfil de paciente estudiado es un varón, de raza blanca, ex-adicto a drogas por vía IV, con una mediana de edad de 51 años, 98% en tratamiento antirretroviral la mayoría con carga viral de VIH indetectable y cifras de linfocitos CD4+ en sangre >500 cel/ μ L, a pesar de que la mayoría de ellos había tenido cifras previas inferior a 250 cel/ μ L.
2. Los pacientes con cirrosis, respecto a aquellos con hepatopatía avanzada sin cirrosis, eran 1 año más jóvenes ($P<0,001$), con mayor frecuencia referían historia de consumo de alcohol > 50 gr/día ($P=0,004$) y habían recibido tratamiento frente a VHC previamente al tratamiento erradicador de la infección, tenían cifras más bajas de linfocitos CD4+ basales ($P<0,001$) y nadir ($P=0,029$) pero sin diferencias en el control virológico del VIH ($P=0,104$). Con más frecuencia habían recibido tratamiento frente a infección por VHC previamente

al tratamiento erradicador de ésta ($P<0,001$) y tenían historia de diabetes mellitus ($P<0,001$) y de tumores no asociados a VIH y diferentes de hepatocarcinoma ($P=0,036$).

3. Tras un seguimiento de 3,5 años desde el fin de tratamiento de la infección por VHC, los pacientes con cirrosis respecto a aquellos con hepatopatía avanzada sin cirrosis presentaron una tasa de incidencia (evento nuevo por 100 pacientes-año de seguimiento) significativamente mayor de muerte de cualquier causa (2,12 vs. 0,96; $P<0,001$), de muerte de causa hepática (0,68 vs. 0,05; $P=0,008$), de descompensación hepática (1,22 vs. 0,09; $P<0,001$), de hepatocarcinoma (1,06 vs. 0,19; $P<0,001$) y de tumores no asociados a VIH y diferentes de hepatocarcinoma (1,35 vs. 0,72; $P=0,033$).
4. En el análisis multivariante, la cirrosis (HR 3,2), especialmente si historia previa de descompensación (HR 5,0), mayor edad (HR 1,05 por cada 10 años), sexo varón (HR 2,0), mayor valor en FibroScan® basal (HR 1,02 por cada aumento de 1 kPa) y menor cifra de albúmina (HR 0,6 por cada aumento de 1 g/dL) se asociaron independientemente con el riesgo de progresión clínica o de desarrollar un evento hepático. Sólo una historia de cirrosis descompensada (HR 4,3) y valores más bajos de albúmina (HR 0,6 por cada aumento de 1 g/dL) en el momento de inicio de tratamiento de la infección por VHC se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma.
5. En el análisis de la evolución de la encefalopatía hepática mínima, la frecuencia crítica del parpadeo aumentó significativamente al finalizar el tratamiento (2,7 Hz [P25-75; 0,2-5,6 Hz]; $P<0,001$), y se mantuvo la mejoría durante el seguimiento postratamiento: semana 12 (2,3 Hz [P25-75; 0,1-8,1 Hz]; $P=0,005$) y semana 24 (1,7 Hz [P25-75; 0,5-4,7 Hz]; $P=0,015$).

CONCLUSIONES

Los pacientes coinfectados por VIH/VHC con hepatopatía avanzada y erradicación de la infección por VHC mediante tratamiento presentan una mejoría progresiva significativa en los marcadores de función e inflamación hepática, rigidez hepática e hipertensión portal. A pesar de ello, presentan una tasa de incidencia de diferentes complicaciones hepáticas entre 0,5 y 1,0% pacientes-año, mucho más frecuentes en aquellos tratados en estadio de cirrosis hepática, y aún más si el tratamiento se inició

en pacientes con criterios de cirrosis descompensada. El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma cuando la erradicación de la infección por VHC se consigue en estadio de cirrosis obliga a mantener a estos pacientes en programas de cribado de hepatocarcinoma. Sin embargo, es dudoso que el cribado con las estrategias actuales pueda ser costo-efectivo en todos los pacientes tratados en estadio F3. Nuestros resultados apoyan la importancia de tratar la infección por VHC en estadios precoces de la evolución de la hepatopatía para optimizar su eficiencia.

ABSTRACT

LONG-TERM CLINICAL COURSE OF HIV/HCV COINFECTED PATIENTS WITH ADVANCED LIVER DISEASE AFTER HCV ERADICATION

INTRODUCTION

In 2019, an estimated fifty-eight million people worldwide were living with active HCV infection. In Spain, in 2019, the prevalence of HCV antibodies was estimated at 0.85% and the prevalence of active infection at 0.22% of the population. The distribution is not homogeneous in different population groups. In Spain, HCV infection has been one of the most frequent comorbidities in HIV-infected patients, but it has progressively decreased from 61% in 2012 to 28.2% in 2019. Even more important has been the decrease in the prevalence of active infection, from 54% to 2.2% in the same period, mainly due to the development of highly effective treatments for the eradication of HCV infection, even in patients with advanced liver disease.

HCV infection is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide, mainly due to the development of cirrhosis and its complications (liver decompensation, hepatocarcinoma and death). It is estimated that 0-20% of patients develop cirrhosis in the following 20-30 years after infection. HIV infection is an associated agent with an accelerated development of cirrhosis in patients with chronic HCV infection. Within 10 to 15 years after HCV infection, 15 to 25% of HIV-infected patients develop cirrhosis compared to 2-6% of HIV-negative. HIV control through antiretroviral treatment has contributed to decelerate the natural history of HCV liver disease in coinfecting individuals, but, as in HCV mono-infected patients, the main factor that reduces the risk of liver disease progression is the HCV eradication by treatment.

Eradication of HCV infection is associated with important clinical benefits, both in patients HCV mono-infected and in HIV/HCV coinfecting patients, associated with improvement in indicators of liver function, liver fibrosis and/or portal hypertension.

However, the studies carried out on the effects of HCV eradication in patients with advanced HCV fibrosis and HIV coinfection are limited by their retrospective nature, the small number of patients and/or the lack of long-term follow-up.

The current project aims to obtain more precise information on the evolution of advanced liver disease after the eradication of HCV infection in HIV and HCV coinfecting patients in order to help define follow-up protocols for these patients.

HYPOTHESIS

HCV eradication in HIV/HCV coinfecting patients with liver cirrhosis modifies the natural history of liver disease, but doesn't completely normalize the characteristic changes of this disease.

In HIV/HCV coinfecting patients with advanced fibrosis without cirrhosis criteria, HCV eradication with treatment improves pre-existing liver disorders, with a very low risk of long-term clinical complications.

OBJECTIVES

The main objective is to obtain information on the clinical course of chronic HCV liver disease and the incidence of long-term hepatic and non-hepatic morbidity and mortality after HCV eradication in HIV/HCV coinfecting patients with advanced liver disease, to help protocolize the follow-up of these patients.

To this end, long-term hepatic and non-hepatic morbidity and mortality, factors associated with the development of events, and the evolution of liver function abnormalities, liver fibrosis, and portal hypertension have been specifically studied using non-invasive methods.

MATERIAL, METHODS AND PATIENTS

Design: Multicenter prospective observational study in 21 Spanish hospitals.

Study population: 1484 patients from 4 prospective cohorts with advanced HCV liver disease (F3 or F4), HIV coinfecting, treated for HCV between 2000 and 2016 and with eradication of HCV infection. Patients were grouped into those with cirrhosis prior to treatment (F4) and those without cirrhosis (F3).

Main outcome variables:

1. Hepatic: death due to hepatic causes, clinical progression, hepatic events, hepatic decompensation and hepatocarcinoma. In addition, in a subgroup of patients with cirrhosis, the evolution of minimal hepatic encephalopathy was studied using the critical flicker frequency.
2. Non-hepatic: Cardiovascular, bone, kidney, metabolic and tumor events.

Statistical analysis: Statistical analysis was carried out using IBM® SPSS® Statistics using the χ^2 , Student's t, Mann-Whitney, Wilcoxon or McNemar tests, as appropriate in the comparison between groups. In the survival analysis, Pearson's χ^2 test and Poisson regression were used. The multivariate analysis was performed using Fine and Gray regression where a missing value imputation method was also used using the MICE procedure.

MAIN RESULTS

1. The patient profile studied is a white male, ex-intravenous drug addict, with a median age of 51 years, 98% of them on antiretroviral treatment, the majority with undetectable HIV viral load and CD4+ lymphocyte counts in blood >500 cells/ μ L, despite the fact that most of them had previous counts below 250 cells/ μ L.
2. Patients with cirrhosis, compared to those with advanced liver disease without cirrhosis, were 1 year younger ($P<0.001$), more frequently reported a history of alcohol consumption > 50 g/day ($P=0.004$) and had received treatment against HCV prior to infection eradication treatment, had lower CD4+ lymphocyte counts at baseline ($P<0.001$) and nadir ($P=0.029$) but without differences in HIV virological control ($P=0.104$), more frequently had received treatment against HCV infection prior to eradication treatment of this ($P<0.001$) and had a history of diabetes mellitus ($P<0.001$) and non-HIV-associated tumors and others than hepatocarcinoma ($P=0.036$).

3. After a follow-up of 3.5 years from the end of treatment for HCV infection, patients with cirrhosis compared to those with advanced liver disease without cirrhosis had a significantly higher incidence rate (new event per 100 patient-years of follow-up) of death from any cause (2.12 vs. 0.96; $P<0.001$), liver-related death (0.68 vs. 0.05; $P=0.008$), liver decompensation (1.22 vs. 0.09; $P<0.001$), hepatocarcinoma (1.06 vs. 0.19; $P<0.001$) and non-HIV-associated tumors other than hepatocarcinoma (1.35 vs. 0.72; $P=0.033$).
4. In multivariate analysis, cirrhosis (HR 3.2), especially if there is a previous history of decompensation (HR 5.0), older age (HR 1.05 per 10 years), male gender (HR 2.0), higher baseline FibroScan[®] value (HR 1.02 for each 1 kPa increase) and lower albumin level (HR 0.6 for each 1 g/dL increase) were independently associated with the risk of clinical progression or developing a hepatic event. Only a record of decompensated cirrhosis (HR 4.3) and lower albumin values (HR 0.6 per 1 g/dL increase) at the time of initiation of HCV infection treatment were associated with increased risk of developing hepatocarcinoma.
5. In the analysis of the evolution of minimal hepatic encephalopathy, critical flicker frequency increased significantly at the end of treatment (2.7 Hz [P25-75; 0.2-5.6 Hz]; $P<0.001$), and improvement was maintained during post-treatment follow-up: week 12 (2.3 Hz [P25-75; 0.1-8.1 Hz]; $P=0.005$) and week 24 (1.7 Hz [P25-75; 0.5-4.7Hz], $P=0.015$).

CONCLUSIONS

HIV/HCV coinfecting patients with advanced liver disease and eradication of HCV infection by treatment show significant progressive improvement in markers of liver function and inflammation, liver stiffness, and portal hypertension. Despite this, they present an incidence rate of different liver complications between 0.5 and 1.0% patient-years, much more frequent in those treated in liver cirrhosis stage, and even more if treatment was started in patients with criteria for decompensated cirrhosis. The risk of developing hepatocarcinoma when eradication of HCV infection is achieved in the cirrhosis stage makes it necessary to keep these patients in hepatocarcinoma screening

programs. However, it is doubtful whether screening with current strategies can be cost-effective in all patients treated in stage F3. Our results support the importance of treating HCV infection in early stages of the development of liver disease to optimize its efficiency.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE

TABLAS	IV
FIGURAS	V
ABREVIACIONES	VI
INTRODUCCIÓN.....	1
1. EL VIRUS DE LA HEPATITIS C.....	2
1.1. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS.....	2
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	4
1.3. HISTORIA NATURAL DEL VHC.....	9
2. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C. GENERALIDADES.....	11
2.1. TRATAMIENTOS BASADOS EN INTERFERÓN PEGILADO Y RIBAVIRINA	12
2.2. TRATAMIENTOS BASADOS EN INTERFERÓN, RIBAVIRINA Y UN INHIBIDOR DE LA PROTEASA	13
2.3. TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA	14
3. VHC Y VIH: SIMILITUDES Y DIFERENCIAS, EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO EN COINFECCIÓN	16
3.1. SIMILITUDES Y DIFERENCIAS	16
3.2. EVOLUCIÓN DEL VHC EN PACIENTES CON VIH.....	18
3.3. EVOLUCIÓN DEL VIH EN PACIENTES CON VHC.....	19
3.4. TRATAMIENTO DEL VHC EN COINFECCIÓN POR EL VIH.....	21
4. CIRROSIS HEPÁTICA	22
4.1. GENERALIDADES.....	22
4.2. DIAGNÓSTICO	24
• <i>Procedimientos invasivos:</i>	24
• <i>Procedimientos no invasivos:</i>	25
4.3. COMPLICACIONES.....	27
4.4. CRIBADO DE HEPATOCARCINOMA	29
4.5. ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA.....	31
4.6. CIRROSIS HEPÁTICA Y VIH	32
5. IMPACTO DE LA ERRADICACIÓN DEL VHC.....	34
5.1. ERRADICACIÓN DEL VHC EN PACIENTES MONOINFECTADOS	34
5.1.1. <i>Erradicación en población general mono infectada por VHC</i>	34
5.1.2. <i>Erradicación en pacientes cirróticos mono infectados por VHC</i>	35
5.2. ERRADICACIÓN DEL VHC EN PACIENTES COINFECTADOS POR VIH.....	38
5.2.1. <i>Erradicación del VHC en población general de pacientes coinfectados por el VIH</i>	38
5.2.2. <i>Erradicación del VHC en coinfección por el VIH en pacientes sin fibrosis avanzada</i>	39
5.2.3. <i>Erradicación del VHC en coinfección por el VIH con fibrosis avanzada y cirrosis</i>	42
JUSTIFICACIÓN	44
HIPÓTESIS	48
OBJETIVOS	50
MATERIAL Y MÉTODOS	52
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	53

ÍNDICE GENERAL

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO: CENTROS Y COHORTES DE ORIGEN	54
3. POBLACIÓN DE ESTUDIO	56
4. SUBPOBLACIONES DE PACIENTES Y METODOLOGÍA DE CLASIFICACIÓN	58
5. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHC	61
6. RECOGIDA DE DATOS	62
7. VARIABLES ANALIZADAS	63
7.1. VARIABLES VISITA BASAL	63
7.2. VARIABLES AL FINALIZAR EL SEGUIMIENTO	70
7.3. VARIABLES DE DESENLACE PRINCIPALES	71
7.4. VARIABLES DEL SUBESTUDIO DE FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO (FCP)/ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA (EMH)	72
8. MUESTRA, TAMAÑO MUESTRAL Y TIEMPO DE OBSERVACIÓN	73
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	74
10. ÉTICA Y LEGISLACIÓN	76
RESULTADOS	77
1. POBLACIÓN ESTUDIADA: CENTROS Y COHORTES DE ORIGEN	78
2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA COHORTE GLOBAL Y DE LOS SUBGRUPOS	79
2.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y HÁBITOS TÓXICOS (TABLA 3)	79
2.2 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL VIH (TABLA 4)	81
2.3 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL VHC-HÍGADO (TABLAS 5 Y 6).....	84
2.4 TRATAMIENTO VHC (TABLA 7)	87
2.5 COMORBILIDAD NO HEPÁTICA (TABLA 8).....	88
2.6 RESULTADOS ANALÍTICOS (TABLA 9).....	90
3. RESULTADOS AL FINAL DEL SEGUIMIENTO	91
3.1. MORTALIDAD, TIEMPO Y PÉRDIDAS DE SEGUIMIENTO (TABLA 10)	91
3.2. HÁBITOS TÓXICOS (TABLA 11)	93
3.3. EVOLUCIÓN DE ANALÍTICA (TABLA 12).....	94
3.4. EVOLUCIÓN PESO Y MARCADORES DE FUNCIÓN, INFLAMACIÓN, FIBROSIS/RIGIDEZ HEPÁTICA E HIPERTENSIÓN PORTAL (TABLA 13).....	95
3.5. TASAS DE INCIDENCIA DE EVENTOS (TABLAS 14-17 Y FIGURAS 15-20)	96
4. EFECTO DEL TIPO DE TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHC SOBRE LA EVOLUCIÓN TRAS SU ERRADICACIÓN	102
5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE CON IMPUTACIÓN DE VALORES PERDIDOS (MICE)	103
5.1 PROGRESIÓN CLÍNICA: DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA, HEPATOCARCINOMA, TRASPLANTE HEPÁTICO O MUERTE DE CUALQUIER CAUSA (TABLA 19)	104
5.2 EVENTO HEPÁTICO: DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA, HEPATOCARCINOMA O TRASPLANTE HEPÁTICO (TABLA 20).....	105
5.3 HEPATOCARCINOMA (TABLA 21).....	106
6. ANÁLISIS MULTIVARIANTE CON IMPUTACIÓN DE VALORES PERDIDOS (MICE) LIMITADO A PACIENTES TRATADOS SOLO CON AADS	107
6.1 PROGRESIÓN CLÍNICA: DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA, CHC, TRASPLANTE HEPÁTICO O MUERTE DE CUALQUIER CAUSA (TABLA 22)	108

ÍNDICE GENERAL

6.2 EVENTO HEPÁTICO: DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA, HEPATOCARCINOMA O TRASPLANTE HEPÁTICO (TABLA 23).....	109
6.3 HEPATOCARCINOMA (TABLA 24).....	110
7. SUBESTUDIO DE FCP	111
DISCUSIÓN	114
CONCLUSIONES	124
ANEXOS	127
REFERENCIAS.....	128
RELACIÓN DE AUTORÍA DEL DOCTORANDO VÍCTOR HONTAÑÓN ANTOÑANA EN PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL TRABAJO PRESENTADO	141

ÍNDICE GENERAL

TABLAS

Tabla 1. Visita Basal.....	54
Tabla 2. Distribución de pacientes y tiempo de observación.....	73
Tabla 3. Datos sociodemográficos y hábitos tóxicos.....	80
Tabla 4. Datos relacionados con el VIH.....	82
Tabla 5. Datos relacionados con el VHC – hígado.....	85
Tabla 6. Comorbilidad hepática.....	86
Tabla 7: Tratamiento VHC.....	87
Tabla 8: Comorbilidad no hepática.....	89
Tabla 9: Resultados analíticos basales.....	90
Tabla 10. Datos de mortalidad, tiempo y pérdidas de seguimiento.....	92
Tabla 11. Datos sobre los hábitos tóxicos al final del seguimiento.....	93
Tabla 12. Datos analíticos al final del seguimiento.....	94
Tabla 13. Datos de peso y marcadores de función, inflamación, fibrosis/rigidez hepática e hipertensión portal.....	95
Tabla 14. Tasa de incidencia 100 pacientes-año de seguimiento. Toda la cohorte.....	96
Tabla 15. Tasa de incidencia 100 pacientes-año de seguimiento. Cohorte de pacientes con fibrosis.....	97
Tabla 16. Tasa de incidencia 100 pacientes-año de seguimiento. Cohorte de pacientes con cirrosis.....	97
Tabla 17. Resumen de tasas de incidencias por grupos.....	101
Tabla 18. Análisis por regresión de riesgos proporcionales de Cox. Relación entre evolución y pautas de tratamiento para la erradicación de la infección por VHC.....	102
Tabla 19. Progresión clínica.....	104
Tabla 20. Evento hepático.....	105
Tabla 21. Hepatocarcinoma.....	106
Tabla 22. Progresión clínica con AADs	108
Tabla 23. Evento hepático con AADs.....	109
Tabla 24. Hepatocarcinoma con AADs.....	110
Tabla 25: Características basales del subestudio de FCP.....	112
Tabla 26: Resultados FCP.....	113

FIGURAS

Figura 1. Genoma del VHC y estructura de la partícula viral.....	3
Figura 2. Distribución mundial de los diferentes genotipos y subtipos del VHC.....	3
Figura 3. Prevalencia global del VHC.....	4
Figura 4. Prevalencia de seropositividad de VHC e infección por VHC activa en España 2002-2016.....	6
Figura 5. Administración de tratamiento frente al VHC objetivado en los estudios transversales llevados a cabo por el grupo GeSIDA en 2002, 2009, 2015 y 2016.....	6
Figura 6. Evolución de las tasas de administración de tratamiento en pacientes con VHC en el período 2015-2019.....	7
Figura 7. Prevalencia de seropositividad e infección activa por VHC 2015-2019.....	8
Figura 8. Clases de antivirales de acción directa para el tratamiento de la VHC y su mecanismo de acción.....	14
Figura 9. Evolución de las tasas de RVS respecto a la introducción de nuevas terapias frente al VHC.....	15
Figura 10. historia natural de la enfermedad hepática crónica.....	22
Figura 11. número de muertes y tasas de mortalidad estandarizadas por edad a nivel mundial por causa de cirrosis, 1990-2017.....	23
Figura 12. Espectro clínico de la enfermedad hepática crónica.....	26
Figura 13. Proporción de pacientes libres de eventos según la respuesta al tratamiento.....	40
Figura 14. Resultados de la elastografía de transición según respuesta o no al tratamiento con IFN-RBV.....	41
Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad por cualquier causa.....	98
Figura 16. Incidencia acumulada de muerte por causa hepática.....	98
Figura 17. Incidencia acumulada de descompensación hepática.....	99
Figura 18. Incidencia acumulada de hepatocarcinoma.....	99
Figura 19. Incidencia acumulada de cáncer no SIDA.....	100
Figura 20. Cociente de las tasas de incidencia.....	101

ABREVIACIONES

2D: ombitasvir + paritaprevir

3D: 2D + ritonavir + dasabuvir

AADs: antivirales de acción directa

ADVP: adicto a drogas por vía parenteral

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AN: análogo de los nucleótidos/nucleósidos

ARN/RNA: ácido ribonucleico

ARV: antirretroviral

CDC: *Centers for Diseases Control and Prevention*

CHC: carcinoma hepatocelular

CM: crioglobulinemia mixta

CNM: Centro Nacional de Microbiología

CTOG: curva de tolerancia oral de glucosa

DC-SIGN: *Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin*

DC-SIGNR: *DC-SIGN related molecule*

DCV: daclatasvir

DM: diabetes mellitus

DM2: diabetes mellitus 2

EBR: elbasvir

EH: encefalopatía hepática

EHM: encefalopatía hepática mínima

FCP: frecuencia crítica de parpadeo

FGe: filtrado glomerular estimado

GeSIDA: Grupo de estudio del SIDA

GLE: glecaprevir

GLM: modelo lineal generalizado

ÍNDICE GENERAL

- GPVH:** gradiente de presión venosa hepática
- GZR:** grazoprevir
- HP:** hipertensión portal
- HR:** *Hazard ratio*
- HSH:** hombres que tienen sexo con hombres
- HTA:** hipertensión arterial
- HVR:** *hypervariable regions*
- IC:** intervalo de confianza
- IFN:** interferón
- IH:** insuficiencia hepática
- II:** inhibidor de la integrasa
- Índice TyG:** índice triglicéridos y glucosa
- IP/PI:** inhibidor de la proteasa/*protease inhibitor*
- IPnp:** inhibidor de la proteasa no potenciado
- IPp:** inhibidor de la proteasa potenciado
- IRR:** tasa de incidencia no ajustada
- ISCI:** Instituto de Salud Carlos III
- IV:** intravenoso/a
- LDV:** ledipasvir
- LNH:** linfoma no Hodgkin
- MELD:** *model for end-stage liver disease score*
- MICE:** *Multiple Imputation by Chained Equations*
- MVC:** maraviroc
- NASH:** esteatohepatitis no alcohólica
- NN:** no análogo de los nucleósidos
- NNPI:** inhibidor de la polimerasa no nucleósido
- NS:** *non-structural*
- NS5A:** proteína no estructural 5A
- NS5B:** Proteína no estructural 5B
- PHES:** *psychometric hepatic encephalopathy score*
- PIB:** pibrentasvir

ÍNDICE GENERAL

PR: peginterferón + ribavirina

RBV: ribavirina

RH: rigidez hepática

RR: riesgo relativo

RVS: respuesta viral sostenida

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

SIDA: síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida

SMV: simeprevir

SNC: sistema nervioso central

SOF: sofosbuvir

TAR 2DR: tratamiento antirretroviral en biterapia

TAR 3DR: tratamiento antirretroviral en triple terapia

TAR: tratamiento antirretroviral

TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral

VEL: velpatasvir

VHB: virus de la hepatitis B

VHC-Ac/HCV-Ab: anticuerpos frente al VHC

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VOX: voxilaprevir

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

La primera referencia al virus se remonta a 1975, tras el estudio de 22 casos de hepatitis pos-transfusional en los que no se consigue documentar la implicación de los virus de hepatitis A, B, citomegalovirus y Epstein-Barr¹. Inicialmente catalogado como hepatitis no A-no B^{2,3}, se describe como virus de la hepatitis C tras su aislamiento mediante clonaje molecular en 1989⁴.

1.1. Características virológicas

El virus de la Hepatitis C (VHC) es un virus ARN monocatenario, con envuelta y esférico que pertenece a la familia *Falviviridae*, clasificado como virus prototipo del género *Hepacivirus* en 2011⁵.

El genoma viral está compuesto por aproximadamente 9.600 pares de bases y codifica una única cadena abierta de 3100 aminoácidos^{6,7}. Las regiones 3' y 5' no traducidas son críticas para la replicación y traducción viral⁸, que se produce mayoritariamente en el citoplasma celular. Tiene una alta tasa de mutaciones no corregidas que resulta en la formación de quasiespecies, clasificadas mediante las regiones de alta variabilidad de la envuelta proteica y la proteína no estructural 5A. Se compone de proteínas estructurales que configuran las partículas virales (núcleo y glicoproteínas de la envuelta E1 y E2), así como de proteínas no estructurales (NS, *non-structural*) como son p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. En la actividad para inhibir la acción de alguna de estas proteínas se basa la acción de los antivirales que se emplean actualmente para la erradicación de la infección del VHC. En la proteína E2 de la envuelta se encuentran las regiones hipervariables (HVR, *hypervariable regions*) HVR-1 y HVR-2. Las mutaciones en HVR-1 favorecerían el escape a la respuesta inmune del huésped y la adaptación necesaria para la cronificación de la infección, mientras que la variabilidad en ambas HVR conferiría al virus ventajas adaptativas en tropismo viral, distribución en el huésped, virulencia y resistencia a fármacos. Las mutaciones en proteínas distintas a la E2, como NS5A, sin embargo, proporcionarían sensibilidad al tratamiento con interferón (IFN)⁹.

INTRODUCCIÓN

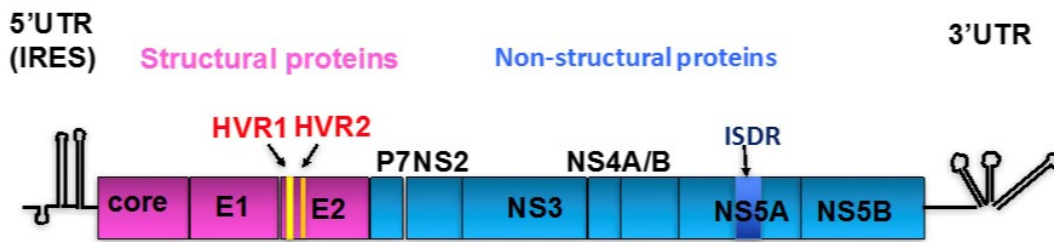


Figura 1. Genoma del VHC y estructura de la partícula viral⁹.

El análisis filogenético del VHC revela 7 genotipos y 67 subtipos¹⁰. A nivel global, los genotipos 1 y 3 son los más prevalentes, abarcando el 46 y el 30% del total de infectados, respectivamente. Los genotipos 2, 4, 5 y 6 están implicados en el 9, 8, 1 y 6% restante del total de infecciones por VHC. El genotipo 7 ha sido aislado en unos pocos casos de África Central.

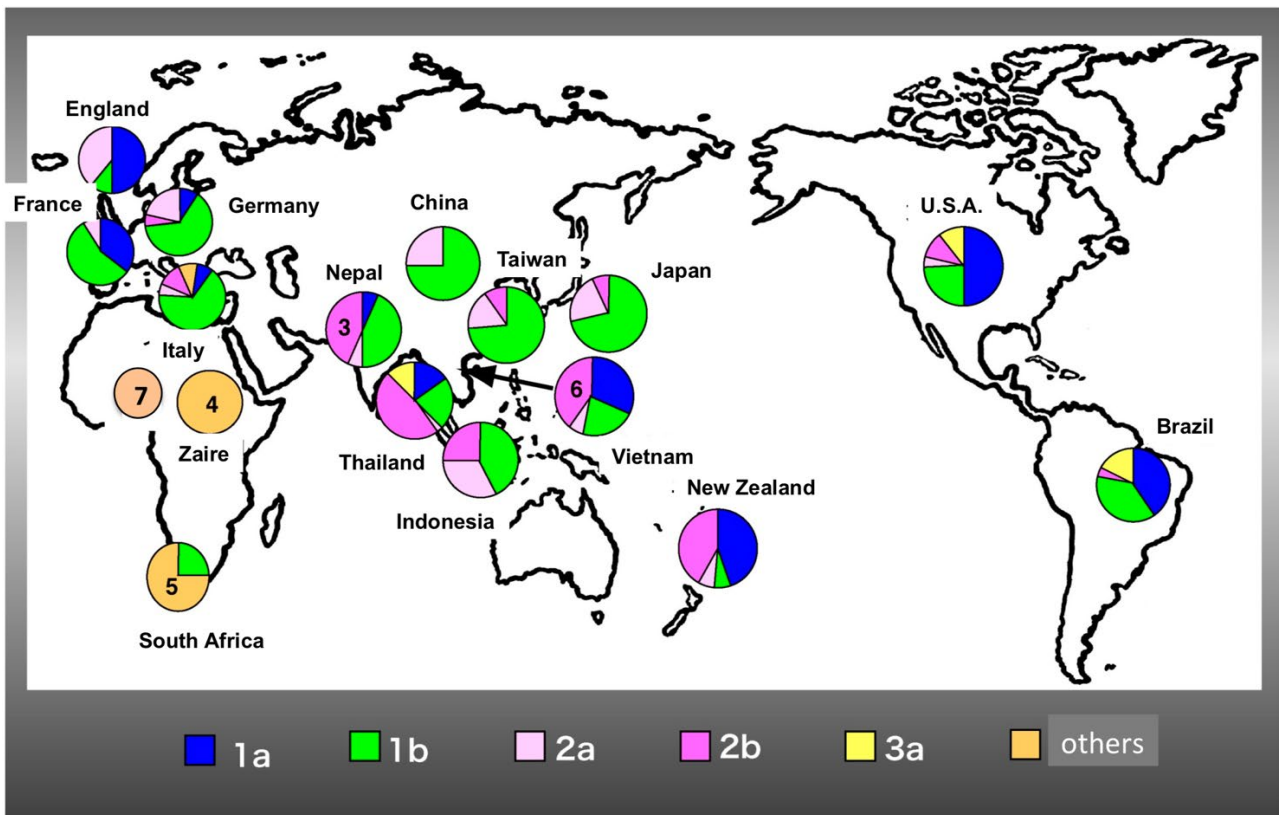


Figura 2. Distribución mundial de los diferentes genotipos y subtipos del VHC⁹.

INTRODUCCIÓN

1.2. Epidemiología

Globalmente, se estima que la infección por VHC afecta a 58 millones de personas, habiendo sido reportadas 1,5 millones de nuevas infecciones y 290 000 fallecimientos debidos a la infección durante 2019^{11,12}.

Por regiones, el genotipo 1 es el más prevalente en la mayoría del territorio europeo, seguido de los genotipos 2 y 3. El genotipo 2 muestra mayor prevalencia en África central. El genotipo 3 es responsable de la mayoría de las infecciones de India, Pakistán, Bangladesh, Myanmar, Nepal, Tailandia y países del norte de Europa. El genotipo 4 se encuentra en mayor medida en África Central y Oriente Medio y, junto con el genotipo 5 (de predominio en África el Sur), ha incrementado su prevalencia debido la migración desde estas regiones y la propagación de subtipos específicos entre usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). El genotipo 6 se encuentra mayoritariamente en Este y Sudeste de Asia⁹.

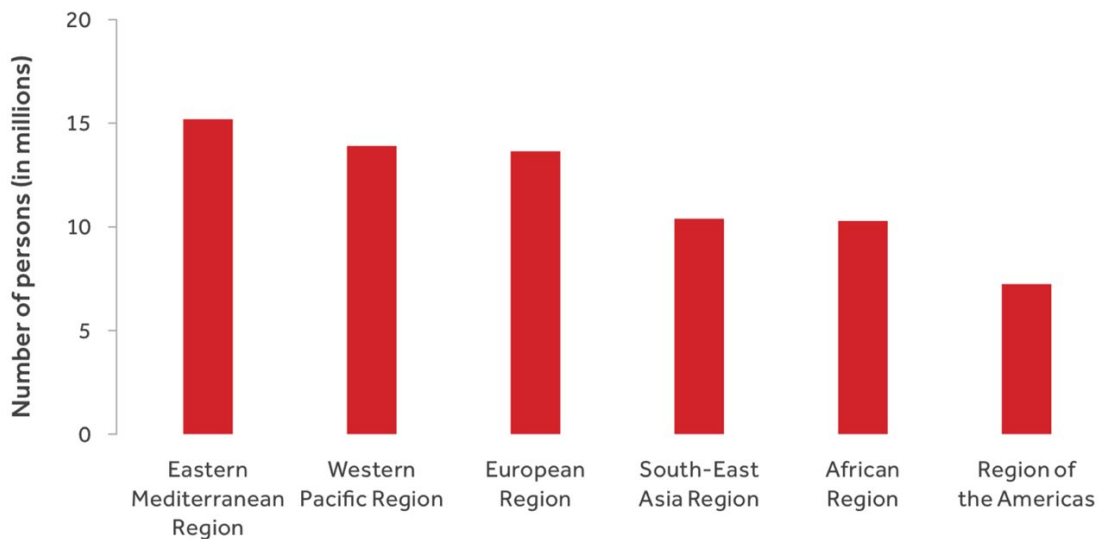


Figura 3. Prevalencia global del VHC¹³.

INTRODUCCIÓN

En España, según los datos de seroprevalencia de una encuesta del Ministerio de Sanidad publicada en 2019, la prevalencia de anticuerpos de la VHC es del 0,85% y la prevalencia de infección activa es aún menor gracias a los tratamientos, de un 0,22%. En ese momento, se estimaba en unas 300 000 las personas con seropositividad frente al VHC. De ellas, 70 000 tendrían infección activa por VHC, siendo casi el 70% varones^{14,15}.

El genotipo 1 es predominante con un 66,9% del total de casos, seguido del genotipo 3 (17,3%), genotipo 4 (11,4%), genotipo 2 (2,8%) y los genotipos 5 y 6 (0,1 y 0,02% del total de casos, respectivamente). Los subtipos 1b y 1a, conformarían el 37,9 y el 24,9% del total de casos ¹⁴.

En España, donde la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) predominó entre pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), la coinfección por VIH y el VHC ha sido muy frecuente, afectando a 2 de cada 3 pacientes y a más del 90% si eran ADVP¹⁶.

La tasa de coinfección VIH/VHC es 2,4% (IQR 0,8-5,8) en global, 4% (1,2-8,4) en mujeres embarazadas o con exposición heterosexual, 6,4% (3,2-10) en hombres que tiene sexo con hombres y 82,4% (55,2-88,5) en usuarios de drogas por vía parenteral¹⁷. Se estima que 2,3 millones de personas infectadas por VIH en el mundo tienen marcadores serológicos de infección pasada o actual por VHC¹⁸.

En España, el Grupo de Estudio del SIDA (GeSIDA) ha analizado mediante cortes transversales la prevalencia de exposición a VHC y de infección activa por VHC desde el año 2002.

