

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Evolución de la hepatopatía por virus C en el seguimiento de al menos tres años desde la curación de éste con pautas libres de interferón en una cohorte de pacientes coinfectados por VIH (VIH-DOC)

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María Carnevali Frías

DIRECTORES

Federico Pulido Ortega
Lourdes Domínguez Domínguez

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

EVOLUCIÓN DE LA HEPATOPATÍA POR VIRUS C EN EL SEGUIMIENTO DE AL
MENOS TRES AÑOS DESDE LA CURACIÓN DE ÉSTE CON PAUTAS LIBRES DE
INTERFERON EN UNA COHORTE DE PACIENTES COINFECTADOS POR VIH
(VIH-DOC)

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

MARÍA CARNEVALI FRÍAS

DIRECTORES

DR. FEDERICO PULIDO ORTEGA Y DRA. LOURDES DOMÍNGUEZ DOMÍNGUEZ

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

EVOLUCIÓN DE LA HEPATOPATÍA POR VIRUS C EN EL SEGUIMIENTO DE AL MENOS TRES AÑOS DESDE LA CURACIÓN DE ÉSTE CON PAUTAS LIBRES DE INTERFERON EN UNA COHORTE DE PACIENTES COINFECTADOS POR VIH (VIH-DOC)

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

MARÍA CARNEVALI FRÍAS

DIRECTORES

DR. FEDERICO PULIDO ORTEGA Y DRA. LOURDES DOMÍNGUEZ DOMÍNGUEZ

D9BF - Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

2022

Índice de contenidos

AGRADECIMIENTOS	7
RESUMEN	9
ABSTRACT	12
INTRODUCCIÓN	14
1. CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO	15
2. ETIOPATOGENIA E HISTORIA DE LA ENFERMEDAD	23
Virología e inmunología	23
Evolución natural de la hepatopatía	26
Manifestaciones extrahepáticas.....	27
3. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN	30
Elastografía hepática transitoria	30
Biomarcadores clínicos y analíticos.....	32
4. TRATAMIENTO	34
Perspectiva histórica.....	34
Eficacia, seguridad y tolerancia de las terapias libres de interferón	37
5. SEGUIMIENTO POSTCURACIÓN	39
Evolución hepática.....	39
Evolución extrahepática.....	41
6. IMPACTO SOCIOECONÓMICO	43
7. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	44
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	47
1. HIPÓTESIS	48
2. OBJETIVOS	48
Objetivos principales	48
Objetivos secundarios	48
PACIENTES Y MÉTODOS	49
1. DISEÑO Y PARTICIPANTES	50
2. PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE DATOS	51
3. VARIABLES	53
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	60
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES	62
RESULTADOS	64
1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES	65
Características basales de la totalidad de los pacientes de la muestra	65

Características basales de los pacientes según su grado de fibrosis basal estimada	69
2. EVOLUCIÓN DE MARCADORES SUBROGADOS DE FIBROSIS HEPÁTICA	79
Análisis cuantitativo	79
Análisis cualitativo	80
Factores determinantes de la variación	85
3. EVENTOS CLÍNICOS	94
Eventos relacionados	94
Eventos no relacionados	99
4. VALOR DE LA MEJORÍA DE LOS MARCADORES DE FIBROSIS HEPÁTICA COMO PREDICTORA DE EVENTOS CLÍNICOS	100
DISCUSIÓN	106
Características basales de la totalidad de la muestra	107
Características basales del subgrupo de pacientes con fibrosis basal estimada avanzada o cirrosis	109
Evolución de los marcadores subrogados de fibrosis	110
Eventos en el seguimiento	114
Fortalezas y limitaciones del estudio	124
CONCLUSIONES	127
ANEXOS	131
BIBLIOGRAFÍA	132
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	147

Índice de tablas

TABLA 1. CORRELACIÓN ENTRE LOS GRADOS DE FIBROSIS HEPÁTICA OBJETIVADOS POR BIOPSIA Y ESTIMADOS POR MÉTODOS INDIRECTOS	30
TABLA 2. MARCADORES ANALÍTICOS SUBROGADOS DE FIBROSIS HEPÁTICA	32
TABLA 3. GRUPOS DE ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN.	36
TABLA 4. CATEGORÍAS DE LA CDC.	55
TABLA 5. EVOLUCIÓN DEL GRADO DE FIBROSIS CLÍNICAMENTE RELEVANTE	58
TABLA 6. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES (I).....	67
TABLA 7. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES (II).....	68
TABLA 8. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES SEGÚN GRADO DE FIBROSIS BASAL ESTIMADA POR ELASTOGRAFÍA.....	73
TABLA 9. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES SEGÚN GRADO DE FIBROSIS BASAL ESTIMADA POR APRI	75
TABLA 10. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES SEGUN GRADO DE FIBROSIS BASAL ESTIMADA POR FIB4	77
TABLA 11. EVOLUCIÓN CUANTITATIVA DE LOS MARCADORES SUBROGADOS DE FIBROSIS	80
TABLA 12. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN GRADO DE FIBROSIS ESTIMADA EN CADA MOMENTO ..	82
TABLA 13. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN EVOLUCIÓN DE GRADOS DE FIBROSIS ESTIMADA POR INTERVALOS.....	83
TABLA 14. FACTORES ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DE IEH	89
TABLA 15. FACTORES ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DE APRI.....	91
TABLA 16. FACTORES ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DE FIB4.....	93
TABLA 17. EVENTOS CLÍNICOS RELACIONADOS POSTCURACIÓN.	94
TABLA 18. MORTALIDAD POSTCURACIÓN POR CAUSAS.....	96
TABLA 19. NEOPLASIAS NO HEPATOCARCINOMAS POSTCURACIÓN.....	99
TABLA 20. EVENTOS CLÍNICOS POSTCURACIÓN SEGÚN EVOLUCIÓN DE FIBROSIS DURANTE EL TRATAMIENTO (COHORTE GLOBAL).	101
TABLA 21. EVENTOS CLÍNICOS POSTCURACIÓN SEGÚN EVOLUCIÓN DE FIBROSIS BASAL_RVS12 (COHORTE DE PACIENTES CON FIBROSIS AVANZADA/CIRROSIS BASAL SEGÚN MARCADORES SUBROGADOS).....	104

Índice de figuras

FIGURA 1. SEROPREVALENCIA MUNDIAL DE VHC EN 2015.....	16
FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN MUNDIAL DE VHC POR GENOTIPOS	18
FIGURA 3. EVOLUCIÓN DE LA COINFECCIÓN VIH-VHC EN ESPAÑA 2002-2016.....	21
FIGURA 4. ESTRUCTURA MOLECULAR DEL MATERIAL GENÉTICO DEL VHC.....	24
FIGURA 5. CICLO REPLICATIVO DEL VHC	24
FIGURA 6. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VHC	26
FIGURA 7. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LOS TRATAMIENTOS ANTIVHC	35
FIGURA 8. DIAGRAMA DE FLUJO DE LOS PACIENTES	78
FIGURA 9. EVOLUCIÓN DE LOS MARCADORES SUBROGADOS DE FIBROSIS.....	81
FIGURA 10. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN GRADOS DE FIBROSIS ESTIMADA	84
FIGURA 11. MORTALIDAD GLOBAL EN EL SEGUIMIENTO POSTCURACIÓN.....	95
FIGURA 12. MORTALIDAD POR CAUSA HEPÁTICA EN EL SEGUIMIENTO POSTCURACIÓN	95
FIGURA 13. RIESGO DE DESARROLLO DE DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA POSTCURACIÓN	97
FIGURA 14. RIESGO DE SUFRIR DESCOMPENSACIONES HEPÁTICAS POSTCURACIÓN	98
FIGURA 15. RIESGO DE SUFRIR EL EVENTO COMBINADO POSTCURACIÓN	98
FIGURA 16. CURVAS DE KAPLAN MEIER COMPARATIVAS PARA CADA EVENTO SEGÚN LOS SUBGRUPOS DEFINIDOS POR LA PRESENCIA O AUSENCIA DE MEJORÍA DE MARCADORES SUBROGADOS DE FIBROSIS EN EL INTERVALO BASAL_RVS12 EN LA COHORTE GLOBAL.	103
FIGURA 17. CURVAS DE KAPLAN MEIER COMPARATIVAS PARA CADA EVENTO SEGÚN LOS SUBGRUPOS DEFINIDOS POR LA PRESENCIA O AUSENCIA DE MEJORÍA DE MARCADORES SUBROGADOS DE FIBROSIS EN EL INTERVALO BASAL_RVS12 EN LA COHORTE DE PACIENTES CON FIBROSIS AVANZADA/CIRROSIS BASAL POR MARCADORES SUBROGADOS.	105

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, Fede y Lourdes, que desde cerca y lejos, me han abierto las puertas al mundo de la investigación...*que me contagie de su inquietud y no deje de hacerme preguntas.*

A mi tutor, Rafa, por su mirada paternal y comprensiva, aun cuando es difícil seguir adelante...*que sea la bondad la que me impulse a dar próximos pasos.*

A Juan y a Isabel, cuyas lecciones han sido de inestimable ayuda en el proceso...*que haga lo que haga, sea con entusiasmo.*

A Cristina, que me ayudó a ver la luz entre fórmulas y números...*que no me canse de aprender y de pedir ayuda.*

A Asun, que me ha acompañado de manera especial en la última etapa, leyéndome y corrigiéndome con acierto y cariño...*que aun en la duda sepa encontrar palabras para dar aliento.*

A David, Oti, Mireia, Maite, Laura y María, que me han tratado como a una más del equipo...*que mantenga siempre abiertos los brazos en actitud de acogida.*

A los pacientes, que me han regalado sus testimonios de vida...*que me invada su esperanza y espíritu de lucha.*

A mis padres, por todo lo que me han querido desde que existo, cada uno a su manera, tal y como soy...*que sea el agradecimiento mi modo de vida, el motor que haga crecer todo lo sembrado.*

A tantos amigos que han estado presentes y han hecho posible este largo camino...*que no deje de haber momentos para vivir con ellos lo que cada día traiga consigo.*

A Rodri. Por impulsarme desde el principio. Por animarme a cada paso. Por celebrar conmigo los avances y compartir también las caídas. Por ofrecerme cada día su ayuda y hacerlo siempre con la mayor ternura. Por querer seguir avanzando juntos en el camino... Por quererme tanto. Por creer en nosotros...*que sea el amor lo que siempre nos una.*

RESUMEN

Introducción Las terapias antivirales de acción directa (AAD) libres de interferón (IFN) han demostrado ser ampliamente seguras y efectivas contra el virus de la hepatitis C (VHC). En los pacientes mono infectados, la respuesta viral sostenida (RVS) alcanzada con estos fármacos conlleva una reducción significativa de morbimortalidad, siendo mayor el beneficio en aquellos pacientes con estadios más avanzados de fibrosis hepática pretratamiento. De ahí que la monitorización no invasiva de la regresión de la fibrosis se haya convertido en una herramienta clave en el seguimiento de estos pacientes. Sin embargo, en los pacientes coinfectados por VIH, la evidencia sobre el impacto clínico real de la curación virológica del VHC y la utilidad de los marcadores subrogados de fibrosis hepática en este nuevo escenario es aún escasa.

Objetivos Analizar la evolución de la fibrosis hepática estimada por marcadores subrogados tras tres años desde la RVS con terapias AAD en una cohorte de pacientes coinfectados por VIH. Analizar el valor de los marcadores subrogados de fibrosis para predecir eventos clínicos relacionados con la hepatopatía por VHC en esta población.

Pacientes y métodos Estudio observacional prospectivo de la cohorte de pacientes coinfectados por el VIH del Hospital 12 de Octubre (Madrid) que obtuvieron la curación virológica (RVS) del VHC con pautas de AAD sin interferón. El seguimiento abarcó desde el inicio del tratamiento hasta el 31 de diciembre de 2019, diferenciándose tres momentos de referencia en este intervalo: el basal (B), el de la curación virológica (RVS12) y tras 3 años de esto último (3a). Se recogieron variables demográficas, clínicas y analíticas a partir de la historia clínica electrónica. Además, la valoración incluyó la realización de elastografía

transitoria. Se registraron eventos relacionados y no relacionados durante el seguimiento.

Para la comparación de proporciones en un mismo subgrupo de pacientes en dos o más momentos diferentes se empleó la prueba de McNemar. Para la comparación de variables registradas en un mismo paciente en diferentes momentos del seguimiento, se utilizaron el test de t-Student para muestras pareadas o su correspondiente no paramétrica. En los análisis de medidas repetidas, se consideró el número total de pacientes que disponía de los valores para cada uno de los momentos evaluados. Se calculó el tiempo mediano de seguimiento y la incidencia de eventos clínicos, estimándose la probabilidad de cada uno de ellos con la curva de Kaplan Meier. Se compararon las curvas de Kaplan-Meier mediante la prueba de log-rank. Para determinar el grado de asociación entre el riesgo de padecer un evento clínico y el valor de los marcadores subrogados de fibrosis o sus correspondientes variaciones, se utilizó la regresión de Cox.

Resultados Se incluyeron 393 pacientes. Tenían una media de edad de 54,3 años, un 74,5% eran varones y el 84,7% habían sido usuarios de drogas parenterales. Un 93,4% eran o habían sido fumadores y más de un tercio reconocía consumo abusivo de alcohol. Más de la mitad de los pacientes presentaban grados de fibrosis avanzada (F3-F4) y casi un tercio eran cirróticos. La pauta antiviral mayoritariamente prescrita fue Sofosbuvir/Ledipasvir \pm Ribavirina.. Se confirmó en ellos una mejoría significativa de los marcadores subrogados de fibrosis hepática a los 3 años de la curación virológica, con una disminución de 3,0 kPa (1,2-7,6) del índice de elastografía hepática (IEH); 0,4 puntos (0,2-0,9) del APRI y 0,4 puntos (0,1-2,1) del FIB4. Esto supone que el 59% de los pacientes considerados cirróticos pretratamiento según IEH, 87% según APRI y 71% según FIB4, pudieran dejar de serlo en su evolución. Obtuvieron mayor

mejoría aquellos pacientes con grados más avanzados de fibrosis basal, siendo este el principal factor determinante de su evolución.

Durante el seguimiento (3,8 años de mediana), la mortalidad global y por causa hepática fue de 16,2/1000 pacientes/año (10,8-24,4) y de 2,1/1000 pacientes/año (0,7-6,6) respectivamente. La incidencia de desarrollo de hepatocarcinoma fue de 2,8 diagnósticos/1000 pacientes/año (1,1-7,5) y la de descompensación hepática asociada a hipertensión portal de 9,3 descompensados/1000 pacientes/año (5,4-16,0). La mejoría de cualquiera de los marcadores subrogados de fibrosis entre el momento basal y el de la curación virológica en la cohorte general, se asoció a un menor riesgo de complicaciones. Esta tendencia se mantuvo en el subgrupo de pacientes con cirrosis previa al tratamiento.

Conclusiones Este estudio demuestra la mejoría global de los marcadores subrogados de fibrosis hepática y la disminución de eventos relacionados con ello en el seguimiento longitudinal de al menos tres años tras la curación de la hepatitis C con AAD en una población coinfectada por el VIH. La monitorización de la fibrosis hepática mediante técnicas no invasivas puede ayudar en la predicción de dichos eventos.

ABSTRACT

Background Direct-acting antiviral agents (DAA) have been shown to be widely safe and effective against hepatitis C virus (HCV). Sustained viral response (SVR) achieved with these drugs in monoinfected patients is associated with reduced risk for morbidity and mortality. This benefit is greater in those patients with cirrhosis prior to treatment. Therefore, non-invasive methods for monitoring liver fibrosis regression have become a key tool in the management of these patients. Little evidence on this issues is still available in regards to HIV coinfecting patients.

Aim Analyse liver fibrosis evolution estimated by non-invasive methods in HCV-HIV coinfecting patients after SVR achieved with DAA. Analyse the value of these surrogate fibrosis markers to predict clinical events related to HCV liver disease in this population.

Patients and methods Prospective observational cohort study including HCV-HIV coinfecting patients from Hospital 12 de Octubre in Madrid (Spain) who achieved SVR after DAA. They were followed-up from the beginning of treatment to December 31st, 2019. Three reference dates were set along this time: baseline (B), sustained virological response (SVR12) and three years after the later (3y). Electronic medical records were the primary source of epidemiological, clinical and laboratory data and transient elastography was performed in every mentioned appointment.

Proportions were compared with the McNemar test when data related to the same group of patients evaluated at different times. Paired or independent samples T-Student tests (or their non-parametric variants) were used to compare two mean values. When comparison between more than two mean values for a same population was needed, the

repeated measures ANOVA test was used. Probability of clinical events and death was estimated using the Kaplan-Meier survival curve. Kaplan Meier curves were compared with the log-rank test. Cox regression was used to calculate the risk of clinical event and the predictive value of non-invasive fibrosis markers.

Results A total of 393 HIV-HCV patients were included. Their baseline characteristics were similar to those of other coinfecting cohorts in our country. There was a significant improvement in surrogate markers of liver fibrosis from baseline to 3y, with a LSM decline of 3.0 kPa (1.2-7.6); and a decrease of 0.4 points (0.2-0.9) in APRI and 0.4 points (0.1-2.1) in FIB4. This means that, 59% of the patients cirrhotic at baseline based on LSM (87% according to APRI and 71% according to FIB4) were not classified as such 3 years after SVR. The major benefit was seen in those with more advanced pretreatment liver fibrosis. In fact, baseline liver fibrosis was the most contributing factor to their improvement.

During follow-up (median 3.8 years), overall and liver-related mortality was 16.2/1000 patient-years (10.8-24.4) and 2.1/1000 patient-years (0.7-6.6) respectively. The incidence of hepatocarcinoma was 2.8/1000 patients/year (1.1-7.5) and that for liver decompensation was 9.3 decompensated cases/1000 patients/year (5.4- 16.0). Improvement in any non-invasive fibrosis markers between baseline and SVR12 in the global cohort was associated with a lower risk of complications. This trend was also observed in the subgroup of patients with cirrhosis prior to treatment.

Conclusions It is confirmed the overall improvement of non-invasive markers of liver fibrosis in HIV-HVC coinfecting patients three years from SVR achieved with DAA. It leads to a decrease in mortality and liver-related events. Non invasive methods for monitoring liver fibrosis regression are useful in predicting the risk of these complications.

INTRODUCCIÓN

1. CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) afectaba a casi 37 millones (31 – 43) de personas mundialmente y a cerca de 150 000 (130 000 – 160 000) en España en 2016. Se estimaba una incidencia mundial entonces de casi 2 millones (1 – 2) de nuevas infecciones al año y unas 4 000 en nuestro país (3 600 – 4 200)(1).

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es igualmente un problema de salud pública mundial. Entre los estudios epidemiológicos más recientes destaca el llevado a cabo por la Organización de Naciones Unidas (ONU) en 2015, que incluyó el análisis de los datos disponibles de 100 países, correspondientes al 85% de la población mundial, por parte de grupos de expertos, y en el que se calculaba una prevalencia de 71 millones (62 - 79) de personas con infección crónica por este virus y una incidencia anual de 1 750 nuevos casos (1 570 – 2 120). En España, el número de afectados ascendía a 386 000 (159 000 – 557 000) (Figura 1)(2,3).

Existen hasta 6 genotipos y múltiples subtipos de VHC. Todos ellos comparten características biológicas y patogénicas básicas, pero difieren en su respuesta al tratamiento y en su epidemiología. El genotipo 1 es el genotipo de hepatitis C más frecuente en todo el mundo, con una mayor prevalencia del subtipo 1b en Europa y del 1a en EE.UU. El genotipo 2 es el predominante en África occidental y puede encontrarse en el resto del mundo. El genotipo 3 es endémico del sureste asiático y tiene una distribución variable en diferentes países. El genotipo 4 se encuentra principalmente en Oriente medio, Egipto y

África central. El genotipo 5 se observa casi exclusivamente en Sudáfrica. El genotipo 6 está distribuido por toda Asia (Figura 2)(2).

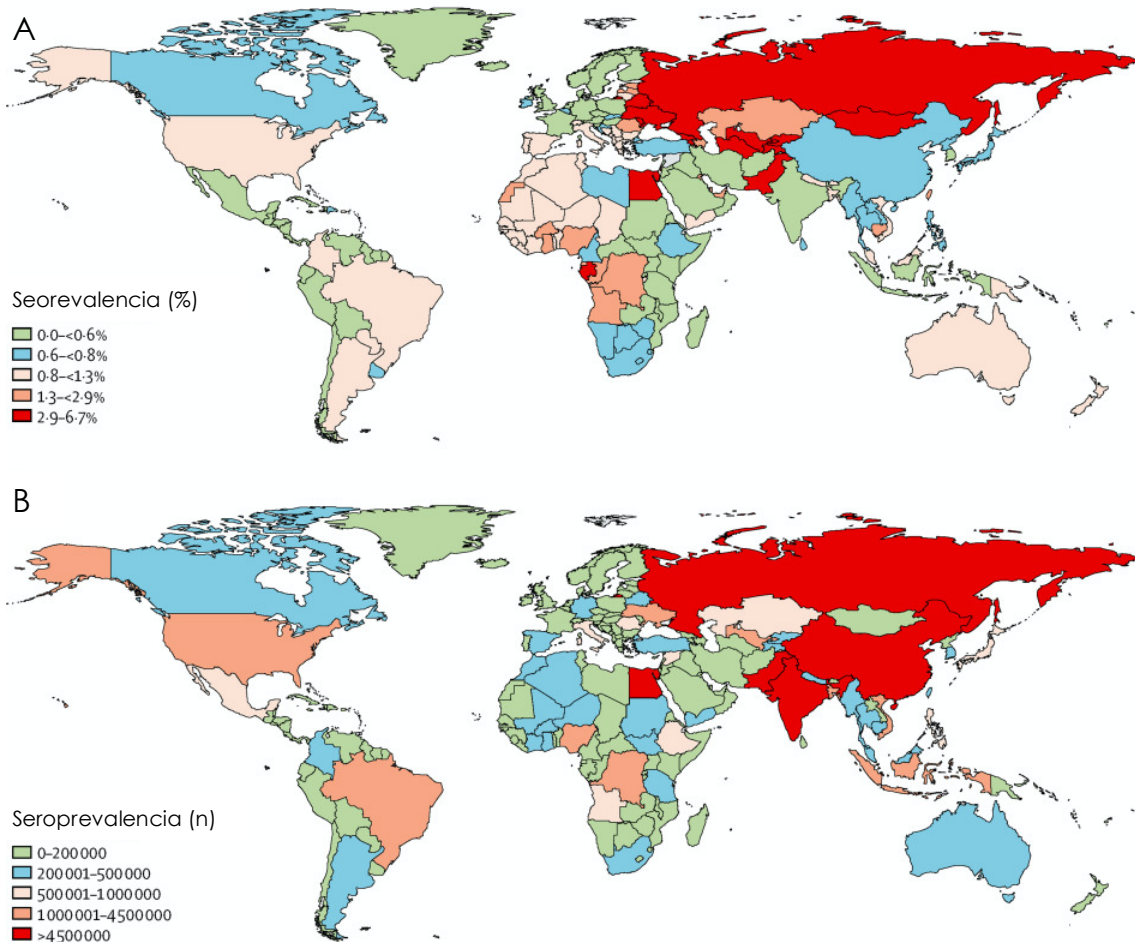


FIGURA 1. SEROPREVALENCIA MUNDIAL DE VHC EN 2015 EN TÉRMINOS RELATIVOS (A) Y ABSOLUTOS (B) (2)

Los datos de prevalencia e incidencia exactas de sendas infecciones son desconocidos dada la limitación de diagnóstico en personas con infecciones asintomáticas o en periodo de latencia, así como la dificultad de acceso a test diagnósticos en países con bajo nivel de desarrollo. Por ello, resultan más representativos los datos que reflejan el impacto clínico y sociodemográfico asociado a cada una de dichas infecciones, como los que se describen a continuación.

Las muertes relacionadas con eventos asociados al desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se elevan a más de 1 millón (0,8-1,2) anuales en el mundo (4). En España se registraron 423 fallecimientos por esta causa en 2018, es decir, un 1 por 1000 de todos los registrados en el país en ese año. Si bien continúa siendo un importante problema de salud pública y la cuarta causa de muerte en países con bajos ingresos, es importante señalar la reducción de 1,6 millones (2000) a 1,1 millones (2016) de muertes relacionadas con la infección por el VIH/SIDA gracias a los avances diagnósticos y terapéuticos llevados a cabo en estas dos últimas décadas (5).

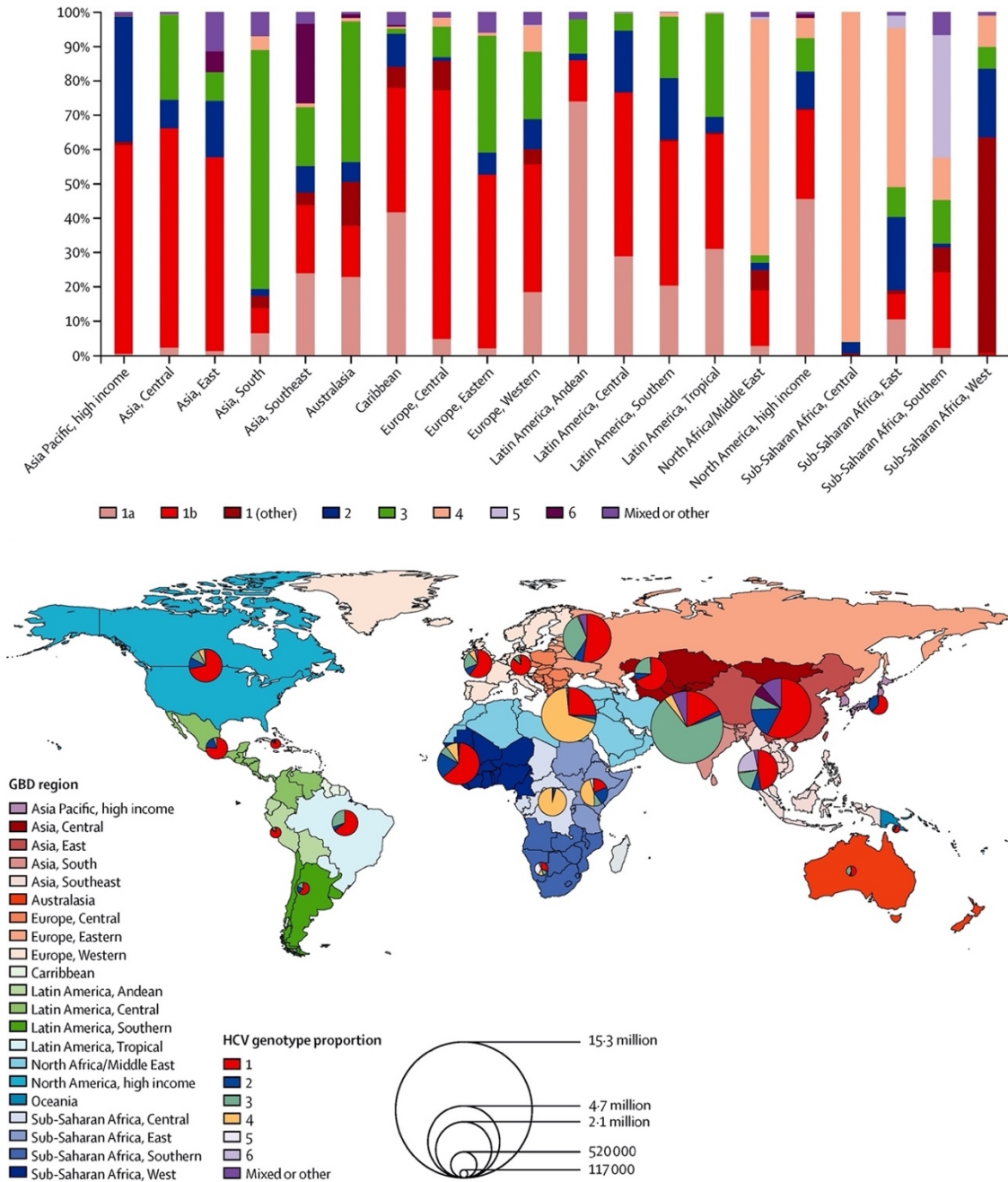


FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN MUNDIAL DE VHC POR GENOTIPOS (2,6)

Por otra parte, el número de muertes atribuibles a hepatitis virales ascendían a 1,3 millones en todo el mundo en 2015. En concreto, más de 670 000 (casi un 50%) se atribuían a VHC constituyendo la principal causa de muerte relacionada con hepatopatía. El hepatocarcinoma (CHC) es a día de hoy el quinto tipo de cáncer más frecuente. Se calcula que entre el 15 y el 85% de todos los diagnosticados en Europa

están asociados a infección crónica por VHC. Constituye la segunda causa de muerte asociada a cáncer más frecuente en el mundo(7). En España se registraron 567 fallecimientos por hepatocarcinoma en 2018, es decir, un 1,3 por 1000 de todos los registrados en el país en ese año. Además de una elevada mortalidad, las complicaciones hepáticas o extrahepáticas asociadas a la infección por VHC suman años potencialmente perdidos por muerte prematura y vida productiva perdida por discapacidad (DALY, por sus siglas en inglés) con gran impacto psicológico y socioeconómico, tanto para las personas afectadas como para el resto de la sociedad(6,8).

El VIH y el VHC comparten vías de transmisión. El contagio se produce principalmente a través del contacto de fluidos por vía sexual o sanguínea, aunque con algunos matices. El VHC tiene una capacidad infectiva por vía parenteral hasta 10 veces mayor que el VIH. Su transmisión por vía sexual era, sin embargo, mucho menos frecuente que la del VIH hasta hace pocos años. En menor medida, tanto el VIH como el VHC pueden de madre a hijo por contacto de fluidos durante el embarazo, parto o lactancia. Este hecho justifica una elevada tasa de coinfección, que asciende hasta el 6% (3,4 – 11,9) del total de personas que viven con VIH a nivel mundial. Es decir, un riesgo de contagio de hasta 5,8 veces mayor (4,5 -7,5) en pacientes con infección por VIH que en pacientes sin ella (9).