Hasta 2016, encontraron un descenso progresivo en la prevalencia de anticuerpos frente al VHC (VHC-Ac). En 2002, 2009, 2015 y 2016 fue de 60,8% 50,2%, 37,7% y 34,6%, respectivamente (tendencia significativa, $P < 0,001$ desde 2002 hasta 2015). La prevalencia de infección activa en 2002, 2009, 2015 y 2016 fue de 54,0%, 34,0%, 22,1% y 11,7%, respectivamente (tendencia significativa $P < 0,001$). Las tendencias fueron relativamente paralelas (Figura 4). En parte el descenso fue debido al incremento progresivo en el número de pacientes que eran tratados de la infección por VHC. La administración de tratamiento para el VHC en 2002, 2009, 2015 y 2016 fue del 23,0%, 48,0%, 59,3% y 74,7% (tendencia $P < 0,001$), como se muestra en la Figura 5.

INTRODUCCIÓN

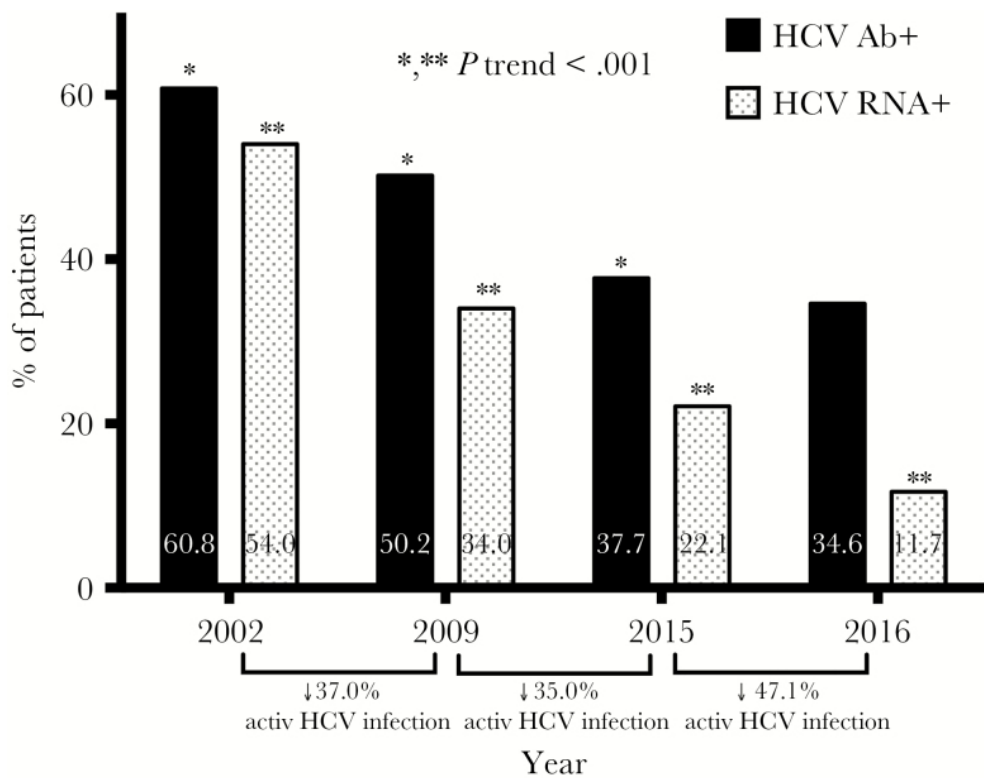


Figura 4. Prevalencia de seropositividad de VHC e infección por VHC activa en España 2002-2016. HCV Ab+: presencia de anticuerpos frente al VHC. HCV RNA+: RNA de VHC detectable. RNA: ácido ribonucleico¹⁹.

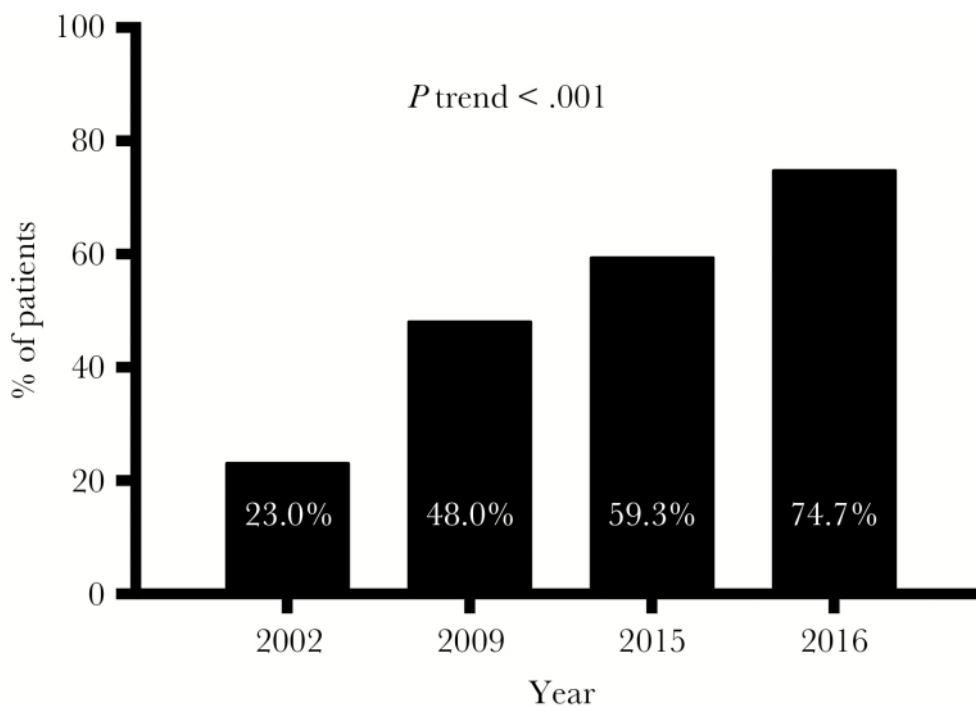


Figura 5. Administración de tratamiento frente al VHC objetivado en los estudios transversales llevados a cabo por el grupo GeSIDA en 2002, 2009, 2015 y 2016. EL tratamiento administrado se define como la proporción de pacientes con infección crónica por el VHC expuestos a terapia antiviral¹⁹.

INTRODUCCIÓN

Los posteriores estudios transversales de seguimiento realizados por nuestro grupo coinciden con la introducción de los antivirales de acción directa (AADs). En ellos se muestra que la administración del tratamiento frente al VHC ha continuado al alza, situándose en tasas del 95% en 2019, lo que significa el tratamiento de casi todos los pacientes coinfectados en la actualidad (Figura 6). También se muestra como se ha mantenido la tendencia descendente de la prevalencia (28,6%) y, de forma mucho más acusada, de la infección activa (2,2%) por VHC²⁰ (Figura 7). En un último corte, en 2021, la prevalencia de infección activa por VHC ha descendido al 0,8% entre los pacientes VIH positivos en España (datos no publicados).

En 2016, en España, la cirrosis hepática estaba presente en un 7,6% de las personas infectadas por VIH, 15% de los pacientes con infección activa y 31,5% de los pacientes curados tras tratamiento antiviral¹⁹. En el último corte, estas cifras son de 5,4%, 10,3% y 23,4%, respectivamente, siendo especialmente llamativo que, actualmente, 1 de cada 4 pacientes coinfectados por VIH y VHC con erradicación de la infección por VHC presentan una cirrosis.

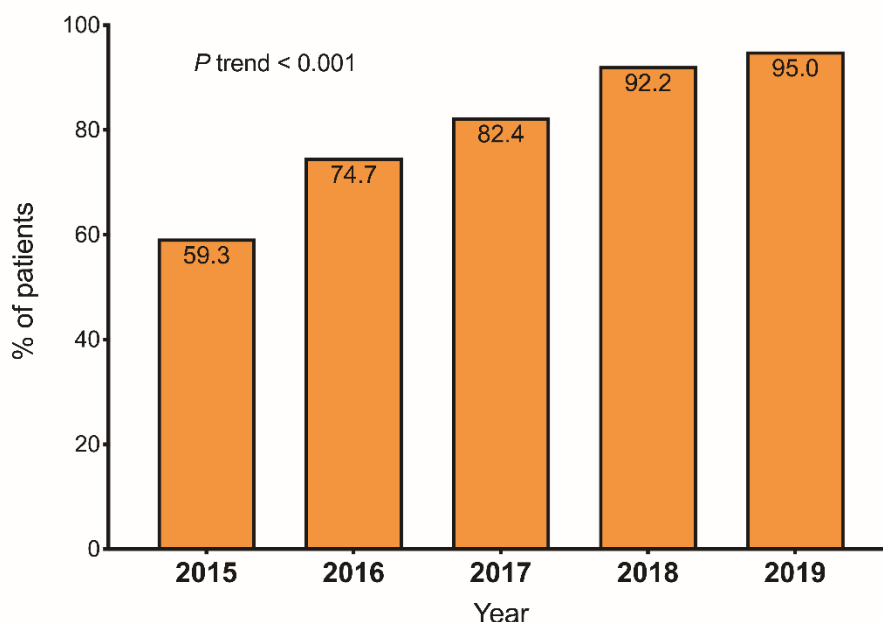


Figura 6: Evolución de las tasas de administración de tratamiento en pacientes con VHC en la era de los AADs 2015-2019²⁰.

INTRODUCCIÓN

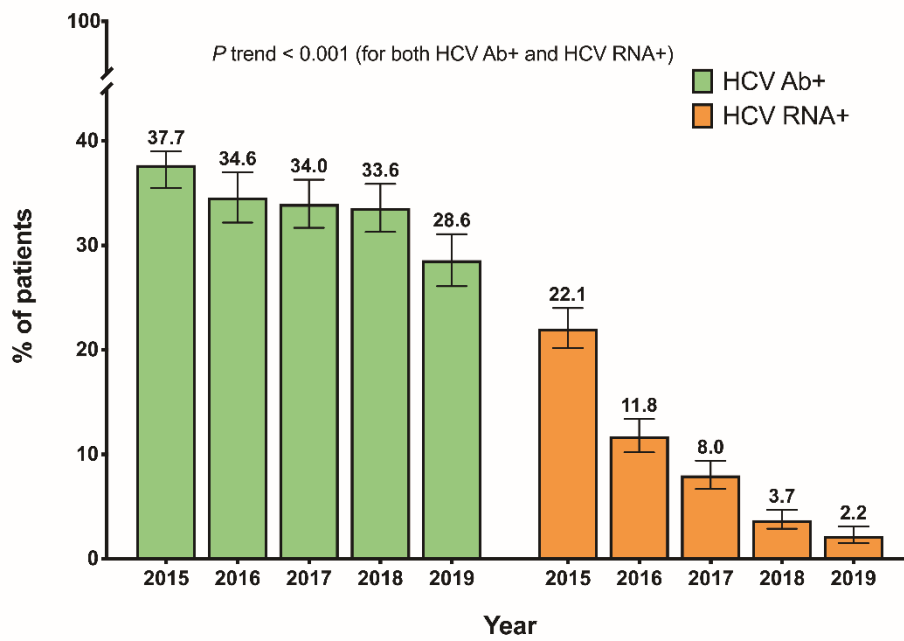


Figura 7: Prevalencia de seropositividad e infección activa por VHC 2015-2019²⁰.

INTRODUCCIÓN

1.3. Historia natural del VHC

La infección por el VHC puede cursar de manera aguda o crónica. La infección aguda suele tener un curso asintomático en el 80% de los casos. En caso de presentar síntomas, pueden aparecer fiebre, astenia, hiporexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, coluria, acolia, ictericia y/o artralgias. Es excepcional que la hepatitis aguda por el VHC represente compromiso vital¹³. Además de la enfermedad hepática, la infección por el VHC se asocia a cambios en la función cognitiva y psiquiátrica, una disminución de la calidad de vida y una mayor prevalencia de diabetes mellitus (DM)²¹.

El período de incubación del VHC oscila entre 2 semanas y 6 meses, pudiendo ser erradicada de manera espontánea dentro de los 6 meses siguientes a la infección en un 15 – 45% de pacientes, o cronificarse (lo más común) en el 60 – 80% restante, dependiendo de la respuesta inmune del huésped¹³.

Alrededor del 70% de los pacientes con infección crónica por VHC presentan una o más manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad, las cuales contribuyen a mayor mortalidad global y pueden influir en la morbilidad y la calidad de vida de estos pacientes. Las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes y mejor caracterizadas son la crioglobulinemia mixta (CM), los linfomas no Hodgkin (LNH), las enfermedades cardiovasculares, la nefropatía, la resistencia a la insulina y la DM, los trastornos neurológicos y psiquiátricos y enfermedades reumáticas distintas a la crioglobulinemia²².

Dentro de los casos de cronificación, se estima que entre el 10 – 20% de los pacientes desarrollan cirrosis en los siguientes 20 – 30 años tras la infección, según las series estudiadas²³. El tiempo de exposición al virus, la adquisición de la infección con más de 40 años de edad, el sexo masculino, la coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) y/o por el VIH y el consumo de alcohol mayor a 50 gramos diarios son factores relacionados con una mayor tasa de desarrollo de fibrosis. Sin embargo, la velocidad de progresión de la fibrosis no se ha asociado ni con el genotipo ni con la cuantía de la viremia por VHC. Sin tratamiento, el VHC puede provocar fibrosis hepática y cirrosis, hepatocarcinoma e insuficiencia hepática²⁴, habiendo sido hasta muy recientemente una

INTRODUCCIÓN

de las principales causas de estas entidades, además de una de las principales indicaciones de trasplante hepático, en el mundo occidental^{13,25}.

El carcinoma hepatocelular (CHC) puede originarse en hasta el 20% de los casos en pacientes sin cirrosis, estando relacionado, además de con el VHC (una de las causas más frecuentes), con el enolismo, el hígado graso de causa no alcohólica, los virus de las hepatitis B y D, el tabaquismo, la DM, factores genéticos y toxinas ambientales²⁶. La incidencia de CHC debido al VHC en estos pacientes se ha descrito de hasta un 10,6%²⁷, con una disminución la misma a 0,5%, 3,3% y 4,9% a los 3, 5 y 7 años, respectivamente, manteniéndose similar a los 10 años (11%) tras la consecución de la RVS con tratamiento antiviral en un estudio realizado a 1056 pacientes, mayoritariamente sin fibrosis avanzada ni cirrosis²⁸.

Es preciso mencionar, respecto a la patología tumoral, la consideración del VHC como agente viral cancerígeno y su tropismo no exclusivo por el hígado, lo cual ha contribuido a considerar al VHC como agente pro-canceroso en órganos distintos al hígado. La infección por VHC se asocia a una mayor incidencia de algunos tipos de LNH de células B y de colangiocarcinoma intrahepático, así como a un mayor riesgo de cáncer de páncreas, si bien la DM también presentaría un mayor riesgo para este último. Sin embargo, no parece haber una clara asociación del VHC con otros tumores como el de mama, renal, piel/bucal y tiroides²⁹.

2. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C. GENERALIDADES

El objetivo del tratamiento es la cura de la infección por VHC mediante la erradicación del ARN viral y la consecución de una respuesta viral sostenida (RVS), definida por la indetectabilidad del ARN viral (<15 UI/mL) a las 12 o 24 semanas tras la finalización del tratamiento³⁰. La RVS no confiere inmunidad frente a una posible reinfección²³.

Las tasas de recurrencia a los 5 años pueden alcanzar el 15% en pacientes de alto riesgo (uso de drogas por vía parenteral, reclusos y varones coinfectados por VIH que tiene sexo con hombres) debido, principalmente, a reinfecciones³¹. En general, la probabilidad de rebote virológico es excepcional tras un periodo de seguimiento prolongado, ya sea en pacientes tratados con IFN y ribavirina (RBV) o con AADs, combinados ambos grupos o no, tanto en pacientes mono infectados como en coinfectados por VIH³¹. De hecho, en un análisis posterior de recurrencia de VHC con pautas basadas en el uso de sofosbuvir (SOF), se objetivaron recaídas a los 6 meses de seguimiento en menos del 0,2% de los pacientes, debidas a la persistencia viral en hígado u otros compartimentos como mucosa gastrointestinal, nódulos linfáticos, médula ósea y todos los subconjuntos principales circulantes de células linfoides incluyendo B, y monocitos ^{32,33}.

La incorporación progresiva en los últimos años de nuevas terapias frente al VHC ha modificado completamente el pronóstico de los pacientes con hepatitis crónica por VHC respecto al de las primeras terapias frente al VHC, donde las tasas de curación eran inferiores al 10% con el uso de IFN en monoterapia³⁴.

En España, la elaboración del “Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud” por parte del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en 2015 supuso la consecución de RVS en más del 90% de los pacientes tratados, con escasos efectos adversos y una duración del tratamiento de 12 o 24 semanas, según el grado de enfermedad³⁵⁻³⁷.

Las diferentes pautas de tratamiento antiviral recomendadas según las diferentes guías clínicas vigentes durante el período del estudio se comentan a continuación.

2.1. Tratamientos basados en interferón pegilado y ribavirina

Previo a la situación actual en la que la norma es el tratamiento con AADs, los pacientes con VHC que tenían indicación de tratamiento recibían pautas basadas en la combinación de IFN pegilado (peginterferón) alfa-2a o 2b y RB. Estos agentes no son específicos del VHC, pero su compleja forma de actuar incluye mecanismos antivirales e inmunomoduladores directos²¹.

En pacientes monoinfectados por VHC, la erradicación del virus y la consecución de RVS se lograba en poco más de la mitad de los pacientes (54-63%) tratados con peginterferón alfa-2a y RBV. Sin embargo, en pacientes coinfectados VIH/VHC, las tasas de curación eran menores, siendo de un 40% en global y de hasta un 63% en el mejor de los casos y dependiendo ese éxito, entre otros factores, del genotipo del virus, del grado de inmunodeficiencia y del estadio de la hepatopatía³⁸.

2.2. Tratamientos basados en interferón, ribavirina y un inhibidor de la proteasa

La adición de inhibidores de la proteasa del VHC, principalmente telaprevir y boceprevir, al tratamiento con peginterferón y ribavirina en pacientes con genotipo 1, supuso un incremento en la tasa de RVS de los pacientes con infección crónica por VHC.

Boceprevir, añadido al tratamiento con peginterferón y RBV, lograba aumentar la RVS a un 67 o 68%, en función de si era administrado durante 24 o 44 semanas, respectivamente³⁹.

Telaprevir, añadido a la terapia estándar durante 8 o 12 semanas, elevaba la tasa de RVS a un 69 y 75%, respectivamente^{39,40}.

Los efectos secundarios de ambos fármacos no fueron desdeñables, siendo principalmente hematológicos, añadidos a los ya producidos por la terapia estándar de peginterferón y RBV⁴⁰.

INTRODUCCIÓN

2.3. Tratamiento con antivirales de acción directa

Son las pautas de elección en la actualidad, sin diferir entre pacientes mono infectados o coinfectados por VIH/VHC, salvo por falta de evidencia en pautas menores de 12 semanas que impiden realizar una recomendación firme del uso de estos regímenes acortados³⁷. Análisis recientes en la cohorte Madrid-CoRe de pacientes coinfectados han mostrado que, cuando se utilizan los AADs de acuerdo a ficha técnica, la respuesta con pautas de 8 semanas es igual de efectiva que la de 12 semanas (comunicación personal).

Los AADs, tienen como diana varios puntos de la replicación viral del VHC, afectando a estructuras clave directamente o por su unión a componentes del complejo de la replicasa, o iniciando la terminación de la cadena RNA. Son medicamentos que se dirigen a la proteasa NS3/4A o inhiben la polimerasa NS5B o la proteína NS5A⁴¹.

Los diferentes AAD disponibles se detallan a continuación (Figura 8).

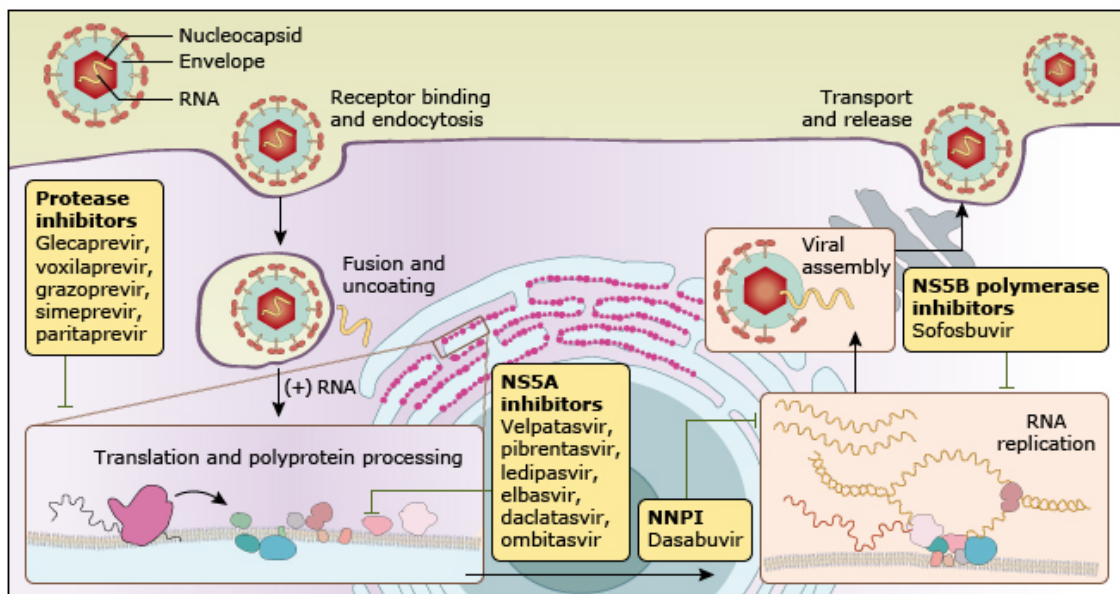


Figura 8. Clases de antivirales de acción directa para el tratamiento de la VHC y su mecanismo de acción. NS5A: proteína no estructural 5A. NS5B: Proteína no estructural 5B. NNPI: inhibidor de la polimerasa no nucleosídico⁴².

INTRODUCCIÓN

La introducción de los AADs, con o sin RBV, al tratamiento de la hepatitis C crónica, ha supuesto la consecución de tasas de RVS mayores al 90% en pacientes con o sin cirrosis, coinfectados o no⁴³.

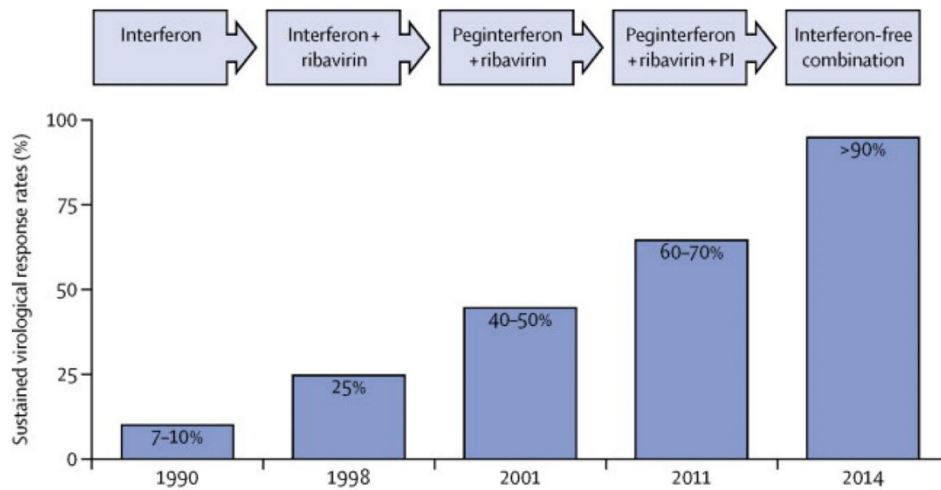


Figura 9. Evolución de las tasas de RVS respecto a la introducción de nuevas terapias frente al VHC⁴³. PI: inhibidor de la proteasa.

3. VHC Y VIH: SIMILITUDES Y DIFERENCIAS, EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO EN COINFECCIÓN

3.1. Similitudes y diferencias

Tanto el VHC como el VIH son virus ARN, monocatenario en el caso de VHC y de doble cadena en el VIH, con tropismos celulares distintos. Mientras que en el VHC las células diana preferentes son los hepatocitos, en el VIH lo son los linfocitos y otras células del sistema inmune. Ambos virus se caracterizan por una rápida cinética de replicación viral, la cual favorece su transmisibilidad dada la alta producción diaria de viriones y la consiguiente elevada viremia. Además, ambos virus comparten una alta diversidad genética de la que se valen para escapar a la presión inmunológica y con la que desarrollan resistencias a los tratamientos antivirales^{44,45}.

Mientras que la infección por el VIH supone una enfermedad crónica, la infección por VHC puede erradicarse espontáneamente tras la infección, o mediante tratamiento. Esto se debe, probablemente, a la diferencia de replicación de los retrovirus respecto a los flavivirus^{45,46}. El VIH transcribe su ARN a través de la transcriptasa inversa para, posteriormente, integrarse en el genoma de la célula infectada como provirus integrado. El tratamiento antirretroviral (TAR) reduce considerablemente la viremia plasmática pero no es capaz de eliminar el reservorio viral latente y, por tanto, no siendo posible su erradicación^{47,48}. En cambio, el VHC realiza todas las fases de replicación en el citoplasma celular, sin requerir la integración en el genoma del hepatocito y permitiendo así su erradicación al no existir reservorio viral. Por ello se puede erradicar la infección eliminando todas las células en las que existe VHC replicando⁴⁹.

Su distribución es universal y la existencia de vías de transmisión comunes ha sido responsable de la infección simultánea por VIH y VHC en muchos pacientes, si bien el VHC es 10 veces más infeccioso que el VIH⁵⁰. Este es el motivo por el que la infección por VHC en pacientes VIH se ha documentado en el 60-90% de los pacientes

INTRODUCCIÓN

hemofílicos⁵¹ y en un 50-70% de pacientes usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP)⁵².

El VHC se transmite de manera más eficiente que el VIH mediante la exposición directa a sangre de productos sanguíneos contaminados. Sin embargo, las tasas de transmisión vertical y perinatal son bajas (si bien aumentan en el contexto de la confección). Al contrario que el VIH, la transmisión sexual del VHC ha sido clásicamente ineficaz, sin una estimación exacta de las tasas de riesgo relacionadas con los diferentes tipos de actividad sexual²¹. Cabe destacar al respecto, dado el marcado incremento de infecciones agudas por VHC evidenciado desde 2002 en hombres que tienen sexo con hombres (HSH), que la incidencia de VHC en varones homosexuales afectados de VIH se ha llegado a estimar en un metanálisis en 0,53% personas-año, objetivando un incremento en el tiempo de estas incidencia desde 0,42% personas-año en 1991 hasta 1,34% personas-año en 2012, con tasas de reinfección tras tratamiento 20 veces mayores que las iniciales de seroconversión⁵³. La falta de uso de métodos de barrera por el receptor anal, los traumatismos en la mucosa rectal derivados de las diferentes prácticas sexuales, el consumo de drogas (*chemsex*), la infección intercurrente por sífilis y un recuento bajo de linfocitos CD4 son factores de riesgo relacionados con la adquisición de VHC en este grupo^{53,54}.

De manera global, se estima que un 6,2 % de varones homosexuales infectados VIH lo está también por VHC, con una prevalencia ocho veces mayor en comparación con HSH VIH negativos⁵⁴.

3.2. Evolución del VHC en pacientes con VIH

La infección por el VIH puede ejercer un efecto citopático directo sobre las células hepáticas. Ambos virus pueden dirigirse a las mismas células huésped mediante moléculas de superficie compartidas como DC-SIGN y DC-SIGNR, induciendo cooperativamente la apoptosis de los hepatocitos mediante un mecanismo de “espectador inocente” a través las proteínas de la envoltura viral de ambos virus. Además, el VIH parece facilitar la infección por VHC de células extrahepáticas. Si bien estos mecanismos podrían explicar el mayor daño hepático por VHC en coinfección por VIH, la mayoría de los datos epidemiológicos sugiere que la progresión acelerada se relaciona con la depleción de linfocitos CD4⁵⁰.

Es bien conocido desde hace años que la coinfección por VIH acelera la progresión de la fibrosis hepática por VHC, determinando un riesgo relativo general de descompensación hepática o cirrosis de 2,92 (95% IC, 2,86-13,20). La tasa de progresión en estos pacientes es mayor cuando la infección por VHC se produce en mayores de 25 años, en estadios de inmunosupresión severa por VIH (recuento de CD4 \leq 200 cel/ μ L) y con un consumo de alcohol elevado (> 50 g/día). Sin tratamiento, la tasa de progresión media hasta el desarrollo de cirrosis se reduce de 38 (rango 32-47 años) a 26 años (rango 22-34 años) en pacientes coinfectados frente a mono infectados por VHC^{55,56}. Cabe destacar que, dentro de los 10 a 15 años desde la infección por VHC, entre el 15 y 25% de los pacientes infectados por VIH desarrollan cirrosis en comparación con el 2-6% de los pacientes sin VIH. Además, la coinfección por VIH se ha asociado a aparición de hepatocarcinoma a edades más tempranas y con cursos evolutivos menores de la infección por VHC⁵⁰.

La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996, supuso el inicio del control de la morbimortalidad relacionada con el VIH/SIDA y dejó en evidencia el papel que el VHC ejercía sobre la morbimortalidad en estos pacientes cuando coexistía su infección con la del VIH⁵⁰. El uso de TARGA no solo es beneficioso en la infección por VIH sino que, mediante el control virológico de éste y la consiguiente reconstitución inmune, también ha resultado favorable para el curso evolutivo de la propia infección por VHC⁵⁷.

3.3. Evolución del VIH en pacientes con VHC

El efecto de la infección del VHC sobre la evolución del VIH ha sido históricamente controvertida y las evidencias sobre la existencia de algún efecto en este sentido son débiles.

En la cohorte suiza, la presencia de VHC se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de progresión a SIDA y muerte, atribuido principalmente a una menor recuperación de los recuentos de células CD4 + al año del inicio de TARGA en personas coinfectadas, en comparación con personas sin infección por VHC. Sin embargo, esta diferencia desapareció en el seguimiento posterior durante 4 años de estos pacientes^{58,59}.

El estudio de la cohorte EuroSIDA, por otro lado, no encontró un efecto del estado serológico del VHC sobre la progresión de la enfermedad del VIH a SIDA o muerte, pero hubo un mayor riesgo de muerte no relacionada con el VIH y relacionada con el hígado entre los pacientes coinfectados por el VHC. Además, tampoco hubo diferencias significativas entre pacientes con VHC o mono infectados por VIH en cuanto a la respuesta virológica con TARGA y, los pacientes con VHC, incluso tuvieron una incidencia reducida de nuevas enfermedades definitorias de SIDA en los análisis multivariados, si bien esto último pudiera ser efecto de los riesgos competitivos por la mayor mortalidad comentada anteriormente⁶⁰.

El grupo GeSIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), observó más pacientes VIH+ en categoría C del *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) en coinfectados que en aquellos sin VHC (30.3% vs. 22.8%; $P < 0.001$). Además, aquellos pacientes coinfectados también tenían cifras de CD4 más bajas que en aquellos infectados sólo por el VIH (671 vs. 654 cel/ μ L; $P = 0.045$)¹⁹.

En cuanto a los efectos de la infección por VHC sobre la carga viral del VIH, una revisión sistemática de 2016 no encontró evidencia sobre la asociación entre la infección por VHC y el aumento de la carga viral del VIH comparado con pacientes sin VHC, en

INTRODUCCIÓN

contraste con lo que ocurre con otras infecciones sistémicas⁶¹. Sin embargo, el grupo español COVIHEP, encontró que la coinfección por VHC se ha relacionado con una mayor integración proviral del VIH-1 y, por tanto, un mayor reservorio viral en pacientes que reciben TAR⁶².

3.4. Tratamiento del VHC en coinfección por el VIH

Como ya se ha comentado, el curso de la infección por el VHC es más desfavorable en coinfección por el VIH. Si bien encontrarse bajo TARGA mejora en algunos aspectos esa evolución, el beneficio de tratar la VHC en estos pacientes es evidente y posiciona el tratamiento antiviral como un objetivo necesario y factible. Más aún, el tratamiento de la hepatitis C también es beneficioso para el curso de la infección por el VIH.

La RVS en pacientes coinfectados reduce, de manera significativa, el riesgo de descompensación hepática, CHC, trasplante hepático y muerte por hepatopatía, así como también parece reducir el riesgo de progresión del VIH y la mortalidad de causa no hepática^{63,64}.

En España, la recomendación vigente en las guías de práctica clínica es la consideración del tratamiento en todos los pacientes coinfectados por VIH y VHC, con prioridad en aquellos que presenten fibrosis significativa (F2-F4) o manifestaciones extrahepáticas, preferiblemente tras el control de la replicación viral del VIH con TAR. El tratamiento en pacientes coinfectados no difiere en la actualidad de los pacientes mono infectados. Cabe destacar como particularidad en el manejo actual de estos pacientes que, si bien cada vez son más infrecuentes, las interacciones con el TAR han de tenerse en cuenta a la hora de elegir la pauta de AADs³⁷.

El beneficio del tratamiento de la infección por VHC en pacientes coinfectados por VIH y VHC puede ser incluso mayor que en pacientes mono infectados toda vez que, como hemos comentado anteriormente, la evolución de la fibrosis hepática es más rápida en pacientes con VIH. Además, las personas con VIH y VHC tienen manifestaciones extrahepáticas que pueden estar relacionadas directa o indirectamente con la afección del VHC, tales como trastornos inmuno-reumatológicos y/o linfoproliferativos, manifestaciones cardiovasculares, renales, metabólicas y del sistema nervioso central. La activación inmunitaria crónica y la inflamación sistémica, características de la infección por VIH y VHC, pueden contribuir en gran medida a estas comorbilidades y la erradicación del VHC mediante terapia antiviral podría reducir esta carga de morbimortalidad asociada a la infección del VHC en pacientes VIH⁶⁵.

4. CIRROSIS HEPÁTICA

4.1. Generalidades

La cirrosis representa un estadio avanzado de hepatopatía desarrollado tras un largo periodo inflamatorio que da como resultado el reemplazo del parénquima hepático sano por tejido fibrótico y nódulos de regeneración, lo que lleva a la aparición de hipertensión portal (HP) y, eventualmente, a insuficiencia hepática (IH). La enfermedad evoluciona desde una fase asintomática (cirrosis compensada) a una fase sintomática (cirrosis descompensada), cuyas complicaciones a menudo resultan en hospitalización, deterioro de la calidad de vida y alta mortalidad. La HP progresiva, la inflamación sistémica y la IH son los responsables de los resultados de la enfermedad. Entre las causas de cirrosis hepática podemos encontrar la obesidad, la enfermedad del hígado graso no alcohólico, el consumo elevado de alcohol, la infección por los virus de la hepatitis B o C, enfermedades autoinmunes, enfermedades colestásicas y sobrecarga de hierro o cobre. Su manejo consiste en el tratamiento de las causas y las complicaciones asociadas, pudiendo requerir en estadios muy avanzados el trasplante hepático y llegar incluso a la muerte del paciente^{66,67}.