Cabe señalar algunas diferencias epidemiológicas entre pacientes coinfectados frente a los mono infectados. En general, los pacientes coinfectados por VHC son de mayor edad, con historia de uso de drogas por vía parenteral (UDVP) como fuente de contagio (hasta un 59% de las coinfecciones corresponden a este grupo de riesgo, que se eleva a más de un 82% en poblaciones con un 75% o más de UDVP) y con menor tasa de coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB)(10,11).

La implementación de políticas de prevención de riesgos asociados al consumo de drogas a finales del siglo pasado supuso una disminución importante de infecciones por VIH adquiridas por vía parenteral en nuestro medio. Entre estas medidas destacan las estrategias de reducción del uso de jeringuillas compartidas y la puesta en marcha de programas de deshabituación con tratamiento sustitutivo con opioides. Por otro lado, la mayor mortalidad en el grupo de coinfectados frente al de mono infectados contribuyó a la disminución de prevalencia de VHC en este intervalo y, unido a lo anterior, a una reducción de la incidencia total de coinfectados.

De manera inversa, en la última década se aprecia un aumento de la incidencia de coinfección por VHC adquirida por vía sexual. Atendiendo a los diferentes grupos de riesgo, esto supone hasta un 6,4% (3,2 – 10,0) en los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y un 4,0% (1,2 – 8,4) en gestantes y demás personas heterosexualmente expuestas (HTS) (Figura 3) (1,11).

El desarrollo de los nuevos tratamientos contra el VHC a partir de la segunda década de los 2000, justifica el otro gran punto de inflexión en la evolución natural de estos pacientes y los datos epidemiológicos observados desde entonces. Se trata de pautas con moléculas antivirales de acción directa (AAD) y libres de interferón, con tasas de respuesta viral sostenida (RVS) superiores al 95% y un excelente perfil de tolerancia y seguridad. La generalización de estos tratamientos ha permitido la disminución de la prevalencia tanto de mono como de coinfectados por el VHC.

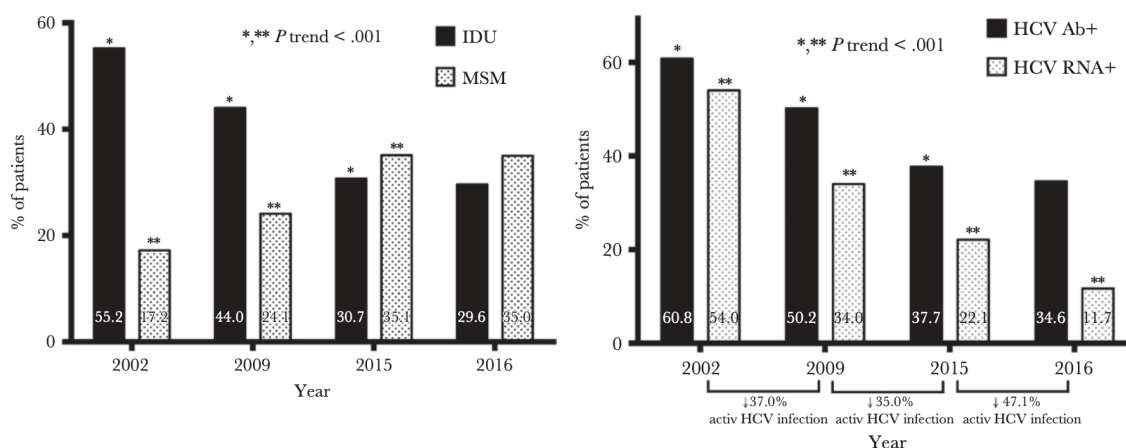


FIGURA 3. EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN VIH Y VHC EN ESPAÑA 2002-2016 SEGÚN MECANISMO DE TRANSMISIÓN (1)

En España, según datos del Ministerio de Sanidad, desde la aprobación del Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C (PEAHC) en 2015 hasta finales de 2019 más de 135 000 personas han accedido a dichos tratamientos. En consecuencia, se ha observado una tendencia descendente de la prevalencia de infección activa por VHC. En algunas de las poblaciones más vulnerables esta reducción supera el 50% en los últimos 10 años. En concreto, la prevalencia de infección activa por VHC en coinfectados por VIH ha pasado del 34,0% en 2009 a 11,7% en 2016.

A nivel mundial, la situación epidemiológica exige igualmente políticas integrales que engloben la prevención, el diagnóstico precoz, el acceso equitativo a los tratamientos y el seguimiento de posibles complicaciones asociadas. En 2016 se celebró en Ginebra la 69ª Asamblea Mundial de la Salud de la ONU. En ella participaron 3000 delegados de 194 Estados Miembros, que aprobaron el Plan Estratégico Global 2016-2030 para la eliminación de las hepatitis virales. En él se contemplan como objetivos la reducción de hasta un 90% los nuevos casos de infección por VHC y hasta un 65% las muertes relacionadas

con ello, así como el tratamiento de al menos el 80% de los pacientes con infección crónica por VHC.

2. ETIOPATOGENIA E HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

Virología e inmunología

Descubierto en 1989, no fue hasta 2005 cuando se logró describir el ciclo completo del VHC. Pertenece al género de los *Hepacivirus*, de la familia de los *Flavivirus*. Está constituido por una molécula de ARN monocatenario de polaridad positiva protegido por una nucleocápside proteica, a su vez envuelto por una membrana lipídica a la que se anclan glicoproteínas, entre las que destacan E1 y E2. El ARN viral contiene el material genético que codifica la síntesis de proteínas estructurales (proteína del core C, proteínas de la envuelta E1 y E2) y no estructurales (entre las que destacan la proteasa NS3, los cofactores NS4A y NS4B y la RNA polimerasa NS5B).

La interacción de todas ellas con moléculas de las células hospedadoras, fundamentalmente hepatocitos, aunque también células dendríticas y linfocitos; permite la entrada del virión en ellas. En su interior, tiene lugar la replicación y traducción de su material genético, así como el ensamblaje de los nuevos viriones infectivos que son finalmente exocitados. Todas estas fases están estrechamente ligadas al metabolismo lipídico (Figuras 4 y 5) (12–14)

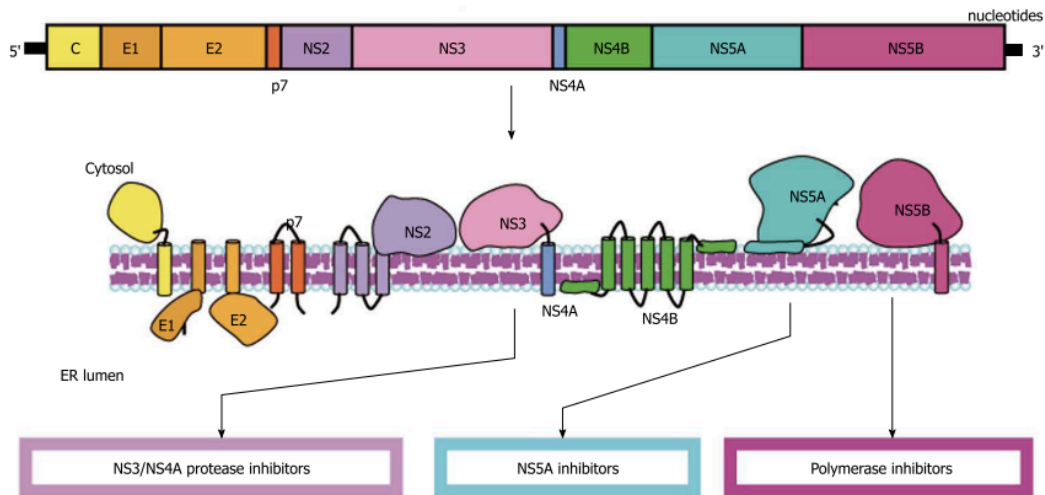


FIGURA 4. ESTRUCTURA MOLECULAR DEL MATERIAL GENÉTICO DEL VHC (12)

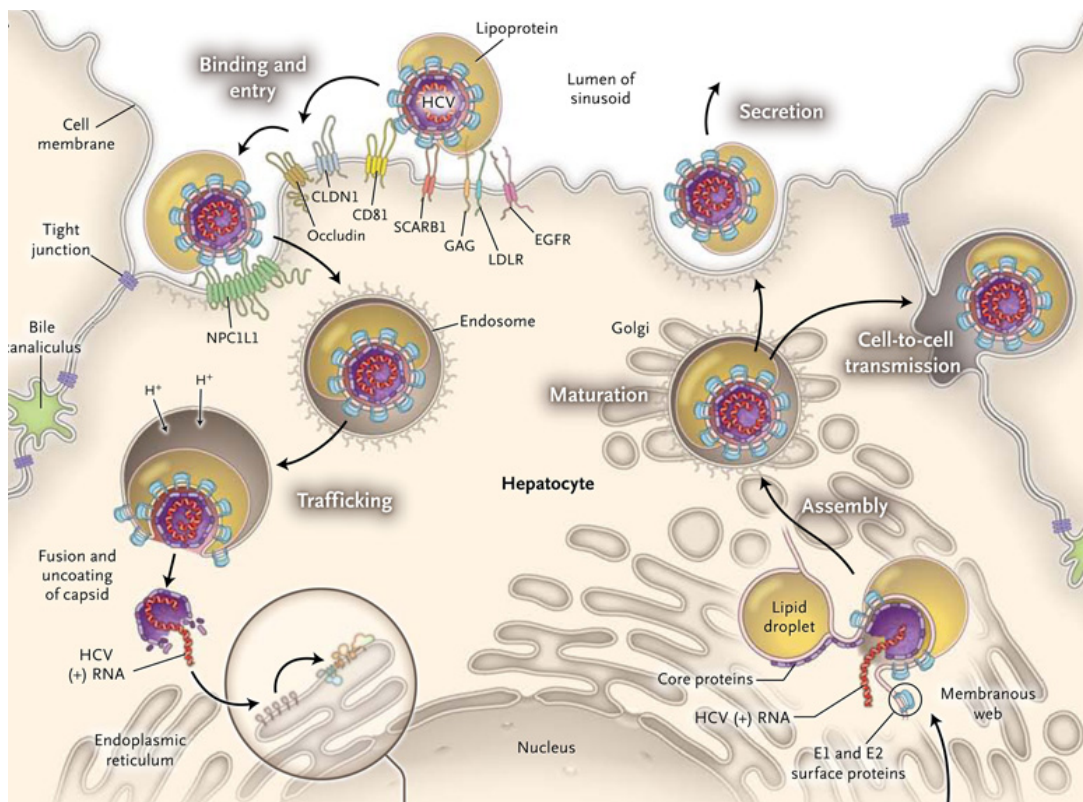


FIGURA 5. CICLO REPLICATIVO DEL VHC (13)

1.- Su entrada en el hepatocito está mediada por la interacción de E2 con Ocludina, Claudina 1, CD81 y SRB1, previa unión de ésta última con ApoE, glucosaminoglucanos Syndecan-1 y Syndecan-4. La envoltura lipídica del VHC y la membrana plasmática del hepatocito se fusionan tras la interacción con los receptores EGFR y EphA2, lo cual activa la vía

del fosfatidil-inositol-3-kinasa (PI3K-AKT) que media la endocitosis y liberación del ARN al citoplasma celular.

2.- La traducción del ARN tiene lugar entonces con ayuda de la maquinaria de la célula hospedadora para dar lugar a una poliproteína que da lugar al resto de proteínas tras ser procesada por la proteasa viral NS3/4A.

3.- La replicación del ARN precisa de la formación de una “red membranosa” originada a partir de la reordenación de las membranas intracelulares (sobre todo a expensas del retículo endoplásmico) en un proceso mediado por la interacción de NS5A con fosfatidil-inositol-4-kinasa-III (PI4KIII) y con la proteína activadora GTPasa de la ribosilación del ADP (ARFGAP1) y que permite la evasión de los mecanismos de vigilancia inmune intracitosólicos. Este mecanismo altera la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico y da lugar a la acumulación de lípidos intracelulares. La cadena de ARN de polaridad positiva es copiada a una complementaria de polaridad negativa por acción de NS5B y éste a su vez funciona como molde para la síntesis de ARN genómico de polaridad positiva.

4.- El ensamblaje de las nuevas partículas de VHC tiene lugar en el medio enriquecido con lípidos acumulados (lipid droplets) en el que interacciona NS5A con p7 y NS2 y promueve la transferencia desde el retículo endoplásmico de las proteínas víricas recién sintetizadas. Estas se rodean de la nucleocápside y de la envuelta glucoproteica.

5.- Los nuevos viriones de VHC son liberados mediante secreción celular por la vía ESCRT (endosomal sorting complex required for transport) en la que intervienen proteínas de la vía de síntesis del VLDL como MTP (microsomal triglyceride transfer protein), ACSL3 (acyl-CoA synthetase 3) y HNF4a (hepatocyte nuclear factor 4a).

La capacidad de replicación del VHC es de 1012 viriones producidos cada 24 horas. Su envuelta lipídica los hace muy similares a las partículas de LDL o VLDL. Esto explica, junto a otros posibles mecanismos virales, su facilidad para escapar parcialmente a los sistemas de reconocimiento celular de nuestra respuesta inmune innata y, por tanto, para aumentar su capacidad infectiva y cronificar la infección.

Evolución natural de la hepatopatía

La infección por el VHC se cronifica hasta en un 50-80% de los afectados. La interacción de las proteínas de la nucleocápside del VHC con el material genético de las células hospedadoras, en su mayoría hepatocitos, desencadena la apoptosis de éstas y secundariamente el daño hepático que progresa hacia la fibrosis. En un 30% de estos, la hepatopatía crónica se estabiliza; en el 70% restante la fibrosis evoluciona, alcanzando estadios de cirrosis en un 20% y siendo esto de forma rápida (esto es, en menos de 20 años) en un 30% (Figura 6).

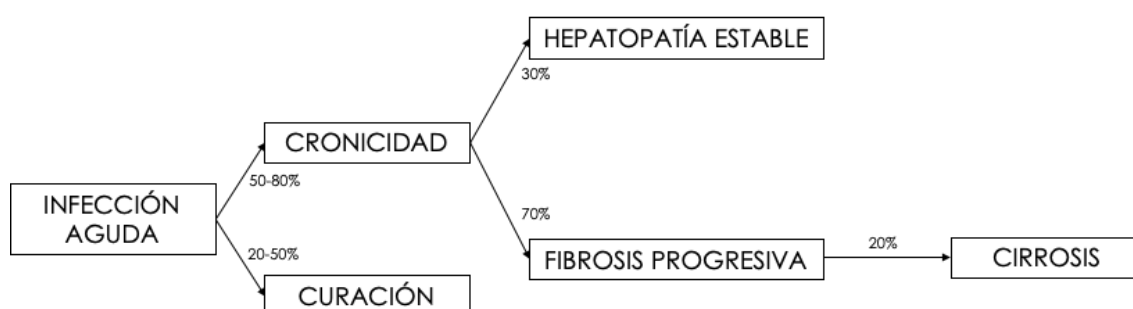


FIGURA 6. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VHC (ELABORACIÓN PROPIA)

La coinfección por VIH aumenta el riesgo y velocidad de progresión de hepatopatía por VHC hacia estadios de cirrosis. Esta fibrogénesis acelerada se explica en parte por la inmunosupresión inducida por VIH, pero también por los estilos de vida asociados a dicha infección

incluyendo el consumo de alcohol y de otros tóxicos. Además, estudios recientes apuntan a la citotoxicidad directa condicionada por la infección de hepatocitos por el propio VIH y la secreción de citoquinas proinflamatorias, estrés oxidativo y apoptosis derivada de ello. Otros factores de riesgo de progresión hacia la cirrosis son la coinfección por el VHB, la obesidad y la diabetes mellitus (9,12).

En los pacientes con hepatopatía crónica por VHC, el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma es del 1,5-3% anual aproximadamente. Esta incidencia es incluso mayor en los subgrupos de pacientes de mayor edad, sobre todo a partir de la octava década de la vida, y en coinfectados por VHB. El riesgo de descompensación hepática, entendiendo como tal edemoascitis (DEA) con o sin peritonitis bacteriana espontánea (PBE), hemorragia digestiva de origen variceal (HDA), encefalopatía hepática (EH) o síndrome hepatorenal (SHR), asciende al 4% anual una vez establecida la cirrosis. La mortalidad atribuible a la hepatopatía por VHC aumenta de manera exponencial en presencia de alguna de estas complicaciones (3,15).

Clásicamente se ha relacionado la infección por el VHC a un peor control inmunoviológico de la infección por el VIH. No obstante, estudios recientes en los que se comparan grupos de coinfectados y monoinfectados en los que se inicia tratamiento antirretroviral por igual, no encuentran diferencias estadística y clínicamente significativas al respecto (16–18).

Manifestaciones extrahepáticas

La expresión clínica de la infección por VHC puede ocurrir a múltiples niveles. El 30-40% de los pacientes infectados tiene alguna manifestación extrahepática, aunque no siempre sintomática (19–21)

1.- Consecuencias a nivel hematológico:

La presencia del virus en el interior de los linfocitos puede desencadenar la proliferación monoclonal de los mismos de manera directa, dando lugar a neoplasias linfoproliferativas. Entre ellas destacan los linfomas B no Hodgking difusos de células grandes, que ocurren en el 5-8% de los pacientes.

De manera indirecta, la infección viral produce un estímulo crónico en el sistema inmune. En respuesta a antígenos virales mediada por la interacción de la glicoproteína E2 con el receptor CD81, el virus promueve la expansión clonal benigna de linfocitos B, responsable de la producción de diferentes anticuerpos. Los inmunocomplejos resultantes precipitan en la microvasculatura a temperaturas inferiores a 37°C (crioglobulinas) y dan lugar a diferentes manifestaciones clínicas según el órgano afecto (púrpura vasculítica, neuropatía periférica, glomerulonefritis, artralgias). Se detectan crioglobulinas circulantes en un 40-60% de los pacientes con VHC aunque solo 20% de ellos son sintomáticos y hasta un 91% de los pacientes con crioglobulinemia mixta tiene una infección activa por VHC.

Además, se han descrito casos de anemia hemolítica y trombocitopenia asociados al VHC.

2.- Consecuencias sobre el metabolismo hidrocarbonado y enfermedad cardiovascular:

Existe una mayor resistencia a la insulina de manera directa, por acción directa de la proteína viral pC; e indirecta, por la liberación de citoquinas proinflamatorias. La resistencia a la insulina se asocia a la fibrogénesis hepática, a una mayor incidencia de hepatocarcinoma y de diabetes mellitus.

Tanto la resistencia insulínica como el estado proinflamatorio crónico promueven la disfunción endotelial y la aterosclerosis que subyace a la enfermedad cardiovascular.

3.- Manifestaciones a nivel cutáneo:

Son de especial interés por su elevada prevalencia la porfiria cutánea tarda (PCT) y la púrpura vasculítica mediada por crioglobulinas y el liquen plano.

4.- Consecuencias a nivel renal:

La manifestación más frecuente es la glomerulonefritis membranoproliferativa. En el 90% de los casos se asocia a una crioglobulinemia mixta tipo II aunque también es posible de forma aislada. Existen casos de glomerulonefritis membranosa y de afectación renal en el seno de poliarteritis nodosa.

5.- Consecuencias a nivel neuropsiquiátrico:

Destacan la dificultad para la concentración y los fallos cognitivos, así como la depresión, la ansiedad, el trastorno bipolar y la esquizofrenia. Todos ellos cobran especial relevancia clínica en poblaciones de riesgo como la de coinfectados por VIH.

6.- Otros:

La astenia y el malestar general inespecífico es referido por muchos pacientes.

Se han asociado trastornos con sustrato autoinmune, como la tiroiditis stigmata, la artritis reumatoide o la fibrosis pulmonar idiopática. La relación entre la sialoadenitis linfocítica o Síndrome de Sjögren (SS) y el VHC se ha demostrado en estudios epidemiológicos y difiere clínica e histológicamente con el SS clásico (infiltrado linfocítico pericapilar más que periductal sin destrucción de las glándulas salivares, sin anticuerpos anti-Ro y anti-La, sin xeroftalmia ni predominio de sexo femenino). Por otro lado, se ha identificado mayor prevalencia de autoanticuerpos aislados sin clara correlación clínica.

3. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

Existe correlación directa entre el grado de fibrosis hepática, en su último estadio conocido como cirrosis, y el grado de hipertensión portal (HTP) y disfunción hepatocelular; así como entre estos y el desarrollo de manifestaciones clínicas asociadas a la hepatopatía por VHC.

El gold estándar para el diagnóstico de cirrosis sigue siendo la biopsia hepática. No obstante, en los últimos años su papel ha quedado relegado a casos aislados debido a una vasta implementación y combinación de métodos indirectos no invasivos, tanto físicos (elastografía transitoria) como biológicos (biomarcadores). Se resumen en la Tabla 1 (22–39).

Rigidez Hepática (IEH)	Score METAVIR	Hallazgos histológicos	Índice APRI	Índice FIB-4	Índice Forns
≤ 5 kPa	F0	No fibrosis	<0,5	<1,45	<4,2
5,1-6,1 kPa	F1	Fibrosis periportal			
6,1-9,4 kPa	F2	Fibrosis incompleta de septos	0,5-1,5	1,45-3,25	4,2-6,9
9,5-14,5 kPa	F3	Fibrosis completa de septos	≥1,5	≥3,25	≥6,9
≥ 14,6 kPa	F4	Cirrosis			

TABLA 1. CORRELACIÓN ENTRE LOS GRADOS DE FIBROSIS HEPÁTICA OBJETIVADOS POR BIOPSIA Y ESTIMADOS POR MÉTODOS INDIRECTOS

Elastografía hepática transitoria

La rigidez hepática medida por elastografía transitoria (ET) (FibroScan, Echosens, Paris, France) ha sido validada en numerosos estudios como marcador subrogado de cirrosis y predictor de riesgo de eventos hepáticos derivados de ella, tanto en mono infectados como en coinfectados por VIH. Su resultado se expresa en kilopascales (kPa), en

un intervalo entre 2,5-75, categorizado en cuatro estadios según el score METAVIR. Existe correlación entre cada uno de ellos, los hallazgos histológicos objetivados por biopsia y el gradiente de presión hepática venosa determinado por cateterismo.

Los puntos de corte especificados varían ligeramente según los estudios consultados si bien en todos ellos el riesgo de complicaciones aumenta exponencialmente con valores del índice de elastografía hepática (IEH) ≥ 25 kPa (equivalente a gradientes de presión hepática venosa $> 10-12$ mmHg) y, sobre todo ≥ 40 kPa (valor predictivo positivo $> 60\%$). La rigidez hepática medida por elastografía transitoria ha sido igualmente validada como indicador indirecto de fibrosis y marcador predictor de riesgo de eventos clínicos a corto plazo asociadas a cirrosis en pacientes con RVS tras el tratamiento con AAD.

Esta técnica tiene también algunas limitaciones. Entre ellas, la sobreestimación de la esteatosis, cuya mayor prevalencia en los pacientes coinfectados por VIH-VHC frente a los mono infectados por VHC podría dar lugar a una mayor tasa de falsos positivos de pacientes con fibrosis en el primer subgrupo y por tanto, contribuir a la pérdida de valor pronóstico de los puntos de corte establecidos en él. El CAP (por sus siglas en inglés), es un parámetro cuantitativo de atenuación controlada de ultrasonido, medible al mismo tiempo que la rigidez hepática con algunos dispositivos y cuya puntuación variable entre 150-400 decibeles/metro (dB/m) permite estimar el grado de esteatosis hepática. Su valor puede igualmente resultar artefactado en caso de ascitis, congestión hepática, consumo de alcohol o tumores hepáticos.

Biomarcadores clínicos y analíticos

A los índices clásicos de Child-Pugh-Turcotte, MELD (Model for End-Stage Liver Disease) y MELD-Na (Model for End-Stage Liver Disease modificado), recientemente se han sumado en los últimos años otros que combinan parámetros clínicos y analíticos para estimar el grado de fibrosis. Entre ellos destacan los índices de APRI (AST to Platelet Ratio Index), de FIB-4 y de Forns (IF) (Tabla 2), que han sido validados tanto en mono como en coinfectados. En concreto, APRI fue diseñado para la predicción de fibrosis significativa y cirrosis en pacientes mono infectados por VHC. Posteriormente fue validado para su uso en población coinfectada por VIH y VHC. FIB-4 fue sin embargo específicamente diseñado para la predicción de fibrosis significativa y avanzada en pacientes coinfectados por VIH y VHC. En conjunto, tienen una precisión entre el 70-80% para la detección de cirrosis, y algo menor para la detección de estadios menos avanzados de fibrosis.

$$\mathbf{APRI} = \left(\frac{\frac{GOT(UI/L)}{LSN(UI/L)}}{plaquetas (10^9/L)} \times 100 \right)$$

(LSN = límite superior de la normalidad de GOT)

$$\mathbf{FIB-4} = \left(\frac{edad (años) \times GOT (UI/L)}{plaquetas (10^9/L) \times \sqrt{GPT(UI/L)}} \right)$$

$$\mathbf{IF} = (7,811 - 3,131 \ln [plaquetas (10^6/L)] + 0,781 \ln [GGT (UI/L)] + 3,467 \ln [edad (años)] - 0,014 [colesterol (mg/dL)])$$

TABLA 2. MARCADORES ANALÍTICOS SUBROGADOS DE FIBROSIS HEPÁTICA

Estos datos se complementan con otros biomarcadores y pruebas de imagen clásicas útiles en la detección de hepatocarcinoma en pacientes cirróticos. Entre los primeros, destaca el valor de la alfafetoproteína (AFP) en suero, con una sensibilidad del 60% y especificidad del 80% usando como punto de corte valores > 10-20

ng/mL. Entre las segundas, mencionar la ecografía (con sensibilidad entre 60-90% y especificidad mayor al 90%), la tomografía computarizada (con sensibilidad del 65% y especificidad del 96%) o la resonancia magnética (con sensibilidad del 72% y especificidad del 87%).

A la vista de todos los datos mencionados previamente, los estudios más recientes proponen el espaciamiento en la realización de estas pruebas de cribado de hepatocarcinoma en aquellos pacientes en los que, tanto el índice de elastografía transitoria como los calculados a partir de datos analíticos, se corresponden con estadios no avanzados de fibrosis.

4. TRATAMIENTO

Perspectiva histórica

En 1986 Hoofnagle et al publicaron por primera vez un artículo sobre el uso del interferón como antiviral de efectividad probada para la entonces conocida como hepatitis no A-no B (40). A las variantes de interferón aprobadas por la FDA en los años siguientes, se sumaron la ribavirina (RBV) en 1998 (41) y el interferón pegilado (pIFN) en 2001 (42,43), que permitieron el incremento de forma notable de la RVS con respecto a la monoterapia (40-50% para el genotipo 1 y 70-80% para los genotipos 2 y 3, pero sólo 17-35% en pacientes coinfectados por VIH-VHC).

Las pautas de tratamiento citadas eran prolongadas y normalmente mal toleradas, lo cual explica una adherencia a las mismas muy inferior a la esperada y no pocos fracasos terapéuticos. Además, estaban contraindicadas en determinadas situaciones. Entre ellas destacan la coexistencia de patología neuropsiquiátrica y/o el abuso de tóxicos, por su especial prevalencia en la población con VIH y/o con cirrosis descompensada, concretamente con una puntuación mayor o igual a 6 en la escala de Child-Pugh-Turcotte. Otro aspecto importante a tener en cuenta en el momento de prescribir estos medicamentos, eran sus potenciales interacciones farmacológicas con los antirretrovirales frente al VIH de uso frecuente.

En la segunda década del siglo XXI comenzaron a desarrollarse nuevos fármacos, conocidos como antivirales de acción directa (AAD). Los

primeros en aparecer fueron boceprevir y telaprevir (2011) (44–46), que actúan inhibiendo la proteasa viral. En combinación con pIFN y RBV, demostraron aumentar la RVS de pacientes con infección por VHC genotipo 1 hasta en un 60-50%, tanto en mono como en coinfectados. A esta primera generación, se fueron sumando desde 2013 otros que actúan tanto a nivel de la proteasa como de la polimerasa viral y entre los que destacan sofosbuvir (47–51). Su principal ventaja con respecto a los primeros es su efecto pangénico. Además, su administración en pautas más cortas, libres de RBV y pIFN, mejoraron consecuentemente la tolerancia y la adherencia de los pacientes. Las combinaciones de al menos dos de estos fármacos aumentaron aún más su barrera genética y mejoraron las tasas de respuesta. En la Figura 7 y la Tabla 3 se recogen los principios activos por orden cronológico de aparición y su mecanismo de acción.

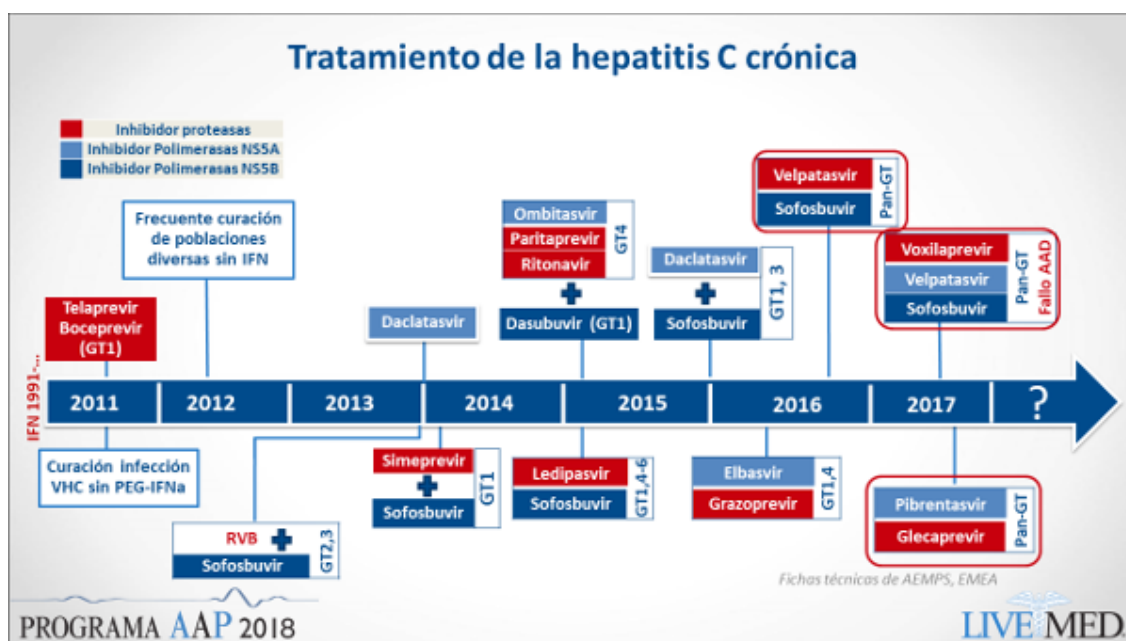


FIGURA 7. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LOS TRATAMIENTOS ANTIVHC

(<https://www.livemed.in/blog/-/blogs/nueva-guia-de-tratamiento-de-la-infeccion-por-el-virus-de-la-hepatitis-c-de-al-aeah>; acceso 31 de octubre 2022)

En España, el uso de estos medicamentos se generalizó a partir de 2015, tras la aprobación del Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC) (52,53).