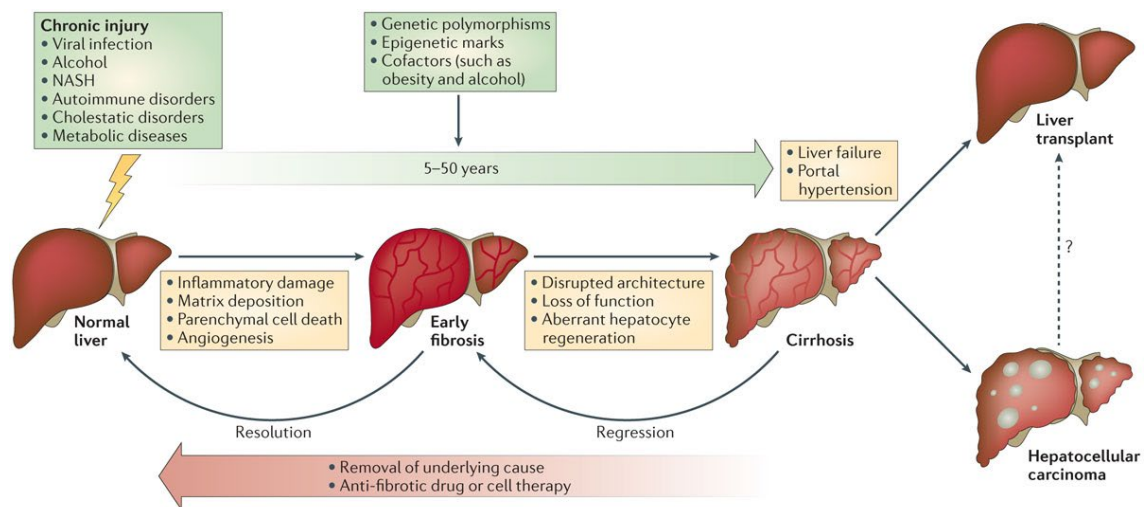


Figura 10. Historia natural de la enfermedad hepática crónica. NASH: esteatohepatitis no alcohólica.⁶⁶

INTRODUCCIÓN

No todos los pacientes con factores de riesgo desarrollan cirrosis y, en el caso de la producida por hepatitis C, el proceso puede durar décadas. La aparición de complicaciones como ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía hepática (EH) o ictericia no obstructiva presagian la aparición de cirrosis descompensada⁶⁷.

Globalmente, la cirrosis ocasionó más de 1,32 millones de muertes en 2017, siendo 440 000 (416 000-518 00; 33,3%) en mujeres y 883 000 (838 000-967 000; 66,7%) en hombres y constituyendo el 2,4% del total de muertes a nivel mundial (Figura 11). La hepatitis C fue la causa de más de 342 000 (313 000-381 000) de las muertes y de 2,64 millones (2,49-2,81) de casos de descompensación hepática⁶⁸.

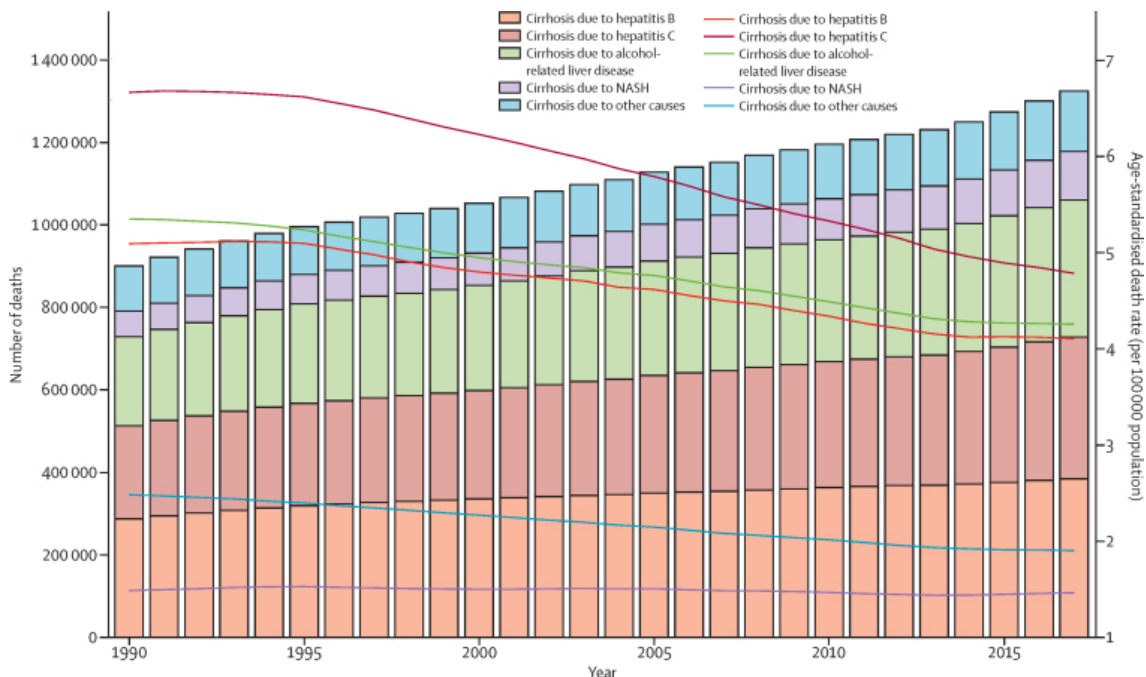


Figura 11. número de muertes y tasas de mortalidad estandarizadas por edad a nivel mundial por causa de cirrosis, 1990-2017. Las barras se refieren al número de muertes en cada año. Las líneas se refieren a la tasa de mortalidad estandarizada por edad en cada año. NASH = esteatohepatitis no alcohólica⁶⁸.

4.2. Diagnóstico

La estimación de la fibrosis hepática se puede llevar a cabo mediante procedimientos invasivos y o no invasivos:

- *Procedimientos invasivos:*
 - Biopsia hepática: permite determinar el estadio de fibrosis, así como la actividad necroinflamatoria y la esteatosis. Tiene como inconveniente su carácter invasivo, el riesgo de complicaciones y la dificultad para la realización de determinaciones seriadas que permitan un seguimiento longitudinal. Su precisión diagnóstica depende del tamaño y el grado de fragmentación de la muestra, pudiendo incrementarse con técnicas histológicas específicas como el rojo sirio. Existe una variabilidad interobservador en el análisis de la misma³⁷.
 - Cateterismo de las venas suprahepáticas: valora el grado de hipertensión portal de manera precisa y reproducible mediante la medida del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) y la realización de una biopsia transyugular. Se expresa en mmHg y un valor superior a 10 mmHg conlleva mayor riesgo de desarrollo de varices esofágicas, descompensación hepática, aparición de CHC y mortalidad. La medida del gradiente de presión venosa portal se ha mostrado como el predictor de eventos hepáticos más exacto en pacientes con cirrosis compensada. Los pacientes con gradiente de presión venosa portal < 10 mmHg tienen un 90% de probabilidad de no desarrollar descompensación hepática en una mediana de seguimiento de 4 años⁶⁹.

INTRODUCCIÓN

- *Procedimientos no invasivos:*
 - Evaluación clínica: presencia de rasgos clínicos como el eritema palmar, arañas vasculares, etc., que puedan orientar a la presencia de fibrosis avanzada³⁷.
 - Marcadores séricos: permiten estimar el grado de fibrosis a través de una serie de marcadores séricos relacionados o no con el proceso de fibrogénesis. Permiten discriminar bien a pacientes con mínima fibrosis y pacientes con cirrosis, pero son menos fiables para valoración de estadios intermedios de fibrosis. Los más utilizados son:
 - APRI: permite, a través de AST y el valor plaquetario, descartar o diagnosticar fibrosis significativa con un VPP y un VPN de 64% y 90%, y de 91% y 65%, respectivamente⁷⁰.
 - FibroTest®: combina GGT, bilirrubina total, alfa-2-macroglobulina (haptoglobina), apolipoproteína A1, edad y género para valorar la fibrosis hepática definiéndola en tres grados: leve (METAVIR F0 a F1), importante (METAVIR F3 a F4) e indeterminado.^{71,72}
 - FIB-4: permite detectar la fibrosis y la cirrosis en pacientes coinfectados por VIH. Un valor < 1,45 puede descartar fibrosis avanzada con un VPN 90% y una sensibilidad del 70%. Un resultado > 3,25 permite identificar fibrosis avanzada con un VPP 65% y una especificidad de 97%. El FIB-4 ha mostrado ser mejor que la biopsia hepática en la valoración del pronóstico de los pacientes coinfectados VIH/VHC, siendo útil para estimar el riesgo de eventos hepáticos y muerte a corto y largo plazo en estos pacientes^{73,74}.
 - Técnicas radiológicas: la presencia de cirrosis, HP y complicaciones asociadas pueden valorarse con ultrasonografía, tomografía computarizada y resonancia magnética. No son precisas para estadios precoces de fibrosis³⁷.

INTRODUCCIÓN

- **Elastografía de transición:** Determina la rigidez hepática, proporcional al grado de fibrosis e hipertensión portal. Permite diferenciar a pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis con un VPN superior al 90%. Es útil para el valorar el estadio de fibrosis y se correlaciona bien con la gravedad de la hipertensión portal, además de predecir el riesgo de descompensación³⁷.

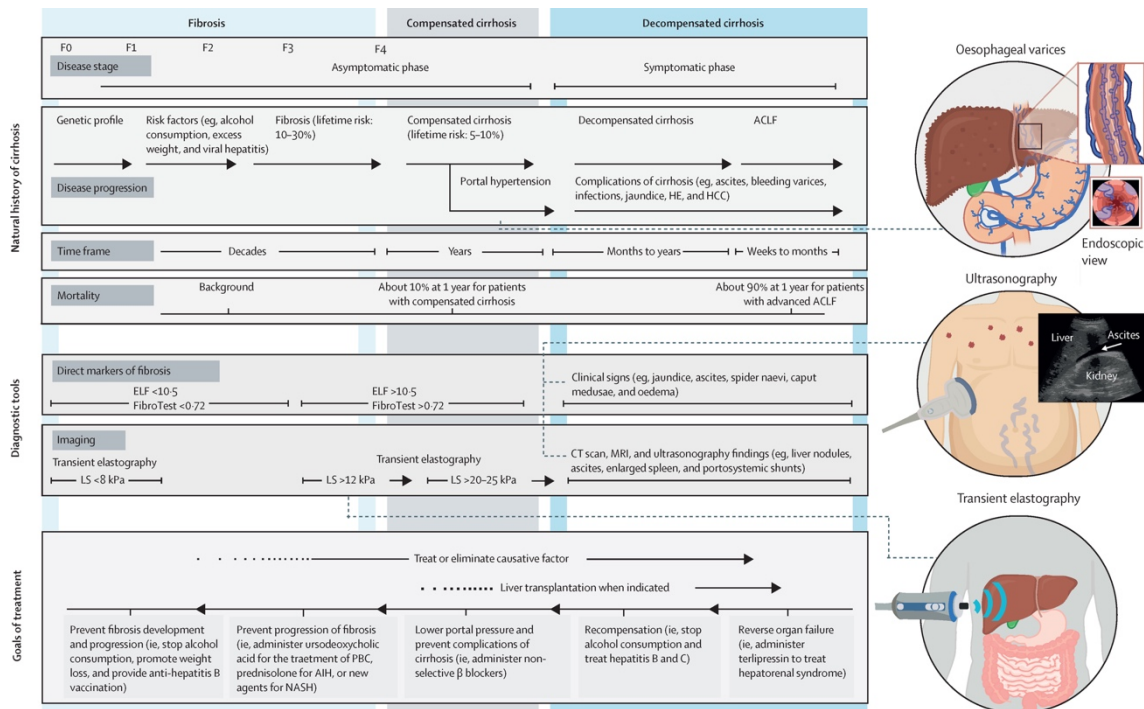


Figura 12. Espectro clínico de la enfermedad hepática crónica. Historia natural, herramientas de diagnóstico y objetivos del tratamiento según las diferentes etapas de las enfermedades hepáticas crónicas, desde la fibrosis temprana hasta la fibrosis avanzada, cirrosis compensada y cirrosis descompensada. ACLF = insuficiencia hepática aguda sobre crónica. HAI = hepatitis autoinmune. ELF = prueba de fibrosis hepática mejorada. F = estadio de la fibrosis. HCC = carcinoma hepatocelular. HE = encefalopatía hepática. LS = rigidez del hígado. NASH = Esteatohepatitis no alcohólica. PBC = colangitis biliar primaria⁶⁷.

4.3. Complicaciones

Una vez instaurada la cirrosis hepática, existe un riesgo de CHC y descompensación hepática del 1-5% y del 3-6% anuales, respectivamente, con un riesgo de fallecimiento durante el año siguiente al episodio de descompensación hepática del 15-20%²³.

La prevalencia de la infección por VHC en España ha descendido progresivamente en los últimos años y, especialmente, en lo referente a infección activa por VHC de forma drástica a partir de la introducción de uso del tratamiento altamente eficaz con AADs¹⁹. Sin embargo, muchos de los pacientes coinfectados por VIH/VHC y curados de la infección por VHC lo han hecho en estadio de cirrosis hepática, persistiendo el riesgo de complicaciones como, por ejemplo, el hepatocarcinoma o la EH²⁰.

Un punto a destacar dentro de las complicaciones asociadas a la hepatopatía avanzada es la DM, la cual está presente en el 30% de los pacientes con cirrosis de cualquier etiología. La diabetes mellitus 2 (DM2) puede causar cirrosis y, a su vez, la cirrosis puede complicarse con una DM (diabetes hepatógena), siendo ambas entidades causantes de un aumento de las complicaciones de cualquier etiología y la mortalidad en estos pacientes. El VHC induce resistencia a la insulina por deterioro directo e indirecto de sus receptores, independientemente del índice de masa corporal y del estadio de la fibrosis hepática, existiendo un riesgo 3 veces mayor de DM en sujetos de 40 años con hepatitis C que en pacientes sin hepatitis. Otro mecanismo sugerido por el que el VHC causa DM es la disminución de la función de las células β y de la secreción de insulina^{75,76}.

Junto con la DM, la obesidad y la esteatosis se asocian a enfermedad hepática y fibrosis más severa en infección crónica por VHC⁷⁵. Además, se ha observado que la supervivencia a 5 años en pacientes cirróticos con intolerancia a la glucosa o DM es significativamente menor que en aquellos con una curva de tolerancia oral de glucosa (CTOG) normal (68,8 y 56,6%, respectivamente vs. 94,7%), siendo la DM, junto con la albúmina, predictores negativos independientes de supervivencia^{77,78}.

INTRODUCCIÓN

Una reciente revisión del efecto de la RVS tras el tratamiento con AADs sobre la homeostasis glicémica observó que, a corto plazo, la RVS se asoció a una mejoría en los parámetros glicémicos, quedando la duda de si se trata de un efecto transitorio o a largo plazo⁷⁶.

Por otro lado, los pacientes con infección crónica por VHC que han desarrollado cirrosis hepática presentan un riesgo de entre el 1 y el 5% anual de desarrollar CHC, aunque se ha llegado a describir hasta en un 23% de los pacientes en algunas series. En pacientes con VIH, la coinfección por VHC está asociada en el 93% de los casos de CHC y la incidencia anual de hepatocarcinoma se sitúa en torno al 2-5%^{23,79}.

4.4. Cribado de hepatocarcinoma

Actualmente se ha establecido que una incidencia anual de CHC de 1,5% o mayor justifica desde una perspectiva de coste-eficacia un programa de detección precoz con cribado semestral. Se ha planteado que esta incidencia pudiera ser demasiado alta para establecer el umbral de riesgo para indicar una vigilancia protocolizada, especialmente si se plantean con otras estrategias de menor coste, como cribado anual en pacientes con incidencia de 0.5% anual en pacientes con APRI > 2 o FIB4 > 3,25^{80,81}.

Las guías de práctica clínica vigentes recomiendan de forma unánime el cribado de CHC en pacientes con cirrosis y estadios de Child-Pugh A, B o C (en este último únicamente si se está en lista de espera de trasplante hepático), mediante la realización de ecografía abdominal con un intervalo costo-efectivo de 6 meses. De entre los métodos de cribado, a falta de biomarcadores que detecten el CHC de forma precisa y precozmente, biomarcadores disponibles hoy en día (como la alfa-fetoproteína -AFP-) se consideran subóptimos en términos de costo-efectividad consiguiendo, por ejemplo, un incremento del 6-8% en la detección de casos al combinar la determinación de AFP con la ecografía. El cribado de CHC se recomienda, además, aún después de la consecución de la RVS tras tratamiento en pacientes con cirrosis⁸²⁻⁸⁴.

En pacientes con F3, la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) recomienda el cribado indefinido de CHC en pacientes con fibrosis avanzada (F3), mientras que la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) no lo hace^{82,83}. Estas diferencias probablemente estén relacionadas con la controversia sobre el riesgo de desarrollar CHC en pacientes F3 debido a la heterogeneidad de esta población, dada la dificultad para clasificarlos de forma absolutamente específica. El debate puede resultar aún mayor en pacientes con eliminación del VHC en estadios F3 de fibrosis hepática ya que en estos pacientes el riesgo de CHC puede minimizarse al disminuir la progresión de la hepatopatía e incluso revertir tanto la fibrosis como otras alteraciones en el hígado que se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma⁸¹. En este sentido, aunque fundamentalmente para aplicar en pacientes con cirrosis, se han descrito varios modelos de estimación del riesgo de CHC

INTRODUCCIÓN

tras erradicación de la infección por VHC que incluyen parámetros basales y/o cambios dinámicos en el tiempo de éstos, como la rigidez hepática, la albúmina o el FIB-4⁸⁵⁻⁸⁷

Como concluyen en su revisión Ahumada *et al*, los modelos predictivos y las puntuaciones de riesgo, preferiblemente basados en datos de referencia y cambios dinámicos, y no sólo en la fibrosis inicial, son probablemente el mejor enfoque para determinar en el futuro el riesgo individual de CHC después de la erradicación del VHC⁸¹. Es muy importante disponer de estudios de cohortes que estimen, y que validen, el riesgo real residual de CHC en estos pacientes, de forma global y por subgrupos, con diferentes factores que modulen el riesgo. Los pacientes coinfectados por VIH y VHC con erradicación de la infección por VHC sería un subgrupo específico de interés y hemos de empezar por tener datos de su riesgo global.

4.5. Encefalopatía hepática mínima

Dentro de la patología asociada a la hepatopatía, la EH es una disfunción del sistema nervioso central (SNC) causada por hepatopatía aguda o crónica. La encefalopatía hepática mínima (EHM), o subclínica, es la primera etapa en el espectro clínico de la EH, cursa con una discreta disfunción motora y cognitiva y es imposible detectarla mediante el examen físico convencional⁸⁸. Según la población estudiada y la herramienta utilizada para su diagnóstico, la EHM puede estar presente en un 20-80% de pacientes cirróticos⁸⁹. Su presencia podría predecir el desarrollo de EH (22,6 vs. 5,6%; $P=0,044$), hecho más común en pacientes con puntuaciones de Child-Pugh > 6 (40 vs. 5%; $P=0,019$)^{90,91}. La EHM se asocia a un detrimento de la calidad de vida y de las habilidades del paciente, siendo estos pacientes incapaces de conducir con seguridad un vehículo motorizado⁹²⁻⁹⁴. Más aún, la esperanza de vida se acorta en pacientes con EHM⁹⁵. El diagnóstico se basa en pruebas psicométricas y métodos neurofisiológicos, siendo la frecuencia crítica de parpadeo (FCP) y el *psychometric hepatic encephalopathy score* (PHES) los dos métodos diagnósticos más utilizados⁹⁶. Sin embargo, la EHM es un problema infradiagnosticado por su carácter subclínico, la ausencia de un *gold standard* establecido para los métodos diagnósticos y de personal cualificado para su evaluación⁸⁸.

Los AADs erradican la infección por VHC en la mayoría de los pacientes, incluidos pacientes con cirrosis y VIH, y no presentan los efectos secundarios del interferón. Sin embargo, su efecto sobre las alteraciones del SNC asociadas a la cirrosis, y más específicamente sobre la EHM o los resultados de las pruebas utilizadas para detectarla, ha sido escasamente estudiados^{97,98}.

Hasta la fecha, son muy pocos los trabajos que analizan la presencia de EHM en pacientes coinfectados por VIH/VHC y no hay estudios que evalúen el efecto de la terapia con AADs frente al VHC sobre la EHM.

4.6. Cirrosis hepática y VIH

Como ya se ha mencionado, la coinfección por VIH y VHC tiene un perjuicio bidireccional, y un porcentaje no desdeñable de pacientes infectados coinfectados por VIH y VHC presentan cirrosis hepática.

El VIH acelera el curso de la hepatitis C crónica, resultando en mayores tasas de cirrosis, enfermedad hepática terminal y muerte que en pacientes mono infectados por VHC⁹⁹.

En un estudio prospectivo multicéntrico, el seguimiento durante 3 años a 340 pacientes infectados por el VIH con cirrosis hepática por VHC se observó que la tasa de supervivencia (87%) era ligeramente inferior a la de los pacientes mono infectados por VHC. La supervivencia en pacientes con VIH disminuyó al 50% a los 2 años una vez se produjo la descompensación hepática. Además, en los pacientes con cirrosis compensada la interrupción permanente del TARGA se asocia de manera independiente con mayor riesgo de una primera descompensación. El riesgo de descompensación a 1, 2 y 3 años de seguimiento en pacientes con cirrosis compensada comparados con cirróticos descompensados fue de 47, 55, 69 y 5, 9 y 13%, respectivamente ($P < 0,001$)¹⁰⁰. El riesgo para la primera descompensación hepática en pacientes coinfectados (13%), a 3 años, parece similar a lo observado en pacientes mono infectados por VHC (12%)¹⁰¹.

En pacientes con cirrosis compensada se ha descrito una incidencia de descompensación de 6,40% personas-año (intervalo de confianza [IC] 95%, 4,18-9,38% personas-año), similar a la documentada en sujetos mono infectados por VHC¹⁰². La aparición de encefalopatía como primer evento de descompensación hepática (HR, 20,67; 95% CI, 2,71-157,57; $P = 0,003$), un recuento de linfocitos CD4+ basal ≤ 300 cel/ μ L (HR, 0,24; 95% CI, 0,07-0,78; $P = 0,017$) y una puntuación Child-Pugh de 6 (HR, 4,50; 95% CI, 1,63-12,37; $P = 0,004$) se asociaron de manera independiente con la muerte por causa hepática¹⁰².

En pacientes cirróticos descompensados, la coinfección por el VIH reduce considerablemente, y de manera independiente a otros marcadores pronósticos (MELD,

INTRODUCCIÓN

Child-Pugh, edad, infección por el virus de la hepatitis D, el tipo de la primera descompensación y el número de complicaciones simultáneas), la supervivencia en comparación con pacientes mono infectados (73 vs 44%), con una mediana de supervivencia de pacientes coinfectados y mono infectados de 16 y 48 meses ($P < 0,001$), respectivamente, y un riesgo relativo (CI 95%) de muerte de 2,26 (1,51-3,38)¹⁰³.

5. IMPACTO DE LA ERRADICACIÓN DEL VHC

5.1. Erradicación del VHC en pacientes monoinfectados

5.1.1. Erradicación en población general monoinfectada por VHC

En pacientes con infección crónica por VHC sin VIH, la RVS se asocia a mejoría en el pronóstico en comparación con los no tratados o con los tratados que no alcanzaron la RVS, reduciendo la mortalidad por causa hepática y no hepática de aquellos tanto con terapias basadas en IFN como con AADs^{104,105}. Además, en un estudio realizado a 392 pacientes tratados con AADs, la RVS se asoció con la normalización de las enzimas hepáticas y la mejoría o regresión tanto de la actividad necroinflamatoria como de la fibrosis en un 32,4% de los pacientes. La mediana de la rigidez hepática medida por FibroScan® disminuyó de 12,65 kPa [IQR 9,45-19,2 kPa] al inicio del estudio, a 8,55 kPa [5,93-15,25 kPa] al final del seguimiento ($P<0,001$), en consonancia con la mejoría de los índices FIB-4 y APRI que pasaron de 2,54 [IQR 1,65-4,43] y 1,10 [IQR 0,65-2,43] hasta 1,80 [IQR 1,23-2,84; $P<0,001$] y 0,43 [IQR 0,3-0,79; $P<0,001$], respectivamente¹⁰⁶.

La eliminación del VHC mediante AADs, reduce tanto la incidencia como la gravedad de las manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección crónica del VHC. Sin embargo, algunas de estas manifestaciones ya establecidas, y persistentes tras la RVS, deben ser objeto de un seguimiento prolongado. Este es el caso, por ejemplo, de la CM y el riesgo asociado de desarrollar LNH. Otros datos sugieren que la erradicación del VHC mejora la aterosclerosis, reduce la incidencia de enfermedades cardiovasculares y la mortalidad relacionada, mejora significativamente la función renal y la incidencia de enfermedad renal terminal. Además, mejora o revierte la resistencia a la insulina y se ha asociado significativamente a la reducción del riesgo de DM, así como a la mejoría glicometabólica precoz en pacientes con DM establecida, debido esto último a la mejoría tanto en la resistencia a la insulina como en la función de las células β pancreáticas. El tratamiento con AADs parece también mejorar y prevenir algunas manifestaciones

INTRODUCCIÓN

neurológicas y psiquiátricas, así como la calidad de vida. Sin embargo, este beneficio ha de buscarse con el tratamiento temprano del VHC, antes del establecimiento de la comorbilidad referida en etapas avanzadas^{22,76}.

5.1.2. Erradicación en pacientes cirróticos mono infectados por VHC

La terapia con AADs ha incrementado las tasas de RVS en pacientes mono infectados por VHC con cirrosis avanzada, mejorando la calidad de vida de estos pacientes y reduciendo la morbimortalidad debida a la cirrosis. En pacientes mono infectados, se han descrito descensos significativos en distintas escalas de valoración de enfermedad hepática (rigidez hepática, GPVH o Child-Pugh) y biomarcadores plasmáticos de inflamación y activación inmune tras la RVS con todos los AADs¹⁰⁷. Así, se ha observado una mejoría del GPVH, si bien los pacientes con estadio B de Child-Pugh eran menos propensos a este descenso en comparación con los que tenían estadio A (HR 0,13; 95% CI: 0,02-0,514; $P=0,006$); una disminución de los valores de rigidez hepática ($P<0,0001$) desde una basal de 15,2 kPa (12,0-20,0 kPa) a 9,3 kPa (7,5-12,0 kPa) al final del seguimiento; una disminución de los índices APRI ($P<0,0001$) y FIB-4 ($P=0,025$); un incremento en el recuento plaquetario (143 x 10⁹/L [117-176] a 153 x 10⁹/L [139-186], $P=0,003$) y una disminución del diámetro bipolar esplénico (120 mm [112-123] a 110 mm [102-116], $P=0,0009$)^{108,109}.

Un metanálisis documentó la regresión histológica de la cirrosis en el 53% de los pacientes que alcanzaron la RVS tras tratamiento antiviral basado en INF (riesgo relativo 2,69 [95% IC 1,45-4,97; $P<0,01$])¹¹⁰.

A pesar de que la RVS disminuye de manera significativa las tasas de complicaciones relacionadas con el hígado, no las elimina por completo en pacientes con enfermedad avanzada. La cirrosis tiene un riesgo inherente residual de desarrollo de hepatocarcinoma y eventos relacionados con la HP¹¹¹. Éste es más acentuado cuando coexiste la presencia de factores de morbilidad hepática tales como síndrome metabólico, consumo excesivo de alcohol y/o infección por el virus de la hepatitis B concomitante³⁰.

INTRODUCCIÓN

Otros estudios han encontrado que el 13% de los pacientes que respondieron a la terapia basada en INF desarrollaron CHC en un seguimiento de 8 años (17% de probabilidad acumulada y 1,2% de tasa de incidencia anual), sin que ningún paciente presentara hemorragia por varices ni otro evento de descompensación hepática¹¹². Presentar DM y un elevado FIB-4 se ha mostrado como factor de riesgo para desarrollar CHC en pacientes curados con terapias basadas en IFN¹¹³.

Este riesgo residual de desarrollar hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis y erradicación de la infección por VHC parece estar también presente en la era de los AADs, siendo recomendable el seguimiento periódico de estos pacientes, posterior a la RVS, con la realización de las correspondientes pruebas diagnósticas (ecografía abdominal, endoscopia digestiva alta, valoración no invasiva de la fibrosis). Respecto a esto último, la elastografía de transición se posiciona como un método de valoración y seguimiento fiable, no invasivo y costo-efectivo¹¹⁴.

En un estudio llevado a cabo en 258 pacientes cirróticos clasificados en 3 grupos en función del grado de rigidez hepática (<20 kPa, 20-30 kPa y >30 kPa), se observó que el riesgo de CHC es significativamente mayor el grupo con mayor grado de fibrosis [HR (95% CI): 0,329 (0,131-0,830); $P < 0,019$], identificando el valor de 27,8 kPa como el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad (72% y 65%, respectivamente) para dicho riesgo¹¹⁵. Además, los pacientes que desarrollan CHC presentan una menor reducción de rigidez hepática respecto a los que no lo hacen (-18,0% vs. 28,9%, $P = 0,005$)⁸⁵.

Muy recientemente, en un excelente trabajo, Ahumada *et al* revisan el estado del arte del cribado de hepatocarcinoma en pacientes con fibrosis avanzada por VHC tras la RVS al tratamiento, preguntándose a quién hay que cribar y por cuánto tiempo, debate actualmente abierto entre los clínicos expertos en el tema⁸¹. Analizan evidencias como que el riesgo de carcinoma hepatocelular se reduce después de una RVS, pero persiste un riesgo residual con el tiempo que puede ser diferente en función de la asociación de diferentes factores, el más importante, pero no único, la gravedad de la fibrosis hepática y el desarrollo de cirrosis^{116,117}. Ahumada *et al* enfatizan que el riesgo de aparición de CHC no es homogéneo dentro del espectro de la enfermedad hepática crónica avanzada compensada y, por tanto, es posible que algunos pacientes con cirrosis

INTRODUCCIÓN

compensada (por ej., aquellos sin HP) tengan un riesgo muy bajo mientras que otros con fibrosis avanzada sin cirrosis puedan ser identificados como de riesgo elevado. Entre los factores que identifican como moduladores del riesgo residual de desarrollo de hepatocarcinoma tras la eliminación de la infección por VHC estarían la persistencia de cambios epigenéticos inducidos por el VHC, el grado reversibilidad de la fibrosis hepática y de la HP, la remodelación de la microvasculatura hepática, incluida la capilarización de los sinusoides, la persistencia de mecanismos de inflamación y estrés oxidativo.

Por último, en un estudio realizado a 1323 pacientes cirróticos en Francia tratados con pautas basadas en INF (en combinación o no con inhibidores de la proteasa) y AADs, la consecución de RVS se mostró también como un factor protector para desarrollo de complicaciones no relacionadas con el hígado, tales como eventos vasculares, infecciones bacterianas y cáncer no CHC¹¹⁸.

5.2. Erradicación del VHC en pacientes coinfectados por VIH

5.2.1. Erradicación del VHC en población general de pacientes coinfectados por el VIH

En cuanto a pacientes coinfectados por VIH y VHC, nuestro grupo estudió a 1625 pacientes tratados con pautas basadas en IFN frente al VHC, de los que 592 (36%) alcanzaron la RVS y 1033 (64%) no respondieron, observando el desarrollo de eventos hepáticos y no hepáticos durante una mediana de seguimiento de 5 años desde la finalización del tratamiento. En dicho trabajo observamos unas tasas de muerte global y relacionada con el hígado, nuevos eventos SIDA y todos los tipos de eventos relacionados con el hígado (descompensación, CHC y trasplante hepático) significativamente mayores en no respondedores que en los que alcanzaron la RVS. En cuanto a los eventos no relacionados con el SIDA ni con el hígado, también fueron significativamente mayores las tasas de DM, infecciones no relacionadas con el SIDA y eventos renales en no respondedores. Sin embargo, no se encontraron entre ambos grupos de pacientes diferencias significativas en las tasas de cáncer no asociado a SIDA ni al hígado, así como tampoco en los eventos cardiovasculares u óseos^{64,119}.

Otro estudio multicéntrico desarrollado por nuestro grupo y que analizó el impacto de la RVS inducida por la terapia anti-VHC en 262 pacientes coinfectados por VIH no encontró beneficio a medio plazo en los marcadores de aterosclerosis preclínica, así como tampoco en concentraciones plasmáticas de biomarcadores proinflamatorios y de disfunción endotelial pero sí, por el contrario, asociación entre la eliminación del virus con un aumento clínicamente relevante de LDL-colesterol¹²⁰.

García-Broncano *et al* observaron, en un estudio de 99 pacientes coinfectados VIH/VHC tratados con IFN-RBV, que, en comparación con el grupo control (monoinfección VIH sin VHC ni VHB), en el seguimiento a las 24 semanas de la consecución de RVS los pacientes presentaron una ligera mejoría en el perfil general de biomarcadores inmunitarios¹²¹.

5.2.2. Erradicación del VHC en coinfección por el VIH en pacientes sin fibrosis avanzada

En un estudio realizado por nuestro grupo, se realizó seguimiento durante una mediana de casi 5 años a 695 pacientes de 19 centros españoles, coinfectados y con fibrosis no avanzada evidenciada por biopsia hepática (estadios F0, F1 y F2 de METAVIR), tras finalizar el tratamiento con IFN-RBV. Este estudio evidenció que las tasas de mortalidad general y relacionada con el hígado eran significativamente inferiores en sujetos respondedores al tratamiento, ocurriendo lo mismo con las tasas de descompensación hepática y de eventos SIDA (Figura 13). El análisis multivariante evidenció una reducción del riesgo de 0,217 (95% CI, 0,079-0,599) para muerte global y eventos hepáticos (descompensación y hepatocarcinoma) en pacientes que alcanzaron la RVS con fibrosis de F0 a F2. Además, frente a pacientes no respondedores, la RVS se asoció con una mayor proporción de pacientes con normalización de niveles de ALT [235/274 (86,4%) vs. 203/421 (49,2%); $P<0,05$] y una menor rigidez hepática [5,5 (4-6,8) vs. 7 (5,4-11,9) kPa; $P<0,001$] (Figura 14), sugiriendo una menor actividad necroinflamatoria y fibrosis¹²².

INTRODUCCIÓN

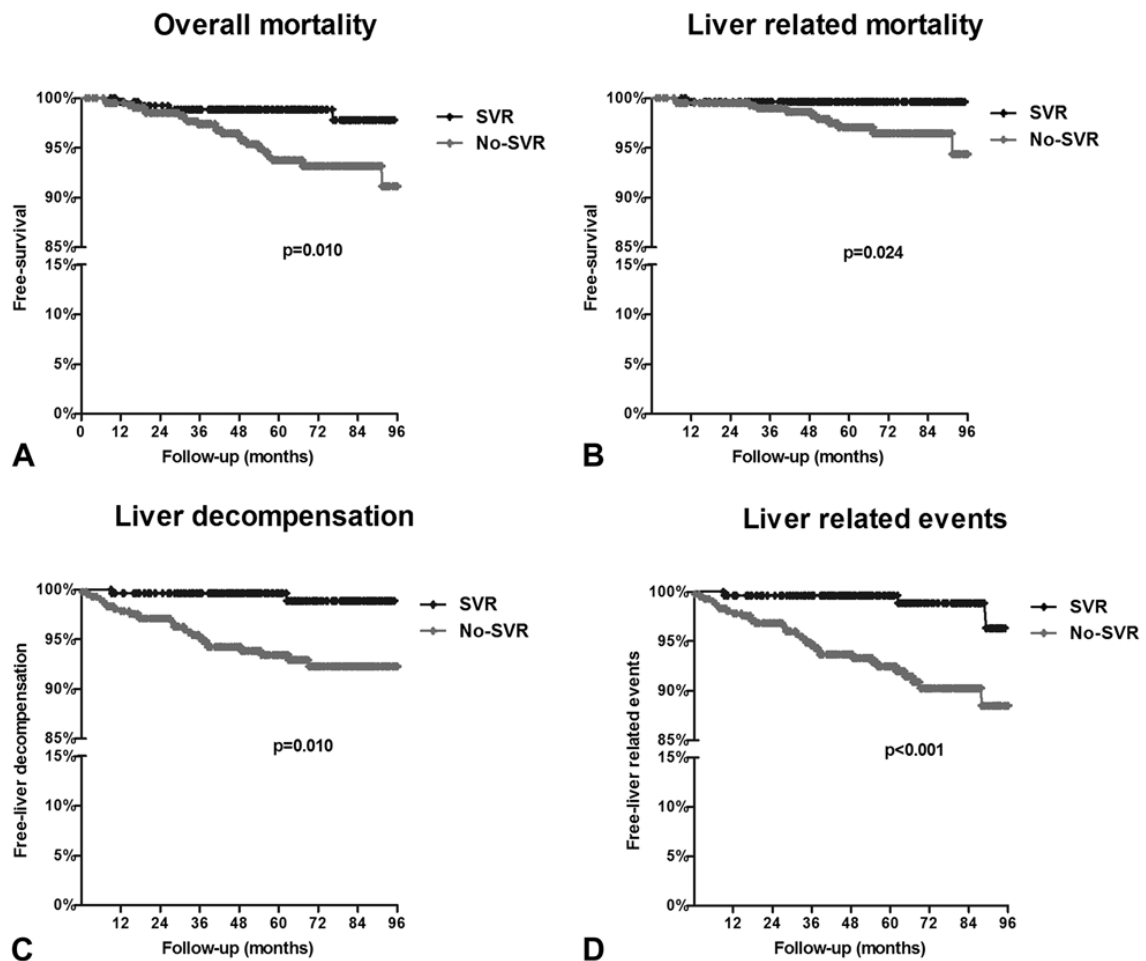


Figura 13. Proporción de pacientes libres de eventos según la respuesta al tratamiento. A, mortalidad global. B, mortalidad relacionada con el hígado. C, descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia por varices). D, eventos relacionados con el hígado (descompensación hepática o carcinoma hepatocelular, lo que primero ocurra). Valores de p según prueba de *long-rank*¹²².

INTRODUCCIÓN

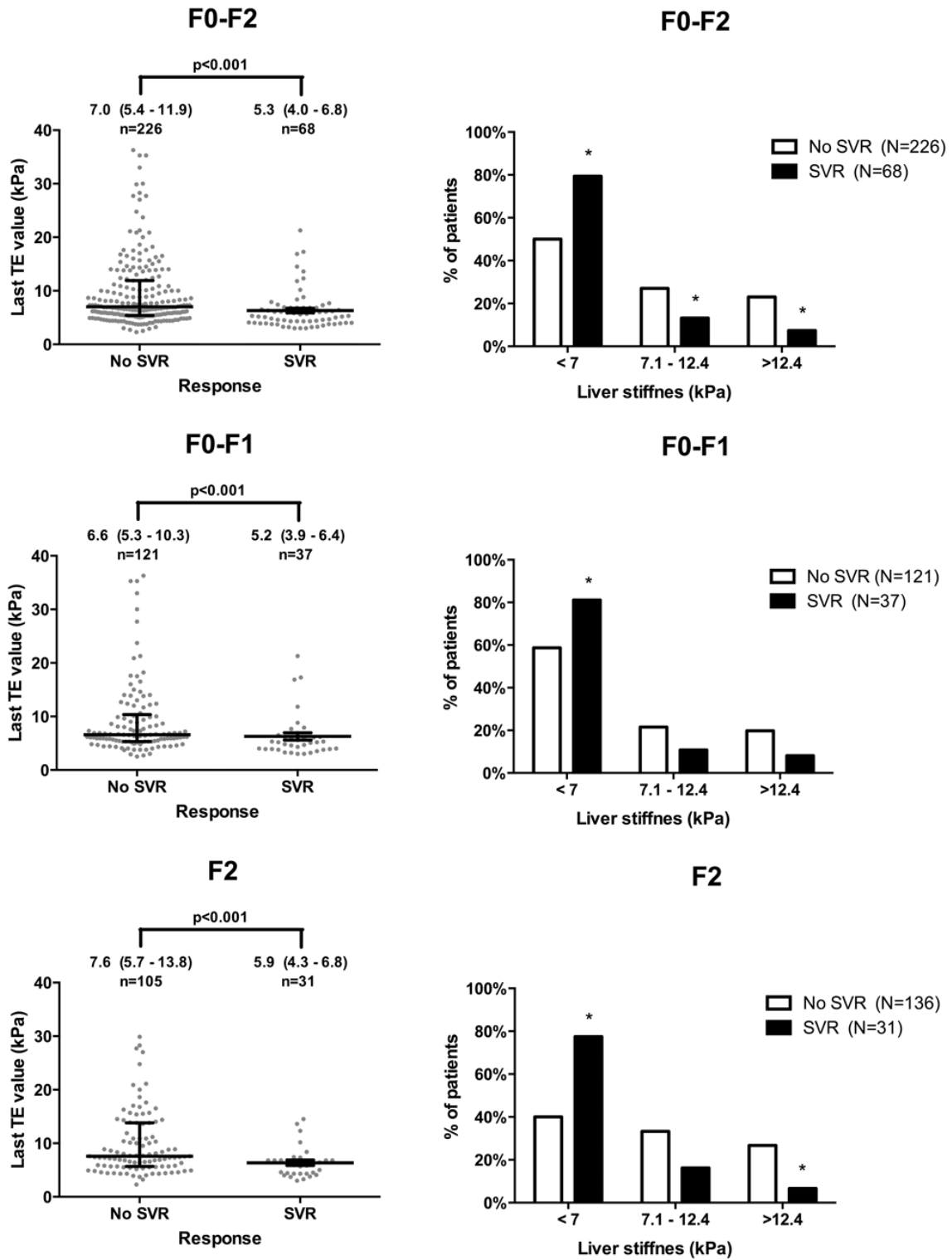


Figura 14. Resultados de la elastografía de transición según respuesta o no al tratamiento con IFN-RBV. SVR: respuesta viral sostenida.¹²²

INTRODUCCIÓN

5.2.3. Erradicación del VHC en coinfección por el VIH con fibrosis avanzada y cirrosis

Díez C *et al*¹²³ evaluaron el impacto de la RVS con AADs tras la RVS en 34 pacientes con cirrosis avanzada infectados o no por VIH (los cuales supusieron el 50% del total). A las 48 semanas de la erradicación del VHC, las medianas (rango intercuartílico [IQR]) de disminución del GPVH fueron 3,1 (2,0-4,9; $P<0,001$) mmHg en general, 3,5 (2,3-5,5; $P<0,001$) mmHg en pacientes compensados, 2,5 (1,3-4,4; $P<0,001$) mmHg en pacientes descompensados, 2,5 (0,5-3,5; $P<0,001$) mmHg en pacientes mono infectados por VHC, y 4,0 (2,0-5,5; $P<0,001$) mmHg en pacientes coinfectados VIH/VHC. En 4 pacientes (11,8%), 3 de los cuales eran mono infectados VHC y 2 de ellos con cirrosis descompensada, el GPVH se incrementó al final del seguimiento.

Si bien el GPVH disminuyó significativamente desde el inicio hasta la semana 48 tras finalizar el tratamiento, independientemente de tener o no hepatitis descompensada o coinfección por el VIH, únicamente en 6 pacientes (18%) se alcanzó un GPVH < 10 mmHg, (definitorio para la desaparición de HP), siendo todos ellos cirróticos compensados. Por otra parte, encontraron también una disminución significativa en la mediana (IQR) de rigidez hepática al final del periodo de seguimiento (7,85 [0,35-15,50] kPa, $P<0,001$) que se correlacionó débilmente y de manera no significativa con el descenso del GPVH (ρ de Spearman 0,235; $P=0,196$). Desde el momento basal a la semana 48 de tratamiento, también se observó un incremento en el recuento plaquetario ($9 \times 10^9/L$; $P=0,038$) y de la concentración de albúmina (0,50 g/dL; $P<0,001$). La erradicación viral se asoció al descenso de los marcadores plasmáticos de translocación bacteriana, inflamación y disfunción endotelial, sugiriendo la mejoría de la disfunción inmune asociada a la cirrosis.

En cuanto a los estudios llevados a cabo acerca de los efectos de la erradicación del VHC en pacientes con fibrosis avanzada por VHC y coinfectados por VIH sobre morbimortalidad son, en su mayoría, limitados por su carácter retrospectivo, el escaso número de pacientes y la falta de un seguimiento a largo plazo. La mayor evidencia sobre su incidencia es la extrapolación que podemos hacer del subgrupo de pacientes con hepatopatía avanzada (con y sin cirrosis) del estudio de la cohorte GESIDA VIH/VHC⁶⁴. Asumiendo que la totalidad de los eventos hepáticos de la cohorte

INTRODUCCIÓN

ocurrieran en pacientes con fibrosis avanzada, tras un seguimiento de algo más de 5 años, las tasas de muerte de causa hepática, descompensación hepática y hepatocarcinoma habrían sido aproximadamente 0,35; 0,65 y 0,35 por 100 pacientes-año de seguimiento respectivamente, significativamente inferior a la de los pacientes con F3/F4 que no obtenían RVS, 2,64; 5,69 y 1,36; respectivamente. Una estimación similar no se puede realizar para eventos no hepáticos, ya que no se puede hacer una asunción sobre su asociación exclusiva a pacientes con fibrosis avanzada, aunque su riesgo en esta población sea mayor que en el resto de pacientes. De ahí la necesidad de disponer con nuevos estudios de información real sobre la evolución de los pacientes coinfectados por VIH y VHC una vez se ha eliminado la infección por VHC mediante tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

En este apartado incluimos la justificación científica del proyecto y la justificación motivada de la redefinición de objetivos, de la población diana del estudio y del cronograma del estudio.

En 2014, cuando iniciamos el proyecto actual, los pacientes coinfectados por VIH y VHC recibían tratamiento para la infección de VHC y en muchos de ellos se conseguía la erradicación del VHC. Sin embargo, casi un 25% de los pacientes coinfectados por VIH y VHC con erradicación de la infección por VHC presentaban ya una cirrosis hepática. En ese momento era posible controlar de forma muy efectiva la infección por el VIH en la mayoría de los pacientes, incluso en aquellos con cirrosis hepática. Esto hacía pensar que la evolución de estos pacientes se asimilaría a la de los pacientes mono infectados por VHC con cirrosis hepática y erradicación de la infección por VHC mediante tratamiento, pero no se disponía de evidencia al respecto. Por tanto, nos encontrábamos en un escenario en que era posible estudiar la historia natural de la cirrosis hepática tras la erradicación de la infección por VHC en pacientes coinfectados por VIH y VHC con escasa o nula interferencia de la infección por el VIH. El proyecto actual se originó en la necesidad de obtener información sobre dicha evolución con el fin de ayudar a definir protocolos de seguimiento de estos pacientes.

Nuestro grupo de trabajo llevaba estudiando el tratamiento de la infección por VHC en pacientes coinfectados por VIH desde 2003 mediante la colaboración de investigadores de diferentes hospitales españoles dentro del Grupo de Estudio de SIDA (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Los estudios se realizaron mediante la observación prospectiva de cohortes sometidas a tratamiento frente a VHC, constituyendo la observación de mayor número de pacientes coinfectados por VIH y VHC en el mundo. Gracias a esta observación describimos la efectividad en erradicación de la infección por el VHC de los diferentes tratamientos utilizados en las dos últimas décadas y el impacto de dicha erradicación sobre la morbimortalidad de causa hepática y de causa no hepática de los pacientes coinfectados por VIH y VHC.

En 2003 se creó la primera cohorte (GESIDA VHC/VIH 3603) con el apoyo de una beca FIPSE (36443/03), que incluyó 1200 pacientes de los que solo 325 alcanzaron la erradicación de la infección por VHC. La observación de esta primera cohorte permitió demostrar, como habíamos planteado en la hipótesis del trabajo, el beneficio de la

JUSTIFICACIÓN

erradicación del VHC sobre la mortalidad de causa hepática y sobre el riesgo de descompensación hepática⁶³. Pero observamos también un beneficio en mortalidad global y una tendencia no estadísticamente significativa a mejor evolución de la infección por el VIH. Consideramos que el tiempo de observación y el número de pacientes era insuficientes para una conclusión definitiva. En 2007, con el apoyo del Instituto de Salud Carlos III (EC07/90374 y FIS 36702/07), extendimos la observación de la cohorte GESIDA VHC/VIH 3603, ampliándola a 1599 pacientes y un mayor período de observación, mostrando que la erradicación del VHC en pacientes coinfectados por VIH mejoraba de forma independiente el pronóstico de la infección por el VIH y también la mortalidad no relacionada ni con el VIH ni con la hepatopatía⁶⁴. En 2011, de nuevo con apoyo del Instituto de Salud Carlos III (FIS 01556/11 y EC11-241), pusimos el foco en el impacto de la erradicación de la infección por VHC sobre la inflamación, el daño endotelial, la activación inmune y la aterosclerosis preclínica en un subgrupo de pacientes de la cohorte¹²⁰. Para ello se constituyó una nueva cohorte de pacientes coinfectados por VHC y VIH que eran tratados con fármacos para erradicar la infección por VHC, cohorte GESIDA VHC/VIH 3603B. En 2014, al mejorar la eficacia de los tratamientos frente al VHC, observamos que una vez erradicaba la infección en muchos pacientes persistía un estadio de hepatopatía avanzada con riesgo de complicaciones. Por ello nos centramos en estudiar el impacto de la erradicación de la infección por VHC sobre los pacientes con cirrosis coinfectados por VIH y VHC con un abordaje traslacional (FIS 01094/14 y 01581/14), mediante el estudio de una nueva cohorte (ESCORIAL) de pacientes con VHC y VIH. En esta cohorte describimos la mejoría de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis no descompensada y, por el contrario, una persistencia de hipertensión portal con alto riesgo de complicaciones en aquellos que fueron tratados en fase de cirrosis descompensada¹²³. El otro objetivo que nos planteamos en ese momento, y que era el objetivo principal del proyecto de tesis del investigador predoc de nuestro grupo Víctor Hontañón Antoñana, era describir los efectos a más largo plazo de la erradicación del VHC en pacientes con cirrosis por VHC e infección por VIH. Para este estudio se incluyeron 195 pacientes y se esperaba contar con una distribución similar de pacientes con erradicación y sin erradicación (grupo control). Sin embargo, el rápido desarrollo de AADs y pautas libres de IFN perfectamente toleradas por pacientes con cirrosis hepática y su alta tasa de respuesta (>90%), incluso en pacientes con fracasos previos, obligó a redefinir los objetivos del estudio sin contar con un grupo control. En 2017, coincidiendo con el acceso sin restricciones a pautas de tratamiento frente a VHC con pautas basadas exclusivamente en AADs, decidimos modificar el objetivo de la observación sobre la evolución de la enfermedad hepática avanzada

JUSTIFICACIÓN

(estadios F3 y cirrosis) en pacientes coinfectados por VIH y VHC con eliminación de la infección por VHC mediante tratamiento. Además de mantener la observación de la evolución de los pacientes con cirrosis, ahora sin el apoyo de un grupo control sin erradicación de ésta, incluimos la observación de la evolución de los pacientes con fibrosis estadio F3 en el momento del tratamiento de la infección por VHC y la comparación de la evolución de ambos grupos. Esta parte del proyecto (estudio GESIDA 10318/MARATHON) se hizo con la incorporación de pacientes la cohorte de pacientes coinfectados por VIH y VHC tratados en Madrid con antivirales directos (Madrid-CoRe) y el apoyo de nuevo del Instituto Carlos III (FIS 00657/17 y FIS 00903/17).

Además del impacto sobre el cronograma del proyecto de la implementación de los tratamientos con AADs que obligó a redefinir objetivos y población de estudio otro factor que nos obligó a modificar dicho cronograma ha sido la pandemia por COVID19. Esta ha hecho que muchos de los investigadores, la mayoría clínicos asistenciales, hayan tenido que dedicar gran parte de su tiempo a actividades asistenciales y a la necesidad de generar rápidamente conocimiento en el área de la infección COVID, disminuyendo su capacidad para registrar e informar en tiempo real de las observaciones en la cohorte de coinfectados por VIH y VHC con erradicación de la infección por VHC.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

- La erradicación del VHC en pacientes coinfectados por VIH/VHC con cirrosis hepática modifica la historia natural de la hepatopatía, pero no logra normalizar completamente las alteraciones características de esta enfermedad. Por este motivo, tras la erradicación del VHC en este grupo de pacientes persiste un riesgo residual de complicaciones hepáticas, especialmente hepatocarcinoma, que implica una vigilancia protocolizada.
- En pacientes coinfectados por VIH/VHC con fibrosis avanzada sin criterios de cirrosis la erradicación del VHC con tratamiento mejora las alteraciones hepáticas preexistentes, siendo muy bajo el riesgo de progresión clínica (descompensación hepática) o hepatocarcinoma.
- Las complicaciones no relacionadas con la hepatopatía (asociadas a la infección por VIH u otras comorbilidades) no se desarrollan de forma diferente en función de la presencia o no de cirrosis hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC con erradicación de la infección por VHC mediante tratamiento.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

El objetivo general es obtener información sobre la evolución clínica de la hepatopatía crónica por VHC y la incidencia de morbilidad y mortalidad hepática y no hepática a largo plazo tras la erradicación del VHC en pacientes coinfectados por VIH/VHC con hepatopatía avanzada (cirrosis o fibrosis avanzada sin criterios de cirrosis).

Objetivos específicos

- 1.** Describir la morbilidad (descompensación hepática y hepatocarcinoma) y mortalidad hepática a largo plazo con la identificación de factores asociados a su desarrollo.
- 2.** Describir la morbilidad y mortalidad de causa no hepática a largo plazo.
- 3.** Comparar la morbimortalidad hepática y no hepática en pacientes con cirrosis hepática con la de aquellos con fibrosis hepática avanzada sin criterios de cirrosis.
- 4.** Cuantificar la regresión o progresión de la fibrosis hepática, a través de métodos no invasivos: rigidez hepática estimada mediante elastografía de transición y marcadores de estado funcional hepático.
- 5.** Describir la evolución de la encefalopatía hepática mínima (o subclínica), mediante la evaluación de la frecuencia crítica de parpadeo en pacientes con cirrosis.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional prospectivo multicéntrico de pacientes con hepatopatía avanzada por VHC y coinfectados por el VIH tratados del VHC entre los años 2000 y 2016.

MATERIAL Y MÉTODOS

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO: CENTROS Y COHORTES DE ORIGEN

El estudio se ha llevado a cabo en 21 centros de 4 Comunidades Autónomas de España (Madrid, Cataluña, País Vasco y Valencia). La mayoría de los pacientes fueron incluidos en hospitales de la Comunidad de Madrid (Tabla 1).

Tabla 1. Visita basal

	Fibrosis avanzada	Cirrosis	Total	<i>P</i>
Visita Basal	473	1011	1484	
Cohorte de origen				<0,001
GESIDA 3603A	70 (14,8)	34 (3,4)	104 (7)	
GESIDA 3603B	23 (4,9)	75 (7,4)	98 (6,6)	
ESCORIAL	0 (0)	59 (5,8)	59 (4)	
MADRID_CORE	380 (80,3)	843 (83,4)	1223 (82,4)	
Hospital				0,003
H. Clínic	6 (1,3)	2 (0,2)	8 (0,5)	
H. Clínico San Carlos	35 (7,4)	55 (5,4)	90 (6,1)	
H. Clínico Univ. de Valencia	5 (1,1)	5 (0,5)	10 (0,7)	
H. del Sureste	1 (0,2)	5 (0,5)	6 (0,4)	
H. 12 de Octubre	56 (11,8)	153 (15,1)	209 (14,1)	
H. Donostia	6 (1,3)	18 (1,8)	24 (1,6)	
H. Fundación Jiménez Díaz	25 (5,3)	30 (3)	55 (3,7)	
H. General Univ. Valencia	4 (0,8)	5 (0,5)	9 (0,6)	
H. Germans Trias i Pujol	3 (0,6)	0 (0)	3 (0,2)	
H. Getafe	23 (4,9)	39 (3,9)	62 (4,2)	
H. Gregorio Marañón	77 (16,3)	187 (18,5)	264 (17,8)	
H. Infanta Cristina	4 (0,8)	5 (0,5)	9 (0,6)	
H. Infanta Leonor	11 (2,3)	35 (3,5)	46 (3,1)	
H. La Fe	5 (1,1)	3 (0,3)	8 (0,5)	
H. La Paz	73 (15,4)	144 (14,2)	217 (14,6)	
H. La Princesa	22 (4,7)	36 (3,6)	58 (3,9)	
H. Príncipe de Asturias	37 (7,8)	61 (6)	98 (6,6)	
H. Puerta de Hierro	12 (2,5)	36 (3,6)	48 (3,2)	
H. Ramón y Cajal	60 (12,7)	169 (16,7)	229 (15,4)	
H. Torrejón	2 (0,4)	11 (1,1)	13 (0,9)	
H. Vall d'Hebrón	6 (1,3)	12 (1,2)	18 (1,2)	

MATERIAL Y MÉTODOS

Los pacientes fueron seleccionados de 4 cohortes entre aquellos que cumplían los criterios de inclusión. Dichas cohortes son las siguientes:

- A.** *GESIDA 3603A*: estudio ambispectivo para conocer los efectos de la erradicación del VHC en pacientes coinfectados por VIH/VHC tratados con IFN y RBV en España entre 2000 y 2008.
- B.** *GESIDA 3603B*: estudio prospectivo para conocer los efectos de la erradicación del VHC sobre marcadores de aterosclerosis preclínica en pacientes coinfectados por VIH/VHC tratados con pautas basadas en IFN y pautas libres de IFN.
- C.** *ESCORIAL*: estudio prospectivo para conocer los efectos de la erradicación del VHC sobre el GPVH y otros aspectos fisiopatológicos de la cirrosis en pacientes coinfectados por VIH con cirrosis avanzada tratados con pautas basadas en AADs libres de IFN.
- D.** *GESIDA 8916/Madrid-CoRe*: registro prospectivo para conocer la efectividad y seguridad de los regímenes basados en AADs en pacientes coinfectados tratados entre noviembre de 2014 y mayo de 2016 en 24 hospitales del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS).

La creación de dichas cohortes ha sido promovida por el grupo GeSIDA de la SEIMC. Estas cohortes han sido controladas con la ayuda de la Fundación SEIMC-GeSIDA, estructura que ha facilitado todos los trámites administrativos, la coordinación de los investigadores del estudio y, por último, el control de calidad de los datos registrados.

3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron 1484 pacientes.

Criterios de inclusión

1. Pacientes coinfectados por VIH/VHC.
2. Pacientes que presentaba fibrosis hepática avanzada, con o sin cirrosis (F3 o F4) previamente al tratamiento de la infección por VHC.
3. Pacientes que habían sido previamente incluidos en las cohortes de los siguientes estudios:
 - a. GESIDA 3603A
 - b. GESIDA 3603B
 - c. ESCORIAL
 - d. GESIDA 8916/Madrid-CoRe
4. Pacientes que lograron RVS tras el último tratamiento frente a la infección por VHC
5. Pacientes que otorgaron consentimiento informado

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de exclusión

- 1.** Pacientes coinfectados por VIH y VHC con hepatopatía avanzada y tratamiento de la infección por VHC pero no incluidos en las cohortes de los estudios anteriormente mencionados.
- 2.** Pacientes coinfectados por VIH y VHC con hepatopatía avanzada y tratamiento de la infección por VHC incluidos en las cohortes de los estudios anteriormente mencionados que no alcanzaron RVS tras el tratamiento.

4. SUBPOBLACIONES DE PACIENTES Y METODOLOGÍA DE CLASIFICACIÓN

Los pacientes fueron agrupados en pacientes con cirrosis (1011) y pacientes con fibrosis avanzada sin cirrosis (473).

Para la determinación del grado de fibrosis se han utilizado tanto el sistema de clasificación por biopsia hepática METAVIR Score¹²⁴ y/o la rigidez hepática medida mediante elastometría de transición a través de FibroScan[®].

En 225 pacientes se definió el estadio de fibrosis de acuerdo a los resultados de la biopsia hepática y en 1255 de acuerdo a los resultados del FibroScan[®]

Los modelos de clasificación y su metodología se explican a continuación:

1. METAVIR Score: modelo de valoración de la hepatitis crónica por VHC compuesto por un sistema de codificación de dos letras y dos números:
 - a. A = actividad histológica (A0, no actividad; A1, actividad leve; A2, actividad moderada; y A3, actividad severa), que evalúa la actividad necroinflamatoria según el algoritmo propuesto
 - b. F = fibrosis (F0, sin fibrosis; F1, fibrosis portal sin septos; F2, fibrosis portal con septos ocasionales; F3, numerosos septos sin fibrosis; F4, cirrosis)
2. Elastometría de transición mediante FibroScan[®]: este dispositivo está equipado con una sonda emisora y receptora formada por un eje vibrador que genera una onda mecánica y un transductor montado sobre dicho eje que produce la onda de ultrasonidos. El transductor transmite una vibración de baja frecuencia (50 hercios, Hz) y amplitud media que envía una onda elástica a través del parénquima hepático de entre 25 y 65 mm de profundidad desde la superficie

MATERIAL Y MÉTODOS

cutánea, con un volumen de parénquima hepático evaluado 100 veces superior al de la biopsia. Al mismo tiempo, las adquisiciones de ultrasonido de pulso-eco siguen la propagación de la onda de corte, lo que permite medir su velocidad. Esta velocidad está directamente relacionada con la rigidez del tejido. Además, consta de un ordenador que procesa la información y genera una imagen de onda elástica y el valor de la rigidez hepática, medida en kilopascales (kPa), con un rango entre 2,4 y 75,4 kPa. Para la realización de la técnica, se requiere que el paciente se encuentre en ayunas, en decúbito supino y con el brazo derecho colocado en abducción máxima. La sonda se aplica con gel transductor en su punta a nivel del lóbulo hepático derecho a través de los espacios intercostales de la línea medio-axilar derecha, perpendicular al plano cutáneo. La sonda ha de mantenerse estática en dicho punto para conseguir 10 determinaciones válidas mediante un pulsador, las cuales son analizadas automáticamente por el ordenador. Además, se obtienen 3 valores a analizar: razón o rango entre el número de mediciones válidas y el número total de mediciones (tasa o razón de éxito, que ha de ser mayor al 60%), el rango intercuartílico (RIC) o variación del total de mediciones válidas con respecto a su valor mediano y el valor resultante de la mediana de las 10 determinaciones válidas requeridas (valor final de la prueba). Para considerar válidos los resultados se requiere una tasa de éxito mayor al 60% y un RIC menor de 30% del valor final de rigidez para asegurar la reproducibilidad de la técnica. La realización de la elastometría de transición puede verse artefactada o no ser posible en pacientes obesos, con mala ventana intercostal o con ascitis. La clasificación de los diferentes grados de rigidez hepática mediante FibroScan[®], en correlación con la gradación de fibrosis según METAVIR es la siguiente: F0-F1 $0 \leq 7$ kPa (METAVIR F0 – F1); F2 = 7,1 – 9,4 kPa (METAVIR F2); F3 = 9,5-12,4 kPa (METAVIR F3); F4 $\geq 12,5$ kPa (METAVIR F4)¹²⁵⁻¹²⁷.

Las definiciones de fibrosis avanzada sin cirrosis (F3) y cirrosis (F4) empleadas en este estudio son las siguientes:

1. Fibrosis hepática avanzada sin cirrosis: Cualquiera de los siguientes criterios:
 - I. Biopsia hepática con estadio de fibrosis F3 según METAVIR.

MATERIAL Y MÉTODOS

II. Rigidez hepática $\geq 9,5$ y $< 12,5$ kPa mediante elastografía de transición (FibroScan[®]).

2. Cirrosis hepática: Cualquiera de los siguientes criterios:

I. Biopsia hepática con estadio de fibrosis F4 según METAVIR.

II. Rigidez hepática $\geq 12,5$ kPa mediante elastografía de transición (FibroScan[®]).

III. Historia previa o actual de descompensación hepática (ascitis, EH o hemorragia digestiva por varices gastroesofágicas).

5. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHC

Los pacientes estudiados recibieron tratamiento frente a la hepatitis C basado en IFN y/o RBV y/o AADs frente a VHC. El tratamiento se inició a criterio del médico especialista correspondiente de cada centro participante y de acuerdo con las recomendaciones vigentes en las guías de práctica clínica nacionales e internacionales pertinentes en cada momento.

El acceso a la medicación se realizó a través de las farmacias hospitalarias y el tratamiento fue financiado en su totalidad por el Sistema Nacional de Salud.

6. RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se ha realizado de desde cada unidad/centro participante en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) a través de la plataforma web cifrada REDCap® (REDCap 10.6.10 - © 2021 Vanderbilt University). Se llevó a cabo la anonimización de los pacientes mediante la asignación de códigos individuales, de acuerdo con la normativa dispuesta en la Ley 15/1999 de protección de datos y en el RD 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal a través de la codificación de éstos.

Todos los datos recogidos han sido sometidos a monitorización externa con el fin de corroborar la validez de los mismos y corregir los errores cometidos.

A lo largo del estudio se ha realizado la recogida de datos de los pacientes en 3 momentos distintos:

- Visita basal: momento en el que el paciente inicia el tratamiento
- Visita del primer año tras la finalización del tratamiento
- Visita de seguimiento: primer semestre de 2019

Los datos recogidos en el estudio se han registrado de manera prospectiva desde el inicio del tratamiento de VHC, salvo las variables correspondientes a la situación clínica previa de la hepatopatía y de la infección por el VIH.

Para los objetivos del presente trabajo se han utilizado los datos de visita basal y de fin de seguimiento.

7. VARIABLES ANALIZADAS

En cada momento del estudio se han recogido, según procediera, una serie de datos relacionadas con la situación sociodemográfica del paciente, los hábitos tóxicos, la infección por el VIH, la infección por VHC y otros virus hepatotropos, la situación basal hepática, el estadio de la fibrosis, el tratamiento del VHC, la clínica relacionada con la hepatopatía, las comorbilidades presentes (cardiovascular, renal, ósea, metabólica y tumoral) y los resultados analíticos. Las variables registradas en cada visita se detallan a continuación.

7.1. Variables visita basal

Correspondientes al momento de inicio del tratamiento antiviral frente a VHC. En este momento se recogen los siguientes datos de filiación:

- Cohorte de origen: GESIDA 3603A, GESIDA 3603B, ESCORIAL o GESIDA 8916/Madrid-CoRe

- Variables sociodemográficas:
 - I. Fecha de nacimiento

 - II. Sexo

 - III. Raza

 - IV. Talla y peso (cm y Kg)

MATERIAL Y MÉTODOS

- Variables relacionadas con los hábitos tóxicos:

La exposición a cada tóxico se categorizó como nunca expuesto, exposición anterior a los 6 últimos meses o exposición actual. Las variables son las siguientes:

- I. Tabaquismo
- II. Ingesta de > 50g de alcohol diarios
- III. Consumo intravenoso (IV) de drogas (heroína/cocaína)
- IV. Consumo de cocaína no IV
- V. Consumo de marihuana
- VI. Consumo de metadona: definida esta variable como sí/no

- Variables relacionadas con el VIH:

- I. Grupo de riesgo para la adquisición del VIH, categorizado en los siguientes grupos: ADVP, ADVP/sexual, uso de hemoderivados, sexual homo/bisexual, sexual heterosexual, transmisión vertical/otras, desconocido o no disponible
- II. Categoría clínica definida según la clasificación de CDC para adultos y adolescentes (mayores de 13 años) vigente desde enero de 1993¹²⁸
- III. Nadir de linfocitos CD4+ (cel/ μ L)
- IV. Recuento de linfocitos CD4+ en sangre (cel/ μ L) al inicio del tratamiento frente a VHC
- V. Carga viral (copias/mL) del VIH al inicio del tratamiento de la infección por VHC

MATERIAL Y MÉTODOS

VI. Tratamiento antirretroviral, indicando si es un paciente naïve o no, si está recibiendo TAR en el momento basal o no, así como la pauta de TAR administrada

- Variables relacionadas con el VHC y otros virus hepatotropos:

I. Genotipo VHC

II. Determinación cuantitativa de ARN-VHC basal (UI/mL)

III. Determinación de HBsAg

- Variables relacionadas con la situación basal hepática y el estadio de la fibrosis:

I. Biopsia hepática, categorizada e realizada y no realizada. En los casos con biopsia realizada, se recogieron los siguientes datos, acordes a la clasificación del sistema METAVIR:

i. Grado de actividad necroinflamatoria, clasificada de la siguiente forma: grado 0 o ninguna actividad, grado 1 o actividad leve, grado 2 o actividad moderada y grado 3 o actividad severa

ii. Grado de fibrosis, clasificada como sigue: F0, sin fibrosis; F1, fibrosis portal sin septos; F2, fibrosis portal con septos ocasionales; F3, numerosos septos sin fibrosis; F4, cirrosis

II. Elastometría de transición realizada mediante FibroScan®: Se documentaron tanto el valor final de rigidez hepática en kPa, como la validez del resultado de la técnica

III. Clínica relacionada con la hepatopatía:

i. Ascitis, confirmada mediante paracentesis y/o ecografía Sí/No

ii. Encefalopatía, confirmada clínicamente tras la exclusión razonable de encefalopatía asociada al VIH y otros trastornos del sistema nervioso

MATERIAL Y MÉTODOS

central utilizando criterios clínicos, de laboratorio y técnicas de neuroimagen Sí/No

- iii. Hemorragia por varices esofágicas, confirmada mediante endoscopia Sí/No
- iv. Hepatocarcinoma, establecido por métodos no invasivos o por anatomía patológica. En pacientes con cirrosis, el diagnóstico debe basarse en anatomía patológica. Los criterios no invasivos sólo se aplican a pacientes cirróticos con uno o varios nódulos ≥ 1 cm, y se basan en técnicas de imagen por TC multifásica, RM con contraste dinámico o ecografía con contraste, identificando las características típicas del tumor que difieren según las técnicas de imagen o los agentes de contraste⁸²
- v. Inclusión en lista de trasplante hepático ortotópico (THO).
- vi. Realización de THO

- Variables relacionadas con el tratamiento frente al VHC:

- I. Tratamiento anti-VHC previo Sí/No
- II. Fecha de inicio del tratamiento
- III. Pauta de tratamiento administrada dentro de las siguientes categorías: monoterapia con interferón, monoterapia con peginterferón (PIF), peginterferón + ribavirina (PR), PR + inhibidor de la proteasa (IP, boceprevir o telaprevir), 2D (ombitasvir + paritaprevir), 3D (2D + ritonavir + dasabuvir), sofosbuvir (SOF)/ledipasvir (LDV), SOF-2D, SOF-daclatasvir (DCV), SOF-DCV-simeprevir (SMV), SOF-ribavirina (RBV), SOF-SMV, PR-SOF, SMV+DCV, SOF/LDV+SMV, SOF-3D, elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR), SOF+EBR/GZR, SOF/velpatasvir (VEL), glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB), SOF/VEL/voxilaprevir (VOX) y SOF/VEL + SMV
- IV. Fecha de fin de tratamiento

MATERIAL Y MÉTODOS

- V. Respuesta viral sostenida: sí/no (para asegurar que cumple criterio de inclusión)

- Comorbilidades cardiovasculares:

- I. Hipertensión arterial (HTA) y si recibe o no tratamiento
- II. Infarto agudo de miocardio
- III. Angina
- IV. Accidente cerebrovascular
- V. Enfermedad arterial periférica
- VI. Insuficiencia cardíaca
- VII. Aneurisma aórtico roto
- VIII. Isquemia de la arteria mesentérica

- Comorbilidades renales:

- I. Insuficiencia renal crónica, definida como la presencia de un filtrado glomerular estimado (FGe) $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ durante más de 3 meses
- II. Diálisis
- III. Trasplante renal

- Comorbilidades óseas:

- I. Fracturas
- II. Necrosis avascular ósea

MATERIAL Y MÉTODOS

- Comorbilidades metabólicas:

- I. Diabetes mellitus y si recibe tratamiento
- II. Hiperlipidemia y si recibe tratamiento

- Comorbilidad tumoral:

Su presencia o ausencia, sin especificar el tipo de patología neoplásica.