Inhibidores de proteasa NS3	Inhibidores complejos de la replicación NS5A	Inhibidores de polimerasa NS5B
TelaPREVIR BocePREVIR SimePREVIR ParitaPREVIR GrazoPREVIR VoxilaPREVIR GlecaPREVIR	DaclatASVIR LedipASVIR OmbiTASVIR ElbasVIR VelpatASVIR PibrentASVIR	SofosBUVIR DasaBUVIR

TABLA 3. GRUPOS DE ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN.

Actualmente en nuestro país se encuentran disponibles las siguientes formulaciones, cuyas indicaciones y pautas de tratamiento varían ligeramente según las diferentes guías clínicas (54–56):

- HARVONI®: sofosbuvir/ledipasvir. Útil en el tratamiento de infección por VHC genotipo 1 y genotipo 4. En los pacientes con infección por VHC genotipos 1a y 1b sin cirrosis la pauta es de 8-12 semanas y en aquellos con cirrosis entre 12-24 semanas o 12 semanas con ribavirina. Las personas con infección por VHC genotipo 4 reciben el fármaco durante 12 semanas en monoterapia si no tienen cirrosis y asociado a ribavirina si la tienen.
- ZEPATIER®: elbasvir/grazoprevir. Está indicado en el tratamiento de infección crónica por VHC genotipos 1 y 4. Para el genotipo 1b la duración del tratamiento es de 12 semanas y para los genotipos 1a y 4 la duración es de 12 o 16 semanas y asociado a ribavirina.
- EPCLUSA® o VOSEVI®: sofosbuvir/velpatasvir. En este caso, la duración es de 12 semanas para todos los genotipos del VHC.
- MAVIRET®: glecaprevir/pibrentasvir. El tiempo tratamiento oscila entre las 8 y 12 semanas y ha demostrado ser eficaz en el retratamiento de personas que no han respondido a otros regímenes.

- VOSEVI®: sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. El único que combina tres principios activos y que, en regímenes de 12 semanas sin ribavirina, es eficaz en el retratamiento de pacientes sin respuesta a otros antivirales directos orales.

Eficacia, seguridad y tolerancia de las terapias libres de interferón

Es creciente la literatura que avala la efectividad de estos fármacos y su excelente perfil de seguridad. Se han llevado a cabo tanto ensayos clínicos como estudios en vida real, en pacientes mono y coinfectados que demuestran tasas de respuesta viral sostenida superiores al 95% y la práctica ausencia de efectos secundarios significativos (57–67).

En concreto, el presente estudio se basa en la tesis doctoral desarrollada por la Dra. Domínguez Domínguez sobre la “efectividad, tolerancia y características de las terapias libres de interferón para la infección crónica por el virus de la hepatitis C en una cohorte de pacientes coinfectados por el VIH (COHORTE VIH-DOC)”. En ella se confirma la RVS en el 92,9% en los sujetos que recibieron al menos una dosis de antiviral y en el 96,2% de los que completaron el tratamiento y seguimiento, siendo los resultados similares en el subgrupo de pacientes cirróticos (91,6% y 96,7% respectivamente). La cohorte estaba compuesta predominantemente por varones (75%) que adquirieron las infecciones mediante el uso de drogas por vía parenteral (85%); con buen control inmunoviroológico del VIH (ARN VIH indetectable en el 95%; mediana de CD4+ de 573/ μ L), en el momento de iniciar el tratamiento con AAD; con genotipos predominantes 1a y 4 del VHC, mayoritariamente naïve para su tratamiento (70%) y cirróticos hasta en un tercio de los casos. La combinación de AAD más utilizada fue SOF/LDV (69%). Los factores predictivos de RVS fueron un recuento basal

de linfocitos CD4+ <200/ μ L, una adherencia al tratamiento con AAD <95%, la presencia de ARN VHC detectable en S4 de terapia y una puntuación basal B o C en la escala de Child en los pacientes con cirrosis (68,69).

5. SEGUIMIENTO POSTCURACIÓN

Evolución hepática

Los efectos de la RVS obtenida con terapias basadas en AAD a corto plazo, es decir, desde el momento de consecución de la curación hasta un año y medio después, incluyen la mejora de los parámetros analíticos de función hepatocelular, una reducción significativa de la fibrosis hepática estimada por elastografía y la disminución de la HTP secundaria (58,70–77).

En concreto, en la COHORTE VIH-DOC se observó la mejora de los parámetros de función hepatocelular en los pacientes con cirrosis, con reducción de los valores de las enzimas hepáticas (GOT, GPT y GGT), disminución del IEH, aumento del recuento plaquetario, incremento de la albuminemia, y disminución de la bilirrubinemia, del INR y de la puntuación en la escala MELD. En el subgrupo de cirróticos, la incidencia de descompensación hepática fue de 6,3 por 100 pacientes cirróticos-año de seguimiento y la de muerte de 1,4 por 100.

El impacto clínico real a largo plazo de estas variaciones tras un periodo de seguimiento mayor se encuentra actualmente en investigación. Estudios prospectivos de pacientes con infección por VHC tratados con regímenes basados en IFN demostraron una reducción superior al 75% en la incidencia de hepatocarcinoma tras la RVS (78,79).

Paradójicamente, los primeros estudios realizados con este mismo fin en pacientes con VHC tratados con pautas basadas en AAD libres de IFN sugerían la posibilidad de aumento de recidiva precoz de

hepatocarcinoma (80–82). Estudios más recientes en los que este resultado se ajusta por modelos de regresión a otras variables clásicamente asociadas a la progresión de hepatopatía y carcinogénesis, rechazan esta hipótesis y arrojan resultados similares a los obtenidos en años anteriores con el IFN. Confirman además una reducción de las descompensaciones de cirrosis, de la mortalidad global y de la mortalidad relacionada con VHC, siendo la consecución de la RVS el principal determinante de la reducción de eventos. Independientemente de si esto se logra con IFN o AAD. La mayoría de ellos están realizados también en población mono infectada (73,75,76,78,83–93).

A pesar de la consecución de la RVS, estos trabajos coinciden en señalar diferencias en cuanto a la evolución de la hepatopatía y el desarrollo de complicaciones según el grado de fibrosis hepática pretratamiento (74,86,89,94,95). Apuntan la persistencia de un pequeño riesgo residual de complicaciones, especialmente la aparición de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis previa. El riesgo aumenta más aun en presencia de otros factores clásicos de riesgo de hepatopatía (consumo de tóxicos, esteatosis hepática,...) (78,79,83).

La monitorización de la fibrosis se convierte, por tanto, en un elemento clave en el seguimiento de estos pacientes. En este sentido, algunos estudios analizan ya el valor predictor de los marcadores subrogados de fibrosis como predictivos de eventos relacionados, que pueden servir como guía de las actuaciones clínicas en los pacientes curados (72,96–104).

Evolución extrahepática

La curación virológica también se ha asociado a una mejoría a corto plazo de las expresiones sistémicas de la infección por VHC (105). Entre otras destaca el aclaramiento de la crioglobulinemia y reducción de las manifestaciones clínicas derivadas de su precipitación.

Desde el punto de vista nivel metabólico, se ha asociado a una modificación del perfil lipídico y glucémico, con relevancia clínica variable según los diferentes estudios (106–109). En la COHORTE VIH-DOC esto supuso un incremento de los valores de colesterol total y LDLc durante el tratamiento y estabilización tras su finalización; lo cual se tradujo en un cambio de prescripción de estatinas en estos pacientes. Acorde con otros estudios, también en la COHORTE VIH-VHC se apreció una mejoría del perfil glucémico en pacientes con metabolismo hidrocarbonado alterado basalmente e incremento del peso corporal total tras la curación de la infección por VHC (68). Quedan dudas acerca de la fisiopatología subyacente a estas observaciones. Es posible un efecto hipoglucemiante de los propios antivirales. Se baraja también como alternativa la existencia de mecanismos moleculares implicados en la inflamación crónica sistémica asociada a la infección por VHC. En este segundo escenario, los presuntos efectos farmacológicos serían los mismos que los observados bajo tratamiento con IFN y que estarían condicionados en su mayor parte por la propia RVS. En cualquier caso, la magnitud del efecto de estos resultados sería escasa y, por tanto, su relevancia clínica dudosa. Faltan estudios acerca de la evolución de todas estas manifestaciones tras periodos de seguimiento más prolongados.

Por otro lado, en esta misma cohorte se apreció además un deterioro de la función renal en el curso del tratamiento independientemente de la pauta de AAD, manteniéndose estable posteriormente. Se objetivó

igualmente una mejoría inmunológica en los pacientes con RVS, con aumento en el recuento porcentual de linfocitos CD4+ durante el tratamiento, y del recuento total tras finalizarlo. La incidencia de nuevos tumores extrahepáticos fue del 2,5 por 100 pacientes-año de seguimiento (68).

Son igualmente importantes las potenciales consecuencias a nivel psicológico derivadas de estos tratamientos. La mejoría clínica global conseguida se ha asociado a menor sensación de dolor y ansiedad, lo cual se traduce en una mayor sensación de utilidad y calidad de vida percibida por los pacientes. Hay estudios preliminares al respecto, siendo más notable la mejoría apreciada cuanto peor es la situación basal del paciente. No parecen existir diferencias significativas entre monoinfectados por VHC y coinfectados por VIH-VHC en este sentido. Tampoco entre cirróticos y estadios más precoces de hepatopatía (110).

6. IMPACTO SOCIOECONÓMICO

El presente trabajo no tiene como objetivo el estudio de las potenciales consecuencias sociales y económicas derivadas de todo lo anterior. Sin embargo, existen estudios de coste efectividad que avalan una reducción significativa de los costes directos e indirectos derivados de la hepatopatía por VHC(111).

Cabe imaginar, por tanto, que la erradicación de la infección por VHC gracias a los programas de tratamiento universal, redunde en una disminución significativa de recursos destinados actualmente a la atención de la multimorbilidad derivada de la misma.

7. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La inmensa mayoría de los pacientes infectados por VHC tratados con terapias antivirales de acción directa alcanzan la curación virológica, como queda reflejado en los estudios citados. Tras algunos años desde la demostración de la efectividad, tolerancia y seguridad de los AAD, es necesario determinar si, en efecto, la respuesta virológica lograda con dichas terapias reduce las complicaciones clínicas asociadas a la misma y mejora la calidad de vida en términos de salud en los pacientes coinfectados por el VIH. Los trabajos realizados hasta el momento corroboran una disminución notable a nivel poblacional en la tasa de eventos relacionados con la descompensación de la hepatopatía subyacente y/o de hepatocarcinoma en el seguimiento precoz tras la curación virológica.

Sin embargo, esta reducción del riesgo no es sinónimo de su eliminación completa. Existe un riesgo residual de complicaciones asociadas a la infección por VHC, sobre todo en aquellos pacientes con estadios de fibrosis avanzada o cirrosis previa al tratamiento. Estos datos obligan a un replanteamiento de las estrategias de vigilancia y seguimiento de estos pacientes tras la curación.

Conocer los factores predictivos de desarrollo de estas complicaciones resulta imprescindible para diseñar estas estrategias. La restricción en la selección de pacientes acorde a determinados criterios de inclusión y la uniformidad de las intervenciones sanitarias aplicadas en los ensayos clínicos, limitan la generalización de sus resultados. El seguimiento prospectivo de cohortes en vida real como el propuesto en este trabajo

permiten estudiar poblaciones más amplias y recoger la información de la práctica clínica habitual. Gracias a ello es posible, no solo demostrar la efectividad y seguridad de determinada intervención en un corto periodo, sino también estimar sus riesgos y beneficios a largo plazo.

En este sentido, sigue habiendo poca evidencia sobre la evolución clínica de los pacientes curados de la infección por VHC a largo plazo. El presente estudio ofrece los datos del seguimiento de los pacientes incluidos durante al menos tres años, esto es, un periodo mayor al contemplado en la mayoría de los previamente realizados. Se estima este tiempo razonable, tanto para la aparición de eventos clínicos relevantes en la historia natural de esta enfermedad, como para la factibilidad del estudio y la aplicación de sus resultados en el diseño y validación de potenciales nuevas directrices de práctica clínica.

Por otro lado, la mayoría de los trabajos hasta el momento hacen referencia a pacientes mono infectados por VHC. No obstante, sigue habiendo poca literatura acerca de la evolución a medio-largo plazo de los pacientes coinfectados por el VIH tras la RVS lograda con antivirales de acción directa (112–117).

Teniendo en cuenta el efecto negativo de la coinfección por VIH sobre la enfermedad hepática en presencia de replicación del VHC, cabe pensar que también pudiera condicionar un mayor riesgo de rápida progresión de la misma tras la RVS, aumentando el riesgo de complicaciones relacionadas en estos pacientes. Sin embargo, se desconoce el impacto real del VIH sobre el riesgo de desarrollar eventos hepáticos tras la curación del VHC lograda con los AAD. La búsqueda de posibles diferencias entre pacientes mono infectados por VHC y coinfectados por VIH, permitiría definir mejor el pronóstico de cada uno de los grupos y optimizar sus programas de seguimiento. En estos programas, la periodicidad con que se llevan a cabo las pruebas de cribado depende, entre otros, del **grado de fibrosis** hepática. La

estimación **indirecta** ha mostrado utilidad como herramienta predictora de complicaciones hepáticas tras la RVS en pacientes monoinfectados y se ha convertido en un elemento clave en la toma de decisiones clínicas habituales. Es aún necesaria su validación en estas circunstancias en pacientes con VIH.

Este estudio presenta los datos de una cohorte de casi 400 pacientes coinfectados por VHC-VIH tras la curación virológica lograda con AAD, en aras de esclarecer algunas de las dudas expresadas anteriormente.

Además, a nivel mundial, la situación epidemiológica dista mucho de la observada en nuestro país. El estudio de las consecuencias derivadas de la implementación de los AAD, sobre todo en poblaciones vulnerables como la coinfectada por VIH, puede contribuir al impulso de políticas que aboguen por estos fármacos como **terapia universal** de la infección por VHC. De esta forma el presente estudio se uniría también a la lucha por la erradicación de esta enfermedad.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

El tratamiento de la infección por VHC con terapias basada en antivirales de acción directa y libres de interferón en pacientes coinfectados por VIH, en la medida que supone la erradicación viral en más del 90% de los sujetos, mejora la función hepatocelular, reduce el desarrollo de fibrosis hepática y disminuye el riesgo de complicaciones asociadas a medio plazo.

2. OBJETIVOS

Objetivos principales

- I. Analizar la evolución de la rigidez hepática, estimada por elastografía transitoria y marcadores analíticos, transcurridos al menos tres años desde la finalización del tratamiento de la infección por VHC.
- II. Analizar la incidencia de eventos clínicos relacionados y no relacionados con la infección crónica por VHC en el seguimiento de al menos tres años desde la finalización del tratamiento de ésta.

Objetivos secundarios

- III. Analizar el valor de los marcadores subrogados de fibrosis hepática como predictores de eventos clínicos relacionados con hepatopatía.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO Y PARTICIPANTES

Estudio de cohortes prospectivo que incluyó a los 393 pacientes coinfectados por VIH-VHC de la Unidad Monográfica de VIH del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid que obtuvieron la curación virológica del VHC bajo terapias AAD sin IFN. Los pacientes iniciaron tratamiento entre el 9 de enero de 2015 y el 31 de agosto de 2016, y se siguieron durante 3 años. Se estimó este intervalo suficiente para el acontecimiento de eventos clínicos de interés y razonable para poder completar el estudio. Los resultados del seguimiento hasta la semana 24 tras el tratamiento ya han sido publicados (68,69). Este estudio es la continuación de dicho seguimiento.

Según los datos de la literatura publicados hasta la fecha (73,75,76,78,83–93,118) y utilizando el programa EPIDAT 4,2, se calculó para ese tamaño muestral una precisión superior al 94% para la estimación de la incidencia de mortalidad global por cualquier causa, de mortalidad de causa hepática, de desarrollo de hepatocarcinoma y de desarrollo de descompensaciones hepáticas transcurridos en al menos tres años desde la finalización del tratamiento de aquella con un intervalo de confianza del 95% (IC95).

2. PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE DATOS

La prescripción de la terapia se realizó a criterio clínico, según las recomendaciones vigentes en cada momento. Se realizó seguimiento prospectivo de los pacientes desde la fecha de inicio del tratamiento en una consulta monográfica según la práctica habitual. Se consideró en seguimiento activo aquellos pacientes con al menos una visita anual.

Se recogieron los datos de los pacientes correspondientes a tres momentos en el transcurso del seguimiento:

- Basal (B), coincidente con el inicio del tratamiento.
- Semana +12 postratamiento (RVS12), coincidente con la curación virológica.
- A los 3 años de esto último (3a), coincidente con la visita más cercana a la fecha teórica calculada para cada paciente.

Los datos de tipo demográfico, clínico o analítico fueron obtenidos a partir de la historia clínica electrónica. Las extracciones de muestras de sangre se hicieron en el laboratorio convencional del Hospital Universitario 12 de Octubre. El estudio microbiológico para las determinaciones de ARN de VHC y VIH se llevó a cabo en la Unidad de Virología del Servicio de Microbiología de dicho centro.

Además, la valoración incluyó la realización de elastografía transitoria (ET) con un FibroScan® 402 (Echosens). Los resultados fueron validados según criterios reconocidos: amplitud intercuartílica (AIQ) de la mediana (me) <30%, y tasa de acierto $\geq 60\%$. Sólo en aquellos pacientes con un grado de obesidad tal que impidiera el cumplimiento de criterios de

validez por parte de los observadores y dispositivo mencionados, se derivó a los pacientes al Servicio de Digestivo del Hospital 12 de Octubre para la realización de esta prueba.

Todos los datos previamente descritos se recogieron en una base anonimizada. Para el análisis de los eventos clínicos de muerte, descompensación hepática y desarrollo de tumores, se estableció como fecha de fin de seguimiento de toda la cohorte el 31 de diciembre de 2019, salvo en aquellos pacientes con pérdida de seguimiento por causa diferente al deceso antes de dicha fecha.

3. VARIABLES

En el anexo I se adjunta el cuaderno de recogida de datos en el que se describen las definiciones de las variables incluidas en el estudio.

Como variables **demográficas** se definieron:

- Sexo (hombre/mujer).
- Conducta de riesgo (mecanismo de contagio más probable): usuario de drogas por vía parenteral, homosexual, heterosexual, vertical.
- Nacionalidad.
- Etnia.
- Edad en el momento de valoración a los 3 años (años).

Como **comorbilidades de interés** previas al inicio de la terapia antiVHC se recogieron:

- Consumo actual de alcohol >25 g/día (si/no). Se consideró como actual si tenía lugar durante el tratamiento con AAD y/o en el año inmediatamente previo a su prescripción. Se definió como punto de corte de volumen de alcohol relevante aquel que en diferentes estudios se contempla de elevado riesgo relativo para el desarrollo de cirrosis (119,120).
- Tabaquismo, tanto como variable cualitativa (si/no) como cuantitativa según el índice paquetes-año (IPA).
- Hipertensión arterial, definida como antecedente en informes previos y/o por la necesidad de tratamiento antihipertensivo (si/no).

- Trastorno del metabolismo glucídico, con las categorías definidas según la guía ADA 2020 reflejadas en informes previos: normal, glucemia basal alterada, diabetes mellitus.
- Anticoagulación oral con acenocumarol durante el tratamiento anti- VHC o en el seguimiento
- Coinfección por VHB (si/no).
- Peso (kg).
- Talla (cm).
- Índice de masa corporal (IMC), como variable cuantitativa (kg/m^2) y cualitativa, según las categorías de la OMS: bajopeso ($\text{IMC} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$), normopeso ($\geq 18,5\text{-}25 \text{ kg}/\text{m}^2$), sobrepeso ($\geq 25\text{-}30 \text{ kg}/\text{m}^2$), obesidad ($\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$).
- Perfil lipídico: colesterol total (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), LDL (mg/dL), HDL (mg/dL).
- Síndrome metabólico. Definido como al menos 3 de las siguientes categorías: obesidad, hipertensión arterial, triglicéridos $\geq 150 \text{ mg}/\text{dL}$, HDL $< 40 \text{ mg}/\text{dL}$.

Se detallaron las **características de la infección por VIH:**

- Edad al diagnóstico del VIH (años).
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta el inicio de terapia anti-VHC (años).
- Grupo clínico de los CDC (1993) (tabla 4).
- Nadir de linfocitos CD4+: grupo 1 [$< 500/\text{mm}^3$ ($\geq 29\%$)], grupo 2 [$200\text{-}499/\text{mm}^3$ ($14\text{-}28\%$)], grupo 3 [$< 200/\text{mm}^3$ ($< 14\%$)].
- Recuento de CD4+ al inicio de AAD: en términos absolutos (cel/mm^3) y relativos (%). Se consideró inmunosupresión grave aquellos pacientes con $< 200 \text{ cel}/\text{mm}^3$.

Linfocitos CD4+	Grupo clínico		
	A	B	C
<500/mm ³ (≥29%)	A1	B1	C1
200-499/mm ³ (14-28%)	A2	B2	C2
<200/mm ³ (<14%)	A3	B3	C3

TABLA 4. CATEGORÍAS DE LA CDC (1993).

*Las zonas sobreadas indican SIDA. A (infección asintomática, linfadenopatía generalizada persistente, primoinfección). B (síntomas no A ni C: angiomatosis bacilar, candidiasis vulvovaginal persistente más de un mes o con pobre respuesta al tratamiento, candidiasis orofaríngea, displasia cervical o carcinoma in situ, síntomas constitucionales como fiebre o diarrea más de un mes). C (condiciones definitorias de SIDA: candidiasis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar, cáncer cervical invasivo, coccidiomicosis, extrapulmonar, cryptococosis, extrapulmonar, cryptosporidiosis con diarrea mayor de un mes, retinitis por citomegalovirus o infección por Citomegalovirus en bazo, hígado o nódulos linfáticos, úlceras muco-cutáneas de un mes o más de duración, bronquitis neumonitis o esofagitis por Herpes simplex, histoplasmosis extrapulmonar o diseminada, isosporiasis con diarrea mayor de un mes, neumonía por *Pneumocystis carinii*, neumonía bacteriana recurrente, tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, infecciones por *Mycobacterium avium* o *kansasii* extrapulmonar o diseminada, nocardiosis, toxoplasmosis del SNC, salmonelosis recurrente o diseminada, strongiloidiasis extraintestinal, leucoencefalopatía multifocal progresiva, sarcoma de Kaposi, linfoma primario del SNC, linfoma inmunoblástico o linfoma de Burkitt, wasting síndrome).

- ARN-VIH (CV-VIH) al inicio de AAD: como variable cuantitativa (cop/mL) y categorizada en los siguientes subgrupos (<50 cop/mL, 50-200 cop/mL, 201-1000 cop/mL, ≥1001 cop/mL). Los límites inferiores de detección de CV-VIH del laboratorio han ido variando a lo largo del periodo de estudio, si bien para los efectos de este se ha considerado <50 cop/mL el límite inferior clínicamente relevante.
- Tratamiento antirretroviral al inicio de AAD: Biterapia basada en inhibidor de proteasa potenciado (IP/r), 2 inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) + 1 IP/r, 2 ITIAN + 1 inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN), 2 ITIAN + Inhibidor de integrasa (InInt), Monoterapia basada en IP/r, Otros regímenes, Ningún tratamiento.

Se describieron las **características de la infección VHC:**

- Edad al diagnóstico del VHC (años). Para estimar el año de contagio del VHC, en los pacientes con antecedente de consumo intravenoso de drogas, se consideró el año de inicio en el hábito. En caso de no tener esa información, se atendió al año de diagnóstico de la infección por VIH, asumiendo que éste suponía realizar de rutina la serología de la infección por VHC, a menos que en los informes disponibles se detallara la fecha exacta de la serología IgG anti-VHC positiva, y fuese ésta diferente a la del ELISA anti-VIH. Para los pacientes con contagio sexual, se consideró como fecha de diagnóstico la de la seroconversión de IgG anti-VHC.
- Edad al inicio de terapia antiVHC (años).
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VHC hasta el inicio de terapia anti-VHC (años).
- ARN-VHC (CV-VHC) (UI/mL).
- Genotipo VHC: 1a, 1b, 1 no subtipado o mixto 1a/1b, 2,3,4
- Polimorfismo IL28: CC, CT, TT
- Respuesta a tratamiento previo basado en IFN+/-RBV (n, %):
 - Naïve, si nunca recibió tratamiento anti-VHC.
 - Respuesta nula a IFN, si el ARN VHC no disminuyó ≥ 2 log durante el tratamiento.
 - Respuesta parcial a IFN, si el ARN VHC disminuyó ≥ 2 log durante el tratamiento, pero no llegó a ser nunca indetectable.
 - Recidiva, si tras haber logrado ARN VHC indetectable en el momento de finalizar el tratamiento, volvió a ser detectable en determinaciones posteriores y el análisis filogenético demuestra que se trata de la misma cepa.
 - Interrupción prematura inopinada o por intolerancia.

Se recopilaron datos relacionados con la **terapia AAD:**

- Pauta:
 - Sofosbuvir/Ledipasvir +/- Ribavirina (SOF/LDV ± RBV)
 - Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OTV/PTV/r [2D]) + RBV
 - Dasabuvir/Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (DSV + OTV/PTV/r [3D]) ± RBV
 - Sofosbuvir (SOF) + Daclatasvir (DCV) ± RBV
 - SOF + Simeprevir (SIM) ± RBV
 - SOF + RBV
- Duración prevista (semanas): 8, 12 ó 24
- Interrupción prematura, es decir, antes de completar la pauta prevista; ya fuera de forma inapropiada o por intolerancia.

El **grado de fibrosis hepática** se estimó según los siguientes marcadores subrogados:

- **Índice de elastografía transitoria (IEH).** Como variable cuantitativa y cualitativa, acorde a las categorías de significación clínica validadas en dos cohortes españolas de pacientes coinfectados por VIH (36,37): Fibrosis ausente o leve (F0-F1): ≤ 6 kPa, fibrosis significativa (F2): 6,1 – 9,4 kPa, fibrosis avanzada (F3): 9,5 – 14,5 kPa y cirrosis (F4): ≥ 14,6 kPa. En un análisis posterior se hicieron otras dos clasificaciones del grado de fibrosis hepática, según diferentes puntos de corte con correlación con el gradiente de hipertensión portal (GHTP) y la probabilidad de desarrollo de eventos clínicos relacionados según otros estudios (24,28–32,35,121,122): <25 vs ≥25 kPa, <40 vs ≥40 kPa.
- **Índice APRI.** Se expresó como variable cuantitativa el resultado de la fórmula $\left(\frac{\frac{GOT(U/L)}{LSN(U/L)}}{plaquetas(10^9/L)} \times 100 \right)$, siendo 40U/L el límite superior de normalidad de GOT (LSN). Como variable cualitativa, se asumió clínicamente relevante una puntuación ≥1 (sensibilidad de 0,76 y especificidad de 0,72 para estimar cirrosis, y de 0,61 y 0,64 respectivamente para estimar fibrosis avanzada (23).

- **Índice FIB-4.** Igualmente se expresó como variable cuantitativa y cualitativa. Para lo primero se usó la fórmula $\left(\frac{\text{edad (años)} \times \text{GOT (UI/L)}}{\text{plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{GPT (UI/L)}}}\right)$. Para lo segundo se consideró como punto de corte significativo $\geq 3,25$ puntos (sensibilidad de 0,55 y especificidad de 0,91 para estimar cirrosis y de 0,36 y 0,94 respectivamente para estimar fibrosis avanzada) (24).

La **evolución de la fibrosis hepática** quedó definida de manera cuantitativa por la diferencia de los valores obtenidos para cada uno de los marcadores en los diferentes momentos (Fibrosis_B-Fibrosis_{RVS12}, Fibrosis_{RVS12}-Fibrosis_{3a}, Fibrosis_B-Fibrosis_{3a}).

Cualitativamente, se consideró una **buena evolución clínicamente relevante** la regresión desde los estadios de fibrosis avanzada o cirrosis a los anteriores o la no progresión a los mismos. Todo ello estimado a partir de los marcadores previamente mencionados, tal y como se resume en la tabla 5.

Marcador	Fibrosis ₁	Fibrosis ₂	
		Buena evolución	Mala evolución
IEH	F0-F2	F0-F2	F3-F4
	F3-F4		
	F0-F3	F0-F3	F4
	F4		
APRI	< 1 punto	<1 punto	≥ 1 punto
	≥ 1 punto		
FIB4	< 3,25 puntos	<3,25 puntos	≥ 3,25 puntos
	≥ 3,25 puntos		

TABLA 5. EVOLUCIÓN DEL GRADO DE FIBROSIS CLÍNICAMENTE RELEVANTE

Fibrosis₁: fibrosis estimada en el primer momento de evaluación (B ó RVS12 según corresponda). Fibrosis₂: fibrosis estimada en el segundo momento de evaluación (RVS12 ó 3a según corresponda).

Se recopilaron los episodios de **descompensación clínica asociada a la HTP previos al tratamiento con AAD:**

- Edemoascitis (DEA) con o sin peritonitis bacteriana espontánea (PBE).