- Variables analíticas:

- I. Hemoglobina (g/dL)
- II. Volumen corpuscular medio - VCM - (fL)
- III. Neutrófilos (valor absoluto) /mm³
- IV. Plaquetas (valor absoluto) /L
- V. INR
- VI. Creatinina (mg/dL)
- VII. Glucosa (mg/dL)
- VIII. Albúmina (g/dL)
- IX. Bilirrubina total (mg/dL)
- X. GOT/AST (UI/L)
- XI. GPT/ALT (UI/L)
- XII. Triglicéridos (mg/dL)

MATERIAL Y MÉTODOS

- XIII. Colesterol total (mg/dL)
- XIV. Colesterol LDL (mg/dL)
- XV. Colesterol HDL (mg/dL)

7.2. Variables al finalizar el seguimiento

Al igual que en la visita al año del tratamiento, se registró la pérdida de seguimiento en aquellos casos en los que así ocurriera y si esta fue debida al fallecimiento del paciente, indicando la causa.

Tanto si el paciente había completado el seguimiento o no, independientemente del motivo de la pérdida de seguimiento, se registraron las variables correspondientes al momento de la visita según protocolo o al último contacto con el paciente en caso de pérdida de seguimiento, dejando registro de lo acontecido hasta ese momento.

Además de las variables mencionadas, se recogieron, hábitos tóxicos, datos sobre el estadio de la fibrosis hepática y variables analíticas del mismo modo que en la visita basal.

Así mismo, se registraron las comorbilidades cardiovasculares, renales, metabólicas, óseas y tumorales (cáncer no SIDA) del mismo modo que en la visita basal, indicando la fecha de aparición del evento a lo largo del seguimiento, así como del inicio de tratamiento, si se hubiera pautado, en el caso de antihipertensivos, estatinas y antidiabéticos orales.

En cuanto a las variables relacionadas con la clínica hepática (ver variables en visita basal) se registró la fecha del evento y se implementó la variable reinfección por VHC (Sí/No), definida por la presencia de un resultado positivo de la prueba de ARN del VHC después de haberse logrado la RVS.

7.3. Variables de desenlace principales

Las variables principales de desenlace fueron:

- *Muerte de cualquier causa*
- *Muerte de causa hepática.* Se definió como tal aquella en que el tren de acontecimientos que condujo al fallecimiento del paciente se originó por descompensación hepática o por el desarrollo de hepatocarcinoma.
- *Descompensación hepática.* Variable compuesta por la presencia de ascitis y/o encefalopatía hepática y/o hemorragia por varices esofágicas o gástricas.
- *Desarrollo de hepatocarcinoma.* De acuerdo con el estándar diagnóstico de las guías clínicas vigentes⁸²⁻⁸⁴.
- *Progresión clínica.* Variable compuesta por la aparición durante la evolución de descompensación hepática y/o hepatocarcinoma y/o realización de trasplante hepático y/o muerte de cualquier causa.
- *Evento hepático.* Variable compuesta por la aparición durante la evolución de descompensación hepática y/o hepatocarcinoma y/o realización de trasplante hepático.

7.4. Variables del subestudio de Frecuencia Crítica de Parpadeo (FCP)/Encefalopatía Hepática Mínima (EMH)

- *Frecuencia crítica de parpadeo.* Se evaluó en la visita basal, al finalizar el tratamiento y en las semanas 12 y 24 tras el fin del tratamiento. Se determinó mediante el analizador portátil HEPAtonorm *analyzer* (R&R Medi-Business Freiburg GmbH, Freiburg, Germany) utilizando la metodología descrita en *Romero-Gómez M, Hepatology 2007*¹²⁹. Con esta metodología, el punto de corte de 38 Hz es el que mejor discrimina la existencia de EMH definida por criterios de tests psicométricos (correlación 75%, sensibilidad 72%, especificidad 77% en una cohorte con prevalencia de EHM del 31%. Un resultado < 38 Hz se considera patológico).

8. MUESTRA, TAMAÑO MUESTRAL Y TIEMPO DE OBSERVACIÓN

Se incluyeron todos los pacientes de las cohortes mencionadas que cumplieren los criterios de inclusión y fueran tratados con AADs. Por este motivo no fue necesario un cálculo de tamaño muestral.

Aunque inicialmente nos propusimos observar un grupo control tratado sin RVS, finalmente el análisis del estudio ha sido realizado únicamente en los pacientes curados de VHC. Esto fue debido a la imposibilidad de obtener un grupo de pacientes tratados y no curados con evolución a largo plazo ya que, con la introducción de los AADs frente a VHC, la respuesta viral sostenida es la norma tanto en los pacientes tratados por primera vez como en el retratamiento de los pacientes que han fracasado a otras terapias.

La muestra final del estudio han sido 1484 pacientes y el periodo medio de observación fue de 3,5 años, con un total de 5182 años-paciente de seguimiento (Tabla 2). De acuerdo con el programa Granmo 7.12 (estudios de cohorte) con este número de años-persona se pueden detectar con una potencia del 80% riesgos relativos (RR) de, al menos, 2,5 para eventos con una tasa anual del 0,3% en el grupo no expuesto y un error de tipo I del 5%.

Tabla 2. Distribución de pacientes y tiempo de observación

	Fibrosis avanzada	Cirrosis	Total	<i>P</i>
Visita Basal	473	1011	1484	
Tiempo de seguimiento desde fin de tratamiento (meses)	41,6 (35,2 - 48)	42,1 (36,2 - 46,6)	41,9 (35,7 - 46,9)	0,531

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos registrados y centralizados en el CRD electrónico a través de la plataforma web REDCap® se han gestionado por el personal de la Fundación SEIMC-GeSIDA, quien ha generado y depurado (resolución de discrepancias) la base de datos para el análisis estadístico.

José María Bellón, estadístico del grupo de estudio cohorte de GESIDA VIH/VHC tratados de infección por VHC, ha dirigido el plan y el análisis estadístico.

Las variables basales clínicas y de laboratorio han sido resumidas mediante estadística descriptiva: frecuencias y porcentajes para variables categóricas y mediana cuartiles para variables continuas. La normalidad se analizó utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En el proyecto se han utilizado las siguientes estrategias de análisis:

1) Análisis de medidas repetidas (cada paciente es su control). Se ha utilizado para valorar la variación de los marcadores de laboratorio y su relación con los cambios clínicos (Ej: rigidez hepática). Se ha utilizado el test de los signos (categóricas) y test de Wilcoxon (continua) para evaluar los cambios durante el seguimiento. Se ha calculado el incremento ($\Delta x = x_2 - x_1$) para evaluar la asociación de las variaciones de los marcadores de laboratorio con las variaciones de los marcadores clínicos mediante modelos lineales generalizados (GLMs), ajustando por las principales covariables clínicas y epidemiológicas.

2) Análisis transversal, tanto del momento basal como del final de estudio. Se estudió la relación de los marcadores de laboratorio y los estadios clínicos, analizados como grupos independientes. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de χ^2 , la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney, según corresponda. Mediante análisis con GLMs se estudió la asociación de los marcadores de laboratorio con diversas categorías clínicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

3) Análisis de supervivencia. Asociación de las variables predictoras con las variables de desenlaces clínicos. Calculamos la frecuencia y las tasas de incidencia de los diferentes eventos. Para comparar la frecuencia de eventos entre grupos de pacientes utilizamos la prueba de χ^2 de Pearson. Además, comparamos entre los grupos las razones de tasa de incidencia no ajustadas (IRR) con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC) utilizando la regresión de Poisson. Llevamos a cabo análisis de regresión de Cox univariados y multivariados para identificar las variables asociadas con los eventos de interés. También llevamos a cabo análisis univariados y multivariados mediante regresión de Fine y Gray como alternativa a la regresión de Cox para la comparación de los riesgos de eventos considerando a la muerte como evento competitivo.

El ajuste de los resultados en caso de información no registrada en el análisis de fin de seguimiento se ha realizado mediante el análisis multivariante con imputación de valores perdidos mediante el procedimiento MICE (*Multiple Imputation by Chained Equations*), siendo posible así la imputación de valores a variables que sólo pueden tomar unos valores determinados, utilizando un modelo logístico para la imputación.

El análisis estadístico se ha llevado a cabo mediante IBM® SPSS® Statistics para Windows®, versión 21.0 (IBM Corp., Armonk, Nueva York, EUA), utilizando el paquete R cmprsk (versión 2.2) para trazar las curvas de incidencia acumuladas y realizar análisis de regresión de eventos competitivos. (<http://cran.r-project.org>).

En el estudio de FCP/EHM, las variables cuantitativas se expresan con la mediana y percentiles 25-75, y las cualitativas con frecuencias y porcentajes. El cambio en la FCP fue analizado mediante las pruebas de Wilcoxon o de McNemar para muestras pareadas, según fuera apropiado. El análisis se realizó con el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics para Windows®, versión 24.0 (IBM Corp., Armonk, Nueva York, EUA).

10. ÉTICA Y LEGISLACIÓN

Los estudios/cohortes mencionadas y en los que se incluyen a los pacientes del estudio han sido clasificados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y aprobados por los Comités Éticos de los centros coordinadores (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Universitario La Paz y Centro Nacional de Microbiología/Instituto de Salud Carlos III [CNM/ISCIII] – Unidad de Infección Viral e Inmunidad del CNM/ISCII).

Las bases de datos de dichos estudios reúnen los requisitos de confidencialidad de los datos personales y genéticos y cumplen los principios éticos básicos en investigación con muestras biológicas, y lo establecido por la legislación aplicable (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos, Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente y Sanitaria y Ley 14/1986, General de Sanidad).

Los procedimientos llevados a cabo en este estudio cumplen los principios éticos de investigación recogidos en la Declaración de Helsinki y en el informe Belmont, así como también los contenidos en la Declaración Universal de la UNESCO referentes al genoma humano. También se cumplen la normativa referente a la Ley Orgánica para la Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal.

El estudio clínico se ha realizado de acuerdo con el protocolo establecido y los principios dispuestos en la versión revisada actual de la Declaración de Helsinki (Seúl, octubre de 2008). También cumple con los requisitos reguladores aplicables, en concreto las Normas Armonizadas Tripartitas ICH para las Buenas Prácticas Clínicas de 1996 y la orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se regulan los estudios pos autorización de tipo observacional.

Todos los investigadores implicados en el estudio han sido firmantes del protocolo, aceptando el cumplimiento de la totalidad de la normativa mencionada.

RESULTADOS

1. POBLACIÓN ESTUDIADA: CENTROS Y COHORTES DE ORIGEN

El estudio MARATHON incluyó 1484 pacientes provenientes de las 4 cohortes mencionadas con anterioridad en el apartado MATERIAL Y MÉTODOS, que recibieron tratamiento anti-VHC en España entre los años 2000 y 2016.

Dentro de las cohortes incluidas en MARATHON, el mayor número de pacientes se obtuvo de Madrid-CoRe con 1223 pacientes (82,4%), seguido de GESIDA 3603A con 104 (7%), GESIDA 3603B con 98 (6,6%) y ESCORIAL con 59 pacientes (4%) (Tabla 1 de MATERIAL Y MÉTODOS). La distribución de pacientes en los hospitales participantes se describe en la Tabla 1 de MATERIAL Y MÉTODOS.

2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA COHORTE GLOBAL Y DE LOS SUBGRUPOS

2.1 Características sociodemográficas y hábitos tóxicos (Tabla 3)

La mayoría de los pacientes eran varones de raza blanca, fumadores, tenían antecedentes de consumo de alcohol en cantidad superior a 50 gr/día, ex adictos a drogas IV y con una mediana de edad al inicio de tratamiento de la infección por VHC de 51,1 años. Aproximadamente 1 de cada 4 pacientes era consumidor de marihuana y 1 de cada 5 estaba en programa de mantenimiento con metadona.

Los pacientes con fibrosis avanzada sin cirrosis se diferenciaron de aquellos con cirrosis en que eran 1 año más jóvenes cuando iniciaron el tratamiento de la infección por VHC y referían con menos frecuencia ingesta de alcohol superior a 50 gramos/día en el pasado o en la actualidad.

RESULTADOS

Tabla 3. Datos sociodemográficos y hábitos tóxicos.

	Fibrosis avanzada	Cirrosis	Total	P
Sexo				0,832
Hombre	373 (79)	803 (79,5)	1176 (79,4)	
Mujer	99 (21)	207 (20,5)	306 (20,6)	
Edad inicio tratamiento	50,3 (46,4 - 54)	51,4 (48 - 54,6)	51,1 (47,4 - 54,4)	<0,001
Edad fin tratamiento	50,6 (46,8 - 54,3)	51,8 (48,4 - 55)	51,5 (47,8 - 54,8)	<0,001
Talla	170 (165 - 175)	170 (165 - 175)	170 (165 - 175)	0,586
Peso	70 (61 - 78,5)	70 (60 - 78,5)	70 (60 - 78,5)	0,895
Raza				0,731
Blanca	443 (99,6)	950 (99,5)	1393 (99,5)	
Negra	1 (0,2)	1 (0,1)	2 (0,1)	
Otras	1 (0,2)	4 (0,4)	5 (0,4)	
Tabaquismo				0,339
Nunca	28 (6,7)	49 (5,2)	77 (5,7)	
Anteriormente (> 6 meses)	101 (24,3)	213 (22,5)	314 (23,1)	
Actualmente	286 (68,9)	685 (72,3)	971 (71,3)	
Ingesta de > 50g de alcohol				0,004
Nunca	177 (46,5)	325 (37)	502 (39,9)	
Anteriormente (>6meses)	165 (43,3)	428 (48,7)	593 (47,1)	
Actualmente	39 (10,2)	125 (14,2)	164 (13)	
Consumo intravenoso drogas (heroína/cocaína)				0,945
Nunca	49 (10,7)	104 (10,6)	153 (10,6)	
Anteriormente (> 6 meses)	402 (88,2)	868 (88,5)	1270 (88,4)	
Actualmente	5 (1,1)	9 (0,9)	14 (1)	
Cocaína				0,464
Nunca	79 (36,2)	190 (35,9)	269 (36)	
Anteriormente (> 6 meses)	122 (56)	310 (58,6)	432 (57,8)	
Actualmente	17 (7,8)	29 (5,5)	46 (6,2)	
Marihuana				0,570
Nunca	60 (37,7)	172 (42,4)	232 (41,1)	
Anteriormente (> 6 meses)	59 (37,1)	144 (35,5)	203 (35,9)	
Actualmente	40 (25,2)	90 (22,2)	130 (23)	
Metadona				0,259
No	366 (81,5)	783 (78,9)	1149 (79,7)	
Sí	83 (18,5)	209 (21,1)	292 (20,3)	

RESULTADOS

2.2 Características relacionadas con el VIH (Tabla 4)

Casi el 90% de los pacientes habían adquirido la infección por VHC y probablemente también por VIH en relación con el uso de drogas por vía IV.

En cuanto a las características clínicas e inmunoviroológicas de los pacientes estudiados, destaca que algo más de un tercio de los pacientes tenía criterios de SIDA (categoría C), muchos de ellos habían presentado un nadir de linfocitos CD4+ inferior a 300 cel/ μ L, aunque la mayoría tenían una cifra superior a ésta en la visita basal y que la casi totalidad de los pacientes recibían tratamiento antirretroviral de forma efectiva, la mayoría con una pauta de tres fármacos. La única diferencia significativa entre los grupos con F3 y con F4 fue que éstos tenían una cifra nadir y basal de linfocitos CD4+ en sangre significativamente inferior.

RESULTADOS

Tabla 4. Datos relacionados con el VIH.

	Fibrosis avanzada	Cirrosis	Total	P
Grupo de riesgo				0,158
ADVP	405 (86,2)	878 (87,4)	1283 (87)	
Hemoderivados	5 (1,1)	5 (0,5)	10 (0,7)	
Homo/Bisexual	30 (6,4)	40 (4)	70 (4,7)	
Heterosexual	21 (4,5)	63 (6,3)	84 (5,7)	
Vertical/Otras	2 (0,4)	2 (0,2)	4 (0,3)	
Desconocido	7 (1,5)	17 (1,7)	24 (1,6)	
Categoría clínica				0,444
A	194 (42,4)	384 (38,9)	578 (40)	
B	105 (22,9)	234 (23,7)	339 (23,5)	
C	159 (34,7)	369 (37,4)	528 (36,5)	
Nadir CD4	174 (74 - 280)	150 (67 - 252)	159 (70 - 261)	0,029
CD4 mm3	597 (401,5 - 801,5)	492,5 (300 - 713,5)	521 (332 - 743,83)	<0,001
Carga viral	49 (35 - 49)	37,15 (36 - 49)	37,15 (36 - 49)	0,104
Tratamiento antirretroviral VIH				0,020
Naïve	2 (0,4)	5 (0,5)	7 (0,5)	
No actualmente	14 (3)	10 (1)	24 (1,6)	
Si	457 (96,6)	993 (98,5)	1450 (97,9)	
Pauta TAR actual				0,075
No tratado	3 (0,7)	0 (0)	3 (0,2)	
Tratado con 1 ARV: IPp	19 (4,1)	53 (5,3)	72 (5)	
Tratado con 2 ARV	58 (12,6)	136 (13,7)	194 (13,4)	
Tratado con 3 ARV	360 (78,4)	753 (75,8)	1113 (76,7)	
Tratado con > 3 ARV	8 (1,7)	30 (3)	38 (2,6)	
Otros	11 (2,4)	21 (2,1)	32 (2,2)	
TAR 2DR				0,526
No	415 (87,7)	875 (86,5)	1290 (86,9)	
Si	58 (12,3)	136 (13,5)	194 (13,1)	
Pauta TAR 2DR				0,440
1AN+IPnp	1 (1,7)	7 (5,1)	8 (4,1)	
1AN+IPp	20 (34,5)	55 (40,4)	75 (38,7)	
2AN	5 (8,6)	5 (3,7)	10 (5,2)	
AN+II	3 (5,2)	3 (2,2)	6 (3,1)	
II+IPp	18 (31)	33 (24,3)	51 (26,3)	
NN+II	7 (12,1)	20 (14,7)	27 (13,9)	
NN+IPp	4 (6,9)	13 (9,6)	17 (8,8)	

RESULTADOS

	Fibrosis avanzada	Cirrosis	Total	P
TAR 3DR				0,084
2AN+II	138 (38,3)	356 (47,3)	494 (44,4)	
2AN+IPnp	9 (2,5)	14 (1,9)	23 (2,1)	
2AN+IPp	72 (20)	134 (17,8)	206 (18,5)	
2AN+NN	122 (33,9)	215 (28,6)	337 (30,3)	
Otras 3DR	19 (5,3)	33 (4,4)	52 (4,7)	
Pauta TAR otros				0,088
2AN+II+MVC	1 (12,5)	7 (23,3)	8 (21,1)	
2AN+IPnp+NN	2 (25)	0 (0)	2 (5,3)	
2AN+IPp+II	1 (12,5)	7 (23,3)	8 (21,1)	
2AN+IPp+NN	1 (12,5)	2 (6,7)	3 (7,9)	
2AN+NN+II	3 (37,5)	10 (33,3)	13 (34,2)	
IPp+II+MVC	0 (0)	4 (13,3)	4 (10,5)	

ADVP: Adicto a drogas por vía parenteral. TAR: tratamiento antirretroviral. ARV: antirretroviral. IPp: inhibidor de la proteasa potenciado. TAR 2DR: tratamiento antirretroviral en biterapia. AN: análogo de los nucleótidos/nucleósidos. IPnp: inhibidor de la proteasa no potenciado. II: inhibidor de la integrasa. NN: no análogo de los nucleósidos. TAR 3DR: tratamiento antirretroviral en triple terapia. MVC: maraviroc.

RESULTADOS

2.3 Características relacionadas con el VHC-hígado (Tablas 5 y 6)

El genotipo predominante fue el 1, seguido del genotipo 3, sin diferencia entre grupos.

La coinfección por VHB estaba presente sólo en menos del 2% de los pacientes y casi todos presentaban un buen control de la replicación del virus. De estos, al menos un 30% estaba coinfectado también por VHD con marcada tendencia a que los pacientes con triple infección presentaran una cirrosis.

RESULTADOS

Tabla 5. Datos relacionados con el VHC – hígado.

	Fibrosis avanzada	Cirrosis	Total	P
Genotipo				0,131
1 no subtipado	28 (5,9)	41 (4,1)	69 (4,6)	
2	4 (0,8)	9 (0,9)	13 (0,9)	
3	110 (23,3)	195 (19,3)	305 (20,6)	
4	86 (18,2)	177 (17,5)	263 (17,7)	
1a	177 (37,4)	391 (38,7)	568 (38,3)	
1b	59 (12,5)	176 (17,4)	235 (15,8)	
Mixto	9 (1,9)	17 (1,7)	26 (1,8)	
Indeterminado	0 (0)	1 (0,1)	1 (0,1)	
Sin dato	0 (0)	4 (0,4)	4 (0,3)	
HBsAg				0,644
Negativo	417 (97,4)	906 (97,8)	1323 (97,7)	
Positivo	10 (2,3)	16 (1,7)	26 (1,9)	
No realizado	1 (0,2)	4 (0,4)	5 (0,4)	
Anticuerpos anti-VHD				0,053
Negativo	6 (75)	5 (41,7)	11 (55)	
Positivo	0 (0)	6 (50)	6 (30)	
No realizado	2 (25)	1 (8,3)	3 (15)	
ADN-VHB en 12 meses previos				0,375
< 80 UI/mL	9 (100)	11 (91,7)	20 (95,2)	
> 2000 UI/mL	0 (0)	1 (8,3)	1 (4,8)	
Biopsia hepática				<0,001
No	370 (78,4)	885 (87,8)	1255 (84,8)	
Sí	102 (21,6)	123 (12,2)	225 (15,2)	
Grado de actividad				0,452
0	3 (3,8)	1 (1,6)	4 (2,8)	
1	9 (11,3)	12 (19,4)	21 (14,8)	
2	35 (43,8)	28 (45,2)	63 (44,4)	
3	33 (41,3)	21 (33,9)	54 (38)	
Estadio de fibrosis (Biopsia o FibroScan®)				<0,001
F0	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,1)	
F1	1 (0,2)	3 (0,3)	4 (0,3)	
F2	9 (1,9)	5 (0,5)	14 (0,9)	
F3	459 (97,7)	37 (3,7)	496 (33,6)	
F4	0 (0)	960 (95,5)	960 (65,1)	
FibroScan® válido				<0,001
No	69 (14,6)	42 (4,2)	111 (7,5)	
Sí	403 (85,4)	968 (95,8)	1371 (92,5)	
FibroScan® mediana	10,7 (10,1 - 11,8)	20,6 (14,9 - 32)	16 (11,8 - 26)	<0,001

HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. VHD: virus de la hepatitis delta. ADN: ácido desoxirribonucleico. VHB: virus de la hepatitis B.

RESULTADOS

Como era de esperar, por formar parte de las características para clasificar los pacientes, los pacientes con cirrosis hepática presentaban un valor de FibroScan® más elevado (Tabla 5) y una historia de complicación de la hepatopatía que no presentaban los pacientes con fibrosis (Tabla 6).

Tabla 6. Comorbilidad hepática.

	Fibrosis avanzada	Cirrosis	Total	P
Hígado-clínica				<0,001
No	467 (99,6)	827 (82,5)	1294 (87,9)	
Sí	2 (0,4)	176 (17,5)	178 (12,1)	
Hígado-clínica				<0,001
Ascitis	0 (0)	130 (73,9)	130 (73)	
Encefalopatía	0 (0)	48 (27,3)	48 (27)	
Hemorragia por varices	0 (0)	44 (25)	44 (24,7)	
Hepatocarcinoma	0 (0)	20 (11,4)	20 (11,2)	
Incluido lista THO	0 (0)	12 (6,8)	12 (6,7)	
Sometido a THO	2 (100)	9 (5,1)	11 (6,2)	

THO: trasplante hepático ortotópico.

RESULTADOS

2.4 Tratamiento VHC (Tabla 7)

Algo más del 50% fueron pacientes tratados por primera y única vez de la infección por VHC, siendo este hecho más frecuente en pacientes sin cirrosis. El uso de interferón fue más frecuente en pacientes con F3, aunque tanto globalmente, como en el análisis por grupos, las pautas más utilizadas fueron las basadas en AADs libres de interferón, y especialmente sofosbuvir más ledipasvir y sofosbuvir más daclatasvir.

Tabla 7: Tratamiento VHC.

	Fibrosis avanzada	Cirrosis	Total	P
Tratamiento anti-VHC previo				<0,001
No	306 (64,8)	529 (52,3)	835 (56,3)	
Sí	166 (35,2)	482 (47,7)	648 (43,7)	
Tratamiento VHC con IFN				<0,001
No	384 (81,2)	916 (90,6)	1300 (87,6)	
Sí	89 (18,8)	95 (9,4)	184 (12,4)	
Tratamiento VHC				<0,001
Mono IF	6 (1,3)	0 (0)	6 (0,4)	
Mono PIF	45 (9,5)	20 (2)	65 (4,4)	
PR	23 (4,9)	21 (2,1)	44 (3)	
PR+IP	15 (3,2)	53 (5,2)	68 (4,6)	
SOF/LDV	225 (47,6)	558 (55,2)	783 (52,8)	
SOF-DCV	63 (13,3)	161 (15,9)	224 (15,1)	
3D	59 (12,5)	88 (8,7)	147 (9,9)	
2D	22 (4,7)	11 (1,1)	33 (2,2)	
SOF-RBV	5 (1,1)	15 (1,5)	20 (1,3)	
SOF-SMV	3 (0,6)	50 (4,9)	53 (3,6)	
PR+SOF	0 (0)	1 (0,1)	1 (0,1)	
EBR/GZR	6 (1,3)	13 (1,3)	19 (1,3)	
Otros	1 (0,2)	20 (2)	21 (1,4)	

IFN: interferón. Mono IF: monoterapia con interferón. Mono PIF: monoterapia con interferón pegilado (peginterferón). PR: peginterferón + ribavirina. IP: inhibidor de la proteasa (telaprevir, boceprevir). SOF: sofosbuvir. LDV: ledipasvir. DCV: daclatasvir. 3D: ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir. 2D: ombitasvir + paritaprevir + ritonavir. RBV: ribavirina. SMV: simeprevir. EBR: elbasvir. GZR: grazoprevir.

2.5 Comorbilidad no hepática (Tabla 8)

Las comorbilidades más frecuentes presentes en el momento de iniciar el tratamiento del VHC fueron las cardiovasculares y las metabólicas, siendo significativamente más prevalentes las alteraciones cardiovasculares y la diabetes en pacientes con cirrosis.

En cuanto a la patología tumoral no asociada a SIDA ni a hepatopatía era más prevalente en pacientes con cirrosis, siendo de naturaleza muy diversa y el más frecuente de ellos el linfoma de Hodgkin (11,5% de los casos).

RESULTADOS

Tabla 8: Comorbilidad no hepática.

	Fibrosis avanzada	Cirrosis	Total	P
Comorbilidad cardiovascular				0,016
No	367 (78,8)	731 (72,9)	1098 (74,7)	
Sí	99 (21,2)	272 (27,1)	371 (25,3)	
Comorbilidades cardiovasculares				0,643
Hipertensión arterial	84 (84,8)	234 (86)	318 (85,7)	
Infarto agudo de miocardio	12 (12,1)	27 (9,9)	39 (10,5)	
Angina	5 (5,1)	17 (6,3)	22 (5,9)	
Accidente cerebrovascular	15 (15,2)	26 (9,6)	41 (11,1)	
Enfermedad arterial periférica	5 (5,1)	22 (8,1)	27 (7,3)	
Insuficiencia cardíaca	5 (5,1)	18 (6,6)	23 (6,2)	
Comorbilidad renal				0,370
No	447 (94,9)	941 (93,7)	1388 (94,1)	
Sí	24 (5,1)	63 (6,3)	87 (5,9)	
Comorbilidades renales				0,912
Insuficiencia renal crónica	24 (100)	63 (100)	87 (100)	
Díalisis	2 (8,3)	7 (11,1)	9 (10,3)	
Trasplante renal	0 (0)	1 (1,6)	1 (1,1)	
Comorbilidad ósea				0,744
No	419 (90,3)	902 (90,8)	1321 (90,7)	
Sí	45 (9,7)	91 (9,2)	136 (9,3)	
Comorbilidades óseas				0,721
Fracturas óseas	39 (86,7)	80 (87,9)	119 (87,5)	
Necrosis ósea avascular	6 (13,3)	17 (18,7)	23 (16,9)	
Comorbilidad metabólica				0,127
No	371 (78,6)	755 (75)	1126 (76,1)	
Sí	101 (21,4)	252 (25)	353 (23,9)	
Comorbilidades metabólicas				<0,001
Diabetes mellitus	35 (34,7)	148 (58,7)	183 (51,8)	
Hiperlipidemia	80 (79,2)	169 (67,1)	249 (70,5)	
Cáncer no SIDA y no relacionado con el hígado (biopsia confirmada)				0,036
No	448 (97,4)	932 (95)	1380 (95,8)	
Sí	12 (2,6)	49 (5)	61 (4,2)	

RESULTADOS

2.6 Resultados analíticos (Tabla 9)

De forma poblacional, las cifras de las variables analíticas eran normales en ambos grupos excepto la elevación de las transaminasas. Sin embargo, los pacientes con cirrosis tenían cifras más bajas de neutrófilos, plaquetas, albúmina y colesterol, y más elevadas de AST/GOT, bilirrubina, INR y glucosa que los pacientes con F3.

Tabla 9: Resultados analíticos basales.

	Fibrosis avanzada	Cirrosis	Total	P
Hemoglobina	15,4 (14,4 - 16,4)	15 (13,6 - 16)	15,1 (13,8 - 16,1)	<0,001
Volumen corpuscular medio (VCM)	96,1 (92,2 - 100,9)	96,65 (91,9 - 101,35)	96,5 (92 - 101,1)	0,503
Neutrófilos (valor absoluto)	3360 (2500 - 4240)	2885 (2035 - 3815)	3000 (2200 - 4000)	<0,001
Plaquetas	166000 (128500 - 210000)	121000 (82000 - 163000)	137000 (95000 - 181500)	<0,001
INR	1 (0,98 - 1,08)	1,07 (1 - 1,18)	1,05 (1 - 1,13)	<0,001
Creatinina	0,88 (0,76 - 1)	0,85 (0,74 - 0,99)	0,85 (0,75 - 1)	0,040
Glucosa	94 (87 - 104)	97 (88 - 110)	96 (88 - 107)	<0,001
Albúmina	4,3 (4,1 - 4,6)	4,1 (3,7 - 4,4)	4,2 (3,8 - 4,5)	<0,001
Bilirrubina total	0,6 (0,43 - 0,81)	0,8 (0,6 - 1,24)	0,7 (0,5 - 1,1)	<0,001
GOT/AST	49 (35 - 76)	66 (42 - 100)	59 (39 - 92)	<0,001
GPT/ALT	60 (38 - 101)	63 (38 - 103)	62 (38 - 102)	0,625
Triglicéridos	117 (87,5 - 174,5)	119 (88 - 166,5)	119 (88 - 170)	0,851
Colesterol total	166 (141 - 189)	158 (132 - 181)	160 (135 - 184)	<0,001
Colesterol LDL	92 (70 - 113)	85,5 (63 - 107)	88 (65 - 109)	0,011
Colesterol HDL	43 (35 - 54)	42 (33 - 55)	42 (34 - 55)	0,226
FIB-4 Basal	1,88 (1,36 - 2,67)	3,44 (2,14 - 6,11)	2,76 (1,79 - 4,87)	<0,001

GOT/ALT: aspartato aminotransferasa. GPT/ALT: alanina aminotransferasa.

3. RESULTADOS AL FINAL DEL SEGUIMIENTO

3.1. Mortalidad, tiempo y pérdidas de seguimiento (Tabla 10)

El tiempo total de seguimiento desde el fin del tratamiento fue de 41,9 meses (35,7 – 46,9).

Al finalizar el periodo de observación se registraron 195 pérdidas de seguimiento, de las cuales 91 (46,7%) fueron por fallecimiento, principalmente por causa hepática (incluyendo hepatocarcinoma) en 24 de dichos pacientes (26,4%).

La tasa de pacientes que completaron el seguimiento fue mayor al 85%, y más del 90% si no tenemos en cuenta los fallecidos como pérdida de seguimiento.

La patología tumoral no relacionada con el SIDA fue la segunda causa de muerte.

La mortalidad, especialmente por causa hepática, fue significativamente más elevada en pacientes con cirrosis previa al tratamiento de la infección por VHC.

Se observó globalmente una ganancia ponderal con respecto al inicio del tratamiento (70 vs. 73,3 Kg).

RESULTADOS

Tabla 10. Datos de mortalidad, tiempo y pérdidas de seguimiento.

	Fibrosis avanzada	Cirrosis	Total	P
¿El paciente continúa en seguimiento?				0,374
No	57 (12,1)	138 (13,8)	195 (13,3)	
Si	413 (87,9)	861 (86,2)	1274 (86,7)	
Seleccione el motivo				0,037
Pérdida seguimiento	37 (64,9)	67 (48,6)	104 (53,3)	
Muerte	20 (35,1)	71 (51,4)	91 (46,7)	
Por favor, seleccione la causa				0,234
Hepática (incluye hepatocarcinoma)	1 (5)	23 (32,4)	24 (26,4)	
Cáncer no definitorio de SIDA	5 (25)	12 (16,9)	17 (18,7)	
Cardiovascular	1 (5)	7 (9,9)	8 (8,8)	
Infección no definitoria de sida	1 (5)	5 (7)	6 (6,6)	
Psiquiátrica (suicidio, sobredosis, abuso sustancias)	1 (5)	1 (1,4)	2 (2,2)	
Externa (accidente, muerte violenta)	0 (0)	1 (1,4)	1 (1,1)	
Desconocida	6 (30)	11 (15,5)	17 (18,7)	
Otras	5 (25)	11 (15,5)	16 (17,6)	
Tiempo de seguimiento desde fin tratamiento (meses)	41,6 (35,2 - 48)	42,1 (36,2 - 46,6)	41,9 (35,7 - 46,9)	0,531
Edad fin tratamiento	50,6 (46,8 - 54,3)	51,8 (48,4 - 55)	51,5 (47,8 - 54,8)	<0,001
Peso	72,8 (63 - 84,6)	73,65 (62 - 84,65)	73,3 (62 - 84,63)	0,974

RESULTADOS

3.2. Hábitos tóxicos (Tabla 11)

Se observó, respecto a visita basal, una discreta disminución en el consumo actual de tabaco (65,9% vs. 71,3%) y de metadona (17,1% vs. 20,3%) manteniéndose el patrón de consumo de otras drogas.

Tabla 11. Datos sobre los hábitos tóxicos al final del seguimiento.

	Fibrosis avanzada	Cirrosis	Total	P
Tabaquismo				0,067
Nunca	26 (6,7)	38 (4,5)	64 (5,2)	
Anteriormente (> 6 meses)	122 (31,5)	234 (27,7)	356 (28,9)	
Actualmente	239 (61,8)	574 (67,8)	813 (65,9)	
Ingesta de > 50g de alcohol				0,023
Nunca	147 (43,5)	271 (35,8)	418 (38,1)	
Anteriormente (> 6 meses)	157 (46,4)	378 (49,9)	535 (48,8)	
Actualmente	34 (10,1)	109 (14,4)	143 (13)	
Consumo intravenoso drogas (heroína / cocaína)				0,512
Nunca	42 (10,2)	83 (9,3)	125 (9,6)	
Anteriormente (> 6 meses)	360 (87,8)	798 (89,5)	1158 (88,9)	
Actualmente	8 (2)	11 (1,2)	19 (1,5)	
Cocaína				0,222
Nunca	71 (37)	145 (31,9)	216 (33,4)	
Anteriormente (> 6 meses)	102 (53,1)	274 (60,4)	376 (58,2)	
Actualmente	19 (9,9)	35 (7,7)	54 (8,4)	
Marihuana				0,202
Nunca	61 (42,1)	114 (34,9)	175 (37,1)	
Anteriormente (> 6 meses)	50 (34,5)	140 (42,8)	190 (40,3)	
Actualmente	34 (23,4)	73 (22,3)	107 (22,7)	
Metadona				0,675
No	344 (83,5)	743 (82,6)	1087 (82,9)	
Sí	68 (16,5)	157 (17,4)	225 (17,1)	

RESULTADOS

3.3. Evolución de analítica (Tabla 12)

Se mantuvieron las diferencias basales entre pacientes con cirrosis y aquellos con fibrosis avanzada sin cirrosis

Tabla 12. Datos analíticos al final del seguimiento.