- Hemorragia digestiva alta de origen variceal o relacionada con la gastropatía de la HTP (HDA).
- Encefalopatía hepática (EH).
- Síndrome hepatorenal (SHR).

En los pacientes con trasplante hepático pretratamiento con AAD, se tuvo en cuenta como descompensación preAAD sólo aquella que hubiera tenido lugar posterior al trasplante y previo al inicio de AAD.

Como resultados principales, se definieron los siguientes **eventos clínicos tras la curación virológica**, con sus fechas correspondientes:

- Muerte y causa de la misma.
- Diagnóstico de hepatocarcinoma de novo o datos de progresión del previo por imagen o biopsia.
- Descompensación asociada a HTP, según las formas clínicas mencionadas previamente.
- Combinación de muerte relacionada, hepatocarcinoma y/o descompensación hepática, lo que ocurriera antes en cada paciente.

Además, se registraron los casos de:

- Reinfeción: si la determinación de ARN VHC volvió a ser detectable después de haber finalizado el tratamiento con ARN VHC indetectable, comprobándose que el genotipo del VHC era diferente en la nueva determinación respecto de la basal y/o que el virus era filogenéticamente diferente y/o que el paciente reconocía prácticas de riesgo para reinfeción.
- Trasplante hepático y causa del mismo.
- Tumores de novo diferentes al hepatocarcinoma, excluidos los intraepiteliales/in situ.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se expresan en números absolutos (n), porcentajes (%) e intervalos de confianza al 95% (IC95) estimados por aproximación binomial. Para la comparación de variables dicotómicas de diferentes subgrupos de pacientes, se utilizó el test exacto de Fisher. En el caso de variables con más de dos categorías, se usó el test de χ^2 con corrección de continuidad. Para comparaciones de cambios de proporciones en dos momentos diferentes en un mismo subgrupo de pacientes se empleó el test de McNemar.

Las variables continuas se expresan con medianas (me) y amplitud intercuartílica (AIQ), o como medias (\bar{x}) y desviación estándar (DE), según el grado de dispersión de los datos comprobado por aproximación gráfica o test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk). Excepcionalmente, se asumió distribución normal para las variables con más de 30 pacientes con aproximación gráfica similar a la normalidad pero con test de normalidad que no ratificaban la misma.

Cuando se compararon variables de dos subgrupos, se empleó el test de t de Student para muestras independientes, o su variante no paramétrica (U de Mann-Whitney) en caso de no comprobarse la normalidad de la distribución. Al comparar variables de más de dos subgrupos, se utilizó el test de ANOVA o el de Kruskal Wallis respectivamente.

Para la comparación de valores de variables registradas en diferentes momentos del seguimiento de los mismos pacientes, se utilizaron el test

de t-Student para muestras pareadas, o su correspondiente no paramétrica (test de Wilcoxon/diferencia de medianas) en caso de dos mediciones en el tiempo; o el test de ANOVA de medidas repetidas con el ajuste de Bonferroni para la estimación del intervalo de confianza y del p valor, o su variante no paramétrica (test de Friedman), en caso de más de dos mediciones en el tiempo. En los análisis de medidas repetidas, se consideró el número total de pacientes que disponía de todos los valores para cada uno de los momentos evaluados.

Se estudió si existía correlación entre las variables cuantitativas con el test de correlación de Pearson (si ambas eran de distribución normal) o con el test de correlación de Spearman (si al menos una de ellas no seguía una distribución normal).

Se calculó el tiempo mediano de seguimiento, la incidencia de eventos clínicos y el tiempo mediano de seguimiento hasta el evento. Se estimó la probabilidad de cada evento a lo largo del tiempo de seguimiento con la curva de Kaplan Meyer. La comparación de curvas de Kaplan-Meier de diferentes subgrupos se realizó mediante la prueba de log-rank. El grado de asociación de cada uno de los posibles factores asociados se calculó mediante regresión de Cox.

Todos los cálculos se llevaron a cabo mediante el programa estadístico STATA 14.2.

Se compararon los valores obtenidos con los publicados en la literatura, referentes a cohortes tanto de monoinfectados por VHC como de coinfectados por VIH-VHC.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

Este estudio respeta los principios éticos básicos de beneficencia, no maleficencia, y justicia. Su desarrollo ha seguido las normas de Buena Práctica Clínica, los principios enunciados en la última Declaración de Helsinki (actualización de Seúl 2013) y el Convenio de Oviedo (1997). No se facilitan datos identificativos ni clínicos de los pacientes. Asimismo, el manejo de datos se ha realizado de acuerdo a lo estipulado por la siguiente legislación: Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD); Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Los pacientes de la cohorte prospectiva VIH-DOC firmaron un consentimiento informado, aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario 12 de Octubre en el momento en el que comenzaron su seguimiento en la Unidad VIH del centro. Dicho consentimiento autoriza la recogida de datos clínicos y su análisis en estudios observacionales como el propuesto en esta tesis.

Además, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aprobó también como estudio post-autorización la utilización de los datos derivados de la prescripción de estos medicamentos para los estudios observacionales realizados en el marco de la cohorte Madrid-CoRe, en la que participan todos los pacientes incluidos en el presente trabajo.

No existe conflicto de interés por parte de la autora, directores ni tutor del trabajo.

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Características basales de la totalidad de los pacientes de la muestra

Se incluyeron 393 pacientes que se siguieron durante una mediana de 3,8 años (3,5-4,0). Sus características basales se resumen a continuación (Tablas 6 y 7).

La cohorte era de predominio masculino (74,5%, 70,0-78,3), de 54,3 años (53,8-53,9) de edad media y esencialmente de raza caucásica (85,2%, 81,3-88,4). Una gran parte de los pacientes (84,7%, 80,8-88,0) se había contagiado a través del uso de drogas por vía parenteral. El diagnóstico de la infección por VHC precedía en la mayoría de los casos al de la infección por VIH. En el momento basal había transcurrido una mediana de 30,1 años (25,4-33,6) desde el diagnóstico de VHC y 24,2 años (20,6-26,7) desde el diagnóstico de VIH.

La amplia mayoría (93,4%, 90,4-95,5) eran o habían sido fumadores (mediana de IPA 30,0, 17,3-36,0) y más de un tercio (35,4%, 30,8-40,2) reconocía consumo abusivo de alcohol. El 2,0% (1,0-4,0) estaban coinfectados por el VHB.

Era notable la coexistencia de otros factores clásicos de riesgo cardiovascular. Tenían hipertensión arterial el 29,3% (25,0-34,0), el 14,0% (10,9-17,8) eran diabéticos y el 10,4% (7,7-13,9) presentaban obesidad. El 17,8% (14,3-21,9) cumplían criterios de síndrome metabólico.

1. Características demográficas				
Sexo (n, %, IC95)				
	Varones	293	74,6	70,0-78,6
	Mujeres	100	25,4	21,4-30,0
Edad a los 3 años de curación (años), \bar{x} (DE)			54,3	5,7
Conducta de riesgo/mecanismo de contagio (n, %, IC95)				
	Usuario de drogas parenterales	333	84,7	80,8-88,0
	Homosexual	16	4,1	2,5-6,6
	Heterosexual	43	10,9	8,2-14,4
	Vertical	1	0,2	0,0-1,8
Etnia (n, %, IC95)				
	Caucásica	335	85,2	81,4-88,4
	Latina	2	0,5	0,1-2,0
	Gitana	54	13,7	10,7-17,5
	Africana	1	0,3	0,0-1,8
	Otras	1	0,3	0,0-1,8
2. Comorbilidades				
Tabaquismo activo (n, %, IC95)		367	93,4	90,4-95,5
Tabaquismo (IPA), me (AIQ)			30,0	17,3-36,0
Abuso de alcohol (n, %, IC95)		139	35,4	30,8-40,2
Hipertensión arterial (n, %, IC95)		115	29,3	25,0-34,0
Trastorno del metabolismo glucídico (n, %, IC95)				
	Glucemia basal alterada	54	13,7	10,7-17,5
	Diabetes Mellitus tipo 2	55	14,0	10,9-17,8
IMC (kg/m ²), \bar{x} (DE)			24,3	4,6
	Bajopeso (n, %, IC95)	36	9,4	6,8-12,8
	Normopeso (n, %, IC95)	195	50,9	45,9-55,9
	Sobrepeso (n, %, IC95)	112	29,2	24,9-34,0
	Obesidad (n, %, IC95)	40	10,4	7,7-13,9
Síndrome metabólico (n, %, IC95)		70	17,8	14,3-21,9
Coinfección VHB (n, %, IC95)		8	2,0	1,0-4,0
3. Características y situación de la infección VIH pretratamiento				
Edad al diagnóstico (años), \bar{x} (DE)			28,1	7,3
Tiempo desde el diagnóstico (años), me(AIQ)			24,2	20,6-26,7
Grupo clínico CDC93 (n, %, IC95)				
	A	127	32,3	27,9-37,1
	B	139	35,4	30,8-40,2
	C	127	32,3	27,9-37,1
Nadir CD4+ (cel/mm ³) (n, %, IC95)				
	≥500	22	5,6	3,7-8,4
	≥200-499	148	37,7	32,9-42,6
	<200	223	56,7	51,8-61,6
CD4+ (cel/ mm ³), me(AIQ)			587,0	406,0-853,0
CD4 (%), \bar{x} (DE)			31,6	10,4
Inmunosupresión grave (n, %, IC95)				
	≥200 CD4+ / mm ³	366	93,1	90,2-95,3
	<200 CD4+ / mm ³	27	6,9	4,7-9,8
CV-VIH (cop/mL) (n, %, IC95)				
	<50	373	94,9	92,2-96,7
	≥ 50-200	13	3,3	1,9-5,6
	≥ 200-1000	4	1,0	0,4-2,7
	≥ 1000	3	0,8	0,2-2,4

TAR (n, %, IC95)				
Biterapia basada en IP/r	63	16,0	12,7-20,0	
2 ITIAN + 1 IP/r	117	29,8	25,4-34,5	
2 ITIAN + 1 ITINAN	67	17,1	13,6-21,1	
2 ITIAN + InInt	80	20,4	16,6-24,6	
Monoterapia basada en IP/r	32	8,1	5,8-11,3	
Otros regimenes	26	6,6	4,5-9,6	
Ningún tratamiento	8	2,0	1,0-4,0	

TABLA 6. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES (I)

IPA (índice paquetes-año). IMC (índice de masa corporal). CV-VIH (carga viral de VIH). TAR (terapia antirretroviral). ITIAN (inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleosidos). IP (inhibidores de proteasa). r(ritonavir). ITINAN (inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos). InInt (inhibidores de integrasa).

De las características de la infección por VHC y hepatopatía secundaria cabe destacar que la mediana de CV era de 1 909 511 UI/ml (628 781- 4 859 968). El genotipo más frecuente fue el 1a (41,0%, 36,2-45,9), seguido del 4 (20,6%, 16,9-24,9), del 1b (15,8%, 12,5-19,7) y del 3 (14,5%, 11,3-18,4). La mayoría de los pacientes nunca habían recibido tratamiento anti-VHC (69,7%, 65,0-74,1) o no habían tenido respuesta a tratamientos previos con IFN (18,1%, 14,5-22,2).

Más de la mitad de los pacientes (52,2%, 47,2-57,1) presentaban grados de fibrosis avanzada (F3-F4) y casi un tercio eran cirróticos (31,6%, 27,1-36,3). De éstos últimos, el 21,3% (14,9-29,6) había presentado al menos un episodio de descompensación previo al tratamiento. Seis pacientes (1,5%, 0,7-3,4) tenían antecedente de hepatocarcinoma (todos ellos en situación de respuesta completa previa al inicio del AAD) y tres de trasplante hepático (0,8%, 0,2-2,4). Ningún paciente había sido tratado previamente con terapias libres de IFN.

La pauta antiviral mayoritariamente prescrita fue Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirina (SOF/LDV ± RBV) (68,5%, 63,7-72,9) y la duración prevista de 12 semanas en más de la mitad de los pacientes (60,1%, 55,1-64,8). Solo un 2,5% (1,4-4,7) interrumpieron en algún momento el tratamiento.

4. Características y situación de la infección VHC/hepatopatía pretratamiento				
Edad al diagnóstico (años), \bar{x} (DE)			22,6	8,1
Tiempo desde el diagnóstico (años), me(AIQ)			30,1	25,4-33,6
CV-VHC (UI/ml), me(AIQ)			1909511	628781-4859968
Genotipo VHC (n, %, IC95)				
	1a	161	41,0	36,2-45,9
	1b	62	15,8	12,5-19,7
	1 no subtipado o mixto 1a/1b	20	5,1	3,3-7,8
	2	2	0,5	0,1-2,0
	3	57	14,5	11,3-18,4
	4	81	20,6	16,9-24,9
	mixto (excepto 1a/1b)	10	2,5	1,4-4,7
Polimorfismo IL28 (n, %, IC95)				
	CC	140	35,6	31,0-40,5
	CT	200	50,9	45,9-55,8
	TT	52	13,2	10,2-16,8
	Desconocido	1	0,3	0,0-1,8
Tratamiento previo con IFN (n, %, IC95)				
	Naïve	274	69,7	65,0-74,1
	Respuesta nula	71	18,1	14,5-22,2
	Respuesta parcial	7	1,8	0,8-3,7
	Recidiva	19	4,8	3,1-7,5
	Interrupción prematura inopinada/por intolerancia	22	5,6	3,7-8,4
Descompensación clínica, n(%)*				
	DEA sin PBE**	26	6,7	4,6-9,6
	EH**	21	80,8	59,6-92,3
	HDA**	4	15,4	5,5-36,3
	HDA**	5	19,2	7,7-40,4
	PBE**	4	15,4	5,5-36,3
	SHR**	0	0,0	
Hepatocarcinoma (n, %, IC95)			6	1,5
Trasplante hepático (n, %, IC95)			3	0,8
5. Tratamiento antiviral de acción directa sin interferón				
Pauta (n, %, IC95)				
	SOF/LDV \pm RBV	269	68,5	63,7-72,9
	OTV/PTV/r (2D) + RBV	17	4,3	2,7-6,9
	DSV + OTV/PTV/r (3D) \pm RBV	62	15,8	12,5-19,7
	SOF + DCV \pm RBV	39	9,9	7,3-13,3
	SOF + SIM \pm RBV	2	0,5	0,1-2,0
	SOF + RBV	4	1,0	0,4-2,7
Duración prevista (semanas) (n, %, IC95)				
	8	18	4,6	2,9-7,2
	12	236	60,1	55,1-64,8
	24	139	35,4	30,8-40,2
Interrupción prematura (n, %, IC95)			10	2,5

TABLA 7. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES (II)

*al menos una vez. De los 3 pacientes trasplantados preAADs, dos presentaron descompensaciones pretratamiento (se excluyen del análisis) pero no postratamiento, uno presentó descompensaciones pre y postratamiento. **al menos una vez. % entre el total de pacientes descompensados. n(número absoluto de pacientes). %(porcentaje). \bar{x} (media). DE (desviación estándar). me (mediana). AIQ (amplitud intercuartílica). IMC (índice de masa corporal). IP (inhibidores de proteasa). r(ritonavir). ITIAN (inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. ITINAN (inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de transcriptasa inversa). DEA (descompensación edematoascítica). EH (encefalopatía hepática). HDA (hemorragia digestiva alta de origen variceal o relacionada con gastropatía de la hipertensión portal). PBE (peritonitis bacteriana espontánea). SHR (síndrome hepatorenal). SOF (sofosbuvir). LDV (ledipasvir). RBV (ribavirina). OTV (ombitasvir). PTV (paritaprevir). DCV (daclatasvir). SIM (simeprevir). AAD (antiviral de acción directa).

Características basales de los pacientes según su grado de fibrosis basal estimada

A continuación, se detallan las características basales de los pacientes atendiendo al grado de fibrosis basal estimada según los diferentes marcadores subrogados (tablas 8-10).

En el análisis por subgrupos, los pacientes con fibrosis basal estimada más avanzada (F4 según IEH, FIB4 \geq 3,25 puntos y APRI \geq 1 punto), resultaron ser de mayor edad que aquellos con fibrosis más leve, aunque sólo de manera significativa según los dos primeros marcadores: [55,4 años vs 53,9 (5,8) años, p 0,017], [55,8(4,8) años vs 53,8 (5,9) años, p 0,002] y [54,7(5,8) años vs 54,1(5,6) años, p 0,310]. En todos los casos había predominio de varones, aunque mayor proporción de mujeres en el subgrupo de pacientes con fibrosis significativa, siendo esto sólo significativo en el análisis según la fibrosis avanzada estimada por FIB4 [21,8% (17,4-27,0) vs 35,6% (27,0-45,3); p 0,006]. La proporción de pacientes de etnia gitana fue mayor en el subgrupo de pacientes con fibrosis avanzada, pero sólo de forma significativa en el análisis según IEH [22,0% (15,4-30,5) vs 10,2% (7,1-14,4); p 0,010].

Entre las comorbilidades estudiadas, se observó una mayor proporción de pacientes diabéticos en el grupo de pacientes con fibrosis

avanzada, independiente del marcador utilizado para la estimación de ésta. Esta diferencia sólo resultó significativa en el análisis por subgrupos según FIB4 [22,1% (15,1-31,2) vs 11,1% (7,9-15,3); p 0,016]. En el análisis según IEH, también se apreció un IMC ligeramente mayor los pacientes con grados de fibrosis más avanzada [25,0 kg/m² (4,8) vs 24,0 kg/m² (4,5); p 0,056] y una proporción significativamente mayor de pacientes con síndrome metabólico [23,7% (16,9-32,3) vs 15,3% (11,5-20,0); p 0,045].

No se encontraron diferencias significativas en ningún caso en la proporción de pacientes con antecedentes de tabaquismo, hipertensión arterial o consumo de alcohol. Tampoco en la proporción de pacientes coinfectados por el VHB.

De las características de la infección por VIH en el momento de inicio de tratamiento con AAD, hay que destacar un mayor grado de inmunosupresión en los pacientes con grados mayores de fibrosis estimada con cualquiera de los marcadores. Esta diferencia pudo apreciarse por un lado en el recuento absoluto de CD4+: 628,0 cel/mm³ (430,0-887,0) vs 514,0 cel/mm³ (346,0-728,0), p 0,002 según IEH; 546,5 cel/mm³ (349,0-765,0) vs 629,0 cel/mm³ (423,0-910,0), p 0,006 según APRI; y 465,0 cel/mm³ (273,0-722,5) vs 630,0 cel/mm³ (439,0-892,0), p 0,001 según FIB4. Por otro, en la proporción de pacientes con cifras de CD4+ <200 cel/mm³: 12,7 (7,8-20,1) vs 4,4 (2,5-7,5), p 0,003; 11,6% (7,2-18,1) vs 4,3% (2,4-7,6), p 0,006; y 14,4% (8,9-22,6) vs 4,2% (2,4-7,2), p <0,001 respectivamente.

En cuanto a las características de la infección por VHC en este mismo momento, conviene resaltar una proporción mayor de pacientes infectados por virus del genotipo 3 tanto en el análisis por IEH [23,7% (16,9-32,3) vs 10,6% (7,4-14,8), p 0,012], como en el de APRI [22,5% (16,2-30,2) vs 10,2% (7,0-14,6), p 0,018] y FIB4 [19,2%(12,7-28,0) vs 12,8% (9,4-17,2), 0,114], siendo en éste último no significativa. La mayoría de los

pacientes que habían sufrido al menos una descompensación hepática antes del ser tratados con AAD se encontraban en el grupo de fibrosis avanzada: [18,7% (12,5-26,8) vs 1,5% (0,5-3,9), <0,001] según IEH, [12,3% (7,8-19,0) vs 3,6% (1,9-6,7), p 0,001] según APRI y [19,2% (12,7-28,0) vs 2,1% (0,9-4,6), p <0,001] según FIB4. En los tres casos, el tipo de descompensación más frecuente fue la edemoascitis sin peritonitis bacteriana espontánea, cuya diferencia resultó estadísticamente significativa en todos ellos: [16,1% (10,4-24,0) vs 0,7% (0,2-2,9), p <0,001] según IEH, [10,1% (6,1-16,5) vs 2,8% (1,3-5,7), p 0,002] según APRI y [16,4% (10,3-24,9) vs 1,4% (0,5-3,7), p <0,001] según FIB4. También lo fue en el caso de la encefalopatía hepática [1,7% (0,4-6,6) vs 0,7% (0,2-2,9), p 0,015] según IEH; en el de la hemorragia digestiva por varices/gastropatía de la hipertensión portal según APRI [2,9% (1,1-7,6) vs 0,4 (0,1-2,8), p 0,035] y según FIB4 [3,9% (1,4-10,0) vs 0,4% (0,1-2,4), p 0,007]; y en el de la peritonitis bacteriana espontánea según IEH [3,4% (1,3-8,8) vs 0,0% (0,0-0,0), p 0,002] y según FIB4 [3,9% (1,4-10,0) vs 0,0% (0,0-0,0), p 0,001].

Hubo diferencias estadísticamente significativas en la pauta de AAD prescrita. La mayoría de los pacientes fueron tratados con SOF/LDV ± RBV en todos los supuestos: [74,6% (65,9-81,7) vs 65,6% (60,0-71,2)] según IEH, [69,6% (61,3-76,7) vs 67,8% (61,8-73,3)] según APRI y [72,1% (62,7-79,9) vs 67,1% (61,5-72,3)] según FIB4. La segunda combinación más frecuentemente prescrita en el grupo de pacientes con fibrosis avanzada fue SOF + DCV ± RBV: [11,9% (7,1-19,1) vs 9,1% (6,2-13,1)], [12,3% (7,8-19,0) vs 8,6% (5,7-12,8)] y [12,5% (7,4-20,4) vs 9,0% (6,2-12,9)] respectivamente. La proporción de pacientes con tratamientos más duraderos (24 semanas) fue mayor en los pacientes con mayores grados de fibrosis estimada basal: según IEH 92,4% (85,9-96,0) vs 10,9% (7,8-15,2), p <0,001; según APRI 67,4% (59,1-74,7) vs 18,0% (13,8-23,3), p 0,001; y según FIB4 77,9% (68,8-84,9) vs 20,1% (15,8-25,1), p 0,001. No hubo

diferencias en cuanto al número de pacientes que interrumpieron el tratamiento de forma prematura.

		IEH						
		F0-F3 (n = 275)			F4 (n= 118)			p
1. Características demográficas								
Sexo (n, %, IC95)								0,805
	Varones	206	74,9	69,4-79,7	87	73,7	65,0-80,9	
	Mujeres	69	25,1	20,3-30,6	31	26,3	19,1-35,0	
Edad a 3 años de RVS (años), x̄(DE)			53,9	5,8	55,4		5,2	0,017
Conducta de riesgo (n, %, IC95)								0,062
	Usuario de drogas parenterales	225	81,8	76,8-86,0	108	91,5	84,9-95,4	
	Homosexual	15	5,5	33,1-88,7	1	0,9	0,1-5,8	
	Heterosexual	34	12,4	9,0-16,8	9	7,6	4,0-14,1	
	Vertical	1	0,4	0,1-2,6	0	0,0	0,0-0,0	
Etnia (n, %, IC95)								0,010
	Caucásica	244	88,7	84,4-92,0	91	77,1	68,6-83,9	
	Latina	2	0,7	0,2-2,9	0	0,0	0,0-0,0	
	Gitana	28	10,2	7,1-14,4	26	22,0	15,4-30,5	
	Africana	0	0,0	0,0-0,0	1	0,9	0,1-5,8	
	Otras	1	0,4	0,1-2,6	0	0,0	0,0-0,0	
2. Comorbilidades								
Tabaquismo activo (n, %, IC95)		256	93,1	89,4-95,6	111	94,1	88,0-97,2	0,721
Tabaquismo (IPA), me (AIQ)			30,0	16,5-37,0		30,0	17,5-35,0	0,973
Abuso de alcohol (n, %, IC95)		95	34,6	29,1-40,4	44	37,3	29,0-46,4	0,602
Hipertensión arterial (n, %, IC95)		82	29,8	24,7-35,5	33	28,0	20,6-36,8	0,711
Metabolismo glucídico (n, %, IC95)								0,057
	Glucemia basal alterada	38	13,8	10,2-18,5	16	13,6	8,4-21,1	
	Diabetes Mellitus tipo 2	31	11,3	8,0-15,6	24	20,3	14,0-28,6	
IMC (kg/m ²), x̄(DE)		24,0	4,5	23,5-24,6	25,0	4,8	24,1-25,9	0,056
	Bajopeso (n, %, IC95)	30	11,2	7,9-15,6	6	5,2	2,3-11,2	0,122
	Normopeso (n, %, IC95)	140	52,2	46,2-58,2	55	47,8	38,8-57,0	
	Sobrepeso (n, %, IC95)	71	26,5	21,5-32,2	41	35,7	27,4-44,9	
	Obesidad (n, %, IC95)	27	10,1	7,0-14,3	13	11,3	6,7-18,6	
Síndrome metabólico (n, %, IC95)		42	15,3	11,5-20,0	28	23,7	16,9-32,3	0,045
Coinfección VHB (n, %, IC95)		4	1,5	0,5-3,8	4	3,4	1,2-8,7	0,213
3. Características y situación de la infección VIH pretratamiento								
Edad al diagnóstico (años), x̄(DE)			28,1	7,5		28,1	7,0	0,970
Tiempo desde diagnóstico(años),me(AIQ)			24,3	19,5-26,9		24,1	21,9-26,6	0,542
Grupo clínico CDC93 (n, %, IC95)								0,754
	A	86	31,3	26,0-37,0	41	34,8	26,7-43,8	
	B	100	36,4	30,9-42,2	39	33,1	25,1-42,1	
	C	89	32,4	27,1-38,1	38	32,2	24,4-41,2	
Nadir CD4+ (cel/mm ³) (n, %, IC95)								0,668
	≥500	16	5,8	3,6-9,3	6	5,1	2,3-10,9	
	≥200-499	107	38,9	33,3-44,8	41	34,8	26,7-43,8	
	<200	152	55,3	49,3-61,1	71	60,2	51,0-68,7	
CD4+ (cel/mm ³), me(AIQ)			628,0	430,0-887,0		514,0	346,0-728,0	0,002
CD4+ (%), x̄(DE)			31,9	10,5		31,9	10,3	0,450
Inmunosupresión grave (n, %, IC95)								0,003
	≥200 CD4+/mm ³	263	95,6	92,5-97,5	103	87,3	79,9-92,2	
	<200 CD4+/mm ³	12	4,4	2,5-7,5	15	12,7	7,8-20,1	
CV-VIH (cop/mL) (n, %, IC95)								0,626
	<50	260	94,6	91,1-96,7	113	95,8	90,2-98,2	
	≥ 50-200	9	3,3	1,7-6,2	4	3,4	1,3-8,7	

	≥ 200-1000	4	1,5	0,5-3,8	0	0,0	0,0-0,0	
	≥ 1000	2	0,7	0,2-2,9	1	0,9	0,1-5,8	
TAR (n, %, IC95)								0,906
	Biterapia basada en IP/r	41	14,9	11,1-19,7	22	18,6	12,6-26,8	
	2 ITIAN + 1 IP/r	86	31,3	26,0-37,0	31	26,3	19,1-35,0	
	2 ITIAN + 1 ITINAN	48	17,5	13,4-22,4	19	16,1	10,5-23,9	
	2 ITIAN + InInt	56	20,4	16,0-25,6	24	20,3	14,0-28,6	
	Monoterapia basada en IP/r	21	7,6	5,0-11,4	11	9,3	5,2-16,1	
	Otros regímenes	17	6,2	3,9-9,7	9	7,6	4,0-14,1	
	Ningún tratamiento	6	2,2	1,0-4,8	2	1,7	0,4-6,6	
4. Características y situación de la infección VHC/hepatopatía pretratamiento								
Edad al diagnóstico (años), \bar{x} (DE)			22,7	8,4		22,3	7,3	0,731
Tiempo desde diagnóstico (años), me(AIQ)			30,0	25,0-33,0		30,1	26,9-34,0	0,162
CV-VHC (UI/ml), me(AIQ)			1995554	715205-5262097		1739780	351886-4141012	0,173
Genotipo VHC (n, %, IC95)								0,012
	1a	115	41,8	36,1-47,8	46	40,0	30,6-48,1	
	1b	45	16,4	12,4-21,2	17	14,4	9,1-22,0	
	1 no subtipado o mixto 1a/1b	15	5,5	3,3-8,9	5	4,2	1,8-9,8	
	2	2	0,7	0,2-2,9	0	0,0	0,0-0,0	
	3	29	10,6	7,4-14,8	28	23,7	16,9-32,3	
	4	64	23,8	18,6-28,7	17	14,4	9,1-2,2	
	mixto (excepto 1a/1b)	5	1,8	0,8-4,3	5	4,2	1,8-9,8	
Polimorfismo IL28 (n, %, IC95)								0,868
	CC	97	35,3	29,8-41,1	43	36,4	28,2-45,5	
	CT	139	50,6	44,6-56,5	61	51,7	42,7-60,6	
	TT	38	13,8	10,2-18,5	14	11,9	7,1-19,1	
	Desconocido	1	0,4	0,1-2,6	0	0,0	0,0-0,0	
Tratamiento previo con IFN (n,%,IC95)								0,456
	Naïve	192	69,8	64,1-75,0	82	69,5	60,6-77,2	
	Respuesta nula	47	17,1	13,1-22,0	24	20,3	14,0-28,6	
	Respuesta parcial	7	2,6	1,2-5,3	0	0,0	0,0-0,0	
	Recidiva	14	5,1	3,0-8,4	5	4,2	1,8-9,8	
	Interrupción prematura	15	5,5	3,3-8,9	7	5,9	2,8-12,0	
Descompensación clínica, n(%)*								<0,001
	DEA sin PBE**	2	0,7	0,2-2,9	19	16,1	10,4-24,0	<0,001
	EH**	2	0,7	0,2-2,9	2	1,7	0,4-6,6	0,015
	HDA VE/GHTP**	1	0,4	0,1-2,6	4	3,4	1,3-8,8	0,385
	PBE**	0	0,0	0,0-0,0	4	3,4	1,3-8,8	0,002
	SHR**	0	0,0	0,0-0,0	0	0,0	0,0-0,0	.
Hepatocarcinoma (n, %, IC95)								0,282
Trasplante hepático (n, %, IC95)								0,900
5. Tratamiento antiviral de acción directa sin interferón								
Pauta (n, %, IC95)								0,007
	SOF/LDV ± RBV	181	65,6	60,0-71,2	88	74,6	65,9-81,7	
	OTV/PTV/r (2D) + RBV	17	6,2	3,9-9,7	0	0,0	0,0-0,0	
	DSV + OTV/PTV/r (3D) ± RBV	49	17,8	13,7-22,8	13	11,0	6,5-18,1	
	SOF + DCV ± RBV	25	9,1	6,2-13,1	14	11,9	7,1-19,1	
	SOF + SIM ± RBV	0	0,0	0,0-0,0	2	1,7	0,4-6,6	
	SOF + RBV	3	1,1	0,4-3,3	1	0,9	0,1-5,8	
Duración prevista (semanas)(n, %, IC95)								<0,001
	8	18	6,6	4,2-10,2	0	0,0	0,0-0,0	
	12	227	82,6	77,2-86,6	9	7,6	4,0-14,1	
	24	30	10,9	7,8-15,2	109	92,4	85,9-96,0	
Interrupción prematura (n, %, IC95)								0,999
		7	2,6	1,2-5,3	3	2,5	0,8-7,7	

TABLA 8. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES SEGÚN GRADO DE FIBROSIS BASAL ESTIMADA POR ELASTOGRAFÍA. MISMAS CONSIDERACIONES QUE TABLAS 6-7.

		APRI basal						p
		<1 (n 255)			≥ 1 (n= 138)			
1. Características demográficas								
Sexo (n, %, IC95)								0,480
	Varones	193	75,7	70,1-80,5	100	72,5	64,4-79,3	
	Mujeres	62	24,3	19,4-30,0	38	27,5	20,7-35,6	
Edad a 3 años de RVS (años), x̄(DE)		54,1		5,6	54,7		5,8	0,310
Conducta de riesgo (n, %, IC95)								
Usuario de drogas parenterales		216	84,7	79,7-88,6	117	84,8	77,8-89,9	0,200
	Homosexual	7	2,7	1,3-5,7	9	6,5	3,4-12,1	
	Heterosexual	31	12,2	8,7-16,8	12	8,7	5,0-14,7	
	Vertical	1	0,4	0,1-2,8	0	0,0	0,0-0,0	
Etnia (n, %, IC95)								
	Caucásica	223	87,5	82,8-91,0	112	81,2	73,7-87,9	0,230
	Latina	1	0,4	0,1-2,8	1	0,7	0,1-5,0	
	Gitana	31	12,2	8,7-16,8	23	16,7	11,3-23,9	
	Africana	0	0,0	0,0-0,0	1	0,7	0,1-5,0	
	Otras	0	0,0	0,0-0,0	1	0,7	0,1-5,0	
2. Comorbilidades								
Tabaquismo activo (n, %, IC95)		239	93,7	90,0-96,1	128	92,8	87,0-96,1	0,710
Tabaquismo (IPA), me (AIQ)		30,0		17,0-38,0	30,0		17,5-35,0	0,580
Abuso de alcohol (n, %, IC95)		94	36,9	31,1-43,0	45	32,6	25,3-40,9	0,400
Hipertensión arterial (n, %, IC95)		80	31,4	25,9-37,4	35	25,4	18,8-33,3	0,210
Metabolismo glucídico (n,%,IC95)								
Glucemia basal alterada		35	13,7	10,0 - 18,5	19	13,8	8,9-20,6	0,060
Diabetes Mellitus tipo 2		28	11,0	7,7-15,5	27	19,6	13,7-27,1	
IMC (kg/m2), x̄(DE)		24,3	4,6		24,4	4,6		0,970
Bajopeso (n, %, IC95)		24	9,7	6,6-14,1	12	8,8	5,1-14,9	0,870
Normopeso (n, %, IC95)		124	50,2	44,0-56,4	71	52,2	43,8-60,5	
Sobrepeso (n, %, IC95)		71	28,7	23,4-34,7	41	30,1	23,0-38,4	
Obesidad (n, %, IC95)		28	11,3	7,9-16,0	12	8,8	5,1-14,9	
Síndrome metabólico (n, %, IC95)		42	16,5	12,4-21,6	28	20,3	14,4-27,9	0,340
Coinfección VHB (n, %, IC95)		4	1,6	0,6-4,1	4	2,9	1,1-7,5	0,370
3. Características y situación de la infección VIH pretratamiento								
Edad al diagnóstico (años), x̄(DE)		27,7		7,0	28,9		7,8	0,140
Tiempo desde diagnóstico (años), me(AIQ)		24,2		20,8-26,7	24,3		19,7-26,8	0,650
Grupo clínico CDC93 (n, %, IC95)								
	A	82	32,2	26,9-38,2	45	32,6	25,3-40,9	0,820
	B	88	34,5	28,9-40,6	51	37,0	29,3-45,4	
	C	85	33,3	27,8-39,4	42	30,4	23,3-38,7	
Nadir CD4+ (cel/mm3) (n, %, IC95)								
	≥500	13	5,1	3,0-8,6	9	6,5	3,4-12,1	0,510
	≥200-499	92	36,1	30,4-42,2	56	40,6	32,7-49,0	
	<200	150	58,8	52,6-64,7	73	52,9	44,5-61,1	
CD4+ (cel/mm3), me(AIQ)		629,0		423,0-910,0	546,5		349,0-765,0	0,006
CD4+ (%), x̄(DE)		31,7		10,2	31,5		10,8	0,900
Inmunosupresión grave (n, %, IC95)								
≥200 CD4+/mm3		244	95,7	92,4-97,6	122	88,4	81,9-92,8	0,006
<200 CD4+/mm3		11	4,3	2,4-7,6	16	11,6	7,2-18,1	
CV-VIH (cop/mL) (n, %, IC95)								
	<50	243	95,3	91,9-97,3	130	94,2	88,8-97,1	0,120
	≥ 50-200	9	3,5	1,8-6,7	4	2,9	1,1-7,5	
	≥ 200-1000	3	1,2	0,4-3,6	1	0,7	0,1-5,0	
	≥ 1000	0	0,0	0,0-0,0	3	2,2	0,7-6,6	
TAR (n, %, IC95)								
Biterapia basada en IP/r		44	17,3	13,1-22,4	19	13,8	8,9-20,6	0,790
	2 ITIAN + 1 IP/r	72	28,2	23,0-34,1	45	32,6	25,3-40,9	
	2 ITIAN + 1 ITINAN	46	18,0	13,8-23,3	21	15,2	10,1-22,3	
	2 ITIAN + InInt	53	20,8	16,2-26,2	27	19,6	13,7-27,1	
Monoterapia basada en IP/r		21	8,2	5,4-12,3	11	8,0	4,5-13,9	
Otros regímenes		14	5,5	3,3-9,1	12	8,7	5,0-14,7	

Ningún tratamiento	5	2,0	0,8-4,6	3	2,2	0,7-6,6	
4. Características y situación de la infección VHC/hepatopatía pretratamiento							
Edad al diagnóstico (años), \bar{x} (DE)		21,8	7,8		23,9	8,5	0,033
Tiempo desde diagnóstico (años), me(AIQ)		30,3	25,9-33,4		29,9	24,2-33,9	0,300
CV-VHC (UI/ml), me(AIQ)		1961627	653719-5491798		1845531	586842-4013696	0,346
Genotipo VHC (n, %, IC95)							0,018
1a	106	41,6	35,6-47,7	55	39,9	32,0-48,3	
1b	42	16,5	12,43-21,6	20	14,5	9,4 -21,5	
1 no subtipado o mixto 1a/1b	16	6,3	3,9-10,0	4	2,9	1,3-7,5	
2	2	0,8	0,2-3,1	0	0,0	0,0-0,0	
3	26	10,2	7,0-14,6	31	22,5	16,2-30,2	
4	58	22,7	18,0-28,3	23	16,7	11,3-23,9	
mixto (excepto 1a/1b)	5	2,0	0,8-4,6	5	3,6	1,5-8,5	
Polimorfismo IL28 (n, %, IC95)							0,330
CC	91	35,7	30,0-41,8	49	35,5	27,9-43,9	
CT	134	52,5	46,4-58,6	66	47,8	39,6-56,2	
TT	30	11,8	8,3-16,4	22	15,9	10,7-23,1	
Desconocido	0	0,0	0,0-0,0	1	0,7	0,1-5,0	
Tratamiento previo con IFN (n,%,IC95)							0,690
Naïve	177	69,4	63,5-74,8	97	70,3	62,1-77,4	
Respuesta nula	44	17,3	13,1-22,4	27	19,6	13,7-27,1	
Respuesta parcial	6	2,4	1,6-5,2	1	0,7	0,1-5,0	
Recidiva	14	5,5	3,3-9,1	5	3,6	1,5-8,5	
Interrupción prematura	14	5,5	3,3-9,1	8	5,8	2,9-11,2	
Descompensación clínica, n(%)*	9	3,6	1,9-6,7	17	12,3	7,8-19,0	0,001
DEA sin PBE**	7	2,8	1,3-5,7	14	10,1	6,1-16,5	0,002
EH**	2	0,8	0,2-3,1	2	1,5	0,4-5,7	0,536
HDA VE/GHTP**	1	0,4	0,1-2,8	4	2,9	1,1-7,6	0,035
PBE**	1	0,4	0,1-2,8	3	2,2	0,7-6,6	0,095
SHR**	0	0,0	0,0-0,0	0	0,0	0,0-0,0	.
Hepatocarcinoma (n, %, IC95)	3	1,2	0,4-3,6	3	2,2	0,7-6,6	0,440
Trasplante hepático (n, %, IC95)	2	0,8	0,2-3,1	1	0,7	0,1-5,0	0,950
5. Tratamiento antiviral de acción directa sin interferon							
Pauta (n, %, IC95)							0,035
SOF/LDV ± RBV	173	67,8	61,8-73,3	96	69,6	61,3-76,7	
OTV/PTV/r (2D) + RBV	16	6,3	3,9-10,0	1	0,7	0,1-5,0	
DSV + OTV/PTV/r (3D) ± RBV	42	16,5	12,4-21,6	20	14,5	9,5-21,5	
SOF + DCV ± RBV	22	8,6	5,7-12,8	17	12,3	7,8-19,0	
SOF + SIM ± RBV	0	0,0	0,0-0,0	2	1,4	3,6-5,7	
SOF + RBV	2	0,8	0,2-3,1	2	1,4	3,6-5,7	
Duración prevista (semanas) (n, %, IC95)							0,001
8	17	6,7	4,2-10,5	1	0,7	0,1-5,0	
12	192	75,3	69,6-80,2	44	31,9	24,6-40,2	
24	46	18,0	13,8-23,3	93	67,4	59,1-74,7	
Interrupción prematura (n, %, IC95)	7	2,7	1,3-5,7	3	2,2	0,7-6,6	0,730

TABLA 9. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES SEGÚN GRADO DE FIBROSIS BASAL ESTIMADA POR APRI. MISMAS CONSIDERACIONES QUE TABLAS 6-7.

		FIB4						p
		<3,25 (n= 289)			≥ 3,25 (n = 104)			
1. Características demográficas								
Sexo (n, %, IC95)							0,006	
	Varones	226	78,2	73,0-82,6	67	64,4	54,7-73,1	
	Mujeres	63	21,8	17,4-27,0	37	35,6	27,0-45,3	
Edad a 3 años de RVS (años), x̄(DE)			53,8	5,9		55,8	4,8	0,002
Conducta de riesgo (n, %, IC95)								
	Usuario de drogas parenterales	242	83,7	79,0-87,6	91	87,5	79,6-92,6	0,550
	Homosexual	14	4,8	2,9-8,0	2	1,9	0,5-7,4	
	Heterosexual	32	11,1	8,0-15,3	11	10,6	5,9-18,2	
	Vertical	1	0,3	0,0-2,4	0	0,0	0,0-0,0	
Etnia (n, %, IC95)								
	Caucásica	253	87,5	83,2-90,9	82	78,8	69,9-85,7	0,100
	Latina	2	0,7	0,2-2,7	0	0,0	0,0-0,0	
	Gitana	32	11,1	7,9-15,3	22	21,2	14,3-30,1	
	Africana	1	0,3	0,0-2,4	0	0,0	0,0-0,0	
	Otras	1	0,3	0,0-2,4	0	0,0	0,0-0,0	
2. Comorbilidades								
Tabaquismo activo (n, %, IC95)		269	93,1	89,5-95,5	98	94,2	87,7-97,4	0,690
Tabaquismo (IPA), me (AIQ)			30,0	17,5- 37,0		30,0	16,5-35,0	0,840
Abuso de alcohol (n, %, IC95)		104	36,0	30,6-41,7	35	33,7	25,2-43,3	0,670
Hipertensión arterial (n, %, IC95)		85	29,4	24,4-35,0	30	28,8	20,9-38,3	0,910
Metabolismo glucídico (n, %, IC95)								
	Glucemia basal alterada	39	13,5	10,0-18,0	15	14,4	8,9-22,6	0,016
	Diabetes Mellitus tipo 2	32	11,1	7,9-15,3	23	22,1	15,1-31,2	
IMC (kg/m2), x̄(DE)								
	Bajopeso (n, %, IC95)	24	8,6	5,8-12,5	12	11,7	6,7-19,5	0,380
	Normopeso (n, %, IC95)	144	51,4	45,6-57,3	51	49,5	40,0- 59,1	0,740
	Sobrepeso (n, %, IC95)	81	28,9	23,9-34,5	31	30,1	22,0-39,7	
	Obesidad (n, %, IC95)	31	11,1	7,9-15,3	9	8,7	4,6-16,0	
Síndrome metabólico (n, %, IC95)		48	16,6	12,7-21,4	22	21,2	14,3-30,1	0,300
Coinfección VHB (n, %, IC95)		6	2,1	0,9-4,6	2	1,9	0,5-7,4	0,920
3. Características y situación de la infección VIH pretratamiento								
Edad al diagnóstico (años), x̄(DE)			27,9	7,3		28,8	7,2	0,280
Tiempo desde diagnóstico (años), me(AIQ)			24,1	20,0- 26,5		24,6	21,9-27,0	0,230
Grupo clínico CDC93 (n, %, IC95)								
	A	97	33,6	28,3-39,2	30	28,8	20,9-38,3	0,630
	B	99	34,3	29,0-39,9	40	38,5	29,6-48,2	
	C	93	32,2	27,0-37,8	34	32,7	24,3-42,3	
Nadir CD4+ (cel/mm3) (n, %, IC95)								
	≥500	17	5,9	3,7-9,3	5	4,8	2,0-11,1	0,380
	≥200-499	114	39,4	33,9-45,2	34	32,7	24,3-42,3	
	<200	158	54,7	48,9-60,4	65	62,5	52,8-71,3	
CD4+ (cel/mm3), me(AIQ)			630,0	439,0-892,0		465,0	273,0-722,5	0,001
CD4+ (%), x̄(DE)			32,1	10,2		30,3	10,8	
Inmunosupresión grave (n, %, IC95)								
	≥200 CD4+/mm3	277	95,9	92,8-97,6	89	85,6	77,4-91,1	<0,001
	<200 CD4+/mm3	12	4,2	2,4-7,2	15	14,4	8,9-22,6	
CV-VIH (cop/mL) (n, %, IC95)								
	<50	273	94,5	91,1-96,6	100	96,2	90,198,6	0,820
	≥ 50-200	11	3,8	2,1-6,6	2	1,9	0,5-7,4	
	≥ 200-1000	3	1,0	0,3-3,2	1	1,0	0,1-7,6	
	≥ 1000	2	0,7	0,2-2,7	1	1,0	0,1-7,6	
TAR (n, %, IC95)								
	Biterapia basada en IP/r	49	17,0	13,0-21,8	14	13,5	8,1-21,5	0,110

2 ITIAN + 1 IP/r	87	30,1	25,135,7	30	28,8	20,9-38,3	
2 ITIAN + 1 ITINAN	55	19,0	14,9-24,0	12	11,5	6,6-19,3	
2 ITIAN + InInt	58	20,1	15,8-25,1	22	21,2	14,3-30,1	
Monoterapia basada en IP/r	20	6,9	4,5-10,5	12	11,5	6,6-19,3	
Otros regímenes	14	4,8	2,9-8,0	12	11,5	6,6-19,3	
Ningún tratamiento	6	2,1	0,9-4,6	2	1,9	0,5-7,4	
4. Características y situación de la infección VHC/hepatopatía pretratamiento							
Edad al diagnóstico (años), \bar{x} (DE)		22,3	8,4	23,2	7,4	0,400	
Tiempo desde diagnóstico (años), me(AIQ)		30,0	25,2-33,3	30,7	25,9-33,9	0,460	
CV-VHC (UI/ml), me(AIQ)		196785 5	653719- 5042826	179065 3	603526- 4029042	0,410	
Genotipo VHC (n, %, IC95)						0,114	
1a	116	40,1	34,6-45,9	45	43,3	34,0-53,0	
1b	49	17,0	13,0-21,8	13	12,5	7,4-20,4	
1 no subtipado o mixto 1a/1b	18	6,2	4,0-9,7	2	1,9	0,5-7,4	
2	1	0,4	0,1-2,4	1	1,0	0,1-6,6	
3	37	12,8	9,4-17,2	20	19,2	12,7-28,0	
4	63	21,8	17,4-27,0	18	17,3	11,1-25,9	
mixto (excepto 1a/1b)	5	1,7	0,7-4,1	5	4,8	2,0-11,1	
Polimorfismo IL28 (n, %, IC95)						0,950	
CC	103	35,6	30,3-41,4	37	35,6	26,9-45,3	
CT	147	50,9	45,1-56,6	53	51,0	41,4-60,5	
TT	38	13,1	9,7-17,6	14	13,5	8,1-21,5	
Desconocido	1	0,3	0,1-2,4	0	0,0	0,0-0,0	
Tratamiento previo con IFN (n, %, IC95)						0,237	
Naïve	203	70,2	64,7-75,3	71	68,3	58,7-76,5	
Respuesta nula	49	17,0	13,0-21,8	22	21,2	14,3-30,1	
Respuesta parcial	7	2,4	1,2-5,0	0	0,0	0,0-0,0	
Recidiva	16	5,5	3,4-8,9	3	2,9	0,9-8,6	
Interrupción prematura	14	4,8	2,9-8,0	8	7,7	3,9-14,7	
Descompensación clínica, n(%)*	6	2,1	0,9-4,6	84	19,2	12,7-28,0	<0,001
DEA sin PBE**	4	1,4	0,5-3,7	17	16,4	10,3-24,9	<0,001
EH**	2	0,7	0,2-2,8	2	1,9	0,5-7,5	0,287
HDA VE/GHTP**	1	0,4	0,1-2,4	4	3,9	1,4-10,0	0,007
PBE**	0	0,0	0,0-0,0	4	3,9	1,4-10,0	0,001
SHR**	0	0,0	0,0-0,0	0	0,0	0,0-0,0	.
Hepatocarcinoma (n, %, IC95)	3	1,0	0,3-3,2	3	2,9	0,9-8,6	0,190
Trasplante hepático (n, %, IC95)	2	0,7	0,2-2,7	1	1,0	0,1-6,6	0,790
5. Tratamiento antiviral de acción directa sin interferon							
Pauta (n, %, IC95)						0,001	
SOF/LDV ± RBV	194	67,1	61,5-72,3	75	72,1	62,7-79,9	
OTV/PTV/r (2D) + RBV	17	5,9	3,7-9,3	0	0,0	0,0-0,0	
DSV + OTV/PTV/r (3D) ± RBV	51	17,6	13,7-22,5	11	10,6	5,9-18,2	
SOF + DCV ± RBV	26	9,0	6,2-12,9	13	12,5	7,4-20,4	
SOF + SIM ± RBV	0	0,0	0,0-0,0	2	1,9	0,5-7,4	
SOF + RBV	1	0,3	0,1-2,4	3	2,9	0,9-8,6	
Duración prevista (semanas) (n, %, IC95)						0,001	
8	18	6,2	4,0-9,7	0	0,0	0,0-0,0	
12	213	73,7	68,3-78,5	23	22,1	15,1-31,2	
24	58	20,1	15,8-25,1	81	77,9	68,8-84,9	
Interrupción prematura (n, %, IC95)	7	2,4	1,2-5,0	3	2,9	0,9-8,6	0,8000

TABLA 10. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES SEGÚN GRADO DE FIBROSIS BASAL ESTIMADA POR FIB4. MISMAS CONSIDERACIONES QUE TABLAS 6-7.

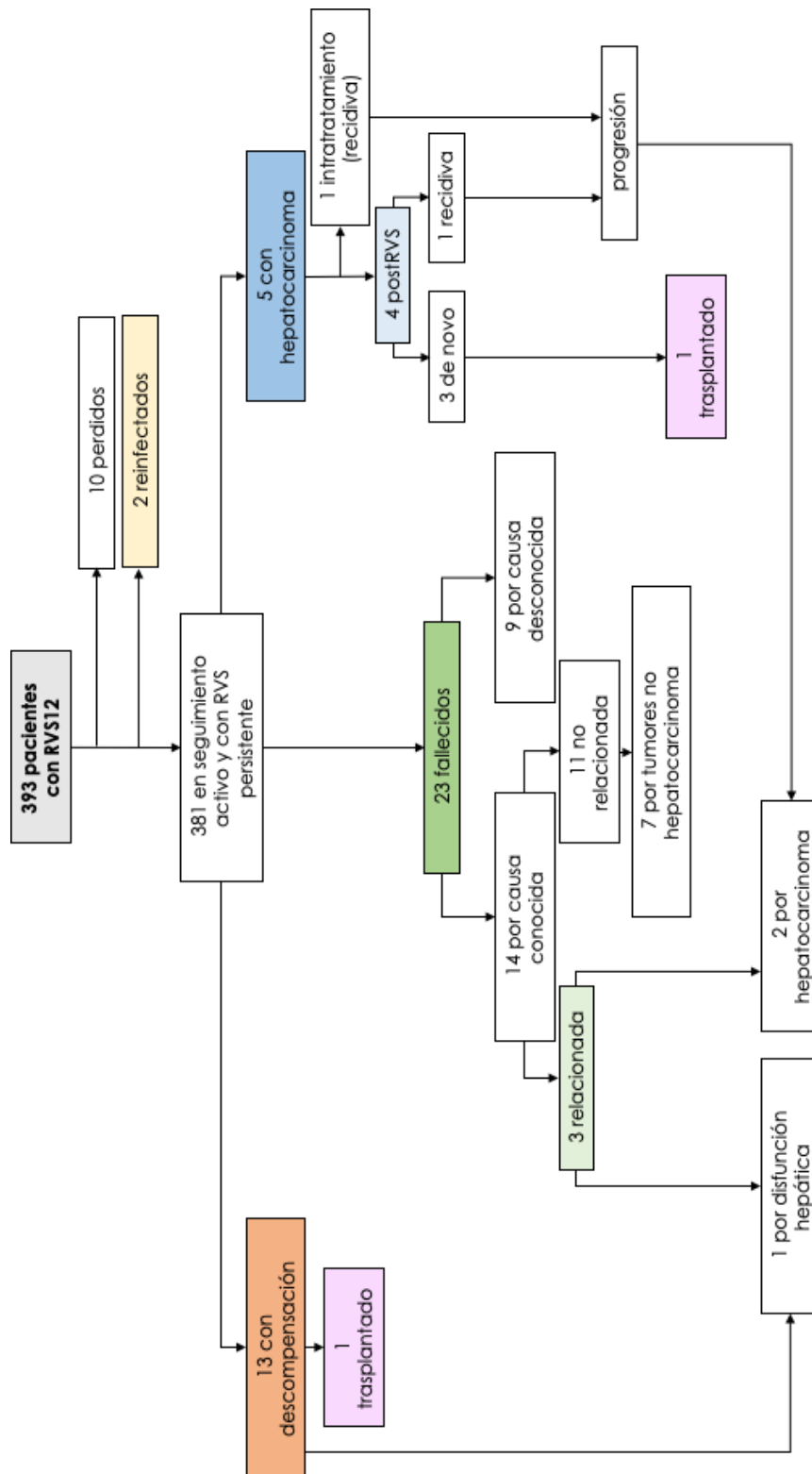


FIGURA 8. DIAGRAMA DE FLUJO DE LOS PACIENTES

2. EVOLUCIÓN DE MARCADORES SUBROGADOS DE FIBROSIS HEPÁTICA

Las mediciones de los marcadores subrogados de fibrosis de la cohorte global en cada momento del estudio y sus variaciones a lo largo del seguimiento se exponen en las tablas 11-12 y las figuras 9-10.

Análisis cuantitativo

La mediana de **IEH** de la cohorte general fue de 10,0 kPa (AIQ 7,6-17,3) al inicio del tratamiento. 7,3 kPa (5,1-11,4) en el momento de RVS12 y 7,1 kPa (5,3-9,9) a los 3 años de esto último. La mejoría de IEH observada a lo largo del tiempo resultó estadísticamente significativa, tanto al comparar el IEH a los 3 años con la situación previa al tratamiento [-3,0 kPa (-7,6, -1,2); $p < 0,001$], como al hacerlo con el momento de la curación [-0,4 kPa (-2,3,-0,9); $p 0,033$]. No obstante, la mayor variación se produjo entre el inicio del tratamiento y la RVS12 [-2,9 kPa (-5,5, -1,1); $p < 0,001$].

Del mismo modo, las medianas de **APRI** fueron de 0,7 puntos (AIQ 0,5-1,3), 0,3 puntos (0,2-0,5) y 0,3 puntos (0,2-0,4) para cada uno de los momentos señalados. La mejoría estadísticamente significativa entre cada uno de ellos [-0,4 (-0,9,-0,2), $p < 0,001$]; [0,0 (-0,1,- 0,0), $p < 0,001$] y [-0,4(-0,2,-0,9), $p < 0,001$] respectivamente.

Las medianas de **FIB4** al inicio del tratamiento, en el momento de RVS12 y a los 3 años fueron de 2,1 puntos (AIQ 1,4-3,4), 1,5 puntos (1,2-2,2) y 1,5

puntos (1,1-2,1) respectivamente. Se apreció mejoría estadísticamente significativa entre el inicio del tratamiento y el momento de RVS12 [-0,5 puntos (-1,3, -0,1); $p < 0,001$] así como entre el inicio del tratamiento y a los 3 años tras la curación [0,4 puntos (-1,2, -0,1); $p < 0,001$], pero no entre el momento de la curación y a los 3 años siguientes [0,0 puntos (-0,4, 0,2); $p 0,126$].

Análisis cualitativo

Los datos anteriormente expuestos se traducen en un cambio en la distribución de pacientes por categorías según los grados estimados de fibrosis. El 58,8% según IEH, 87,2% según APRI y 70,7% según FIB4 de los considerados cirróticos o en fases de fibrosis avanzada antes del tratamiento pasaron a presentar grados de fibrosis inferiores a los 3 años de la curación. Una muy escasa minoría (el 1%, 0,9% y 1,9% respectivamente) progresó en sentido contrario.

Es decir, en el global de la muestra, la amplia mayoría de los pacientes (86,0% por IEH, 95,0% por APRI y 91,1% por FIB4) presentó buena evolución de la fibrosis hepática.

11a. Mediciones cuantitativas en cada momento									
	Basal			RVS12			3a		
	n	me	AIQ	n	me	AIQ	n	me	AIQ
IEH (kPa)	393	10,0	7,6-17,3	368	7,3	5,1-11,4	300	7,1	5,3-9,9
APRI (puntos)	393	0,7	0,5-1,3	377	0,3	0,2-0,5	362	0,3	0,2-0,4
FIB4 (puntos)	393	2,1	1,4-3,4	377	1,5	1,2-2,2	362	1,5	1,1-2,1

11b. Variación temporal									
	B-RVS12			RVS12-3a			B-3a		
	me	AIQ	p^*	me	AIQ	p^*	me	AIQ	p^*
IEH (kPa)	2,9	1,1-5,5	<0,001	0,4	-0,9-2,3	0,001	3,0	1,2-7,6	<0,001
APRI (puntos)	0,4	0,2-0,9	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,4	0,2-0,9	<0,001
FIB4 (puntos)	0,5	0,1-1,3	<0,001	0,0	-0,2-0,4	0,126	0,4	0,1-1,2	<0,001

TABLA 11. EVOLUCIÓN CUANTITATIVA DE LOS MARCADORES SUBROGADOS DE FIBROSIS. *En azul los resultados estadísticamente significativos.