	Fibrosis avanzada	Cirrosis	Total	P
Hemoglobina	15,4 (14,3 - 16,35)	15 (13,7 - 16,2)	15,1 (13,9 - 16,2)	0,001
Volumen corpuscular medio (VCM)	95,5 (91,3 - 99,6)	96 (91,7 - 100,2)	95,7 (91,5 - 100)	0,345
Neutrófilos (valor absoluto)	3835 (2900 - 4955)	3430 (2490 - 4710)	3600 (2600 - 4830)	<0,001
Plaquetas	186000 (151500 - 228000)	150000 (99000 - 191000)	161000 (118000 - 206000)	<0,001
INR	1 (1 - 1,08)	1,07 (1 - 1,15)	1,05 (1 - 1,12)	<0,001
Creatinina	0,93 (0,8 - 1,08)	0,92 (0,79 - 1,09)	0,92 (0,8 - 1,09)	0,486
Glucosa	95 (88 - 105)	98 (89 - 114)	97 (88 - 110)	0,004
Albúmina	4,6 (4,3 - 4,8)	4,5 (4,1 - 4,8)	4,5 (4,2 - 4,8)	0,004
Bilirrubina total	0,5 (0,4 - 0,7)	0,6 (0,4 - 0,88)	0,58 (0,4 - 0,8)	<0,001
GOT/AST	23 (18 - 28)	26 (21 - 35)	25 (20 - 32)	<0,001
GPT/ALT	21 (16 - 29)	23 (17 - 34)	23 (16 - 32)	<0,001
Triglicéridos	123 (85 - 182)	114,5 (82 - 168)	118 (84 - 172)	0,084
Colesterol total	177,5 (154,5 - 205)	172 (149 - 196)	174 (150 - 199)	0,003
Colesterol LDL	102 (84,6 - 126)	96 (76 - 117)	98,6 (78 - 120)	<0,001
Colesterol HDL	45 (37,5 - 56)	46 (37 - 57)	45 (37 - 56,5)	0,892
FIB-4 seguimiento	1,29 (0,97 - 1,7)	2,02 (1,34 - 3,28)	1,69 (1,18 - 2,73)	<0,001

Datos expresados en mediana (p25 - p75)

RESULTADOS

3.4. Evolución peso y marcadores de función, inflamación, fibrosis/rigidez hepática e hipertensión portal (Tabla 13)

Se observó una notable mejoría en todos los marcadores de forma global y por subgrupos, manteniéndose los marcadores de fibrosis/rigidez hepática más elevados en pacientes con cirrosis. En cuanto a marcadores de función hepática la bilirrubina total y el INR mantenían cifras más elevadas y la albúmina más baja en pacientes con cirrosis comparados con aquellos con F3. En cuanto a biomarcadores de inflamación hepática la mejoría en ambos grupos fue muy notable.

Tabla 13. Datos de peso y marcadores de función, inflamación, fibrosis/rigidez hepática e hipertensión portal.

	Fibrosis avanzada	P basal vs. fin seguimiento	Cirrosis	P basal vs. fin seguimiento	P entre grupos
FibroScan® mediana fin de seguimiento	6,8 (5,5 - 8,8)	<0,001	11,2 (7,6 - 18)	<0,001	<0,001
FibroScan® mediana basal	10,7 (10,1 - 11,8)		20,6 (14,9 - 32)		<0,001
FIB-4 fin de seguimiento	1,29 (0,97 - 1,7)	<0,001	2,02 (1,34 - 3,28)	<0,001	<0,001
FIB-4 basal	1,88 (1,36 - 2,67)		3,44 (2,14 - 6,11)		<0,001
Plaquetas fin de seguimiento	186000 (151500 - 228000)	<0,001	150000 (99000 - 191000)	<0,001	<0,001
Plaquetas Basal	166000 (128500 - 210000)		121000 (82000 - 163000)		<0,001
INR fin de seguimiento	1 (1 - 1,08)	NS	1,07 (1 - 1,15)	NS	<0,001
INR basal	1 (0,98 - 1,08)		1,07 (1 - 1,18)		<0,001
Bilirrubina total fin de seguimiento	0,5 (0,4 - 0,7)	<0,01	0,6 (0,4 - 0,88)	<0,001	<0,001
Bilirrubina total basal	0,6 (0,43 - 0,81)		0,8 (0,6 - 1,24)		<0,001
Albúmina fin de seguimiento	4,6 (4,3 - 4,8)	<0,001	4,5 (4,1 - 4,8)	<0,001	0,004
Albúmina basal	4,3 (4,1 - 4,6)		4,1 (3,7 - 4,4)		<0,001
GOT/AST fin de seguimiento	23 (18 - 28)	<0,001	26 (21 - 35)	<0,001	<0,001
GOT/AST basal	49 (35 - 76)		66 (42 - 100)		<0,001
GPT/ALT fin de seguimiento	21 (16 - 29)	<0,001	23 (17 - 34)	<0,001	<0,001
GPT/ALT basal	60 (38 - 101)		63 (38 - 103)		0,625
Peso fin de seguimiento	72,8 (63 - 84,6)	<0,001	73,65 (62 - 84,65)	<0,001	0,974
Peso basal	70 (61 - 78,5)		70 (60 - 78,5)		0,895

Datos expresados en mediana (p25 – p75)

RESULTADOS

3.5. Tasas de incidencia de eventos (Tablas 14-17 y Figuras 15-20)

Para cada uno de los eventos se han eliminado aquellos pacientes que básicamente ya lo tenían.

En las Tablas 14-17 se puede ver para cada evento el número de pacientes-año observados, el número de eventos incidentes durante el período de observación y las tasas de incidencia de cada evento, tanto en la cohorte general como en los subgrupos.

Destacar que la tasa de hepatocarcinoma en pacientes con fibrosis avanzada sin cirrosis (Tabla 15) fue algo inferior a 0,2% pacientes-año mientras que en pacientes con cirrosis (Tabla 16) fue ligeramente superior a 1,0% pacientes-año.

Tabla 14. Tasa de incidencia 100 pacientes-año de seguimiento. Toda la cohorte.

	Persona-tiempo	Eventos	N	ir	I_inf	I_sup
Muerte global	5872,6	99	1484	1,686	1,384	2,053
Muerte por causa hepática	5872,6	26	1484	0,443	0,301	0,650
Muerte por cáncer no SIDA	5872,6	18	1484	0,307	0,193	0,486
Muerte, otras causas	5872,6	55	1484	0,937	0,719	1,220
Hepatocarcinoma	5640,0	41	1412	0,727	0,535	0,987
Reinfección	5745,2	16	1434	0,278	0,171	0,455
Descompensación hepática	5664,2	45	1443	0,794	0,593	1,064
Eventos SIDA	5729,7	18	1428	0,314	0,198	0,499
HTA	4364,4	134	1133	3,070	2,592	3,637
Eventos cardiopatía isquémica	5619,8	58	1441	1,032	0,798	1,335
Insuficiencia cardíaca	5674,6	16	1411	0,282	0,173	0,460
Insuficiencia renal	5402,2	35	1353	0,648	0,465	0,902
Eventos óseos	5199,0	36	1293	0,692	0,499	0,960
Eventos metabólicos, diabetes mellitus	4989,5	61	1258	1,223	0,951	1,571
Eventos metabólicos, hiperlipemia	4245,7	251	1194	5,912	5,224	6,690
Cáncer no SIDA	5489,7	61	1373	1,111	0,865	1,428

RESULTADOS

Tabla 15. Tasa de incidencia 100 pacientes-año de seguimiento. Cohorte de pacientes con fibrosis avanzada sin cirrosis.

	Persona-tiempo	Eventos	N	ir	I_inf	I_sup
Muerte global	2198,0	21	473	0,955	0,623	1,465
Muerte por causa hepática	2198,0	1	473	0,045	0,006	0,323
Muerte por cáncer no SIDA	2198,0	5	473	0,227	0,095	0,547
Muerte, otras causas	2198,0	15	473	0,682	0,411	1,132
Hepatocarcinoma	2141,7	4	456	0,187	0,070	0,498
Reinfección	2138,8	6	458	0,281	0,126	0,624
Descompensación	2144,3	2	458	0,093	0,023	0,373
Eventos SIDA	2125,8	6	456	0,282	0,127	0,628
HTA	1717,1	48	376	2,795	2,107	3,709
Eventos cardiopatía isquémica	2084,6	15	459	0,720	0,434	1,194
Insuficiencia cardíaca	2124,1	3	452	0,141	0,046	0,438
Insuficiencia renal	2043,2	11	433	0,538	0,298	0,972
Eventos óseos	1950,7	8	410	0,410	0,205	0,820
Eventos metabólicos, diabetes mellitus	1944,2	18	422	0,926	0,583	1,469
Eventos metabólicos, hiperlipemia	1556,0	97	380	6,234	5,109	7,606
Cáncer no SIDA	2088,8	15	447	0,718	0,433	1,191

Tabla 16. Tasa de incidencia 100 pacientes-año de seguimiento. Cohorte de pacientes con cirrosis.

	Persona-tiempo	Eventos	N	ir	I_inf	I_sup
Muerte global	3674,6	78	1011	2,123	1,700	2,650
Muerte por causa hepática	3674,6	25	1011	0,680	0,460	1,007
Muerte por cáncer no SIDA	3674,6	13	1011	0,354	0,205	0,609
Muerte, otras causas	3674,6	40	1011	1,089	0,798	1,484
Hepatocarcinoma	3498,4	37	956	1,058	0,766	1,460
Reinfección	3606,3	10	976	0,277	0,149	0,515
Descompensación	3519,9	43	985	1,222	0,906	1,647
Eventos SIDA	3603,9	12	972	0,333	0,189	0,586
HTA	2647,3	86	757	3,249	2,630	4,013
Eventos cardiopatía isquémica	3535,2	43	982	1,216	0,902	1,640
Insuficiencia cardíaca	3550,5	13	959	0,366	0,213	0,631
Insuficiencia renal	3359,1	24	920	0,714	0,479	1,066
Eventos óseos	3248,3	28	883	0,862	0,595	1,248
Eventos metabólicos, diabetes mellitus	3045,2	43	836	1,412	1,047	1,904
Eventos metabólicos, hiperlipemia	2689,7	154	814	5,726	4,889	6,705
Cáncer no SIDA	3400,9	46	926	1,353	1,013	1,806

RESULTADOS

Además de una mayor mortalidad global y de causa hepática, observamos una significativa mayor incidencia de eventos indicadores de descompensación hepática, hepatocarcinoma y otros tumores no relacionados con infección por VIH en pacientes con cirrosis hepática previa al tratamiento de la infección por VHC respecto a aquellos con fibrosis avanzada sin cirrosis (Figuras 15-19).

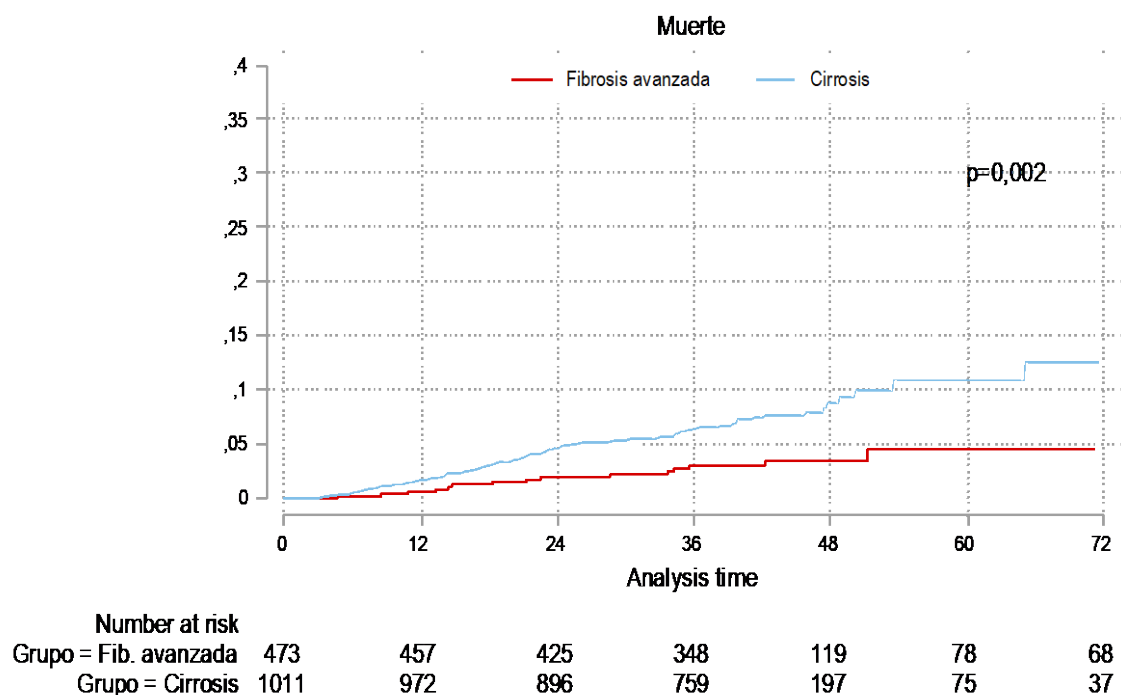


Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad por cualquier causa.

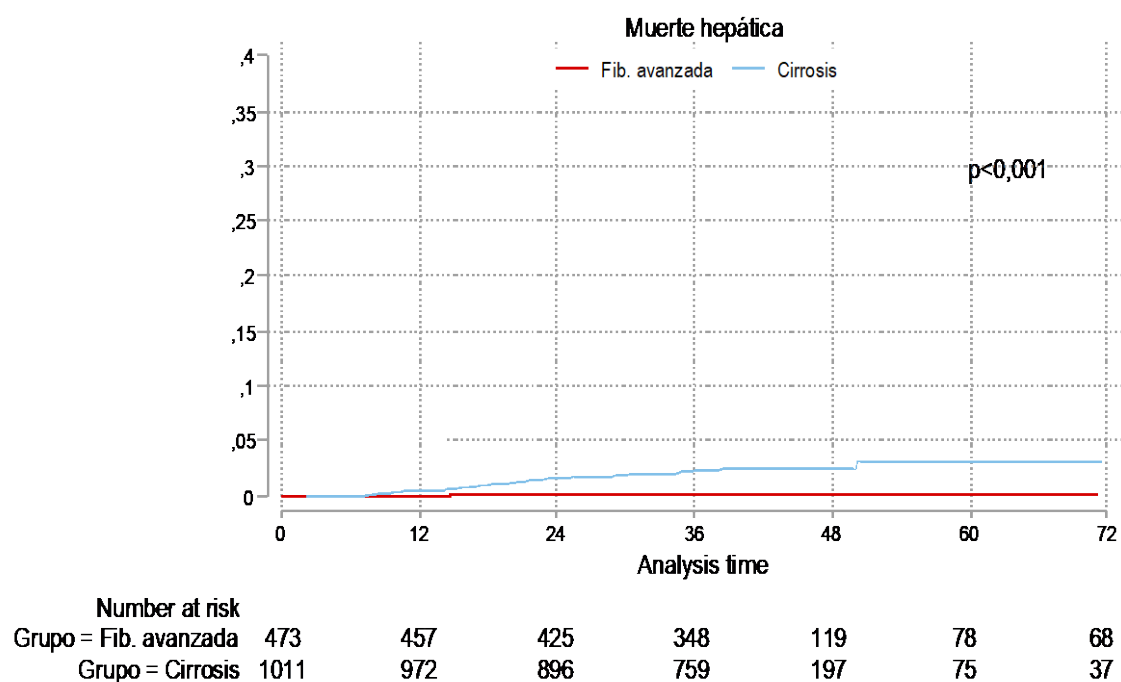
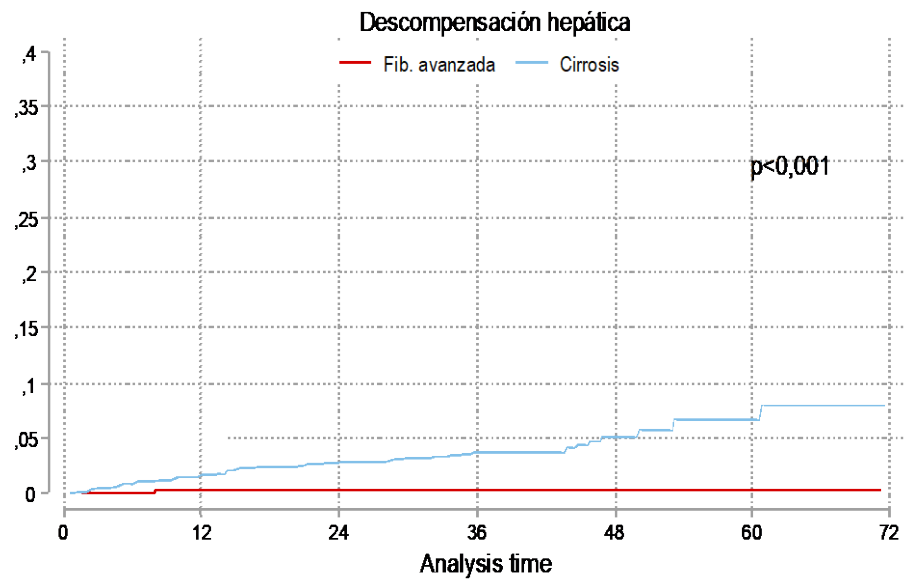


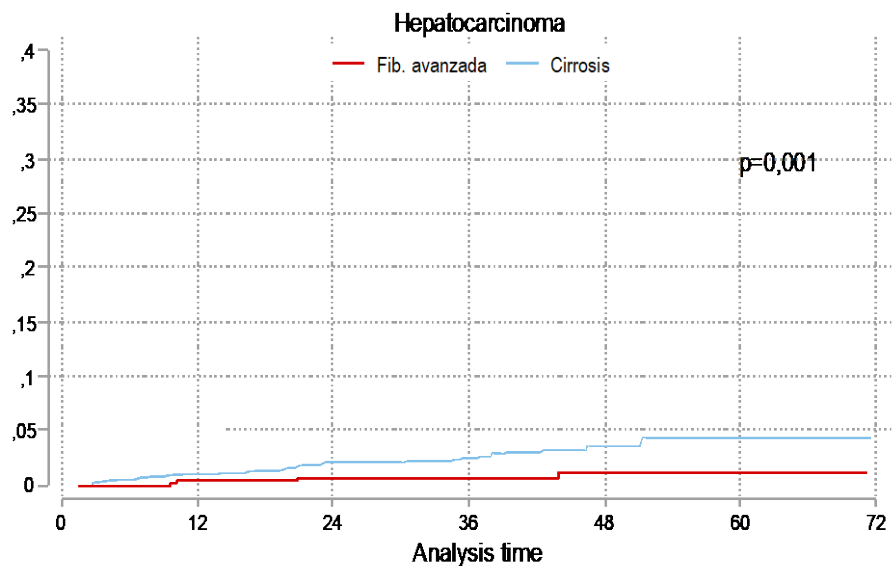
Figura 16. Incidencia acumulada de muerte por causa hepática.

RESULTADOS



	Number at risk						
Grupo = Fib. avanzada	458	450	420	343	115	75	65
Grupo = Cirrosis	985	939	863	725	185	69	34

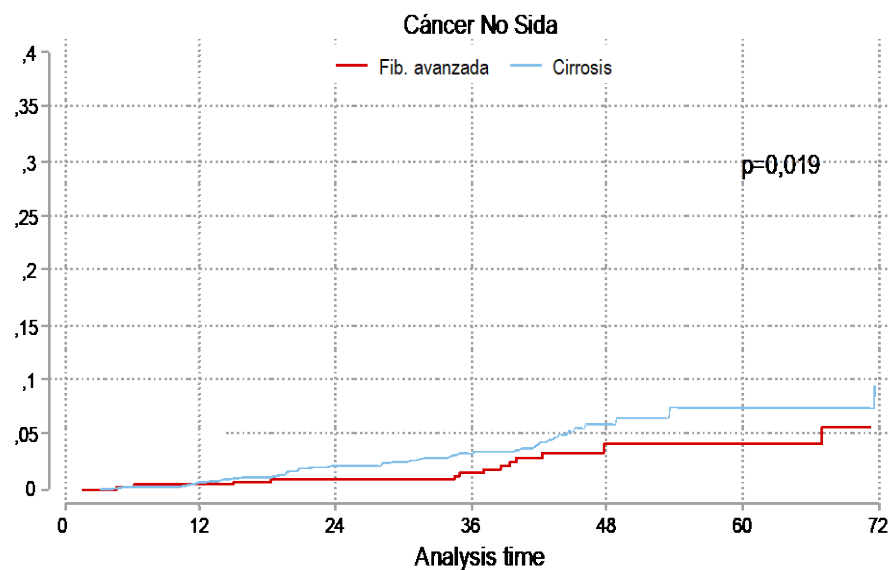
Figura 17. Incidencia acumulada de descompensación hepática.



	Number at risk						
Grupo = Fib. avanzada	456	447	418	342	116	76	66
Grupo = Cirrosis	956	928	859	730	184	69	35

Figura 18. Incidencia acumulada de hepatocarcinoma.

RESULTADOS



	Number at risk						
Grupo = Fib. avanzada	447	439	410	337	112	73	63
Grupo = Cirrosis	926	901	827	692	178	70	37

Figura 19. Incidencia acumulada de cáncer no SIDA.

No observamos diferencias en la tasa de incidencias de otros eventos estudiados. En la Tabla 17 se resumen las tasas de incidencias y en la Figura 20 se puede ver el cociente de las tasas de cada evento entre pacientes con cirrosis y pacientes con fibrosis avanzada sin cirrosis calculado de acuerdo a la regresión de Poisson.

RESULTADOS

Tabla 17. Resumen de tasas de incidencias por grupos

	Fibrosis avanzada	Cirrosis	Total
Perdido	1,82 (1,33 - 2,48)	1,88 (1,48 - 2,38)	1,86 (1,54 - 2,24)
Muerte global	0,96 (0,62 - 1,47)	2,12 (1,7 - 2,65)	1,69 (1,38 - 2,05)
Muerte causa hepática	0,05 (0,01 - 0,32)	0,68 (0,46 - 1,01)	0,44 (0,3 - 0,65)
Muerte cáncer no SIDA	0,23 (0,09 - 0,55)	0,35 (0,21 - 0,61)	0,31 (0,19 - 0,49)
Muerte, otras causas	0,68 (0,41 - 1,13)	1,09 (0,8 - 1,48)	0,94 (0,72 - 1,22)
Hepatocarcinoma	0,19 (0,07 - 0,5)	1,06 (0,77 - 1,46)	0,73 (0,54 - 0,99)
Reinfección	0,28 (0,13 - 0,62)	0,28 (0,15 - 0,52)	0,28 (0,17 - 0,45)
Descompensación	0,09 (0,02 - 0,37)	1,22 (0,91 - 1,65)	0,79 (0,59 - 1,06)
Eventos SIDA	0,28 (0,13 - 0,63)	0,33 (0,19 - 0,59)	0,31 (0,2 - 0,5)
HTA	2,8 (2,11 - 3,71)	3,25 (2,63 - 4,01)	3,07 (2,59 - 3,64)
Evento cardiovascular isquémico	0,72 (0,43 - 1,19)	1,22 (0,9 - 1,64)	1,03 (0,8 - 1,33)
Insuficiencia cardíaca	0,14 (0,05 - 0,44)	0,37 (0,21 - 0,63)	0,28 (0,17 - 0,46)
Insuficiencia renal	0,54 (0,3 - 0,97)	0,71 (0,48 - 1,07)	0,65 (0,47 - 0,9)
Eventos óseos	0,41 (0,21 - 0,82)	0,86 (0,6 - 1,25)	0,69 (0,5 - 0,96)
Eventos metabólicos DM	0,93 (0,58 - 1,47)	1,41 (1,05 - 1,9)	1,22 (0,95 - 1,57)
Eventos metabólicos hiperlipemia	6,23 (5,11 - 7,61)	5,73 (4,89 - 6,71)	5,91 (5,22 - 6,69)
Evento cáncer no SIDA	0,72 (0,43 - 1,19)	1,35 (1,01 - 1,81)	1,11 (0,86 - 1,43)

SIDA: Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida. HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus.

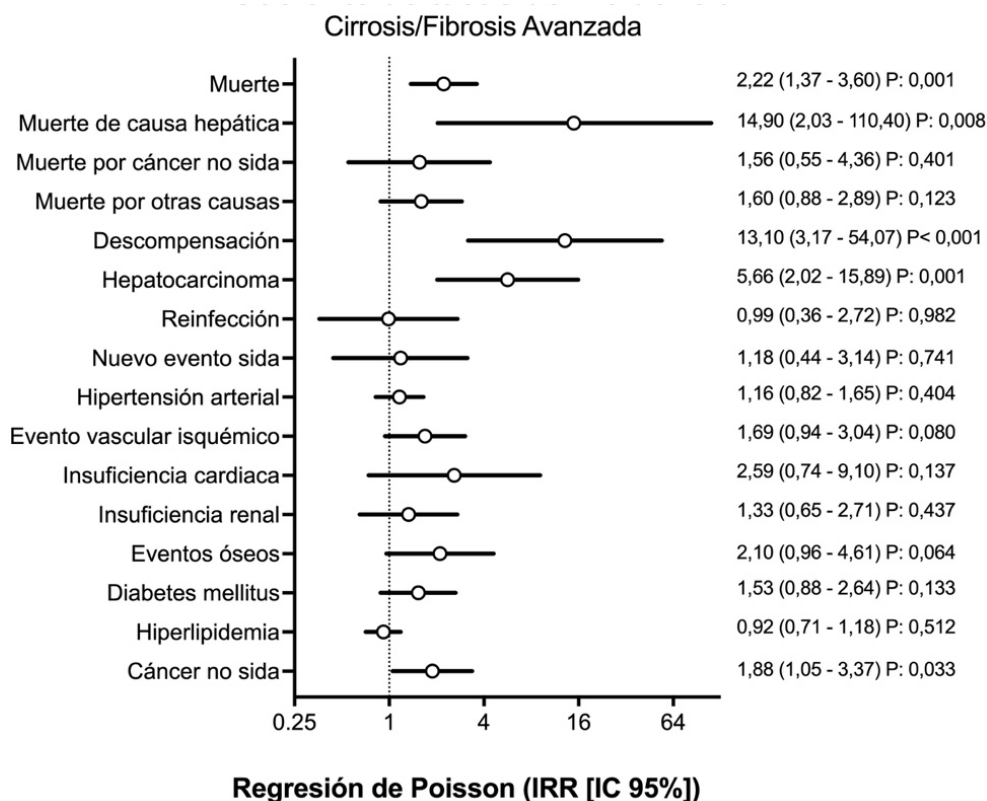


Figura 20. Cociente de las tasas de incidencia.

RESULTADOS

4. EFECTO DEL TIPO DE TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHC SOBRE LA EVOLUCIÓN TRAS SU ERRADICACIÓN

Un análisis específico para ver la asociación entre el tipo de tratamiento con el que el paciente había erradicado la infección del VHC y las variables de desenlace clínicas, ajustados por múltiples variables con potencial de confusión no mostró ninguna asociación. Las variables basales de ajustes del modelo fueron: estadio de fibrosis, edad, sexo, tabaco, uso de alcohol, historia de uso de drogas inyectadas, categoría C de CDC, síndrome metabólico, FibroScan®, FIB-4, índice triglicéridos y glucosa (TyG) e índice de esteatosis hepática.

Tabla 18. Análisis por regresión de riesgos proporcionales de Cox. Relación entre evolución y pautas de tratamiento para la erradicación de la infección por VHC.

EVENTO	HR ajustada	95% IC	P
Progresión clínica			
- Peg-IFN + RBV	Referente		
- Peg-IFN + DAAs	1.79	0.56 - 5.68	0.326
- All-oral DAAs	1.81	0.66 - 4.94	0.247
Evento hepático			
- Peg-IFN + RBV	Referente		
- Peg-IFN + DAAs	1.16	0.32 - 4.22	0.817
- All-oral DAAs	0.90	0.33 - 2.49	0.845
Hepatocarcinoma			
- Peg-IFN + RBV	Referente		
- Peg-IFN + DAAs	0.32	0.03 - 3.13	0.330
- All-oral DAAs	0.67	0.17 - 2.63	0.566

Peg-IFN: Interferón pegilado. RBV: ribavirina. DAAs: antivirales de acción directa.

5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE CON IMPUTACIÓN DE VALORES PERDIDOS (MICE)

La cirrosis (especialmente si historia previa de descompensación), mayor edad, sexo varón, mayor valor en FibroScan® basal y menor cifra de albúmina se asociaron independientemente con el riesgo de progresión clínica (Tabla 19) o de desarrollar un evento hepático (Tabla 20).

Sólo una historia de cirrosis descompensada y valores más bajos de albúmina en el momento de inicio de tratamiento de la infección por VHC se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (Tabla 21).

RESULTADOS

5.1 Progresión clínica: descompensación hepática, hepatocarcinoma, trasplante hepático o muerte de cualquier causa (Tabla 19)

Tabla 19. Progresión clínica.

Multivariate imputation		Imputations =	20
Chained equations		added =	20
Multiple-imputation estimates		Imputations	= 20
Cox regression: Breslow method for ties		Number of obs	= 1,484
		Average RVI	= 0.0822
		Largest FMI	= 0.4120
DF adjustment: Large sample		DF: min	= 117.55
		avg	= 69,204.37
		max	= 372,342.59
Model F test: Equal FMI		F(17,54710.0)	= 8.96
Within VCE type: Robust		Prob > F	= 0.0000

(Within VCE adjusted for 1,484 clusters in N)

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
Grupo3						
F4	1.367274	.3730696	1.15	0.252	.8009365	2.334066
F4 Descomp.	2.742302	.9054278	3.06	0.002	1.435711	5.237974
Sexo	1.996021	.4878544	2.83	0.005	1.236286	3.222636
Edad1	1.057881	.0179862	3.31	0.001	1.023209	1.093728
Tabaquismo	1.0957	.2191157	0.46	0.648	.7403263	1.621661
Alcohol	1.471853	.351347	1.62	0.106	.921223	2.351605
ADVP	1.205863	.3673041	0.61	0.539	.6637201	2.190841
Cat_C	.9916495	.1806521	-0.05	0.963	.6938856	1.417191
x17	.9999621	.0003089	-0.12	0.902	.9993568	1.000568
tto_VHC						
IFN+AAD	1.786573	1.055113	0.98	0.326	.561458	5.684921
AAD libre de IFN	1.810837	.9279205	1.16	0.247	.6632756	4.943845
Fibroscan bas	1.020242	.0056129	3.64	0.000	1.009296	1.031307
FIB4_1	1.014149	.0168534	0.85	0.398	.9816388	1.047737
Alb	.5863306	.082646	-3.79	0.000	.4447649	.7729558
TyG_b	.7047764	.271745	-0.91	0.364	.3308909	1.501129
HSI_b	.9901048	.0201227	-0.49	0.626	.9510461	1.030768
SM	1.12916	.3103847	0.44	0.659	.6587501	1.935488

RESULTADOS

5.2 Evento hepático: descompensación hepática, hepatocarcinoma o trasplante hepático (Tabla 20)

Tabla 20. Evento hepático.

Multiple-imputation estimates		Imputations	=	20
Competing-risks regression		Number of obs	=	1,484
		Average RVI	=	0.0702
		Largest FMI	=	0.3366
DF adjustment: Large sample		DF: min	=	175.43
		avg	=	55,712.11
		max	=	220,665.50
Model F test: Equal FMI		F(17,73290.2)	=	7.23
Within VCE type: Robust		Prob > F	=	0.0000

(Within VCE adjusted for 1,484 clusters in N)

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
Grupo3					
F4	3.177028	1.567147	2.34	0.019	1.208209 8.354112
F4 Descomp.	5.007029	2.810944	2.87	0.004	1.666147 15.0469
Sexo	2.024194	.6755463	2.11	0.035	1.05238 3.893423
Edad1	1.029174	.0212578	1.39	0.164	.9883406 1.071694
Tabaquismo	.9161397	.2568215	-0.31	0.755	.5288373 1.587089
Alcohol	1.005462	.3728783	0.01	0.988	.4857917 2.081044
ADVP	.8776039	.3189905	-0.36	0.719	.4304238 1.789373
Cat_C	.6583395	.1743292	-1.58	0.114	.3917788 1.106264
CD4	.9999573	.0004101	-0.10	0.917	.9991539 1.000761
tto_VHC					
IFN+AAD	1.16443	.7653086	0.23	0.817	.3211162 4.222452
AAD libre de IFN	.9036259	.4670742	-0.20	0.845	.3280979 2.488708
Fibroscan bas	1.021921	.0074207	2.99	0.003	1.007478 1.036572
FIB4_1	1.024053	.0187143	1.30	0.193	.9880212 1.061398
Alb	.4284916	.0773125	-4.70	0.000	.300842 .6103041
TyG_b	.6229473	.3342252	-0.88	0.378	.2174122 1.78492
HSI_b	1.001662	.0273273	0.06	0.952	.9491557 1.057073
SM	.629057	.2803897	-1.04	0.298	.2625362 1.507269

RESULTADOS

5.3 Hepatocarcinoma (Tabla 21)

Tabla 21. Hepatocarcinoma.

Multiple-imputation estimates		Imputations	=	20
Competing-risks regression		Number of obs	=	1,484
		Average RVI	=	0.1664
		Largest FMI	=	0.3368
DF adjustment: Large sample		DF: min	=	175.28
		avg	=	3,290.34
		max	=	12,890.25
Model F test: Equal FMI		F(17,15518.1)	=	3.07
Within VCE type: Robust		Prob > F	=	0.0000

(Within VCE adjusted for 1,484 clusters in N)

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
Grupo3					
F4	2.595301	1.596714	1.55	0.121	.7769111 8.669698
F4 Descomp.	4.349978	3.110587	2.06	0.040	1.070492 17.67628
Sexo	2.336464	1.192121	1.66	0.096	.8587323 6.35712
Edad1	1.055734	.0404002	1.42	0.157	.9794048 1.138011
Tabaquismo	1.071361	.4350461	0.17	0.865	.4832642 2.375127
Alcohol	.705569	.4541232	-0.54	0.588	.1990195 2.501402
ADVP	.9725806	.5293363	-0.05	0.959	.3346318 2.826728
Cat_C	.8271658	.3003243	-0.52	0.601	.4059073 1.685614
CD4	1.000163	.0006409	0.25	0.800	.9989059 1.001421
tto_VHC					
IFN+AAD	.3239649	.3749606	-0.97	0.330	.0335132 3.131703
AAD libre de IFN	.6693557	.4678967	-0.57	0.566	.1700393 2.634904
Fibroscan bas	1.00956	.0102231	0.94	0.348	.9896853 1.029833
FIB4_1	1.003428	.0407118	0.08	0.933	.9266808 1.086531
Alb	.611778	.1468675	-2.05	0.041	.3819498 .979899
TyG_b	.9084706	.664371	-0.13	0.896	.2163845 3.814131
HSI_b	.9489982	.0396256	-1.25	0.212	.8739291 1.030516
SM	.5760974	.3936706	-0.81	0.420	.1508785 2.199706

6. ANÁLISIS MULTIVARIANTE CON IMPUTACIÓN DE VALORES PERDIDOS (MICE) LIMITADO A PACIENTES TRATADOS SOLO CON AADs

En el estudio de sensibilidad limitado a pacientes tratados con AADs los factores asociados de forma independiente a las variables de desenlace clínica fueron los mismos que en toda la cohorte (Tablas 22-24).

RESULTADOS

6.1 PROGRESIÓN CLÍNICA: DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA, CHC, TRASPLANTE HEPÁTICO O MUERTE DE CUALQUIER CAUSA (Tabla 22)

Tabla 22. Progresión clínica con AADs.

Multiple-imputation estimates		Imputations	=	20
Cox regression: Breslow method for ties		Number of obs	=	1.300
		Average RVI	=	0,2141
		Largest FMI	=	0,5669
DF adjustment: Large sample		DF: min	=	62,09
		avg	=	9.129,89
		max	=	46.086,35
Model F test: Equal FMI		F(16, 9545,6)	=	10,32
Within VCE type: Robust		Prob > F	=	0,0000

(Within VCE adjusted for 1.300 clusters in N)

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
Grupo3					
F4	1,301962	,4020352	0,85	0,393	,7107996 2,384785
F4 Descomp.	2,249346	,8329989	2,19	0,029	1,088431 4,648488
Sexo	1,98602	,5351421	2,55	0,011	1,171133 3,367915
Edad1	1,063882	,0196902	3,35	0,001	1,025973 1,103191
Tabaquismo	1,064656	,2418152	0,28	0,783	,6820353 1,661927
Alcohol	1,448173	,3433763	1,56	0,119	,9091918 2,306671
Cat_C	1,072932	,2163429	0,35	0,727	,7224913 1,593351
CD4	1,000117	,0003502	0,34	0,737	,9994313 1,000804
Fib	1,025087	,005917	4,29	0,000	1,013552 1,036752
d_Fibroscan	,9830135	,003524	-4,78	0,000	,9760707 ,9900056
FIB4_1	1,013552	,0200017	0,68	0,496	,9749841 1,053645
d_FIB4	,9959081	,0039538	-1,03	0,306	,9880361 1,003843
Alb	,5875299	,0868182	-3,60	0,000	,4397075 ,7850476
TyG_b	,6036316	,250248	-1,22	0,223	,2677602 1,360812
HSI_b	,9772831	,0197956	-1,13	0,258	,9390214 1,017104
SM	1,450732	,4048376	1,33	0,182	,83947 2,507085

RESULTADOS

6.2 Evento hepático: descompensación hepática, hepatocarcinoma o trasplante hepático (Tabla 23)

Tabla 23. Evento hepático con AADs.

Multiple-imputation estimates		Imputations	=	20
Competing-risks regression		Number of obs	=	1.300
		Average RVI	=	0,1513
		Largest FMI	=	0,4721
DF adjustment:	Large sample	DF: min	=	89,63
		avg	=	35.605,77
		max	=	352.817,63
Model F test:	Equal FMI	F(14,14982,9)	=	7,90
Within VCE type:	Robust	Prob > F	=	0,0000

(Within VCE adjusted for 1.300 clusters in N)

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
Grupo3					
F4	2,577999	1,46652	1,66	0,096	,845409 7,861377
F4 Descomp.	3,857084	2,41645	2,15	0,031	1,129732 13,1687
Sexo	1,96808	,7184633	1,85	0,064	,9622124 4,025453
Edad1	1,030375	,0235015	1,31	0,190	,985323 1,077486
Alcohol	1,081474	,4059412	0,21	0,835	,5175273 2,259949
Cat_C	,6865694	,1948323	-1,33	0,185	,3936248 1,19753
CD4	,9999638	,000469	-0,08	0,938	,9990447 1,000884
Fib	1,02626	,0080095	3,32	0,001	1,010675 1,042086
d_Fibroscan	,9870143	,0054075	-2,39	0,019	,9763291 ,9978165
FIB4_1	1,02194	,0214583	1,03	0,301	,9807124 1,064902
d_FIB4	,9962859	,0046213	-0,80	0,424	,9872069 1,005448
Alb	,4405294	,080458	-4,49	0,000	,3079527 ,6301819
TyG_b	,5598097	,3536528	-0,92	0,359	,1621582 1,9326
SM	,7752208	,341214	-0,58	0,563	,3271521 1,836966

RESULTADOS

6.3 Hepatocarcinoma (Tabla 24)

Tabla 24. Hepatocarcinoma con AADs.

Multiple-imputation estimates		Imputations	=	20
Competing-risks regression		Number of obs	=	1.300
		Average RVI	=	0,2892
		Largest FMI	=	0,6489
DF adjustment: Large sample		DF: min	=	47,22
		avg	=	2.716,01
		max	=	9.473,43
Model F test: Equal FMI		F(13, 4773,5)	=	3,14
Within VCE type: Robust		Prob > F	=	0,0001

(Within VCE adjusted for 1.300 clusters in N)

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
Grupo3						
F4	1,516407	,8810438	0,72	0,474	,4854651	4,736673
F4 Descomp.	2,696531	1,83269	1,46	0,145	,7110634	10,22593
Sexo	3,024812	1,69413	1,98	0,048	1,009017	9,067727
Edad1	1,038502	,0399926	0,98	0,327	,962961	1,11997
Alcohol	,7606709	,5111573	-0,41	0,684	,202733	2,854099
Cat_C	,9493843	,3699392	-0,13	0,894	,4421939	2,038315
CD4	1,000116	,0006644	0,17	0,861	,9988141	1,001419
Fib	1,014741	,010637	1,40	0,163	,9940742	1,035838
d_Fibroscan	,9934245	,0098296	-0,67	0,508	,9738478	1,013395
FIB4_1	1,007491	,0378375	0,20	0,842	,9359791	1,084466
Alb	,5827717	,1387692	-2,27	0,024	,3652334	,929879
TyG_b	,8725634	,6884379	-0,17	0,863	,1856313	4,1015
SM	,5150222	,3672321	-0,93	0,352	,1270599	2,087582

7. SUBESTUDIO DE FCP

Se incluyeron en el estudio 47 pacientes, de los cuales 37 completaron el estudio de FCP al final del tratamiento, 38 en semana 12 y 25 en semana 24 postratamiento. Las características basales se muestran en la Tabla 25.

Observamos un aumento significativo de la FCP al finalizar el tratamiento (2,7 HZ [P25-75; 0,2-5,6 Hz]; $P < 0,001$), que se mantuvo durante el resto del período de seguimiento. (Tabla 26).

En la visita de inicio del tratamiento anti-VHC, 14 pacientes (29,8%) presentaron una FCP < 38 Hz. Tras finalizar el tratamiento 6 de éstos mantuvieron una FCP < 38Hz (Tabla 26).

RESULTADOS

Tabla 25: Características basales del subestudio de FCP.

	Pacientes HIV/VHC
N	47
Edad (años)	52 (48-54)
Sexo (varón)	38 (80,9%)
IMC (kg/m²) (n= 45)	23,3 (21,7-25,5)
Tabaquismo (n = 48)	
Nunca	6 (13,0)
Anteriormente (≥ 6 meses)	10 (21,7%)
Actualmente	30 (65,2%)
Consumo de alcohol (> 50 g/día)	
Nunca	19 (48,9%)
Anteriormente (≥ 6 meses)	23 (48,9%)
Actualmente	5 (10,6%)
ADVP	37 (78,7%)
Tratamiento anti-VHC previo	20 (42,6%)
Otros marcadores de hepatopatía	
MELD (n= 43)	9 (8-11)
RH (kPa) (n= 46)	28,1 (21,5-36,3)
GPVH (n = 19) (mmHg)	15 (11,5-17,0)
Ascitis	11 (23,4%)
Hemorragia por varices esofágicas	4 (8,5%)
Encefalopatía hepática	4 (8,5%)
Carcinoma hepatocelular	0 (0%)
Datos relacionados con el VHC	
Genotipo VHC (n = 45)	
1	26 (57,8%)
2	0 (0%)
3	9 (20,0%)
4	10 (22,2%)
Log ₁₀ ARN-VHC (UI/mL) (n = 46)	6,2 (5,7-6,7)
ARN-VHC > 850 000 UI/mL	30 (65,2%)
Datos relacionados con el VIH	
SIDA previo (n = 46)	18 (39,1%)
Nadir linfocitos T CD4+ (n = 43)	135 (66-247)
Nadir linfocitos T CD4+ < 200 cél/mm ³ (n = 43)	27 (62,8%)
Recuento basal linfocitos T CD4+ cél/mm ³ (n = 47)	439 (246-721)
Recuento basal linfocitos T CD4+ < 500 cél/mm ³ (n = 47)	27 (57,4%)
Tratamiento antirretroviral (n = 46)	
ITIAN+ITINAN	6 (13,0%)
ITIAN+II	24 (52,2%)
ITIAN+IP	4 (8,7%)
IP+II+ITINAN/MVC	4 (8,7%)
Otros	8 (17,4%)

IMC: índice de masa corporal. ADVP: adictos a drogas por vía parenteral. VHC: virus de la hepatitis C. MELD: *model for end-stage liver disease score*. RH: rigidez hepática medida por elastografía de transición. GPVH: gradiente de presión venosa hepática. ARN-VHC: ácido ribonucleico del VHC. SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida. ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos. ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos. II: inhibidores de la integrasa. IP: inhibidores de la proteasa. MVC: maraviroc.

RESULTADOS

Tabla 26: Resultados FCP.

	Mediana (P25-P75)	P
FCP basal (Hz) (n= 47)	42,0 (37,6-47,4)	
FCP fin tto (Hz) (n= 37)	47,1 (40,8-50,5)	
FCP S12 post-tto (Hz) (n= 38)	45,8 (41,0-53,0)	
FCP S24 post-tto (Hz) (n= 25)	44,6 (39,3-53,6)	
Δ FCP fin tto – basal (n= 37)	2,7 (0,2-5,6)	< 0,001 §
Δ FCP S12 post-tto – basal (n= 38)	2,3 (0,1-8,1)	0,005 §
Δ FCP S24 post-tto – basal (n= 25)	1,7 (0,5-4,7)	0,015 §
Δ FCP S12 post-tto – fin tto (n= 35)	0,0 (-2,3-2,5)	0,952 §
Δ FCP S24 post-tto – fin tto (n= 24)	-0,4 (-1,6-0,6)	0,203§
	Prevalencia n (%)	
FCP basal (Hz) < 38 (n= 47)	14 (29,8%)	
FCP fin tto (Hz) < 38 (n= 37)	6 (16,2%)	0,180 *
FCP S12 post-tto (Hz) < 38 (n= 38)	6 (15,8%)	0,289 *
FCP S24 post-tto (Hz) < 38 (n= 25)	6 (24,0%)	1,000 *

FCP: frecuencia crítica de parpadeo. Tto.: tratamiento.

§ Prueba de contraste: Wilcoxon para muestras pareadas.

* Prueba de contraste: McNemar para muestras pareadas (vs. basal).

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Nuestro estudio describe el seguimiento tras tratamiento frente al VHC de una gran cohorte, la mayor de las descritas hasta la actualidad, de pacientes coinfectados por VIH y VHC con hepatopatía avanzada. Los hallazgos fundamentales fueron una significativa disminución de la rigidez hepática en ambos grupos tras algo más de tres años desde la erradicación de la infección por VHC y un riesgo residual en morbimortalidad de causa hepática y de desarrollo de hepatocarcinoma. Este riesgo fue significativamente mayor en pacientes con cirrosis que en aquellos en que la erradicación de la infección por VHC se realizó en un estadio fibrosis avanzada sin criterios de cirrosis.

Nuestro estudio ha registrado la experiencia de 21 hospitales de 4 comunidades autónomas de España, por lo que creemos representa de forma fiel la población de pacientes coinfectados por VIH/VHC con erradicación de VHC en España en distintos momentos, aunque muy especialmente en los últimos años. Por tanto, nuestros resultados son aplicables a la práctica clínica en nuestro medio y muy probablemente para poblaciones de otros países similares a la nuestra.

Las características de nuestros pacientes no difieren de las de otras cohortes de pacientes coinfectados por VIH y VHC. Fundamentalmente, son varones con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral.

La mayoría de los pacientes fueron tratados a partir de 2014, ya que sólo hemos incluido a pacientes con erradicación del VHC tras tratamiento. Muchos de nuestros pacientes adquirieron la infección por VHC (y por VIH) varios años antes pero, o bien no se trataron de la infección por VHC, o ésa no fue exitosa por falta de eficacia o por intolerancia al tratamiento, hasta que dispusimos de los AADs. En los pacientes con hepatopatía avanzada, especialmente con cirrosis, las tasas de eficacia con pautas basadas en interferón son muy bajas y la retirada por efectos adversos muy alta¹³⁰⁻¹³². Esto justifica que sólo un 18,8% de los pacientes con F3 incluidos habían obtenido la RVS tras un tratamiento basado en interferón y, aún menos, un 9,4% en el grupo con cirrosis. Por tanto, la mayoría de los pacientes de nuestra serie son pacientes curados relativamente reciente, cuando las pautas con AADs han estado disponibles. Sin embargo, los pacientes curados en fase de hepatopatía avanzada en las primeras cohortes de GESIDA (3603 y 360b), aunque fueron menos, han aportado un número muy importante de años en la observación. En el análisis principal hemos incluido todos los pacientes

DISCUSIÓN

porque previamente demostramos que el efecto observado de la erradicación del VHC es independiente del tratamiento con el que se consiguió¹³³ como comentamos más adelante. En un análisis de sensibilidad incluyendo solo los pacientes con erradicación del VHC mediante pauta con AADs libre de interferón los resultados fueron muy similares al de la cohorte global.

Respecto a la infección por el VIH, se trataba de pacientes con tratamiento antirretroviral, infección bien controlada y una situación inmunológica en el momento del tratamiento del VHC propia de una situación de reconstitución inmunológica. La cifra mediana de linfocitos CD4+ era superior a 500 cel/ μ L cuando más de la mitad de los pacientes habían tenido un nadir inferior a 160 cel/ μ L y algo más de un tercio había presentado algún evento definitorio de SIDA. Hoy en día sabemos que tener infección por VIH y/o una mala situación inmunológica puede tener algún impacto sobre la efectividad de los tratamientos frente a VHC, pero insuficiente para no considerar su tratamiento^{97,134}. Por otro lado, el buen control inmunoviroológico justifica que la tasa de eventos definitorios de SIDA haya sido tan baja como un 0,3 por 100 pacientes-año y sin diferencia entre pacientes con cirrosis y con F3. Esta es la tasa esperable de cualquier cohorte de paciente con VIH y TAR independientemente de que se asocie una hepatopatía¹³⁵.

Previo al tratamiento de la infección por VHC los pacientes con cirrosis vs aquellos con F3 tenían el doble de prevalencia de DM, aproximadamente 15% vs. 7,5%. La asociación de DM y cirrosis ha sido previamente descrita y puede ser bidireccional⁷⁵. Por un lado, la DM2, que forma parte del síndrome metabólico con la obesidad, la hipertrigliceridemia, puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad hepática en contexto de enfermedad hepática por hígado graso no alcohólica¹³⁶. Por otro lado, la DM puede ser una complicación de la cirrosis. Esta diabetes se conoce con el nombre de “diabetes hepatógena”¹³⁷. En ambos casos, la diabetes se comporta como un factor de riesgo para complicaciones y muerte de causa hepática.

Nosotros creemos que, en nuestra cohorte, la mayor prevalencia de DM en pacientes con cirrosis que en aquellos con F3, sin una mayor prevalencia de HTA (23% vs. 18%) o hiperlipemia (17% en ambos grupos), era debida, fundamentalmente, a una diabetes hepatógena por resistencia a la insulina secundaria a la cirrosis hepática. El hecho de que nuestra cohorte se trate de pacientes con infección por VHC puede haber amplificado la prevalencia encontrada de diabetes. Es conocido que cuando la

DISCUSIÓN

hepatopatía crónica es causada por VHC, la probabilidad de desarrollar una diabetes es mayor que cuando es debida a otras causas¹³⁸. Y también que la erradicación del VHC en pacientes con hepatopatía reduce el riesgo de desarrollar DM¹¹⁹, aunque este hecho ha sido puesto recientemente en duda¹³⁹.

Sin ser estadísticamente significativo, en nuestra cohorte tras un seguimiento de 3,5 años hubo una tasa de incidencia de DM en el grupo con cirrosis 53% mayor que en pacientes con F3, lo que indica la mayor predisposición al desarrollo de DM en un contexto de cirrosis hepática ahora sin el concurso de la infección por VHC. Otros factores, como la infección por el VIH, el tratamiento antirretroviral y el consumo de alcohol también han podido jugar un papel en la patogenia de la DM en nuestros pacientes. Por ello las aplicabilidades de nuestra observación sirven fundamentalmente como llamada de atención sobre la incidencia de DM tras la erradicación de la infección por VHC en pacientes coinfectados por VIH y VHC y hepatopatía avanzada.

El cáncer no hepático y no relacionado con SIDA fue un evento con prevalencia dos veces mayor entre pacientes coinfectados VIH/VHC con cirrosis vs pacientes con hepatopatía avanzada sin cirrosis antes de iniciar el tratamiento de la infección por VHC. Además, la incidencia de esta patología durante el seguimiento fue también casi dos veces mayor en los pacientes con cirrosis. Esta observación está en consonancia con lo descrito por Nyberg *et al* de una mayor tasa de cáncer extrahepático en pacientes infectados por VHC, de naturaleza muy variable y mostrando en el análisis multivariante una fuerte asociación entre cáncer y cirrosis, tabaco y DM¹⁴⁰. Al igual que en este estudio, en el nuestro el número de eventos y la diversidad de la naturaleza de estos tumores no nos permitió observar un patrón específico.

El cáncer no hepático ni asociado a SIDA fue la primera causa definida de muerte en el grupo con hepatopatía avanzada sin cirrosis y la segunda tras las complicaciones de la hepatopatía en los pacientes con cirrosis de nuestro estudio. Esta observación coincide con la evidencia recientemente descrita de un mayor ratio de mortalidad estandarizada respecto a población general en pacientes con cirrosis por VHC y erradicación de la infección mediante tratamiento¹⁴¹.

Sin duda, el impacto clínico más notable observado en nuestra serie tras la erradicación de la infección por VHC en pacientes coinfectados con hepatopatía avanzada fue la mejoría de los parámetros directos o indirectos de función hepática, inflamación, rigidez hepática e HP. En ambos grupos describimos mejoría de la cifra de plaquetas en sangre,

DISCUSIÓN

de las transaminasas hepáticas, de la albúmina, bilirrubina total y en consonancia con ello del FIB-4. Así mismo, fue notable la mejoría de la rigidez hepática valorada mediante el FibroScan®. El aumento de peso también lo interpretamos como una evolución hacia un mejor estado de salud. La evolución de estos parámetros es similar a la descrita tras erradicación de la infección por VHC en pacientes mono infectados con hepatopatía avanzada y en pacientes mono infectados o coinfectados por el VIH, independientemente del grado de hepatopatía¹⁴²⁻¹⁴⁴

Numerosos estudios apoyan el hecho de que la RVS es la condición fundamental para una reducción significativa de la rigidez hepática y una mejoría de la función hepática, tanto en pacientes con mono-infección por VHC como con coinfección por VIH y VHC. Los principales de estos estudios han sido incluidos en una excelente revisión y metanálisis sobre el tema publicado recientemente¹⁴⁵. Los autores describen en pacientes con erradicación del VHC tras tratamiento un descenso de la rigidez hepática de 2,4 kPa al final del tratamiento y de 4,1 kPa tras 12 meses de completado el tratamiento. El descenso medio fue mayor en aquellas cohortes que incluían más de un 75% con cirrosis hepática (-5,1 kPa vs. -2,8 kPa, $P=0,02$). En nuestro caso, el descenso en la mediana en pacientes con cirrosis fue aún mayor, del orden de 9 kPa, pero hay que tener en cuenta que la mediana de seguimiento tras el fin de tratamiento en nuestros pacientes con cirrosis fue de 42 meses vs. 12 meses en el análisis de Singh *et al*¹⁴⁵.

En nuestro estudio, mostramos como la mortalidad de causa hepática y la descompensación hepática es prácticamente inexistente (< 0,1% pacientes-año de seguimiento) en pacientes coinfectados con hepatopatía avanzada sin cirrosis que alcanzan la RVS con tratamiento frente al VHC. Ya en 2009 describimos como en pacientes coinfectados en que se conseguía la eliminación del VHC, la mayoría sin hepatopatía avanzada (61%), la muerte y descompensación hepática, tras un seguimiento de 22 meses, era muy infrecuente (< 0,5% pacientes-año) y 10 veces inferior a la de los pacientes sin RVS^{63,64}. Por el contrario, los pacientes con cirrosis, en las mismas condiciones de erradicación de la infección por VHC, mantienen un riesgo residual significativo de ambos eventos que puede llegar a un 1,0 y a un 1,5% pacientes-año, respectivamente. Este riesgo es significativamente inferior al descrito en pacientes coinfectados con cirrosis hepática sin erradicación de la infección por VHC¹⁴⁶.

Las tasas de incidencia de eventos hepáticos en nuestro estudio son similares a las descritas en cohortes de pacientes mono infectados por VHC con hepatopatía avanzada

DISCUSIÓN

y respuesta viral sostenida. Por ej. en el estudio de Semmler *et al*, siguieron durante el mismo tiempo que nosotros, 3,5 años, a 276 pacientes con enfermedad hepática avanzada siendo la tasa de muerte de 1,1% pacientes-año y de descompensación hepática de 1,2% pacientes-año¹⁴⁷. En este sentido en un estudio comparativo de una cohorte de pacientes con cirrosis por VHC y erradicación de la infección mediante AADs, y que incluyó pacientes coinfectados por VIH (93) y no coinfectados por VIH (1109), Quaranta *et al* describieron, tras un seguimiento de algo más de 2 años, una incidencia similar de descompensación hepática (y de hepatocarcinoma) en la población VIH+ y en la VIH-, 4,3% y 4,8%, respectivamente¹⁴⁸

Por ello, hoy en día que disponemos de tratamientos altamente efectivos para erradicar la infección del VHC es muy importante tratar precozmente estas infecciones, en todo caso siempre antes del desarrollo de cirrosis hepática, y no sólo porque la efectividad del tratamiento esté comprometida en los pacientes con cirrosis avanzada⁹⁷. En los casos en que no sea posible anticipar el tratamiento a un estadio previo a la cirrosis, deberemos mantener una estrecha vigilancia sobre las complicaciones hepáticas y extrahepáticas aplicando los protocolos de prevención primaria y secundaria de dichas complicaciones.

Un caso especial es la incidencia de hepatocarcinoma en pacientes coinfectados con hepatopatía avanzada por VHC que han sido tratados y han obtenido una RVS. En nuestra experiencia, si el paciente presenta una cirrosis en el momento del tratamiento, a pesar de la erradicación de la infección por VHC, mantiene un riesgo de desarrollar hepatocarcinoma de un 1,06 (IC 95%; 0,77-1,46) % pacientes-año. Este riesgo es suficiente para mantener la recomendación de vigilancia indefinida mediante cribado estandarizado de acuerdo con las guías AASLD y EASL^{82,83}. En pacientes con hepatopatía avanzada sin cirrosis, coinfectados por VIH/VHC y eliminación de la infección por VHC, encontramos una tasa de hepatocarcinoma 5 veces menor (0,19 [IC95%; 0,07 - 0,5]). Es dudoso que con este riesgo, inferior al 0,5%, un programa de cribado de hepatocarcinoma en todos estos pacientes sea coste-efectivo. Aún así, algunas guías de manejo del hepatocarcinoma siguen recomendándolo³⁰. Nuestra percepción es que siendo el riesgo bajo no es desdeñable y es prácticamente la única complicación hepática que pueden presentar estos pacientes. Pero también que es muy probable que dentro de este grupo haya una heterogeneidad importante en cuanto al riesgo de desarrollar CHC y se puedan definir subgrupos con un riesgo mayor del 0,5%, o bien subgrupos cuyo riesgo tiende a cero en base a la evolución dinámica, tras la erradicación del VHC, de marcadores específicamente asociados con riesgo de CHC, y

DISCUSIÓN

en los que se podría interrumpir el cribado evitando la estrategia actual de “cribar a todos de forma indefinida”, como sugieren Ahumada *et al*⁸¹. También en el futuro pueden desarrollarse otras estrategias de cribado más simples y económicas, como biomarcadores con alta sensibilidad para detectar hepatocarcinomas en estadios precoces, que permitan protocolos de cribado coste-efectivos incluso en escenarios con riesgos tan bajos como los que hemos observado en nuestro estudio.

Investigamos la existencia de factores asociados a la progresión clínica, desarrollo de eventos hepáticos y hepatocarcinoma, e independientes de la presencia de cirrosis o de descompensación hepática previa, factores ya ampliamente reconocidos. Nuestro objetivo era ver si había evidencia de factores que pudieran discriminar pacientes de más riesgo de desarrollo de complicaciones, y muy especialmente del hepatocarcinoma. En el análisis multivariante, incluido un análisis de sensibilidad limitado a los pacientes tratados exclusivamente con AADs, observamos que para el desenlace “progresión clínica/evento hepático” tenía un peso propio en el riesgo desarrollarlos ser varón, mayor edad, la mayor rigidez hepática en el momento del tratamiento, una menor normalización de ésta tras el tratamiento y la cifra de albúmina basal más baja. Es posible que el análisis conjunto de estos factores permita establecer algoritmos o *scores* que mejoren la precisión del riesgo de desarrollar progresión clínica/complicaciones hepáticas en pacientes coinfectados por VIH/VHC con hepatopatía avanzada en los que se ha erradicado la infección por VHC.

Sin embargo, en cuanto al riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, solamente el sexo varón y cifras más bajas de albúmina discriminaron un mayor riesgo. Probablemente, para mejorar la precisión del riesgo de hepatocarcinoma, especialmente en pacientes con F3, sea necesario buscar otros factores diferentes a los que hemos podido analizar en nuestro estudio.

De especial interés nuestro hallazgo, en el análisis multifactorial, de que el tipo de tratamiento con el que se alcanzó la RVS, pauta basada o no en interferón, no se asoció con el riesgo de desarrollar ninguna de las complicaciones clínicas en ninguno de los grupos estudiados. Es ampliamente aceptado que el principal mecanismo de beneficio clínico del tratamiento de la infección por el VHC es la erradicación de ésta.

Sin embargo, se ha especulado que el interferón podría tener efectos adicionales beneficiosos en el tratamiento de la infección por el VHC más allá de la erradicación de

DISCUSIÓN

ésta¹⁴⁹. Por ejemplo, se le ha atribuido un efecto inhibitorio directo de la carcinogénesis hepática^{150,151}.

Por otro lado, la tolerancia al interferón es mucho menor en pacientes con cirrosis avanzada, en oposición a los AADs y, al menos a corto plazo, podría favorecer la progresión clínica en estos pacientes.

Un factor que podría contribuir a un diferente beneficio clínico en función del tratamiento sería una cinética diferente en la mejoría de la fibrosis hepática y/o hipertensión portal dependiendo del tratamiento utilizado, especialmente en pacientes con fibrosis avanzada. En este sentido, en un metanálisis reciente se ha descrito una disminución de la rigidez hepática significativamente mayor en pacientes tratados con AADs que en aquellos tratados con terapias basadas en interferón (descenso de 4,5 kPa vs. 2,6 kPa respectivamente; $P = 0,03$)¹⁴⁵.

Nuestro hallazgo, sin embargo, apoya la hipótesis de que el beneficio clínico obtenido tras la RVS es exclusivamente debido a la erradicación de la infección por VHC y totalmente independiente de la naturaleza del tratamiento con que se obtuvo la RVS.

Respecto al subestudio de la EHM en nuestra cohorte de pacientes cirróticos coinfectados por VIH/VHC con erradicación de la infección por VHC mediante AADs, utilizando la determinación de la FCP como método diagnóstico, observamos una prevalencia de EHM previa al tratamiento del 30%. La prevalencia de EHM en pacientes con cirrosis varía ampliamente entre distintos estudios, del 20 al 80% según la población estudiada y las herramientas y criterios empleados para el diagnóstico⁸⁹. Nuestro resultado coincide especialmente (30 vs. 31%) con el trabajo donde se definió el punto de corte de 38 Hz para discriminar la existencia de EHM¹²⁹.

En esta serie de pacientes observamos una tendencia a la normalización de la FCP tras la erradicación del VHC con AADs, similar a lo descrito con otro tipo de pacientes. Bar *et al*, en un estudio de 25 pacientes mono infectados por VHC tratados con AADs con solo un tercio de cirróticos y una FCP patológica previa al tratamiento en 7 pacientes describen, tras lograr la RVS, un incremento en la FCP algo menor del observado por nosotros, pero también significativo (mediana [IQR] basal de 40,9 [38,6-42,9] vs. 41,5 [39,8-44] Hz, $P=0,042$)¹⁵².

DISCUSIÓN

Además, objetivamos la resolución de la EHM en al menos la mitad de los pacientes tras el tratamiento. En un estudio más amplio en pacientes cirróticos infectados por VHC diagnosticados de EHM mediante PHES y FCP Hernández-Conde *et al*, observaron una resolución de la EHM en el 73% de los pacientes 24 semanas tras finalizar el tratamiento con AADs. Los pacientes en quienes persistía la EHM tras tratamiento se caracterizaban por una peor situación funcional hepática basal y tras tratamiento. Además, aquellos con persistencia de EHM tras tratamiento presentaron, respecto a los que resolvieron la EHM o nunca la presentaron, una evolución menos favorable en parámetros como MELD, Child-Pugh, rigidez hepática, signos indirectos de hipertensión portal o INR¹⁵³.

Nuestro grupo ha estudiado y publicado la evolución de otras alteraciones clínicas y biológicas relacionadas con la existencia de cirrosis tras erradicar el VHC. Para estos estudios de ha utilizado la misma cohorte, la cohorte ESCORIAL. Aunque no hemos realizado estudios de correlación entre ellos, en estos pacientes hemos descrito recientemente la mejoría del GPVH, Child-Pugh, recuento plaquetario, biomarcadores plasmáticos (inflamación, coagulopatía y angiogénesis) y expresión genética relacionada con la respuesta inflamatoria antiviral^{107,123,154,155}. La mejoría que ahora describimos en la FCP está en sintonía con el resto de hallazgos, indicando una recuperación funcional hepática y de la hipertensión portal.

En resumen, como en pacientes mono infectados por VHC^{14,15}, la erradicación del VHC en pacientes cirróticos coinfectados por VIH/VHC mejora la FCP, probablemente en relación con la disminución de la HP y la mejoría funcional hepática. Estudios prospectivos más amplios y durante mayor tiempo de observación son necesarios para definir con más precisión el efecto de la RVS frente al VHC sobre la EHM y su correlación con la evolución de otros parámetros de función hepática.

Tomando de forma conjunta todas las observaciones del estudio podemos concluir que la erradicación del VHC en pacientes coinfectados por VIH y VHC con hepatopatía avanzada tiene un gran beneficio y que el tratamiento iniciado en estadio de cirrosis minimiza, pero no evita, el riesgo de complicaciones hepáticas y extrahepáticas. Es importante hoy en día que disponemos de tratamientos de aplicación universal, altamente eficaces y muy bien tolerados, tratar la infección por VHC en estadios precoces de la evolución de la hepatopatía para obtener el mayor beneficio.

Nuestro estudio tiene como principal fortaleza el gran número de pacientes observados, siendo la cohorte más numerosa del mundo de pacientes con hepatopatía avanzada

DISCUSIÓN

coinfectados por VIH y VHC con erradicación de la infección por VHC. Es una cohorte sometida a un seguimiento protocolizado y a un control de calidad de los datos registrados por personal independiente de la Fundación SEIMC-GeSIDA.