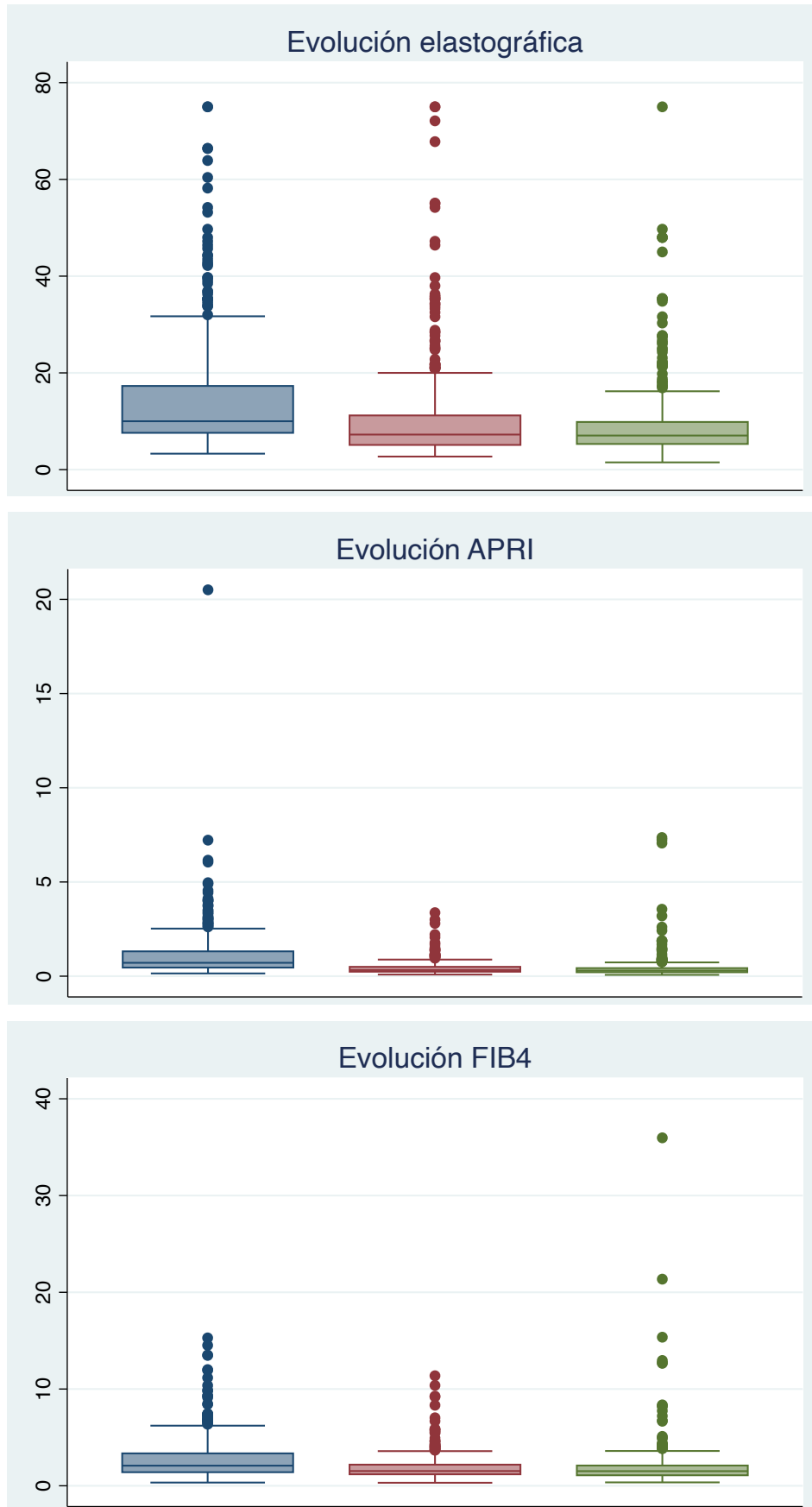


FIGURA 9. EVOLUCIÓN DE LOS MARCADORES SUBROGADOS DE FIBROSIS
 Mediciones cuantitativas en momento basal (azul), RVS12 (rojo) y 3a (verde)

12. Distribución de pacientes según grados de fibrosis en cada momento									
	Basal			RVS12			3a		
	n	%	IC95	n	%	IC95	n	%	IC95
IEH	393			368			300		
F0-F1	28	7,1	5,0-10,1	135	36,7	31,9-41,8	114	38,0	32,7-43,7
F2	160	40,7	35,9-45,7	107	29,1	24,6-33,9	108	36,0	30,7-41,6
F3	87	22,1	18,3-26,5	60	16,3	12,9-20,5	36	12,0	8,8-16,2
F4	118	30,0	25,7-34,8	66	17,9	14,3-22,2	42	14,0	10,5-18,4
APRI	393			377			360		
< 1	255	64,9	60,0-69,5	353	93,6	90,7-95,7	342	95,0	92,2-96,8
≥ 1	138	35,1	30,5-40,0	24	6,4	4,3-9,3	18	5,0	3,2-7,8
FIB4	393			377			360		
< 3,25	289	73,5	68,9-77,7	338	89,7	86,1-92,4	328	91,1	87,7-93,7
≥ 3,25	104	26,5	22,3-31,1	39	10,3	7,6-13,9	32	8,9	6,3-12,3

TABLA 12. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN GRADO DE FIBROSIS ESTIMADA EN CADA MOMENTO

Situación basal		RVS12										3a		
		Buena evolución			Mala evolución			Buena evolución			Mala evolución			p
		n	%	IC95	n	%	IC95	n	%	IC95	n	%	IC95	p
IEH	FO-F3	252	98,1	95,4-99,2	5	2,0	0,8-4,6	201	99,1	96,1-99,8	2	1,0	0,2-3,9	<0,001
	F4	50	45,1	35,9-54,5	61	55,0	45,5-64,1	57	58,8	48,6-68,3	40	41,2	31,7-51,4	
	TOTAL	302	82,1	77,8-85,7	66	17,9	14,3-22,2	258	86,0	81,6-89,5	42	14,0	10,5-18,4	
APRI	< 1 punto	240	98,8	96,2-99,6	3	1,2	0,4-3,8	233	99,2	96,6-99,8	2	0,9	0,2-3,4	<0,001
	≥ 1 punto	113	84,3	77,0-89,6	21	15,7	10,4-23,0	109	87,2	80,0-92,1	16	12,8	7,9-20,0	
	TOTAL	353	93,6	90,7-95,7	24	6,4	4,3-9,3	342	95,0	92,2-96,8	18	5,0	3,2-7,8	
FIB4	<3,25 puntos	271	98,6	96,2-99,5	4	1,5	0,5-3,8	263	98,1	95,6-99,2	5	1,9	0,8-4,4	<0,001
	≥ 3,25 puntos	67	65,7	55,8-74,4	35	34,3	25,6-44,2	65	70,7	60,4-79,2	27	29,4	20,8-39,6	
	TOTAL	338	89,7	86,1-92,4	39	10,3	7,6-13,9	328	91,1	87,7-93,7	32	8,9	6,3-12,3	

TABLA 13. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN EVOLUCIÓN DE GRADOS DE FIBROSIS ESTIMADA POR INTERVALOS.

*en rojo los resultados significativos



FIGURA 10. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN GRADOS DE FIBROSIS ESTIMADA

Factores determinantes de la variación

En el análisis univariante (tablas 14-16), la mejoría global de IEH, APRI y FIB4, es decir, aquella acontecida desde el inicio del tratamiento hasta los 3 años de la curación, fue significativamente mayor en los pacientes que partían de valores mayores de dichos marcadores, tanto en el momento basal como en la semana 12 postratamiento. Esto se apreció tanto en el análisis cuantitativo como en el cualitativo según las categorías descritas.

La correlación del valor basal de fibrosis estimada con la mejoría global fue débil para IEH (0,4) y moderada para APRI y FIB4 (0,7 en ambos casos). Esta correlación fue algo más fuerte al tomar como punto de partida el valor de IEH en el momento de la curación virológica (0,6) pero más débil al hacer lo mismo con APRI y FIB4 (0,3 y 0,4 respectivamente). Por otro lado, la correlación de los valores basales con los obtenidos a los 3 años fue mayor que la de éstos últimos con los obtenidos en la semana 12 postratamiento.

También se observó una mayor variación global de los marcadores en aquellos a los que se prescribió una terapia con AAD de mayor duración. No se observaron diferencias en la variación global de estos marcadores según el antecedente de descompensación clínica asociada a la hipertensión portal salvo en el caso de APRI.

Se describen a continuación algunos de los factores asociados de manera específica a la evolución de cada marcador. La mejoría del IEH es independiente del retraso en la realización de la elastografía con respecto al momento de curación.

La variación de FIB4 se asoció significativamente al antecedente de trastorno del metabolismo glucídico, siendo mayor en diabéticos que en

aquellos con glucemia basal alterada. Además, se observó un mayor descenso de este marcador en los pacientes con antecedente de síndrome metabólico y en aquellos contagiados a mayor edad.

Además de lo comentado para la variación de FIB4, la variación de APRI fue mayor cuanto menor fue la cifra absoluta basal de CD4, cuanto menor fue el tiempo desde la adquisición del VHC y en aquellos infectados por VHC del genotipo 3. Atendiendo a la pauta AAD recibida, cabe destacar la mejoría de APRI significativa para los pacientes tratados con las pautas Sofosbuvir/Ledipasvir \pm Ribavirina (SOF/LDV \pm RBV), Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Ribavirina (OTV/PTV/r + RBV), Dasabuvir/Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir \pm Ribavirina (DSV + OTV/PTV/r \pm RBV) y Sofosbuvir + Daclatasvir \pm Ribavirina (SOF + DCV \pm RBV) pero no para los que recibieron Sofosbuvir + Simeprevir \pm Ribavirina (SOF + SIM \pm RBV) o Sofosbuvir + Ribavirina (SOF + RBV), pese a que éstos últimos partían de mayores APRI basales.

		Evolución de IEH								
		B-RVS12			RVS12-3a			B-3a		
		me	AIQ	p*	me	AIQ	p*	me	AIQ	p*
1. Características demográficas										
Sexo				0,577			0,683			0,922
	Varones	2,9	1,0-5,4	<0,001	0,3	-0,9-2,1	0,006	3,1	1,3-7,6	<0,001
	Mujeres	3,1	1,5-5,5	<0,001	0,6	-0,9-2,6	0,058	2,9	1,1-7,6	<0,001
Edad a los 3 años de RVS (años)				0,178			0,594			0,308
Conducta de riesgo				0,074			0,557			0,547
	Usuario de drogas parenterales	3,2	1,1-5,9	<0,001	0,4	-0,9-2,4	0,001	3,2	1,2-8,3	<0,001
	Homosexual	2,2	0,9-3,7	0,001	-0,2	-0,8-0,5	0,875	2,1	1,5-4,6	0,002
	Heterosexual	2,2	0,9-3,2	0,001	-0,1	-1-1,4	0,721	2,5	0,6-6,0	<0,001
	Vertical	-2,3	-2,3- -2,3	0,317
Etnia				0,587			0,377			0,753
	Caucásica	2,9	1,0-5,2	<0,001	0,3	-0,9-2,1	0,002	3,1	1,3-7,2	<0,001
	Latina	3,0	2,9-3,1	0,180	-1,1	-1,1- -1,1	0,317	1,8	1,8-1,8	0,317
	Gitana	3,5	1,2-6,6	<0,001	0,75	-0,2-3,1	0,206	3,5	0,6-10,5	<0,001
	Africana	4,7	4,7-4,7	0,317	-2,9	-2,9- -2,9	0,317	1,8	1,8-1,8	0,317
	Otras	0,2	0,2-0,2	0,317
2. Comorbilidades pretatamiento										
Tabaquismo IPA				0,466			0,260			0,156
Tabaquismo activo				0,165			0,879			0,341
	No	3,6	1,8-6,7	<0,001	0,4	0,0-1,1	0,133	3,3	1,8-9,2	<0,001
	Sí	2,9	1,0-5,4	<0,001	0,4	-0,9-2,4	0,002	2,9	1,2-7,4	<0,001
Alcohol				0,196			0,336			0,305
	No	3,1	1,3-5,6	<0,001	0,5	-0,9-2,4	0,001	3,2	1,3-7,9	<0,001
	Sí	2,7	0,8-5,0	<0,001	0,0	-1,1-2,1	0,260	2,8	0,2-5,5	<0,001
Hipertensión arterial				0,165			0,879			0,341
	No	3,1	1,1-5,2	<0,001	2,8	0,9-5,7	0,017	3,1	1,3-6,7	<0,001
	Sí	0,3	-1,1-2,1	<0,001	0,5	0,5-2,9	0,020	2,6	1,2-9,0	<0,001
Metabolismo glucídico				0,165			0,660			0,325
	Normal	2,8	0,9-5,2	<0,001	0,3	-0,9-2,1	0,011	2,8	1,1-7,0	<0,001
	Glucemia basal alterada	3,2	1,6-4,8	<0,001	0,4	-0,6-1,8	0,182	3,1	1,4-5,5	<0,001
	Diabetes Mellitus tipo 2	4,0	1,2-6,8	<0,001	0,7	-1,35-4,45	0,094	4,7	1,3-10,6	<0,001
IMC (kg/m²)				0,059			0,183			0,051
IMC categorizado				0,148			0,132			0,258
	Bajopeso	2,3	0,6-3,5	<0,001	-0,8	-2,8-1,3	0,298	2,0	1,0-3,9	0,008
	Normopeso	2,9	1,1-5,0	<0,001	0,4	-0,5-2,8	0,001	3,2	1,1-8,0	<0,001
	Sobrepeso	3,3	1,3-6,9	<0,001	0,4	-1,1-2,0	0,126	3,1	1,6-9,4	<0,001
	Obesidad	2,2	0,8-6,1	0,001	0,5	-0,6-2,4	0,081	3,1	1,3-9,0	<0,001
Síndrome metabólico				0,092			0,974			0,383
	No	2,9	1,0-5,0	<0,001	0,4	-0,9-2,1	0,002	2,8	1,1-7,0	<0,001
	Si	3,5	1,7-6,4	<0,001	0,4	-1,2-2,5	0,263	3,8	1,4-9,3	<0,001
Coinfección VHB				0,032			0,837			0,382
	No	2,9	1,0-5,5	<0,001	0,4	-0,9-2,3	0,001	2,9	1,2-7,4	<0,001
	Si	4,3	3,7-13,9	0,018	0,8	-2,9-2,9	0,869	4,9	1,4-15,4	0,028
3. Características y situación de la infección VIH pretatamiento										
Edad al diagnóstico (años)				0,358			0,254			0,974
Tiempo desde diagnóstico (años)				0,481			0,180			0,617
Grupo clínico CDC93				0,848			0,685			0,271
	A	2,9	1,1-5,6	<0,001	0,3	-0,9-2,4	0,026	2,4	0,9-8,8	<0,001
	B	2,8	1,1-5,0	<0,001	0,2	-0,9-1,8	0,136	2,7	1,1-6,2	<0,001
	C	3,1	1,0-5,6	<0,001	0,6	-0,9-2,9	0,042	3,9	1,6-7,6	<0,001
Nadir CD4+ (cel/mm³)				0,804			0,970			0,849
	≥500	2,9	0,9-4,8	0,002	0,5	-0,6-1,7	0,196	2,8	1,9-7,8	<0,001
	≥200-499	2,9	1,3-4,9	<0,001	0,2	-0,7-2,4	0,040	3,0	1,3-6,7	<0,001
	<200	3,1	1,0-5,9	<0,001	0,4	-1,2-2,3	0,020	3,1	1,0-7,6	<0,001
CD4+ (cel/mm³)				0,467			0,702			0,935
CD4 de AAD (%)				0,918			0,516			0,808
Inmunosupresión grave				0,405			0,418			0,599
	≥200 CD4+/mm ³	2,9	1,1-5,2	<0,001	0,4	-0,9-2,3	0,001	3,0	1,3-7,4	<0,001
	<200 CD4+/mm ³	4,0	0,5-8,1	0,003	-0,5	-0,2-2,5	0,896	2,2	0,1-11,7	0,036
CV-VIH (cop/mL)				0,351			0,544			0,349
	<50	3,0	1,1-5,5	<0,001	0,4	-0,9-2,4	0,001	3,1	1,3-7,6	<0,001
	≥ 50-200	2,6	-0,1-6,5	0,091	-0,1	-1,2-1,4	0,917	4,1	-1,5-10,6	0,249
	≥ 200-1000	0,9	-1,1-3,6	0,593	0,6	0,6-0,6	0,157	2,9	1,5-4,2	0,180
	≥ 1000	-0,4	-2,9-2,2	0,655	-1,7	-3,4-0,0	0,317	0,2	-6,3-2,2	1,000
TAR				0,102			0,553			0,087
	Biterapia basada en IP/r	3,1	1,4-5,8	<0,001	0,5	-0,5-3,2	0,046	3,5	1,7-10,6	<0,001
	2 ITIAN + 1 IP/r	3,4	1,7-6,3	<0,001	0,3	-1,2-1,9	0,285	3,8	1,3-7,0	<0,001
	2 ITIAN + 1 ITIAN	3,0	1,1-5,0	<0,001	0,5	-0,6-2,5	0,031	3,0	1,7-7,2	<0,001
	2 ITIAN + InInt	2,2	0,6-3,6	<0,001	0,0	-1,6-1,4	0,959	2,0	-0,7-5,9	0,003
	Monoterapia basada en IP/r	3,2	-0,7-6,7	0,013	1,0	-1,3-2,9	0,191	4,4	0,8-9,2	0,002
	Otros regímenes	2,4	0,9-3,6	<0,001	0,6	-0,9-5,1	0,204	1,8	0,6-8,5	0,011
	Ningún tratamiento	2,5	0,9-5,8	0,116	1,7	-0,2-4,1	0,225	2,8	1,9-7,8	0,028

		B-RV12			RV12-3a			B-3a			
		me	AIQ	p*	me	AIQ	p*	me	AIQ	p*	
4. Características y situación de la infección VHC/hepatopatía pretratamiento con AAD											
Edad al diagnóstico (años)					0,516			0,803			0,632
Tiempo desde diagnóstico (años)					0,211			0,812			0,638
CV-VHC (UI/ml)					0,251			0,949			0,583
Genotipo VHC					0,862			0,429			0,558
	1a	2,8	1,2-5,3	<0,001	0,3	-1,1-1,8	0,128	2,5	1,2-7,0	<0,001	
	1b	3,2	1,0-5,6	<0,001	0,5	-0,6-3,0	0,025	3,5	1,5-6,0	<0,001	
	1 no subtipado o mixto 1a/1b	3,1	-0,6-5,0	0,011	0,7	-0,9-2,8	0,117	2,2	0,7-4,4	0,001	
	2	4,3	2,0-6,5	0,180	0,1	0,1-0,1	0,317	6,6	6,6-6,6	0,317	
	3	3,3	0,8-6,5	<0,001	0,6	-0,3-4,1	0,018	6,7	1,4-11,5	<0,001	
	4	2,6	1,0-4,8	<0,001	-0,2	-1,5-1,5	0,952	3,2	0,2-6,0	<0,001	
	mixto (excepto 1a/1b)	3,5	2,3-4,9	0,005	0,0	-3,8-4,5	0,932	3,3	-2,3-9,4	0,236	
Polimorfismo IL28											
	CC	2,8	1,1-5,0	<0,001	0,4	-0,8-2,3	0,018	3,2	1,2-7,9	<0,001	
	CT	3,1	1,1-5,7	<0,001	0,4	-0,9-2,1	0,008	3,0	1,3-7,7	<0,001	
	TT	3,2	1,0-4,8	<0,001	0,0	-1,7-2,5	0,862	2,5	1,0-6,0	<0,001	
	Desconocido	1,1	1,1-1,1	0,317	
Tratamiento con IFN previo					0,870			0,516			0,822
	Naïve	2,9	0,9-5,0	<0,001	0,4	-0,9-2,4	0,007	2,8	1,2-7,0	<0,001	
	Respuesta nula	3,4	1,4-5,6	<0,001	-0,1	-0,8-2,0	0,171	4,1	1,1-8,5	<0,001	
	Respuesta parcial	4,0	1,5-6,6	0,018	-0,9	-1,6--0,3	0,176	3,1	-0,2-8,0	0,091	
	Recidiva	2,6	1,1-5,3	0,001	0,5	-0,8-1,3	0,344	2,5	1,4-4,9	0,002	
	Interrupción prematura	2,7	0,6-10,4	0,004	1,1	-0,7-2,5	0,151	2,55	2,0-11,7	<0,001	
Cirrosis					0,001						<0,001
	No	2,3	0,9-3,7	<0,001	-0,1	-1,1-1,25	0,910	2,3	1,0-4,3	<0,001	
	Sí	6,4	2,8-11,6	<0,001	2,3	-0,3-5,9	<0,001	11,2	3,2-16,5	<0,001	
Descompensación clínica					0,331			0,312			0,816
	No	6,8	3,1-11,4	<0,001	2,4	0,0-6,2	<0,001	11,2	3,8-16,4	<0,001	
	Sí	4,3	1,0-12,2	0,062	0,4	-2,9-5,6	0,642	11,2	-1,5-15,4	0,011	
Hepatocarcinoma					0,889			0,374			0,659
	No	2,9	1,1-5,4	<0,001	0,4	-0,9-2,2	0,001	2,95	1,2-7,5	0,000	
	Sí	3,9	-6,6-7,2	0,753	3,4	-0,7-11,4	0,465	5,8	1,0-16,5	0,068	
Trasplante hepático					0,465			0,083			0,301
	No	2,9	1,1-5,4	<0,001	0,3	-0,9-2,2	0,002	2,9	1,2-7,4	<0,001	
	Sí	7,9	0,3-8,1	0,109	3,0	0,8-11,9	0,109	10,9	1,1-20,0	0,109	
5. Tratamiento antiviral de acción directa sin interferón											
Pauta					0,208			0,047			0,105
	SOF/LDV ± RBV	3,2	1,3-5,5	<0,001	0,4	-0,9-2,5	0,002	3,3	1,4-7,6	<0,001	
	OTV/PTV/r (2D) + RBV	1,3	0,5-3,5	0,038	-1,0	-2,0--0,1	0,050	0,7	-0,8-5,5	0,327	
	DSV + OTV/PTV/r (3D) ± RBV	2,6	0,9-4,7	<0,001	-0,3	-1,2-1,8	0,647	2,2	0,2-5,4	<0,001	
	SOF + DCV ± RBV	2,1	0,5-5,8	<0,001	0,6	-0,4-2,4	0,053	2,8	1,1-11,7	0,002	
	SOF + SIM ± RBV	11,4	11,4-11,4	0,317	.	.	.	-1,8	-1,8--1,8	0,317	
	SOF + RBV	4,3	-2,3-11,2	0,465	7,2	0,1-18,5	0,109	6,6	0,6-34,4	0,109	
Duración prevista (semanas)					<0,001			0,005			<0,001
	8	1,9	1,5-3,4	<0,001	0,2	-0,6-0,6	0,477	1,9	1,4-4,2	0,001	
	12	2,3	0,8-3,5	<0,001	0,0	-0,9-1,4	0,349	2,3	0,85-4,1	<0,001	
	24	6,1	2,6-10,5	<0,001	1,3	-1,0-5,5	0,001	9,0	2,2-14,1	<0,001	
Interrupción					0,046			0,311			0,727
	No	3,0	1,1-5,5	<0,001	0,4	0,9-2,3	0,002	3,0	1,2-7,5	<0,001	
	Sí	1,0	-1,0-2,3	0,575	1,8	-0,4-8,6	0,270	3,0	0,1-14,8	0,050	
6. Rigidez hepática											
IEH basal											
	Cuantitativo (kPa)				<0,001			<0,001			<0,001
	Categorizado				<0,001			<0,001			<0,001
	F0-F3	2,3	0,9-3,7	<0,001	-0,1	-1,1-1,2	0,984	2,2	1,0-4,2	<0,001	
	F4	6,9	3,1-12,1	<0,001	2,7	0,0-6,2	<0,001	11,5	3,8-16,4	<0,001	
APRI basal											
	Cuantitativo (puntos)				<0,001			<0,001			<0,001
	Categorizado				<0,001			<0,001			<0,001
	<1 punto	2,4	0,9-4,0	<0,001	-0,5	-1,2-1,3	0,806	2,3	0,9-4,4	<0,001	
	≥1 punto	4,9	2,2-9,9	<0,001	1,5	-0,4-5,0	<0,001	7,2	2,2-13,3	<0,001	
FIB4 basal											
	Cuantitativo (puntos)				<0,001			<0,001			<0,001
	Categorizado				<0,001			<0,001			<0,001
	<3,25 puntos	2,6	1,1-4,4	<0,001	0,1	-1,1-1,6	0,226	2,4	1,1-4,7	<0,001	
	≥3,25 puntos	5,8	1,5-10,6	<0,001	1,5	-0,4-5,8	0,001	10,3	2,1-15,4	<0,001	
IEH RV12											
	Cuantitativo (kPa)							<0,001			<0,001
	Categorizado				0,485			<0,001			<0,001
	F0-F3	2,9	1,2-4,8	<0,001	0,1	-0,1-1,5	0,154	2,7	1,3-5,4	<0,001	
	F4	4,1	-2,9-10,1	0,009	6,2	0,0-9,6	0,001	10,4	0,6-15,9	<0,001	
Demora RV12-ET RV12 (meses)					0,016			0,874			
APRI RV12											
	Cuantitativo (puntos)				0,003			0,027			0,000
	Categorizado				0,334			0,366			0,680
	<1 punto	3,0	1,1-5,5	<0,001	0,3	-0,9-2,3	0,002	2,9	1,2-7,4	<0,001	
	≥1 punto	3,1	-0,5-6,0	0,465	0,3	-0,8-8,6	0,257	4,9	0,0-11,8	0,033	
FIB4 RV12											
	Cuantitativo (puntos)				0,007			0,010			<0,001
	Categorizado				0,275			0,240			0,064
	<3,25 puntos	2,9	1,1-5,0	<0,001	0,3	-0,9-2,2	0,004	2,9	1,2-6,5	<0,001	
	≥3,25 puntos	4,3	0,0-9,3	0,030	0,8	-0,8-6,7	0,186	10,9	0,7-16,1	0,002	
IEH 3 años											
Demora RV12-ET 3a (años)								0,333			0,946

TABLA 15. FACTORES ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DE IEH

*comparación entre subgrupos (en rojo los resultados estadísticamente significativos): p(U Mann Whitney si 2 categorías; Kruskall Wallis si >2 categorías; Spearman si 2 cuantitativas). comparación temporal dentro de un mismo subgrupo (en azul los resultados estadísticamente significativos): p(Wilcoxon). MISMAS CONSIDERACIONES EN TABLAS 15 y 16.

		Evolución de APRI								
		B-RVS12			RVS12-3a			B-3a		
		me	AIQ	p*	me	AIQ	p*	me	AIQ	p*
1. Características demográficas										
Sexo				0,997			0,693			0,720
	Varones	0,4	0,2-0,8	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,4	0,2-0,8	<0,001
	Mujeres	0,3	0,1-0,9	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,059	0,3	0,1-1,1	<0,001
Edad a los 3 años de RVS (años)				0,990			0,759			0,878
Conducta de riesgo				0,177			0,407			0,113
	Usuario de drogas parenterales	0,4	0,2-0,9	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,4	0,2-0,9	<0,001
	Homosexual	0,6	0,3-1,2	0,001	0,0	-0,0-0,1	0,300	0,6	0,2-0,9	0,001
	Heterosexual	0,2	0,1-0,6	<0,001	0,0	-0,1-0,1	0,679	0,3	0,1-0,5	<0,001
	Vertical	0,3	0,3-0,3	0,317
Etnia				0,004			0,972			0,077
	Caucásica	0,3	0,1-0,8	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,3	0,2-0,8	<0,001
	Latina	0,8	0,6-0,9	0,180	0,0	-0,0-0,1	0,655	0,8	0,7-0,9	0,180
	Gitana	0,5	0,3-1,4	<0,001	0,0	-0,1-0,1	0,258	0,5	0,2-1,3	<0,001
	Africana	1,9	1,9-1,9	0,317	0,1	0,1-0,1	0,317	2,0	2,0-2,0	0,317
	Otras	2,0	2,0-2,0	0,317	0,0	0,0-0,0	0,317	2,0	2,0-2,0	0,317
2. Comorbilidades pretratamiento										
Tabaquismo IPA				0,489			0,211			0,361
Tabaquismo activo				0,441			0,923			0,932
	No	0,4	0,1-1,5	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,162	0,4	0,1-1,5	<0,001
	Sí	0,4	0,2-0,8	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,4	0,2-0,8	<0,001
Alcohol				0,649			0,507			0,522
	No	0,4	0,1-0,9	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,4	0,2-1,0	<0,001
	Sí	0,3	0,2-0,8	<0,001	0,0	-0,1-0,1	0,075	0,4	0,2-0,7	<0,001
Hipertensión arterial pretratamiento				0,686			0,014			0,645
	No	0,4	0,2-0,9	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,4	0,2-1,0	<0,001
	Sí	0,3	0,2-0,8	<0,001	0,0	-0,1-0,1	0,629	0,4	0,2-0,7	<0,001
Metabolismo glucídico				0,004			0,462			0,001
	Normal	0,3	0,1-0,8	<0,001	0,0	-0,1-0,1	0,001	0,3	0,1-0,7	<0,001
	Glucemia basal alterada	0,4	0,2-0,9	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,232	0,4	0,2-1,0	<0,001
	Diabetes Mellitus tipo 2	0,6	0,3-1,4	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,007	0,6	0,3-1,5	<0,001
IMC (kg/m2)				0,068			0,447			0,223
IMC categorizado				0,660			0,776			0,894
	Bajopeso	0,3	0,1-0,8	<0,001	0,1	-0,0-0,1	0,082	0,3	0,1-1,0	<0,001
	Normopeso	0,4	0,1-0,9	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,001	0,4	0,2-0,9	<0,001
	Sobrepeso	0,3	0,2-0,9	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,072	0,4	0,2-1,0	<0,001
	Obesidad	0,4	0,2-0,8	<0,001	0,0	-0,1-0,1	0,219	0,4	0,2-0,7	<0,001
Síndrome metabólico				0,014			0,801			0,010
	No	0,3	0,1-0,8	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,3	0,2-0,8	<0,001
	Sí	0,5	0,3-1,1	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,071	0,5	0,3-1,1	<0,001
Coinfección VHB				0,332			0,341			0,545
	No	0,4	0,1-0,9	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,4	0,2-0,9	<0,001
	Sí	0,7	0,4-0,9	0,028	0,1	0,0-0,2	0,237	0,7	0,2-1,0	0,161
3. Características y situación de la infección VIH pretratamiento										
Edad al diagnóstico (años)				0,251			0,618			0,263
Tiempo desde el diagnóstico (años)				0,128			0,542			0,193
Grupo clínico CDC93				0,658			0,731			0,667
	A	0,3	0,2-0,9	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,003	0,4	0,2-1,0	<0,001
	B	0,4	0,2-1,0	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,029	0,4	0,2-1,0	<0,001
	C	0,4	0,1-0,7	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,020	0,4	0,1-0,7	<0,001
Nadir CD4+ (cel/mm3)				0,648			0,705			0,735
	≥500	0,6	0,1-1,3	<0,001	0,1	0,0-0,1	0,227	0,3	0,1-1,6	0,002
	≥200-499	0,4	0,2-0,9	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,016	0,4	0,2-0,9	<0,001
	<200	0,3	0,2-0,7	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,001	0,3	0,2-0,8	<0,001
CD4+ (cel/mm3)				0,003			0,276			0,016
CD4 (%)				0,144			0,268			0,136
Inmunosupresión grave				0,023			0,433			0,071
	≥200 CD4+/mm3	0,4	0,1-0,8	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,4	0,2-0,8	<0,001
	<200 CD4+/mm3	0,5	0,3-1,8	<0,001	0,0	-0,1-0,2	0,209	0,5	0,3-2,0	0,001
CV-VIH (cop/mL)				0,086			0,711			0,093
	<50	0,4	0,1-0,9	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,4	0,2-0,9	<0,001
	≥ 50-200	0,4	0,2-0,7	0,003	-0,0	-0,1-0,1	0,959	0,4	0,3-0,8	0,005
	≥ 200-1000	0,2	0,2-0,3	0,109	-0,0	-0,0-0,0	0,655	0,2	0,1-0,3	0,180
	≥ 1000	2,0	0,9-3,5	0,109	0,0	0,0-0,2	0,109	2,0	1,1-3,6	0,109
TAR				0,651			0,398			0,868
	Biterapia basada en IP/r	0,3	0,2-0,7	<0,001	0,0	-0,1-0,2	0,013	0,4	0,2-0,7	<0,001
	2 ITIAN + 1 IP/r	0,4	0,2-0,9	<0,001	0,0	-0,1-0,1	0,029	0,4	0,2-1,0	<0,001
	2 ITIAN + 1 ITINAN	0,4	0,1-0,7	<0,001	0,1	-0,0-0,1	0,010	0,3	0,2-0,7	<0,001
	2 ITIAN + InInt	0,2	0,1-0,8	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,118	0,4	0,1-0,8	<0,001
	Monoterapia basada en IP/r	0,4	0,1-1,2	<0,001	0,0	-0,1-0,1	0,750	0,4	0,2-1,2	<0,001
	Otros regímenes	0,5	0,2-1,8	<0,001	0,0	-0,1-0,3	0,716	0,4	0,2-1,6	<0,001
	Ningún tratamiento	0,4	0,1-1,3	0,018	0,1	0,0-0,1	0,176	0,5	0,2-1,5	0,018

	B-RVS12			RVS12-3a			B-3a		
	me	AIQ	p*	me	AIQ	p*	me	AIQ	p*
4. Características y situación de la infección VHC/hepatopatía pretratamiento									
Edad al diagnóstico (años)			0,013			0,877			0,008
Tiempo desde el diagnóstico (años)			0,035			0,352			0,030
CV-VHC pretratamiento (UI/ml)			0,983			0,420			0,887
Genotipo VHC			0,194			0,096			0,018
1a	0,4	0,2-0,9	<0,001	0,0	-0,1-0,1	0,081	0,4	0,2-0,8	<0,001
1b	0,3	0,2-0,6	<0,001	0,1	-0,0-0,1	<0,001	0,4	0,2-0,7	<0,001
1 no subtipado o mixto 1a/1b	0,3	0,2-0,6	<0,001	0,0	-0,1-0,1	0,872	0,3	0,2-0,6	<0,001
2	0,4	0,1-0,6	0,180	-0,2	-0,2- -0,2	0,317	0,5	0,5-0,5	0,317
3	0,5	0,2-1,3	<0,001	0,1	-0,0-0,1	0,010	0,5	0,3-1,4	<0,001
4	0,2	0,1-0,8	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,053	0,2	0,1-0,9	<0,001
mixto (excepto 1a/1b)	0,3	0,1-1,2	0,008	-0,1	-0,3-0,1	0,374	0,3	0,0-1,6	0,114
Polimorfismo IL28			0,703			0,717			0,718
CC	0,4	0,2-0,9	<0,001	0,0	-0,1-0,1	0,032	0,4	0,2-1,0	<0,001
CT	0,4	0,1-0,8	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,4	0,2-0,8	<0,001
TT	0,4	0,1-1,1	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,124	0,3	0,2-0,9	<0,001
Desconocido	1,1	1,1-1,1	0,317
Tratamiento con IFN previo			0,336			0,879			0,643
Naïve	0,4	0,1-0,8	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,4	0,2-0,9	<0,001
Respuesta nula	0,3	0,2-1,0	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,088	0,4	0,2-1,0	<0,001
Respuesta parcial	0,3	0,2-0,4	0,018	0,0	-0,1-0,0	0,753	0,2	0,1-0,7	0,028
Recidiva	0,3	0,1-0,5	0,004	0,0	-0,0-0,1	0,145	0,3	0,2-0,5	0,001
Interrupción prematura	0,4	0,2-1,7	<0,001	0,0	-0,1-0,1	0,717	0,5	0,3-1,2	<0,001
Cirrosis			<0,001			0,127			<0,001
No	0,2	0,1-0,5	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,001	0,3	0,1-0,5	<0,001
Sí	0,9	0,4-1,8	<0,001	0,1	-0,1-0,1	0,014	1,0	0,4-2,0	<0,001
Descompensación clínica			0,003			0,296			0,045
No	1,1	0,5-1,9	<0,001	0,1	-0,0-0,2	0,004	1,1	0,5-2,1	<0,001
Sí	0,4	0,2-1,2	<0,001	0,0	-0,2-0,1	0,876	0,5	0,1-1,2	0,002
Hepatocarcinoma			0,240			0,895			0,199
No	0,4	0,1-0,9	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,4	0,2-0,9	<0,001
Sí	0,9	0,4-1,7	0,046	0,1	-0,1-0,1	0,753	0,7	0,5-2,1	0,028
Trasplante hepático			0,852			0,641			0,918
No	0,4	0,2-0,9	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,4	0,2-0,9	<0,001
Sí	0,4	0,1-1,8	0,109	0,0	-0,0-0,0	1,000	0,5	0,0-1,8	0,109
5. Tratamiento antiviral de acción directa sin interferón									
Pauta			0,024			0,536			0,009
SOF/LDV ± RBV	0,4	0,2-0,9	<0,001	0,0	-0,1-0,1	0,001	0,4	0,2-0,9	<0,001
OTV/PTV/r (2D) + RBV	0,2	0,1-0,2	0,001	0,0	-0,0-0,0	0,363	0,1	0,1-0,2	0,003
DSV + OTV/PTV/r (3D) ± RBV	0,4	0,2-0,9	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,018	0,5	0,2-0,9	<0,001
SOF + DCV ± RBV	0,3	0,2-0,8	<0,001	0,0	-0,0-0,2	0,075	0,5	0,3-1,0	<0,001
SOF + SIM ± RBV	1,2	0,7-1,8	0,180	0,0	0,0-0,0	0,317	1,8	1,8-1,8	0,317
SOF + RBV	1,3	0,4-2,2	0,068	-0,1	-0,2-0,0	0,285	2,0	0,5-2,3	0,109
Duración prevista (semanas)			<0,001			0,678			<0,001
8	0,3	0,1-0,5	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,756	0,2	0,1-0,4	0,001
12	0,2	0,1-0,5	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,3	0,1-0,5	<0,001
24	0,8	0,4-1,7	<0,001	0,0	-0,1-0,1	0,056	0,8	0,4-1,8	<0,001
Interrupción			0,573			0,997			0,709
No	0,4	0,2-0,9	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,4	0,2-0,9	<0,001
Sí	0,3	0,2-0,5	0,012	0,1	-0,0-0,1	0,484	0,3	0,2-0,5	0,075
6. Rigidez hepática									
IEH basal			<0,001			0,026			<0,001
Cuantitativo (kPa)			<0,001			0,105			<0,001
Categorizado			<0,001			0,001			<0,001
F0-F3	0,2	0,1-0,5	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,013	0,3	0,1-0,5	<0,001
F4	1,0	0,4-1,8	<0,001	0,1	-0,0-0,1	0,013	1,0	0,5-2,0	<0,001
APRI basal			<0,001			<0,001			<0,001
Cuantitativo (puntos)			<0,001			<0,001			<0,001
Categorizado			<0,001			0,040			<0,001
<1 punto	0,2	0,1-0,4	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,2	0,1-0,4	<0,001
≥ 1 punto	1,2	0,8-1,9	<0,001	0,1	-0,0-0,2	<0,001	1,3	0,8-2,1	<0,001
FIB4 basal			<0,001			<0,001			<0,001
Cuantitativo (puntos)			<0,001			<0,001			<0,001
Categorizado			<0,001			0,007			<0,001
<3,25 puntos	0,2	0,1-0,5	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,001	0,3	0,1-0,5	<0,001
≥ 3,25 puntos	1,4	0,7-2,2	<0,001	0,1	-0,0-0,2	0,001	1,5	0,8-2,4	<0,001
IEH RVS12			<0,001			0,015			<0,001
Cuantitativo (kPa)			<0,001			0,046			<0,001
Categorizado			<0,001			<0,001			<0,001
F0-F3	0,3	0,1-0,7	<0,001	0,0	-0,0-0,1	0,868	0,3	0,2-0,7	<0,001
F4	1,1	0,3-1,9	<0,001	0,1	-0,0-0,2	0,868	0,3	0,1-0,4	<0,001
APRI RVS12			0,194			<0,001			<0,001
Cuantitativo (puntos)			0,003			0,003			0,001
Categorizado			<0,001			<0,001			<0,001
<1 punto	0,4	0,2-0,8	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,4	0,2-0,7	<0,001
≥ 1 punto	1,0	0,0-1,9	0,001	0,4	-0,1-0,8	0,057	1,3	0,6-2,4	0,002
FIB4 RVS12			<0,001			<0,001			<0,001
Cuantitativo (puntos)			0,022			0,036			<0,001
Categorizado			<0,001			<0,001			<0,001
<3,25 puntos	0,4	0,1-0,8	<0,001	0,0	-0,0-0,1	<0,001	0,3	0,2-0,7	<0,001
≥ 3,25 puntos	0,9	0,2-1,8	<0,001	0,1	-0,1-0,4	0,141	1,1	0,5-2,1	0,001

TABLA 16. FACTORES ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DE APRI

		Evolución de FIB4								
		B-RVS12			RVS12-3a			B-3a		
		me	AIQ	p*	me	AIQ	p*	me	AIQ	p*
1. Características demográficas										
Sexo				0,183			0,392			0,174
	Varones	0,4	0,1-1,1	<0,001	0,0	-0,3-0,3	0,352	0,4	0,1-1,2	<0,001
	Mujeres	0,5	0,2-1,6	<0,001	0,1	-0,2-0,5	0,144	0,6	0,1-1,9	<0,001
Edad a los 3 años de RVS (años)				0,076			0,503			0,205
Conducta de riesgo				0,442			0,779			0,514
	Usuario de drogas parenterales	0,5	0,1-1,3	<0,001	0,0	-0,3-0,4	0,115	0,5	0,1-1,3	<0,001
	Homosexual	0,6	0,2-1,1	0,001	0,0	-0,1-0,1	0,975	0,3	0,2-1,1	0,001
	Heterosexual	0,3	0,1-0,9	<0,001	0,0	-0,2-0,3	0,773	0,3	-0,1-1,1	0,003
	Vertical	0,0	0,0-0,0	0,317
Etnia				0,009			0,826			0,380
	Caucásica	0,4	0,1-1,1	<0,001	0,0	-0,2-0,4	0,079	0,4	0,1-1,2	<0,001
	Latina	0,4	0,4-0,4	0,180	0,1	-0,1-0,4	0,655	0,5	0,3-0,8	0,180
	Gitana	0,8	0,3-2,4	<0,001	-0,1	-0,3-0,3	0,690	0,5	0,1-1,8	<0,001
	Africana	2,0	2,0-2,0	0,317	0,2	0,2-0,2	0,317	2,19	2,2-2,2	0,317
	Otras	1,1	1,1-1,1	0,317	-0,1	-0,1- -0,1	0,317	1,05	1,1-1,1	0,317
2. Comorbilidades pretratamiento										
Tabaquismo IPA				0,994			0,563			0,693
Tabaquismo activo				0,936			0,846			0,971
	No	0,4	0,1-1,1	<0,001	0,0	-0,2-0,3	0,511	0,4	0,0-1,6	0,002
	Sí	0,5	0,1-1,3	<0,001	0,0	-0,3-0,4	0,151	0,4	0,1-1,2	<0,001
Abuso de alcohol				0,814			0,799			0,983
	No	0,5	0,1-1,3	<0,001	0,0	-0,2-0,4	0,155	0,4	0,1-1,4	<0,001
	Sí	0,5	0,1-1,2	<0,001	0,0	-0,3-0,4	0,527	0,4	0,1-1,1	<0,001
Hipertensión arterial				0,831			0,036			0,830
	No	0,5	0,1-1,3	<0,001	0,1	-0,2-0,4	0,016	0,4	0,1-1,3	<0,001
	Sí	0,5	0,1-1,1	<0,001	-0,1	-0,3-0,2	0,353	0,5	0,1-1,2	<0,001
Metabolismo glucídico				0,001			0,464			<0,001
	Normal	0,4	0,0-1,1	<0,001	0,0	-0,3-0,4	0,247	0,4	-0,0-1,0	<0,001
	Glucemia basal alterada	0,6	0,2-1,0	<0,001	-0,0	0,3-0,3	0,841	0,6	0,2-1,2	<0,001
	Diabetes Mellitus tipo 2	1,0	0,3-2,6	<0,001	0,1	-0,2-0,5	0,134	1,2	0,2-2,8	<0,001
IMC (kg/m2)				0,089			0,581			0,156
IMC categorizado				0,602			0,830			0,785
	Bajopeso	0,3	0,0-1,4	0,001	0,1	-0,1-0,4	0,206	0,4	-0,0-1,5	0,004
	Normopeso	0,5	0,1-1,3	<0,001	0,0	-0,3-0,4	0,380	0,4	0,0-1,2	<0,001
	Sobrepeso	0,4	0,1-1,2	<0,001	0,0	-0,2-0,4	0,421	0,5	0,1-1,2	<0,001
	Obesidad	0,7	0,3-1,1	<0,001	-0,1	-0,3-0,3	0,831	0,5	0,1-1,1	<0,001
Síndrome metabólico				0,004			0,624			0,012
	No	0,4	0,1-1,2	<0,001	0,0	-0,2-0,4	0,109	0,4	0,0-1,2	<0,001
	Sí	0,8	0,3-2,1	<0,001	-0,0	-0,3-0,3	0,825	0,7	0,2-1,7	<0,001
Coinfección VHB				0,739			0,573			0,573
	No	0,5	0,1-1,3	<0,001	0,0	-0,3-0,4	0,148	0,4	0,1-1,2	<0,001
	Sí	0,7	0,1-1,5	0,237	0,2	-0,2-0,7	0,499	0,6	0,3-1,7	0,161
3. Características y situación de la infección VIH pretratamiento										
Edad al diagnóstico (años)				0,087			0,850			0,081
Tiempo desde el diagnóstico (años)				0,616			0,590			0,403
Grupo clínico CDC93				0,280			0,739			0,474
	A	0,3	0,0-1,1	<0,001	0,0	-0,3-0,3	0,670	0,4	0,0-1,2	<0,001
	B	0,6	0,1-1,3	<0,001	0,1	-0,2-0,4	0,112	0,5	0,1-1,4	<0,001
	C	0,4	0,1-1,4	<0,001	0,0	-0,3-0,3	0,612	0,5	0,0-1,2	<0,001
Nadir CD4+ (cel/mm3)				0,856			0,491			0,963
	≥500	0,6	0,1-1,3	<0,001	0,1	-0,1-0,2	0,520	0,4	0,1-2,0	0,036
	≥200-499	0,5	0,0-1,3	<0,001	0,0	-0,3-0,2	0,915	0,4	0,1-1,2	<0,001
	<200	0,5	0,1-1,2	<0,001	0,0	-0,2-0,4	0,090	0,5	0,1-1,2	<0,001
CD4+ (cel/mm3)				0,003			0,539			0,165
CD4 (%)				0,111			0,490			0,196
Inmunosupresión grave				0,038			0,829			0,350
	≥200 CD4+/mm3	0,4	0,1-1,2	0,000	0,0	-0,2-0,4	0,130	0,4	0,1-1,2	<0,001
	<200 CD4+/mm3	0,9	0,4-2,6	<0,001	0,2	-0,7-0,7	0,954	0,5	0,2-2,9	0,011
CV-VIH (cop/mL)				0,231			0,707			0,258
	<50	0,5	0,1-1,3	<0,001	0,0	-0,3-0,4	0,213	0,4	0,1-1,2	<0,001
	≥ 50-200	0,6	0,4-0,8	0,004	0,3	-0,2-0,4	0,206	0,6	0,4-1,1	0,005
	≥ 200-1000	0,4	-0,1-0,4	0,285	0,0	-0,0-0,1	0,655	0,4	0,4-0,5	0,180
	≥ 1000	1,6	1,1-2,5	0,109	0,0	-0,1-0,7	0,593	1,6	1,1-3,2	0,109
TAR				0,532			0,773			0,632
	Biterapia basada en IP/r	0,5	0,1-1,0	<0,001	0,0	-0,2-0,4	0,217	0,4	0,1-1,3	<0,001
	2 ITIAN + 1 IP/r	0,6	0,1-1,1	<0,001	0,1	-0,3-0,5	0,303	0,6	0,0-1,2	<0,001
	2 ITIAN + 1 ITINAN	0,3	0,1-1,3	<0,001	0,0	-0,2-0,2	0,526	0,3	0,1-1,1	<0,001
	2 ITIAN + InInt	0,4	-0,0-1,3	<0,001	0,0	-0,3-0,2	0,930	0,4	0,0-1,1	<0,001
	Monoterapia basada en IP/r	0,4	0,1-2,1	<0,001	0,0	-0,3-0,4	0,285	0,7	0,0-2,3	0,001
	Otros regímenes	0,8	0,2-2,6	<0,001	-0,0	-0,4-0,2	0,600	0,5	0,1-2,4	0,003
	Ningún tratamiento	0,6	0,2-1,3	0,043	0,2	-0,1-0,8	0,237	1,1	0,4-1,5	0,028

		B-RVS12			RVS12-3a			B-3a			
		me	AIQ	p*	me	AIQ	p*	me	AIQ	p*	
4. Características y situación de la infección VHC/hepatopatía pretratamiento											
Edad al diagnóstico (años)				0,022				0,418			
Tiempo desde el diagnóstico (años)				0,460				0,256			
CV-VHC pretratamiento (UI/ml)				0,910				0,362			
Genotipo VHC				0,313				0,480			
	1a	0,5	0,1-1,3	<0,001	0,1	-0,3-0,4	0,342	0,5	0,1-1,2	<0,001	
	1b	0,3	0,1-1,0	<0,001	0,0	-0,1-0,4	0,814	0,4	0,1-1,2	<0,001	
	1 no subtipado o mixto 1a/1b	0,5	0,2-0,7	0,001	-0,1	-0,4-0,2	0,658	0,3	0,1-1,2	0,004	
	2	0,3	0,2-0,3	0,180	-0,4	-0,4-0,4	0,317	-0,2	-0,2-0,2	0,317	
	3	0,7	0,2-1,5	<0,001	0,1	-0,2-0,7	0,208	1,0	0,2-2,0	<0,001	
	4	0,3	-0,0-1,2	<0,001	0,0	-0,3-0,3	0,888	0,3	-0,1-1,1	<0,001	
	mixto (excepto 1a/1b)	0,5	0,2-2,2	0,015	-0,3	-1,0-0,4	0,314	0,7	-0,8-2,7	0,575	
Polimorfismo IL28				0,621				0,939			
	CC	0,5	0,1-1,1	<0,001	0,0	-0,3-0,4	0,567	0,4	0,1-1,3	<0,001	
	CT	0,4	0,1-1,2	<0,001	0,0	-0,3-0,4	0,219	0,4	0,0-1,2	<0,001	
	TT	0,6	0,1-1,4	<0,001	0,1	-0,2-0,2	0,367	0,5	0,2-1,5	<0,001	
	Desconocido	2,3	2,3-2,3	0,317	
Tratamiento con IFN previo				0,029				0,834			
	Naïve	0,5	0,1-1,3	<0,001	0,0	-0,3-0,4	0,275	0,4	0,1-1,2	<0,001	
	Respuesta nula	0,4	0,0-1,3	<0,001	0,1	-0,2-0,4	0,293	0,5	0,1-1,5	<0,001	
	Respuesta parcial	0,2	-0,1-0,6	0,237	-0,1	-0,3-0,0	0,600	0,1	-0,1-0,4	0,600	
	Recidiva	0,1	-0,0-0,6	0,117	0,1	-0,2-0,4	0,249	0,2	0,0-0,7	0,028	
	Interrupción prematura	0,6	0,2-2,4	0,001	0,1	-0,3-0,2	0,936	0,7	0,4-1,6	0,001	
Cirrosis				<0,001				0,195			
	No	0,3	0,0-0,7	<0,001	0,0	-0,2-0,3	0,427	0,3	-0,0-0,7	<0,001	
	Sí	1,4	0,7-2,9	<0,001	0,1	-0,4-0,7	0,227	1,4	0,4-3,6	<0,001	
Descompensación clínica				0,014				0,143			
	No	1,5	0,9-3,3	<0,001	0,2	-0,3-0,7	0,061	1,6	0,6-3,8	<0,001	
	Sí	0,8	0,2-2,2	<0,001	-0,2	-0,9-0,4	0,395	0,8	-0,3-1,9	0,085	
Hepatocarcinoma				0,328				0,770			
	No	0,5	0,1-1,3	<0,001	0,0	-0,2-0,4	0,118	0,4	0,1-1,2	0,173	
	Sí	0,6	0,2-3,2	0,028	-0,0	-0,1-0,1	0,917	0,4	0,1-3,1	0,091	
Trasplante hepático				0,663				0,386			
	No	0,5	0,1-1,3	<0,001	0,0	-0,3-0,4	0,149	0,4	0,1-1,2	<0,001	
	Sí	0,4	0,2-4,5	0,109	0,1	-0,1-1,1	0,285	0,5	0,1-5,6	0,109	
5. Tratamiento antiviral de acción directa sin interferón											
Pauta				0,001				0,589			
	SOF/LDV ± RBV	0,5	0,1-1,4	<0,001	0,0	-0,3-0,4	0,402	0,4	0,1-1,3	<0,001	
	OTV/PTV/r (2D) ± RBV	0,0	-0,1-0,1	0,877	0,0	-0,2-0,2	0,875	0,1	-0,1-0,3	0,212	
	DSV + OTV/PTV/r (3D) ± RBV	0,5	0,1-1,0	<0,001	0,1	-0,2-0,4	0,141	0,5	0,2-1,2	<0,001	
	SOF + DCV ± RBV	0,3	0,0-1,0	0,011	0,0	-0,2-0,7	0,583	0,5	0,1-2,0	0,002	
	SOF + SIM ± RBV	3,5	2,4-4,5	0,180	1,1	1,1-1,1	0,317	5,6	5,6-5,6	0,317	
	SOF + RBV	1,7	0,3-3,5	0,067	-0,1	-0,4-0,4	0,593	3,1	-0,2-4,3	0,285	
Duración prevista (semanas)				<0,001				0,780			
	8	0,4	0,2-0,7	0,002	0,1	-0,4-0,2	0,836	0,3	-0,1-0,7	0,062	
	12	0,2	0,0-0,7	<0,001	0,0	-0,2-0,3	0,116	0,3	0,0-0,7	<0,001	
	24	1,3	0,5-2,7	<0,001	0,1	-0,4-0,5	0,633	1,2	0,4-3,1	<0,001	
Interrupción				0,770				0,847			
	No	0,5	0,1-1,3	<0,001	0,0	-0,2-0,4	0,133	0,4	0,1-1,2	<0,001	
	Sí	0,7	0,3-0,9	0,012	0,1	-0,3-0,6	0,779	0,6	0,2-1,5	0,093	
6. Rigidez hepática											
IEH basal				<0,001				0,028			
	Cuantitativo (kPa)			<0,001				0,095			
	Categorizado			<0,001				0,554			
		F0-F3	0,2	0,0-0,7	<0,001	0,0	-0,2-0,3	0,143	0,3	-0,0-0,7	<0,001
		F4	1,5	0,8-3,0	<0,001	0,2	-0,4-0,7	0,143	1,5	0,6-3,7	<0,001
APRI basal				<0,001				0,002			
	Cuantitativo (puntos)			<0,001				0,001			
	Categorizado			<0,001				0,495			
		<1 punto	0,2	-0,0-0,5	<0,001	-0,0	-0,3-0,2	0,007	0,2	-0,0-0,5	<0,001
		≥ 1 punto	1,7	1,0-3,0	<0,001	0,2	-0,2-0,7	0,007	1,9	1,1-3,4	<0,001
FIB4 basal				<0,001				0,003			
	Cuantitativo (puntos)			<0,001				0,001			
	Categorizado			<0,001				0,816			
		<3,25 puntos	0,3	0,0-0,6	<0,001	-0,0	-0,2-0,2	0,021	0,3	0,0-0,7	<0,001
		≥ 3,25 puntos	2,2	1,2-3,7	<0,001	0,2	-0,3-0,8	0,021	2,6	1,2-4,2	<0,001
IEH RVS12				<0,001				0,026			
	Cuantitativo (kPa)			<0,001				0,003			
	Categorizado			<0,001				0,621			
		F0-F3	0,3	0,1-0,9	<0,001	0,0	-0,2-0,3	0,025	0,4	0,0-1,0	<0,001
		F4	1,6	0,7-3,3	<0,001	0,2	-0,2-0,8	0,025	1,8	0,6-4,1	<0,001
APRI RVS12				<0,001				<0,001			
	Cuantitativo (puntos)			0,116				0,017			
	Categorizado			<0,001				0,284			
		<1 punto	0,5	0,1-1,1	<0,001	0,0	-0,2-0,3	0,502	0,4	0,1-1,2	<0,001
		≥ 1 punto	1,4	-0,2-3,2	0,021	0,8	-1,7-1,7	0,502	2,6	-1,0-4,7	0,030
FIB4 RVS12				<0,001				<0,001			
	Cuantitativo (puntos)			0,020				0,024			
	Categorizado			<0,001				0,311			
		<3,25 puntos	0,4	0,1-1,1	<0,001	0,0	-0,2-0,3	0,538	0,4	0,1-1,2	<0,001
		≥ 3,25 puntos	1,2	0,0-3,3	0,002	0,7	-0,9-1,5	0,538	2,1	-0,4-4,3	0,019

TABLA 17. FACTORES ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DE FIB4

3. EVENTOS CLÍNICOS

La evolución clínica de los pacientes a lo largo del periodo de seguimiento se representa en el diagrama de flujo de la figura 8. Los eventos principales quedan reflejados en la tabla 17 y figura 11-15.

Eventos clínicos	n	IA	IC95	Prob	IC95
	(x10 ³ pac-año)			a 3 años (%)	
Mortalidad global	23	16,2	10,8-24,4	3,9	2,4-6,4
Mortalidad relacionada	3	2,1	0,7-6,6	0,5	0,1-2,1
Hepatocarcinoma	4	2,8	1,1-7,5	0,8	0,3-2,4
Descompensación HTP*	13	9,3	5,4-16,0	2,6	1,4-4,8
Resultado combinado	15	10,7	6,5-17,8	3,1	1,8-5,4

TABLA 18. EVENTOS CLÍNICOS RELACIONADOS POSTCURACIÓN.

*al menos una vez. IA (incidencia acumulada); Prob a 3 años (probabilidad de sufrir el evento); HTP (hipertensión portal).

Eventos relacionados

Durante el tiempo de seguimiento, 10 pacientes (2,5%, 1,4-4,7) perdieron seguimiento y 23 (5,9%, 3,9-8,7) fallecieron. Esto supone una **mortalidad global** de 16,2/1000pacientes/año (10,8-24,4); es decir, una probabilidad de muerte por cualquier causa de 0,5% (0,1-2,0) al año y de 3,9% (2,4-6,4) a los 3 años (Figura 11).

No obstante, sólo 3 pacientes murieron por causa hepática (2,1/1000pacientes/año, 0,7-6,6); por tanto, la probabilidad de **muerte relacionada** al año y a los 3 años fue de 0,3% (0,0-1,8) y de 0,5% (0,1-2,1), respectivamente (Figura 12). En 7 de los 11 pacientes que fallecieron por causas no relacionadas, fueron las complicaciones asociadas a tumores no hepatocarcinoma (de origen pancreatobiliar y pulmonar lo más frecuente) el motivo del deceso. Los 9 pacientes restantes fallecieron por causas desconocidas (tabla 18).