A pesar de esta fortaleza la limitación principal es la baja incidencia de eventos en algunas de las complicaciones estudiadas, lo que impide un análisis más preciso.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1. Los pacientes coinfectados por VIH/VHC con hepatopatía avanzada y erradicación de la infección por VHC mediante tratamiento presentan una mejoría progresiva significativa en los marcadores de función e inflamación hepática, rigidez hepática e hipertensión portal. Tras el tratamiento, los pacientes con cirrosis mantienen valores de estos parámetros más alterados que los pacientes sin cirrosis.**
- 2. La prevalencia de encefalopatía hepática mínima/subclínica, con el criterio de frecuencia crítica del parpadeo inferior a 38 Hz, en pacientes coinfectados por VIH y VHC con cirrosis es aproximadamente del 30% antes del tratamiento de la infección por VHC. La frecuencia crítica del parpadeo mejora significativamente tras la eliminación de la infección por VHC, probablemente en relación con la disminución de la hipertensión portal y la mejoría funcional hepática.**
- 3. A pesar de la erradicación de la infección por VHC mediante tratamiento, los pacientes coinfectados por VIH/VHC con hepatopatía avanzada presentan una tasa de incidencia de diferentes complicaciones hepáticas (descompensación, hepatocarcinoma o muerte) entre 0,5 y 1,0 por 100 pacientes-año, si bien esta incidencia es significativamente inferior a la descrita históricamente en pacientes similares sin respuesta viral sostenida o no tratados.**
- 4. Las complicaciones hepáticas siguientes a la erradicación de la infección por VHC son mucho más frecuentes en los pacientes coinfectados por VIH/VHC tratados en estadio de cirrosis hepática, y aún más si el tratamiento se inició en pacientes con criterios de cirrosis descompensada. En pacientes tratados en estadio F3 el riesgo de complicaciones hepáticas es 5-10 veces menor que en pacientes con cirrosis.**
- 5. La incidencia de hepatocarcinoma en pacientes coinfectados por VIH/VHC con cirrosis y erradicación de la infección por VHC (tasa de 0,8-1,5 por 100 pacientes-año) justifica incluirlos en programas de cribado, de acuerdo con las guías vigentes. Por el contrario, la tasa observada en pacientes**

CONCLUSIONES

- coinfectados tratados en estadio F3 es mucho más baja (0,1-0,5 por 100 pacientes-año) y es dudoso que el cribado en todos los pacientes pueda ser coste-efectivo con los protocolos actuales.*
- 6. El tipo de tratamiento con el que se consigue eliminar la infección por VHC en pacientes coinfectados con hepatopatía avanzada no se asocia con la probabilidad de desarrollar eventos clínicos hepáticos, incluido el hepatocarcinoma. Nuestros hallazgos no apoyan un efecto beneficioso del interferón más allá de sus propiedades antivirales.*
 - 7. En general, la incidencia de eventos clínicos extrahepáticos en pacientes coinfectados por VIH/VHC con hepatopatía avanzada es similar en pacientes con fibrosis avanzada sin cirrosis y en aquellos con cirrosis antes del tratamiento de la infección por VHC, excepto de tumores no asociados a VIH y diferentes del hepatocarcinoma, para los que el riesgo es casi 2 veces mayor en pacientes con cirrosis.*
 - 8. La diabetes mellitus tiene una elevada prevalencia en pacientes coinfectados por VIH/VHC con cirrosis hepática (aproximadamente el 15% en nuestra serie) y sigue siendo incidente tras la erradicación del VHC, muestra indirecta del papel patogénico de la cirrosis en su desarrollo (diabetes hepatógena).*
 - 9. Tomadas de forma conjunta todas las observaciones del estudio, concluimos que la erradicación del VHC en pacientes coinfectados por VIH y VHC con hepatopatía avanzada tiene un gran beneficio. Sin embargo, el tratamiento de la infección por VHC iniciado en estadio de cirrosis minimiza, pero no evita, el riesgo de complicaciones hepáticas y extrahepáticas. Por todo ello, hoy en día que disponemos de tratamientos de aplicación universal, altamente eficaces y muy bien tolerados, es importante tratar la infección por VHC en estadios precoces de la evolución de la hepatopatía para optimizar su eficiencia.*

ANEXOS

Referencias

1. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med*. 1975;292(15):767-770. doi:10.1056/NEJM197504102921502
2. Hernández JM, Piqueras J, Carrera A, Triginer J. Posttransfusion hepatitis in Spain. A prospective study. *Vox Sang*. 1983;44(4):231-237. doi:10.1111/j.1423-0410.1983.tb01889.x
3. Shih JW, Mur JI, Alter HJ. Non-A, non-B hepatitis: advances and unfulfilled expectations of the first decade. *Prog Liver Dis*. 1986;8:433-452.
4. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. *Science, New Series*. 1989;244(4902):359-362.
5. King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ, eds. Family - Flaviviridae. In: *Virus Taxonomy*. Elsevier; 2012:1003-1020. doi:10.1016/B978-0-12-384684-6.00086-0
6. Choo QL, Richman KH, Han JH, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(6):2451-2455.
7. Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *J Hepatol*. 2016;65(1 Suppl):S2-S21. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.035
8. Tanaka T, Kato N, Cho MJ, Shimotohno K. A novel sequence found at the 3' terminus of hepatitis C virus genome. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;215(2):744-749. doi:10.1006/bbrc.1995.2526
9. Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes. *Int J Mol Sci*. 2017;19(1):23. doi:10.3390/ijms19010023
10. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-327. doi:10.1002/hep.26744
11. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accessed January 30, 2022. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240027077>
12. Global Viral Hepatitis: Millions of People are Affected | CDC. Published July 19, 2021. <https://www.cdc.gov/hepatitis/global/index.htm>
13. Global hepatitis report, 2017. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/global-hepatitis-report-2017>
14. Prevalence and distribution of hepatitis C virus genotypes in Spain during the

ANEXO A

2000-2015 period (the GEHEP 005 study) - Aguilera - 2017 - Journal of Viral Hepatitis - Wiley Online Library. Accessed January 24, 2022. <https://onlinelibrary-wiley-com.m-hulp.a17.csinet.es/doi/10.1111/jvh.12700>

15. Prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España; 2017-2018.

https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFO_RME_INFECION_VHC_ESPANA2019.pdf

16. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, et al. Estudio multicéntrico sobre prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis, indicación de tratamiento de hepatitis crónica C y necesidad de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH en España. Estudio GESIDA 29/02-FIPSE 12185/01. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2005;23(6):340-348. doi:10.1157/13076173

17. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(7):797-808. doi:10.1016/S1473-3099(15)00485-5

18. Roudot-Thoraval F. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2021;45(3):101596. doi:10.1016/j.clinre.2020.101596

19. Berenguer J, Jarrín I, Pérez-Latorre L, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Elimination Is Feasible, but the Burden of Residual Cirrhosis Will Be Significant. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(1):ofx258. doi:10.1093/ofid/ofx258

20. Fanciulli C, Berenguer J, Busca C, et al. Epidemiological trends of HIV/HCV coinfection in Spain, 2015–2019. *HIV Medicine*. n/a(n/a). doi:10.1111/hiv.13229

21. Koziel MJ, Peters MG. Viral Hepatitis in HIV Infection. *N Engl J Med*. 2007;356(14):1445-1454. doi:10.1056/NEJMra065142

22. Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, et al. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses*. 2021;13(11):2249. doi:10.3390/v13112249

23. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1):S58-S68. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012

24. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2005;9(3):383-398, vi. doi:10.1016/j.cld.2005.05.003

25. Rosen HR. Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2429-2438. doi:10.1056/NEJMcp1006613

26. Perisetti A, Goyal H, Yendala R, Thandassery RB, Giorgakis E. Non-cirrhotic hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis: Current insights and advancements. *World J Gastroenterol*. 2021;27(24):3466-3482. doi:10.3748/wjg.v27.i24.3466

ANEXO A

27. Alotaibi AS, Alghamdi W, Marotta P, Qumosani K. A266 HEPATOCELLULAR CARCINOMA PREVALENCE IN NON-CIRRHOTIC HEPATITIS C PATIENTS. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2018;1(suppl_2):383-384. doi:10.1093/jcag/gwy009.266
28. Ikeda M, Fujiyama S, Tanaka M, et al. Risk factors for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C after sustained response to interferon. *J Gastroenterol*. 2005;40(2):148-156. doi:10.1007/s00535-004-1519-2
29. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, de Biase D, et al. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(45):12896-12953. doi:10.3748/wjg.v21.i45.12896
30. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *Journal of Hepatology*. 2020;73(5):1170-1218. doi:10.1016/j.jhep.2020.08.018
31. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(6):683-694. doi:10.1093/cid/civ948
32. Sarrazin C, Isakov V, Svarovskaia E, et al. Late relapse versus HCV reinfection in patients with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):44-52. doi:10.1093/cid/ciw676
33. Wróblewska A, Bielawski KP, Sikorska K. Occult Infection with Hepatitis C Virus: Looking for Clear-Cut Boundaries and Methodological Consensus. *JCM*. 2021;10(24):5874. doi:10.3390/jcm10245874
34. Liang TJ, Ghany MG. Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1907-1917. doi:10.1056/NEJMra1213651
35. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. 2015. https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
36. Plan estratégico para el abordaje de la la hepatitis C crónica. Actualización línea estratégica 2. 2017. <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/actualizacionEstrategiaTerapeuticaJunio2017.pdf>
37. gesida-guiasclinicas-2016-Manejo_HepatitisC.pdf. Accessed January 30, 2022. https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-Manejo_HepatitisC.pdf
38. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients. *N Engl J Med*. 2004;351(5):438-450. doi:10.1056/NEJMoa040842

ANEXO A

39. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(13):1195-1206. doi:10.1056/NEJMoa1010494
40. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-2416. doi:10.1056/NEJMoa1012912
41. Kish T, Aziz A, Sorio M. Hepatitis C in a New Era: A Review of Current Therapies. *P T*. 2017;42(5):316-329.
42. Mechanism of action of antiviral therapies - UpToDate. https://www.uptodate-com.m-hulp.a17.csinet.es/contents/image/print?imageKey=ID%2F94365&topicKey=3673&search=tratamiento%20vhc&source=outline_link&selectedTitle=1~150
43. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *The Lancet*. 2015;385(9973):1124-1135. doi:10.1016/S0140-6736(14)62401-6
44. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(6):453-463. doi:10.1038/nrmicro1645
45. Lau CY, Adan MA, Maldarelli F. Why the HIV Reservoir Never Runs Dry: Clonal Expansion and the Characteristics of HIV-Infected Cells Challenge Strategies to Cure and Control HIV Infection. *Viruses*. 2021;13(12):2512. doi:10.3390/v13122512
46. Zakaria MK, Carletti T, Marcello A. Cellular Targets for the Treatment of Flavivirus Infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:398. doi:10.3389/fcimb.2018.00398
47. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med*. 1999;5(5):512-517. doi:10.1038/8394
48. McFadden WM, Snyder AA, Kirby KA, et al. Rotten to the core: antivirals targeting the HIV-1 capsid core. *Retrovirology*. 2021;18(1):41. doi:10.1186/s12977-021-00583-z
49. Gerold G, Bruening J, Weigel B, Pietschmann T. Protein Interactions during the Flavivirus and Hepacivirus Life Cycle. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2017;16(4):S75-S91. doi:10.1074/mcp.R116.065649
50. Rockstroh JK, Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *The Lancet Infectious Diseases*. 2004;4(7):437-444. doi:10.1016/S1473-3099(04)01059-X
51. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural History of Hepatitis C Virus Infection in Multitransfused Hemophiliacs: Effect of Coinfection with Human Immunodeficiency Virus. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1993;6(6):602-610.
52. Rodríguez-Méndez ML, González-Quintela A, Aguilera A, Carballo E, Barrio E.

ANEXO A

Association of HCV and HBV markers in Spanish HIV-seropositive patients in relation to risk practices. *Hepatogastroenterology*. 2003;50(54):2093-2097.

53. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*. 2015;29(17):2335-2345. doi:10.1097/QAD.0000000000000834
54. Elliott T, Cooke GS, Garvey L. Interventions to reduce acute hepatitis C virus in HIV-positive MSM: *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2020;33(1):1-9. doi:10.1097/QCO.0000000000000614
55. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology*. 1999;30(4):1054-1058. doi:10.1002/hep.510300409
56. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Course of Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis. *CLIN INFECT DIS*. 2001;33(4):562-569. doi:10.1086/321909
57. Benhamou Y. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus– and hepatitis C virus–coinfecting patients: Impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology*. 2001;34(2):283-287. doi:10.1053/jhep.2001.26517
58. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *The Lancet*. 2000;356(9244):1800-1805. doi:10.1016/S0140-6736(00)03232-3
59. Kaufmann GR. CD4 T-Lymphocyte Recovery in Individuals With Advanced HIV-1 Infection Receiving Potent Antiretroviral Therapy for 4 YearsThe Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2003;163(18):2187. doi:10.1001/archinte.163.18.2187
60. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of Hepatitis C Virus Infection on HIV-1 Disease Progression and Response to Highly Active Antiretroviral Therapy. *J INFECT DIS*. 2005;192(6):992-1002. doi:10.1086/432762
61. Petersdorf N, Ross JM, Weiss HA, Barnabas RV, Wasserheit JN, for the HCV and HIV Transmission Working Group. Systematic review and meta-analysis of hepatitis C virus infection and HIV viral load: new insights into epidemiologic synergy. *Journal of the International AIDS Society*. 2016;19(1):20944. doi:10.7448/IAS.19.1.20944
62. on behalf of the Multidisciplinary Group of viral coinfection HIV/Hepatitis (COVIHEP), López-Huertas MR, Palladino C, et al. HCV-coinfection is related to an increased HIV-1 reservoir size in cART-treated HIV patients: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2019;9(1):5606. doi:10.1038/s41598-019-41788-9
63. Berenguer J, Álvarez-Pellicer J, Martín PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009;50(2):407-413. doi:10.1002/hep.23020

ANEXO A

64. Berenguer J, Rodriguez E, Miralles P, et al. Sustained Virological Response to Interferon Plus Ribavirin Reduces Non-Liver-Related Mortality in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(5):728-736. doi:10.1093/cid/cis500
65. Soriano V, Berenguer J. Extrahepatic comorbidities associated with hepatitis C virus in HIV-infected patients: *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2015;10(5):309-315. doi:10.1097/COH.000000000000175
66. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(3):181-194. doi:10.1038/nri3623
67. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2021;398(10308):1359-1376. doi:10.1016/S0140-6736(21)01374-X
68. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(3):245-266. doi:10.1016/S2468-1253(19)30349-8
69. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(2):481-488. doi:10.1053/j.gastro.2007.05.024
70. Wai C. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-526. doi:10.1053/jhep.2003.50346
71. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Lancet*. 2001;357(9262):1069-1075. doi:10.1016/S0140-6736(00)04258-6
72. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients: *AIDS*. 2003;17(5):721-725. doi:10.1097/00002030-200303280-00010
73. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-1325. doi:10.1002/hep.21178
74. Berenguer J, Zamora FX, Aldámiz-Echevarría T, et al. Comparison of the Prognostic Value of Liver Biopsy and FIB-4 Index in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(6):950-958. doi:10.1093/cid/ciu939
75. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, González-González JA, Lavallo-González FJ, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. La diabetes en la cirrosis hepática. *Gastroenterología y Hepatología*. 2013;36(7):473-482. doi:10.1016/j.gastrohep.2013.01.012

ANEXO A

76. Sacco M, Saracco GM. The impact of direct-acting antiviral treatment on glycemc homeostasis in patients with chronic hepatitis C. 2021;67(3):9.
77. Holstein A, Hinze S, THIEßEn E, Plaschke A, Egberts EH. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002;17(6):677-681. doi:10.1046/j.1440-1746.2002.02755.x
78. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(1):70-75. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.00307.x
79. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalité 2005 study. *Journal of Hepatology*. 2009;50(4):736-745. doi:10.1016/j.jhep.2008.11.018
80. Messori A, Badiani B, Trippoli S. Achieving Sustained Virological Response in Hepatitis C Reduces the Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-Analysis Employing Relative and Absolute Outcome Measures. *Clin Drug Investig*. 2015;35(12):843-850. doi:10.1007/s40261-015-0338-y
81. Ahumada A, Rayón L, Usón C, Bañares R, Alonso Lopez S. Hepatocellular carcinoma risk after viral response in hepatitis C virus-advanced fibrosis: Who to screen and for how long? *World J Gastroenterol*. 2021;27(40):6737-6749. doi:10.3748/wjg.v27.i40.6737
82. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018;69(1):182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
83. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases: Marrero et al. *Hepatology*. 2018;68(2):723-750. doi:10.1002/hep.29913
84. Reig M, Forner A, Ávila MA, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Medicina Clínica*. 2021;156(9):463.e1-463.e30. doi:10.1016/j.medcli.2020.09.022
85. Ravaioli F, Conti F, Brillanti S, et al. Hepatocellular carcinoma risk assessment by the measurement of liver stiffness variations in HCV cirrhotics treated with direct acting antivirals. *Digestive and Liver Disease*. 2018;50(6):573-579. doi:10.1016/j.dld.2018.02.010
86. Pons M, Rodríguez-Tajes S, Esteban JI, et al. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *Journal of Hepatology*. 2020;72(3):472-480. doi:10.1016/j.jhep.2019.10.005
87. Alonso López S, Manzano ML, Gea F, et al. A Model Based on Noninvasive

ANEXO A

Markers Predicts Very Low Hepatocellular Carcinoma Risk After Viral Response in Hepatitis C Virus–Advanced Fibrosis. *Hepatology*. 2020;72(6):1924-1934.

doi:10.1002/hep.31588

88. Pisarek W. Minimal hepatic encephalopathy – diagnosis and treatment. *Prz Gastroenterol*. 2021;16(4):311-317. doi:10.5114/pg.2021.111389

89. Ridola L. The burden of minimal hepatic encephalopathy: from diagnosis to therapeutic strategies. *aog*. Published online 2018. doi:10.20524/aog.2018.0232

90. Romero-Gomez M. Subclinical Hepatic Encephalopathy Predicts the Development of Overt Hepatic Encephalopathy. 2001;96(9):6.

91. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2001;16(5):531-535. doi:10.1046/j.1440-1746.2001.02487.x

92. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology*. 1998;28(1):45-49. doi:10.1002/hep.510280108

93. Mina A, Moran S, Ortiz-Olvera N, Mera R, Uribe M. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatology Research*. 2014;44(10):E92-E99. doi:10.1111/hepr.12227

94. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology*. 2004;39(3):739-745. doi:10.1002/hep.20095

95. Romero-Gómez M, Grande L, Camacho I. Prognostic value of altered oral glutamine challenge in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2004;39(4):939-943. doi:10.1002/hep.20152

96. Kircheis G, Hilger N, Häussinger D. Value of Critical Flicker Frequency and Psychometric Hepatic Encephalopathy Score in Diagnosis of Low-Grade Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology*. 2014;146(4):961-969.e11. doi:10.1053/j.gastro.2013.12.026

97. Berenguer J, Gil-Martin Á, Jarrin I, et al. All-oral direct-acting antiviral therapy against hepatitis C virus (HCV) in human immunodeficiency virus/HCV–coinfected subjects in real-world practice: Madrid coinfection registry findings. *Hepatology*. 2018;68(1):32-47. doi:10.1002/hep.29814

98. Vaghi G, Gori B, Strigaro G, et al. Direct antivirals and cognitive impairment in hepatitis C: a clinical-neurophysiologic study. *J Neurovirol*. 2020;26(6):870-879. doi:10.1007/s13365-020-00904-6

99. Re VL, Kallan MJ, Tate JP, et al. Hepatic Decompensation in Antiretroviral-Treated Patients Co-Infected With HIV and Hepatitis C Virus Compared With Hepatitis C Virus–Monoinfected Patients: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):369-379. doi:10.7326/M13-1829

ANEXO A

100. López-Diéguez M, Montes ML, Pascual-Pareja JF, et al. The natural history of liver cirrhosis in HIV–hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*. 2011;25(7):899-904. doi:10.1097/QAD.0b013e3283454174
101. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463-472. doi:10.1053/gast.1997.v112.pm9024300
102. Pineda JA, Aguilar-Guisado M, Rivero A, et al. Natural History of Compensated Hepatitis C Virus–Related Cirrhosis in HIV-Infected Patients. *CLIN INFECT DIS*. 2009;49(8):1274-1282. doi:10.1086/605676
103. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41(4):779-789. doi:10.1002/hep.20626
104. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis. *Liver Int*. 2016;36(6):817-826. doi:10.1111/liv.13071
105. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2019;393(10179):1453-1464. doi:10.1016/S0140-6736(18)32111-1
106. Bachofner JA, Valli PV, Kröger A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int*. 2017;37(3):369-376. doi:10.1111/liv.13256
107. Medrano LM, Berenguer J, Salgüero S, et al. Successful HCV Therapy Reduces Liver Disease Severity and Inflammation Biomarkers in HIV/HCV-Coinfected Patients With Advanced Cirrhosis: A Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:615342. doi:10.3389/fmed.2021.615342
108. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2016;65(4):692-699. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.027
109. Giannini EG, Crespi M, Demarzo M, et al. Improvement in hepatitis C virus patients with advanced, compensated liver disease after sustained virological response to direct acting antivirals. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(3):e13056. doi:10.1111/eci.13056
110. Akhtar E, Manne V, Saab S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis. *Liver International*. 2015;35(1):30-36. doi:10.1111/liv.12576
111. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, et al. Brief Communication: The Relationship of Regression of Cirrhosis to Outcome in Chronic Hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2008;149(6):399. doi:10.7326/0003-4819-149-6-200809160-00006
112. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, et al. Persistence of hepatocellular

ANEXO A

carcinoma risk in hepatitis C patients with a response to IFN and cirrhosis regression. *Liver International*. 2018;38(8):1459-1467. doi:10.1111/liv.13707

113. Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with sustained virologic response for chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015;30(7):1183-1189. doi:10.1111/jgh.12915

114. Cerrito L, Ainora ME, Nicoletti A, et al. Elastography as a predictor of liver cirrhosis complications after hepatitis C virus eradication in the era of direct-acting antivirals. *WJH*. 2021;13(11):1663-1676. doi:10.4254/wjh.v13.i11.1663

115. Rinaldi L, Guarino M, Perrella A, et al. Role of Liver Stiffness Measurement in Predicting HCC Occurrence in Direct-Acting Antivirals Setting: A Real-Life Experience. *Dig Dis Sci*. 2019;64(10):3013-3019. doi:10.1007/s10620-019-05604-8

116. Bandiera S, Bian CB, Hoshida Y, Baumert TF, Zeisel MB. Chronic hepatitis C virus infection and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Virol*. 2016;20:99-105. doi:10.1016/j.coviro.2016.09.010

117. Rinaldi L, Nevola R, Franci G, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma after HCV Clearance by Direct-Acting Antivirals Treatment Predictive Factors and Role of Epigenetics. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1351. doi:10.3390/cancers12061351

118. Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology*. 2017;152(1):142-156.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.09.009

119. Berenguer J, Rodríguez-Castellano E, Carrero A, et al. Eradication of hepatitis C virus and non-liver-related non-acquired immune deficiency syndrome-related events in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Hepatology*. 2017;66(2):344-356. doi:10.1002/hep.29071

120. Carrero A, Berenguer J, Hontañón V, et al. Effects of Eradication of HCV on Cardiovascular Risk and Preclinical Atherosclerosis in HIV/HCV-Coinfected Patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2020;83(3):292-300. doi:10.1097/QAI.0000000000002260

121. Garcia-Broncano P, Medrano LM, Berenguer J, et al. Mild profile improvement of immune biomarkers in HIV/HCV-coinfected patients who removed hepatitis C after HCV treatment: A prospective study. *Journal of Infection*. 2020;80(1):99-110. doi:10.1016/j.jinf.2019.09.020

122. Berenguer J, Zamora FX, Carrero A, et al. Effects of Sustained Viral Response in Patients With HIV and Chronic Hepatitis C and Nonadvanced Liver Fibrosis. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2014;66(3):280-287. doi:10.1097/QAI.0000000000000156

123. Díez C, Berenguer J, Ibañez-Samaniego L, et al. Persistence of Clinically Significant Portal Hypertension After Eradication of Hepatitis C Virus in Patients With Advanced Cirrhosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(10):2726-2729.

ANEXO A

doi:10.1093/cid/ciaa502

124. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24(2):289-293. doi:10.1002/hep.510240201
125. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-350. doi:10.1053/j.gastro.2004.11.018
126. Carrión JA. Utilidad del Fibroscan® para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterología y Hepatología*. 2009;32(6):415-423. doi:10.1016/j.gastrohep.2009.01.178
127. Sánchez-Conde M, Montes-Ramírez ML, Miralles P, et al. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *Journal of Viral Hepatitis*. 2010;17(4):280-286. doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01180.x
128. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. Accessed January 26, 2022. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
129. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007;45(4):879-885. doi:10.1002/hep.21586
130. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;(2). doi:10.1002/14651858.CD005445
131. Boccaccio V, Russo ML, Carbone M, Bruno S. Treatment discontinuation with peg-interferon: what to consider. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2015;8(6):761-768. doi:10.1586/17512433.2015.1090872
132. Pol S, Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes Immun*. 2019;20(5):436-446. doi:10.1038/s41435-019-0066-z
133. Aldámiz-Echevarría T, Berenguer J, Hontañón V, et al. Clinical outcomes according to regimens for eradication of HCV in HIV/HCV-coinfected patients with advanced fibrosis or cirrhosis. :14.
134. Berenguer J, Calleja JL, Montes ML, et al. HIV Coinfection Predicts Failure of Ledipasvir/Sofosbuvir in Treatment-Naïve Noncirrhotic Patients With HCV Genotype 1. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(5):ofz214. doi:10.1093/ofid/ofz214
135. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816
136. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease. *Diabetes*

ANEXO A

Care. 2007;30(3):734-743. doi:10.2337/dc06-1539

137. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol*. 2009;15(3):280-288. doi:10.3748/wjg.15.280

138. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):592-599. doi:10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00009

139. Li J, Gordon SC, Rupp LB, et al. Sustained virological response does not improve long-term glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2019;39(6):1027-1032. doi:10.1111/liv.14031

140. Nyberg AH, Sadikova E, Cheetham C, et al. Increased cancer rates in patients with chronic hepatitis C. *Liver International*. 2020;40(3):685-693. doi:10.1111/liv.14305

141. Allaire M, Nahon P, Layese R, et al. Extrahepatic cancers are the leading cause of death in patients achieving hepatitis B virus control or hepatitis C virus eradication. *Hepatology*. 2018;68(4):1245-1259. doi:10.1002/hep.30034

142. Macias J, del Valle J, Rivero A, et al. Changes in liver stiffness in patients with chronic hepatitis C with and without HIV co-infection treated with pegylated interferon plus ribavirin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65(10):2204-2211. doi:10.1093/jac/dkq272

143. Deterding K, Höner zu Siederdisen C, Port K, et al. Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42(7):889-901. doi:10.1111/apt.13343

144. Regression of liver stiffness after sustained hepatitis C virus (HCV) virological responses among HIV/HCV-coinfected patients. *AIDS*. 2015;29(14):1821-1830. doi:10.1097/QAD.0000000000000787

145. Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Anti-viral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):27-38.e4. doi:10.1016/j.cgh.2017.04.038

146. López-Diéguez M, Montes ML, Pascual-Pareja JF, et al. The natural history of liver cirrhosis in HIV–hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*. 2011;25(7):899-904. doi:10.1097/QAD.0b013e3283454174

147. Semmler G, Binter T, Kozbial K, et al. Noninvasive Risk Stratification After HCV Eradication in Patients With Advanced Chronic Liver Disease. *Hepatology*. 2021;73(4):1275-1289. doi:10.1002/hep.31462

148. Quaranta MG, Ferrigno L, Monti M, et al. Advanced liver disease outcomes

ANEXO A

after hepatitis C eradication by human immunodeficiency virus infection in PITER cohort. *Hepatol Int.* 2020;14(3):362-372. doi:10.1007/s12072-020-10034-0

149. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged Therapy of Advanced Chronic Hepatitis C with Low-Dose Peginterferon. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2429-2441. doi:10.1056/NEJMoa0707615

150. Yano H, Iemura A, Haramaki M, et al. Interferon alfa receptor expression and growth inhibition by interferon alfa in human liver cancer cell lines. *Hepatology.* 1999;29(6):1708-1717. doi:10.1002/hep.510290624

151. Kusano H, Akiba J, Ogasawara S, et al. Pegylated Interferon- α 2a Inhibits Proliferation of Human Liver Cancer Cells In Vitro and In Vivo. *PLoS One.* 2013;8(12):e83195. doi:10.1371/journal.pone.0083195

152. Bar N, Levy S, Deutsch L, et al. Hepatitis C related cognitive impairment: Impact of viral and host factors and response to therapy. *J Viral Hepat.* 2021;28(6):870-877. doi:10.1111/jvh.13492

153. Hernández-Conde M, Fernández-Carrillo C, Llop E, et al. Impact of sustained viral response in the evolution of minimal hepatic encephalopathy: A prospective pilot study. *Annals of Hepatology.* 2019;18(3):429-433. doi:10.1016/j.aohep.2018.07.004

154. Brochado-Kith Ó, Martínez I, Berenguer J, et al. HCV Cure With Direct-Acting Antivirals Improves Liver and Immunological Markers in HIV/HCV-Coinfected Patients. *Front Immunol.* 2021;12:723196. doi:10.3389/fimmu.2021.723196

155. Virseda-Berdices A, Rojo D, Martínez I, et al. Metabolomic changes after DAAs therapy are related to the improvement of cirrhosis and inflammation in HIV/HCV-coinfected patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022;147:112623. doi:10.1016/j.biopha.2022.112623

Relación de autoría del doctorando Víctor Hontañón Antoñana en publicaciones relacionadas con el trabajo presentado

1. Pérez-Latorre L, Rivero-Juárez A, **Hontañón V**, Díez C, Cuenca F, Martín-Carbonero ML, Montes ML, Bellón JM, Aldámiz-Echevarría T, Carrero A, Rivero A, González-García J, Berenguer J. Prognostic Value of Transient Elastography in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients With Chronic Hepatitis C. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Oct 3;3(4):ofw212. doi: 10.1093/ofid/ofw212. PMID: 27833930; PMCID: PMC5102143.
2. Berenguer J, Jarrín I, Pérez-Latorre L, **Hontañón V**, Vivancos MJ, Navarro J, Téllez MJ, Guardiola JM, Iribarren JA, Rivero-Juárez A, Márquez M, Artero A, Morano L, Santos I, Moreno J, Fariñas MC, Galindo MJ, Hernando MA, Montero M, Cifuentes C, Domingo P, Sanz J, Domínguez L, Ferrero OL, De la Fuente B, Rodríguez C, Reus S, Hernández-Quero J, Gaspar G, Pérez-Martínez L, García C, Force L, Veloso S, Losa JE, Vilaró J, Bernal E, Arponen S, Ortí AJ, Chocarro Á, Teira R, Alonso G, Silvariño R, Vegas A, Geijo P, Bisbe J, Esteban H, González-García J; GeSIDA 8514 Study Group. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Elimination Is Feasible, but the Burden of Residual Cirrhosis Will Be Significant. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Jan 12;5(1):ofx258. doi: 10.1093/ofid/ofx258. PMID: 29354658; PMCID: PMC5767960.
3. Medrano LM, Garcia-Broncano P, Berenguer J, González-García J, Jiménez-Sousa MÁ, Guardiola JM, Crespo M, Quereda C, Sanz J, Canorea I, Carrero A, **Hontañón V**, Muñoz-Fernández MÁ, Resino S; GESIDA 3603b Study Group. Elevated liver stiffness is linked to increased biomarkers of inflammation and immune activation in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*. 2018 Jun 1;32(9):1095-1105. doi: 10.1097/QAD.0000000000001787. PMID: 29438197.
4. Cuypers L, Pérez AB, Chueca N, Aldamiz-Echevarría T, Alados JC, Martínez-Sapiña AM, Merino D, Pineda JA, Téllez F, Espinosa N, Salméron J, Rivero-Juarez A, Vivancos MJ, **Hontañón V**, Vandamme AM, García F. Relapse or reinfection after failing hepatitis C direct acting antiviral treatment: Unravelling by phylogenetic analysis. *PLoS One*. 2018 Jul 25;13(7):e0201268. doi: 10.1371/journal.pone.0201268. PMID: 30044871; PMCID: PMC6059487.
5. Garcia-Broncano P, Medrano LM, Berenguer J, González-García J, Jiménez-Sousa MÁ, Carrero A, **Hontañón V**, Guardiola JM, Crespo M, Quereda C, Sanz J, García-Gómez AB, Jimenez JL, Resino S; GESIDA 3603b Study Group. Dysregulation of the Immune System in HIV/HCV-Coinfected Patients According to Liver Stiffness Status. *Cells*. 2018 Nov 2;7(11):196. doi: 10.3390/cells7110196. PMID: 30400258; PMCID: PMC6262386.
6. Vigón L, Vázquez-Morón S, Berenguer J, González-García J, Jiménez-Sousa MÁ, Guardiola JM, Crespo M, de Los Santos I, Von Wichmann MA, Carrero A, Yélamos MB, Gómez J, Resino S, Martínez I; **GESIDA 3603b Cohort Study Group**. Rapid decrease in titer and breadth of neutralizing anti-HCV antibodies in HIV/HCV-coinfected patients who achieved SVR. *Sci Rep*. 2019 Aug 21;9(1):12163. doi: 10.1038/s41598-019-48592-5. PMID: 31434968; PMCID: PMC6704069.
7. Carrero A, Berenguer J, **Hontañón V**, Navarro J, Hernández-Quero J, Galindo MJ, Quereda C, Santos I, Téllez MJ, Ortega E, Sanz J, Medrano LM, Pérez-Latorre L, Bellón JM, Resino S, Bermejo J, González-García J; GeSIDA 3603b Study Group.

ANEXO B

- Effects of Eradication of HCV on Cardiovascular Risk and Preclinical Atherosclerosis in HIV/HCV-Coinfected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Mar 1;83(3):292-300. doi: 10.1097/QAI.0000000000002260. PMID: 31913996.
8. Díez C, Berenguer J, Ibañez-Samaniego L, Llop E, Pérez-Latorre L, Catalina MV, **Hontañón V**, Jiménez-Sousa MA, Aldámiz-Echevarría T, Martínez J, Calleja JL, Albillos A, Bellón JM, Resino S, González-García J, Bañares R. Persistence of Clinically Significant Portal Hypertension After Eradication of Hepatitis C Virus in Patients With Advanced Cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 17;71(10):2726-2729. doi: 10.1093/cid/ciaa502. PMID: 32386053.
 9. Salgüero S, Rojo D, Berenguer J, González-García J, Fernández-Rodríguez A, Brochado-Kith O, Díez C, **Hontañón V**, Virseda-Berdices A, Martínez J, Ibañez-Samaniego L, Llop-Herrera E, Barbas C, Resino S, Jiménez-Sousa MA; Escorial Study Group. Plasma metabolomic fingerprint of advanced cirrhosis stages among HIV/HCV-coinfected and HCV-monoinfected patients. *Liver Int*. 2020 Sep;40(9):2215-2227. doi: 10.1111/liv.14580. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32593189.
 10. Molina-Carrión S, Brochado-Kith Ó, González-García J, Berenguer J, Díez C, Llop E, **Hontañón V**, Ibañez-Samaniego L, Montes ML, Resino S, Fernández-Rodríguez A, Jiménez-Sousa MÁ. Telomere Length Increase in HIV/HCV-Coinfected Patients with Cirrhosis after HCV Eradication with Direct-Acting Antivirals. *J Clin Med*. 2020 Jul 28;9(8):2407. doi: 10.3390/jcm9082407. PMID: 32731419; PMCID: PMC7464543.
 11. Brochado-Kith O, Martínez I, Berenguer J, Medrano LM, González-García J, Garcia-Broncano P, Jiménez-Sousa MÁ, Carrero A, **Hontañón V**, Muñoz-Fernández MÁ, Fernández-Rodríguez A, Resino S. Near normalization of peripheral blood markers in HIV-infected patients on long-term suppressive antiretroviral therapy: a case-control study. *AIDS*. 2020 Nov 1;34(13):1891-1897. doi: 10.1097/QAD.0000000000002645. PMID: 32796212.
 12. Carrero A, Berenguer J, **Hontañón V**, Guardiola JM, Navarro J, von Wichmann MA, Téllez MJ, Quereda C, Santos I, Sanz J, Galindo MJ, Hernández-Quero J, Jiménez-Sousa MA, Pérez-Latorre L, Bellón JM, Resino S, Esteban H, Martínez E, González-García J; Grupo de Estudio del Sida (GESIDA) 3603B Study Group. Effects of Hepatitis C Virus (HCV) Eradication on Bone Mineral Density in Human Immunodeficiency Virus/HCV-Coinfected Patients. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 5;73(7):e2026-e2033. doi: 10.1093/cid/ciaa1396. PMID: 32930720.
 13. Medrano LM, Berenguer J, Salgüero S, González-García J, Díez C, **Hontañón V**, Garcia-Broncano P, Ibañez-Samaniego L, Bellón JM, Jiménez-Sousa MA, Resino S. Successful HCV Therapy Reduces Liver Disease Severity and Inflammation Biomarkers in HIV/HCV-Coinfected Patients With Advanced Cirrhosis: A Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 1;8:615342. doi: 10.3389/fmed.2021.615342. PMID: 33598470; PMCID: PMC7882604.
 14. Brochado Ó, Martínez I, Berenguer J, Medrano L, González-García J, Jiménez-Sousa MÁ, Carrero A, **Hontañón V**, Navarro J, Guardiola JM, Fernández-Rodríguez A, Resino S; GESIDA Study Group. HCV eradication with IFN-based therapy does not completely restore gene expression in PBMCs from HIV/HCV-coinfected patients. *J Biomed Sci*. 2021 Mar 30;28(1):23. doi: 10.1186/s12929-021-00718-6. PMID: 33785040; PMCID: PMC8010945.

ANEXO B

15. Brochado-Kith Ó, Martínez I, Berenguer J, González-García J, Salguero S, Sepúlveda-Crespo D, Díez C, **Hontañón V**, Ibañez-Samaniego L, Pérez-Latorre L, Fernández-Rodríguez A, Ángeles Jiménez-Sousa M, Resino S. HCV Cure With Direct-Acting Antivirals Improves Liver and Immunological Markers in HIV/HCV-Coinfected Patients. *Front Immunol.* 2021 Aug 23;12:723196. doi: 10.3389/fimmu.2021.723196. PMID: 34497613; PMCID: PMC8419228.
16. Virseda-Berdices A, Brochado-Kith O, Díez C, **Hontañón V**, Berenguer J, González-García J, Rojo D, Fernández-Rodríguez A, Ibañez-Samaniego L, Llop-Herrera E, Oliveira A, Perez-Latorre L, Barbas C, Rava M, Resino S, Jiménez-Sousa MA. Blood microbiome is associated with changes in portal hypertension after successful direct-acting antiviral therapy in patients with HCV-related cirrhosis. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Dec 9:dkab444. doi: 10.1093/jac/dkab444. Epub ahead of print. PMID: 34888660.
17. Virseda-Berdices A, Rojo D, Martínez I, Berenguer J, González-García J, Brochado-Kith O, Fernández-Rodríguez A, Díez C, **Hontañón V**, Pérez-Latorre L, Micán R, Barbas C, Resino S, Jiménez-Sousa MA; ESCORIAL Study Group. Metabolomic changes after DAAs therapy are related to the improvement of cirrhosis and inflammation in HIV/HCV-coinfected patients. *Biomed Pharmacother.* 2022;147(112623):112623. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112623. Epub ahead of print.