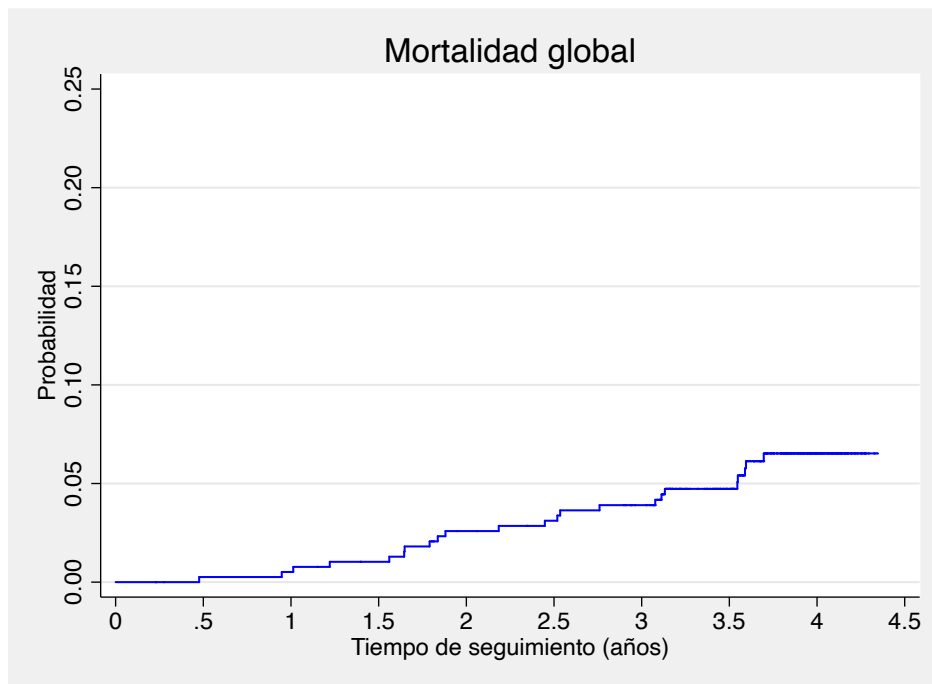


FIGURA 11. MORTALIDAD GLOBAL EN EL SEGUIMIENTO POSTCURACIÓN (CURVA DE KAPLAN MEIER)

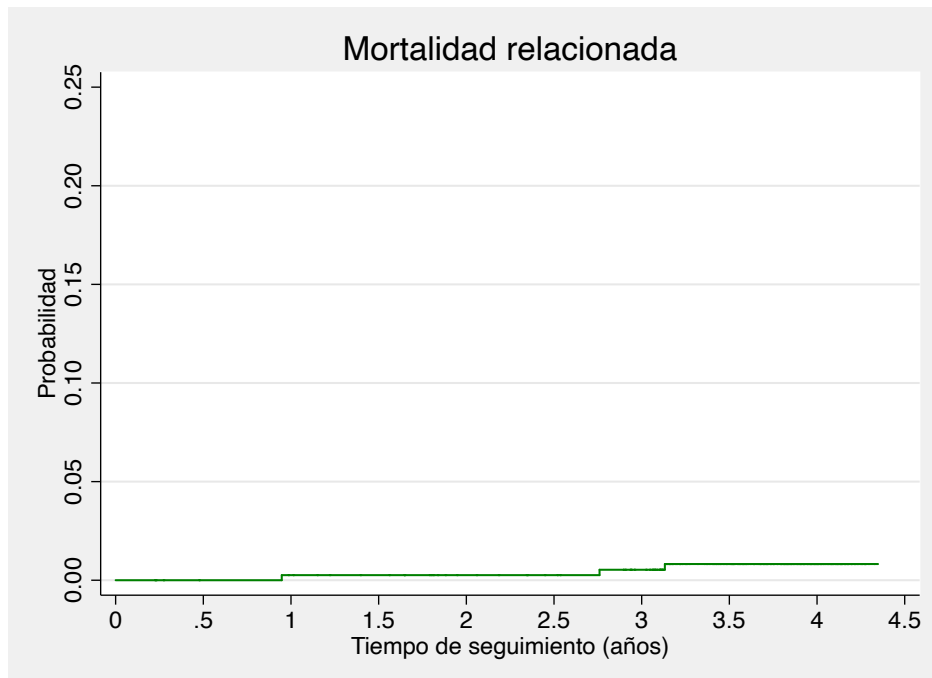


FIGURA 12. MORTALIDAD POR CAUSA HEPÁTICA EN EL SEGUIMIENTO POSTCURACIÓN (CURVA DE KAPLAN MEIER)

Causas de muerte	n
Relacionada	3
HDA + EH + DEA	1
CHC recidiva/progresión	1
CHC de novo	1
No relacionada	11
Neoplasias no CHC	7
Pulmón	2
Pulmón + ORL	1
Esófago	1
Páncreas/Biliar	3
Óseo/partes blandas	1
Hemorragia intracraneal	1
Infección respiratoria	2
Perforación intestinal	1
Desconocida	9
TOTAL	23

TABLA 19. MORTALIDAD POR CAUSAS

*al menos una vez. IA (incidencia acumulada); Prob a 3 años (probabilidad de sufrir el evento); HDA (hemorragia digestiva alta de origen variceal o asociado a gastropatía de la hipertensión portal); EH (encefalopatía hepática); DEA (descompensación edemoascítica); CHC (hepatocarcinoma).

Cuatro pacientes desarrollaron **hepatocarcinoma**, siendo en 3 de ellos de novo y en 1 recidiva de hepatocarcinoma previo. Esto implica una incidencia global de 2,8 diagnósticos/1000 pacientes/año (1,1-7,5) y una probabilidad de desarrollo de hepatocarcinoma de 0,8% (0,3-2,4) a los 3 años (Figura 13). No se obtuvieron datos de recidiva en los otros 5 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma previo al tratamiento con AAD.

Trece pacientes sufrieron al menos una **descompensación hepática**, lo cual arroja una tasa de 9,3 descompensados/1000 pacientes/año (5,4-16,0). Esto corresponde a una probabilidad de 1,0% (0,4-2,7) de presentar al menos una descompensación en el primer año y de 2,6% (1,4-4,8) en los 3 primeros años (Figura 14). Entre los pacientes que se descompensaron, la forma de presentación más frecuente fue la edemoascítica, que ocurrió en 10 pacientes (76,9%, 42,8-93,7). De estos últimos, 6 sufrieron varios episodios, considerándose 3 de ellos refractarios y/o con necesidad de TIPS. El segundo tipo de

descompensación en frecuencia fueron las hemorragias digestivas de origen variceal o relacionadas con gastropatía de la hipertensión portal, que se dio en 5 pacientes (38,5%, 14,6-69,5); seguido de los episodios de encefalopatía hepática, sufridos por 3 pacientes (23,1%, 6,3-57,2). Ningún paciente sufrió peritonitis bacteriana espontánea y sólo uno síndrome hepatorenal.

Quince pacientes sufrieron el **evento combinado** de muerte relacionada/hepatocarcinoma/descompensación. Por tanto, la incidencia del mismo fue de 10,7/1000pacientes/año (6,5-17,8) o, lo que es lo mismo, la probabilidad de sufrir alguno de los eventos que lo componen es de 1,3% (0,5-3,0) al año y de 3,1% (1,8-5,4) a los tres años.

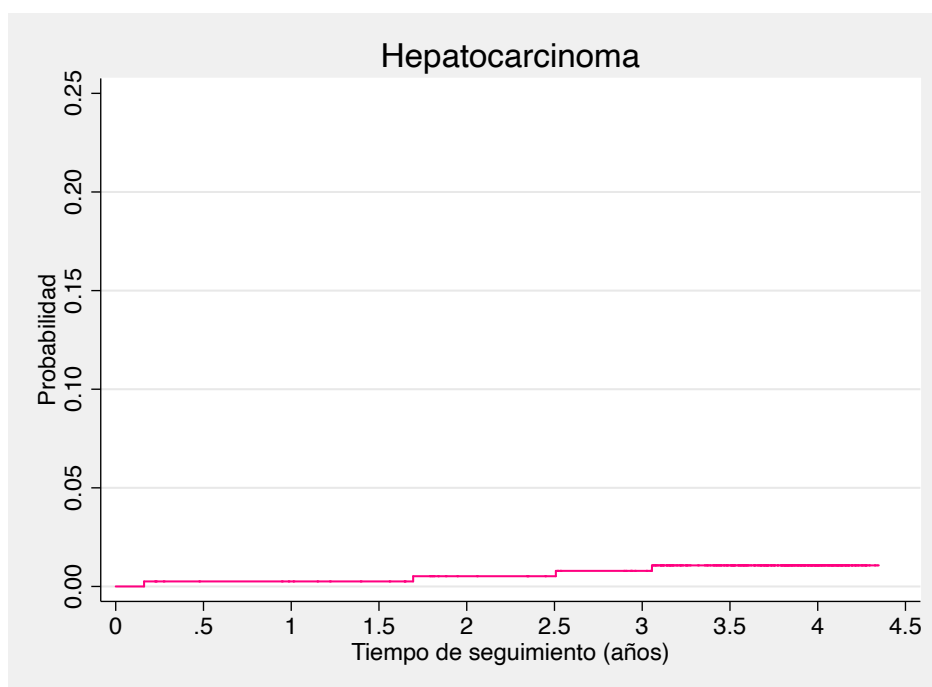


FIGURA 13. RIESGO DE DESARROLLO DE DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA POSTCURACIÓN (CURVA DE KAPLAN MEIER)

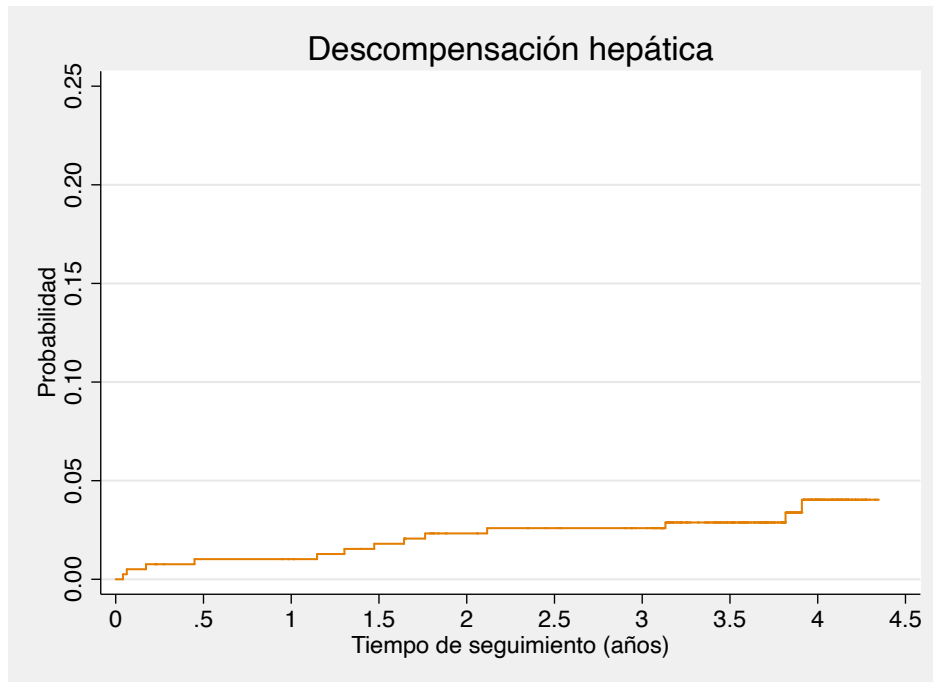


FIGURA 14. RIESGO DE SUFRIR DESCOMPENSACIONES HEPÁTICAS POSTCURACIÓN (CURVA DE KAPLAN MEIER)

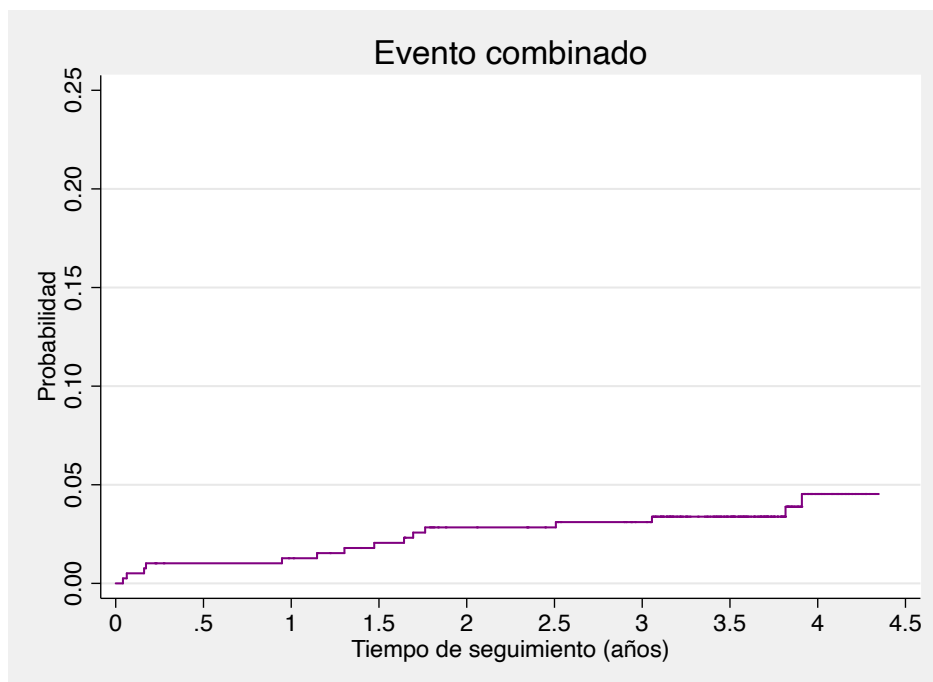


FIGURA 15. RIESGO DE SUFRIR EL EVENTO COMBINADO POSTCURACIÓN (CURVA DE KAPLAN MEIER)

Eventos no relacionados

Durante el seguimiento, en dos pacientes se confirmó la reinfección. Además, dos pacientes precisaron de trasplante hepático. La causa de este fue por descompensaciones recurrentes en uno de ellos y la progresión de hepatocarcinoma en el otro. Se añade la posibilidad de un tercero que fue rechazado finalmente por el propio paciente. Veintiún pacientes fueron diagnosticados de neoplasias no hepatocarcinomas, siendo los de origen pancreatobiliar los más frecuentes (tabla 19).

Neoplasias no hepatocarcinoma	n ₁ *	%	IC95	n ₂ **
Páncreas_Biliar	4	19,1	6,7-43,6	4
Pulmón	1	4,8	0,6-30,9	2
ORL	3	14,3	4,2-38,7	3
Ginecológico	3	14,3	4,2-38,7	3
Hematológico	3	14,3	4,2-38,7	3
Tiroides	1	4,8	0,6-30,9	1
Mama	1	4,8	0,6-30,9	1
Digestivo	1	4,8	0,6-30,9	1
Oseo, partes blandas	2	9,5	2,1-34,0	2
Urológico	1	4,8	0,6-30,9	1
Piel	1	4,8	0,6-30,9	2
TOTAL	21	5,3	3,5-8,1	23

TABLA 20. NEOPLASIAS NO HEPATOCARCINOMAS POSTCURACIÓN

* n₁: número de pacientes que desarrollan algún tipo de neoplasia en el seguimiento. En pacientes con más de un tumor durante el seguimiento, se tomó en cuenta el que conlleve la muerte del paciente o el primero de ellos en caso de no ocurrir lo primero.

** n₂: recuento de tumores. Se tienen en cuenta todos los tumores diagnosticados en el seguimiento de la cohorte, aunque varios de ellos ocurran en el mismo paciente.

4. VALOR DE LA MEJORÍA DE LOS MARCADORES DE FIBROSIS HEPÁTICA COMO PREDICTORA DE EVENTOS CLÍNICOS

El análisis de supervivencia comparativo entre los pacientes que obtuvieron mejoría clínicamente relevante de la fibrosis hepática respecto a los que no la obtuvieron entre el momento de inicio del tratamiento y el de la curación virológica en el total de la cohorte queda recogido en la tabla 20 y figura 16.

La mejoría de cualquiera de los marcadores de fibrosis entre el momento basal y el de curación en la cohorte general, se asoció a un menor riesgo de mortalidad global, de mortalidad relacionada, de diagnóstico de hepatocarcinoma, de desarrollo de descompensaciones y de sufrir el evento combinado.

Las diferencias observadas en la cohorte general se mantuvieron en aquellos con cirrosis o fibrosis avanzada según marcadores subrogados previa al tratamiento (tabla 21 y figura 5) y en el momento de la curación. Sin embargo, no fue posible demostrar esto mismo en los pacientes sin cirrosis al no registrarse eventos suficientes en este subgrupo.

Tampoco se logró demostrar la asociación entre la mejoría de la fibrosis global (entre el momento basal y los 3 años desde la curación virológica) y la reducción de eventos clínicos al no disponer de los marcadores subrogados de fibrosis a los 3 años en una amplia mayoría de los pacientes que presentaron eventos (fallecimiento o deterioro

clínico importante que impedía la realización de analítica o elastografía) antes de haber completado este tiempo de seguimiento.

Evento	Buena evolución de fibrosis				Mala evolución de fibrosis				HR	IC95	P	
	n	total	% evento a 3 años	IC95	n	total	% evento a 3 años	IC95				
A Mortalidad global	1 IEHbasal_RVS12	12	302	0,02	0,01-0,05	8	66	0,09	0,04-0,20	0,33	0,13-0,80	0,010
	2 APRibasal_RVS12	19	353	0,04	0,02-0,06	4	24	0,13	0,04-0,35	0,32	0,11-0,93	0,028
	3 FIB4basal_RVS12	16	338	0,03	0,02-0,06	7	39	0,13	0,06-0,29	0,26	0,11-0,63	0,001
B Mortalidad relacionada	1 IEHbasal_RVS12	0	302	0	0,0-0,0	2	66	0,02	0,00-0,10	no calculable		<0,001
	2 APRibasal_RVS12	1	353	0	0,0-0,2	2	24	0,05	0,01-0,29	0,03	0,00-0,36	0,002
	3 FIB4basal_RVS12	0	338	0	0,0-0,0	3	39	0,06	0,01-0,20	no calculable		<0,001
C Hepatocarcinoma	1 IEHbasal_RVS12	0	302	0,00*	0,00-0,00	3	66	0,03	0,01-0,12	no calculable		<0,001
	2 APRibasal_RVS12	2	353	0,01	0,00-0,02	2	24	0,04	0,01-0,26	0,06	0,01-0,46	<0,001
	3 FIB4basal_RVS12	2	338	0,01	0,00-0,02	2	39	0,03	0,00-0,17	0,11	0,02-0,77	0,007
D Descompensaciones	1 IEHbasal_RVS12	2	302	0,00*	0,00-0,00	10	66	0,14	0,08-0,25	0,04	0,01-0,19	<0,001
	2 APRibasal_RVS12	8	353	0,02	0,01-0,04	5	24	0,17	0,07-0,39	0,11	0,03-0,32	<0,001
	3 FIB4basal_RVS12	6	338	0,01	0,00-0,03	7	39	0,16	0,07-0,32	0,09	0,03-0,28	<0,001
E Combinado	1 IEHbasal_RVS12	2	302	0,00*	0,00-0,00	12	66	0,17	0,10-0,28	0,03	0,01-0,15	<0,001
	2 APRibasal_RVS12	10	353	0,02	0,01-0,05	5	24	0,17	0,07-0,39	0,13	0,04-0,38	<0,001
	3 FIB4basal_RVS12	7	338	0,02	0,00-0,04	8	39	0,18	0,09-0,34	0,09	0,03-0,26	<0,001

TABLA 22. EVENTOS CLÍNICOS POSTCURACIÓN SEGÚN EVOLUCIÓN DE FIBROSIS DURANTE EL TRATAMIENTO (COHORTE GLOBAL).

*Los eventos registrados ocurrieron pasados los tres años desde la curación virológica

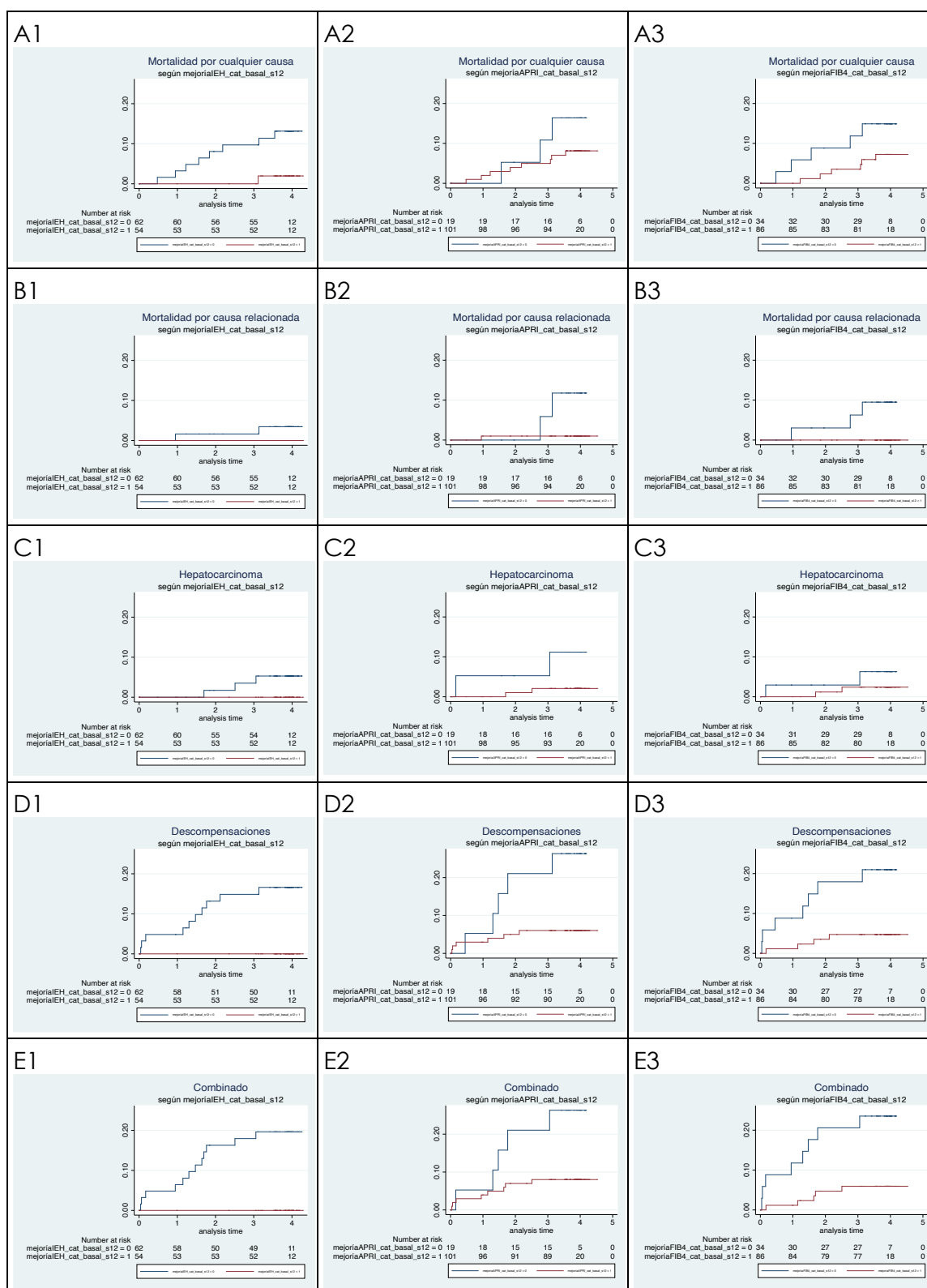


FIGURA 16. CURVAS DE KAPLAN MEIER COMPARATIVAS PARA CADA EVENTO (A. MORTALIDAD GLOBAL, B. MORTALIDAD RELACIONADA, C. HEPATOCARCINOMA, D. DESCOMPENSACIONES HEPÁTICAS, E. EVENTO COMBINADO: MUERTE RELACIONADA-HEPATOCARCINOMA-DESCOMPENSACIÓN) SEGÚN LOS SUBGRUPOS DEFINIDOS POR LA PRESENCIA O AUSENCIA DE MEJORÍA DE MARCADORES SUBROGADOS DE FIBROSIS EN EL INTERVALO BASAL_RVS12 (SEGÚN 1. IEH, 2. APRI, 3. FIB4) EN LA COHORTE GLOBAL.

Evento	Buena evolución de fibrosis			Mala evolución de fibrosis			HR	IC95	P
	n	total	% evento a 3 años	n	total	% evento a 3 años			
A Mortalidad por cualquier causa	1	50	0.0*	0.0-0.0	8	61	0.1	0.0-1.1	0.035
	2	113	5.4	2.5-11.6	3	21	9.5	0.1-1.9	0.297
	3	67	7.7	3.3-17.5	4	35	8.7	0.2-2.8	0.706
B Mortalidad relacionada	1	50	0.0	0.0-0.0	2	61	0.0	no calculable	0.178
	2	113	0.9	0.1-6.1	2	21	5.0	0.7-30.5	0.016
	3	67	no calculable	no calculable	3	35	5.9	no calculable	0.017
C Hepatocarcinoma	1	50	0.0	0.0-0.0	3	61	0.0	no calculable	0.094
	2	113	1.9	0.5-7.2	2	21	4.8	0.0-1.3	0.056
	3	67	1.5	0.2-10.4	2	35	2.9	0.4-18.6	0.231
D Descompensaciones	1	50	0.0	0.0-0.0	9	61	0.1	no calculable	0.002
	2	113	2.7	0.9-8.3	4	21	14.3	0.1	0.0-0.6
	3	67	6.2	2.4-15.6	6	35	14.6	0.3	0.1-1.2
E Combinado	1	50	0.0	0.0-0.0	11	61	0.2	no calculable	0.001
	2	113	4.5	1.9-10.5	4	21	14.3	0.2	0.1-0.8
	3	67	6.2	2.4-15.6	7	35	17.1	0.3	0.1-1.0

TABLA 23. EVENTOS CLÍNICOS POSTCURACIÓN SEGÚN EVOLUCIÓN DE FIBROSIS BASAL_RVS12 EN LA COHORTE DE PACIENTES CON FIBROSIS AVANZADA/CIRROSIS BASAL SEGÚN MARCADORES SUBROGADOS

*Los eventos registrados ocurrieron pasados los tres años desde la curación virológica

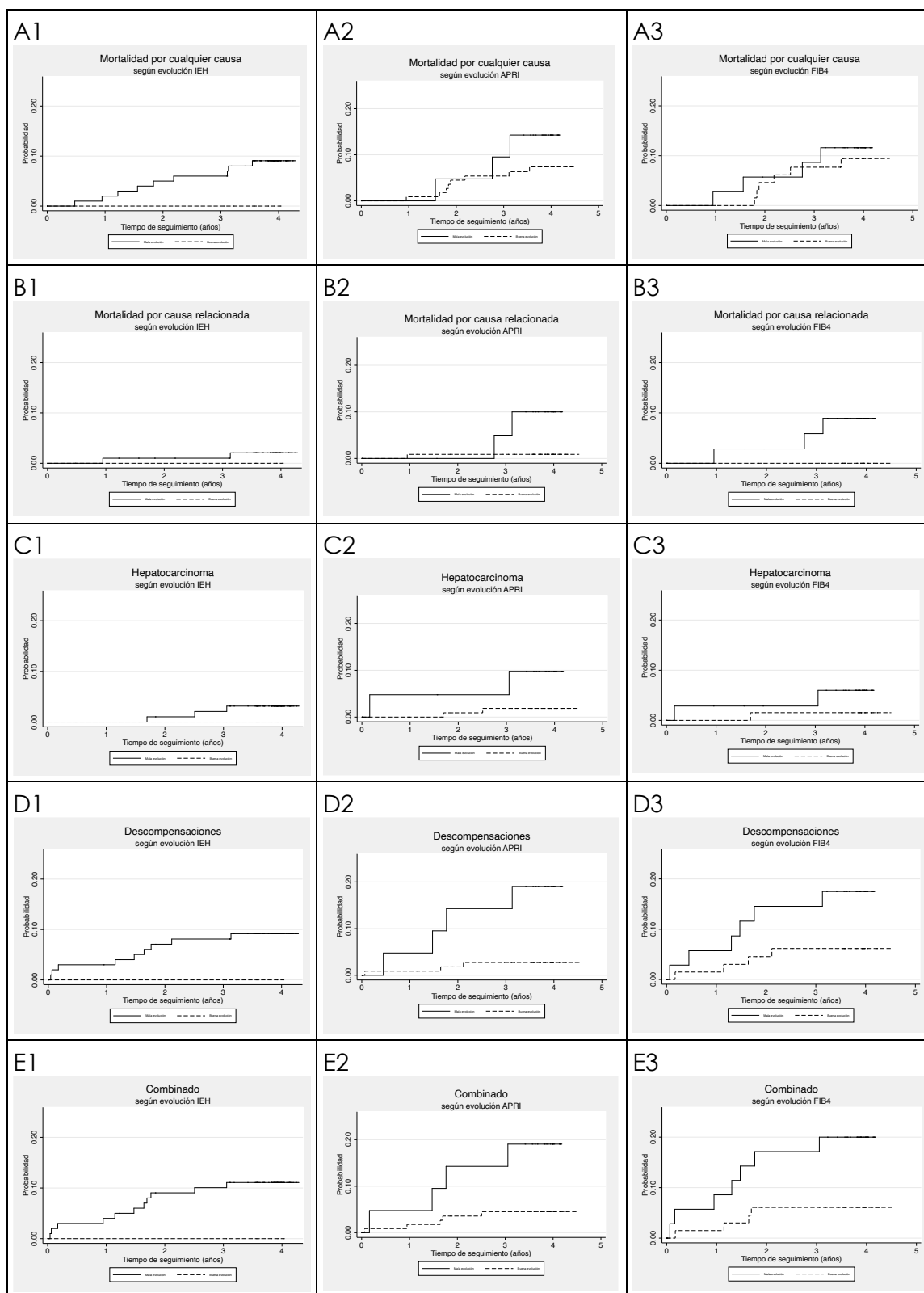


FIGURA 17. CURVAS DE KAPLAN MEIER COMPARATIVAS PARA CADA EVENTO (A. MORTALIDAD GLOBAL, B. MORTALIDAD RELACIONADA, C. HEPATOCARCINOMA, D. DESCOMPENSACIONES HEPÁTICAS, E. EVENTO COMBINADO: MUERTE RELACIONADA-HEPATOCARCINOMA-DESCOMPENSACIÓN) SEGÚN LOS SUBGRUPOS DEFINIDOS POR LA PRESENCIA O AUSENCIA DE MEJORÍA DE MARCADORES SUBROGADOS DE FIBROSIS EN EL INTERVALO BASAL_RVS12 (SEGÚN 1. IEH, 2. APRI, 3. FIB4) EN LA COHORTE DE PACIENTES CON FIBROSIS AVANZADA/CIRROSIS BASAL POR MARCADORES SUBROGADOS.

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra la mejoría global de los marcadores subrogados de fibrosis hepática y la disminución de eventos relacionados con ello en el seguimiento longitudinal de al menos tres años tras la curación de la hepatitis C con AAD en una población coinfectada por el VIH.

Características de la cohorte

Hasta el momento, la mayoría de los estudios acerca de la evolución de los pacientes que habían alcanzado la RVS con estos fármacos hacía referencia a pacientes mono infectados por VHC.

Esta tesis aporta datos en el seguimiento en vida real de una cohorte de pacientes coinfectados por VIH-VHC, cuyas **características demográficas** coinciden con las de otras publicadas en nuestro país (10). Esto es, con predominio de varones (75%) de raza caucásica (85%) y con una media de edad de 54 años.

La epidemiología de la coinfección por VIH-VHC en nuestro medio en la década de los 80-90 evolucionó de forma paralela a la del consumo de drogas intravenosas. Esto explica que el 85% de los pacientes del presente estudio adquirieran la infección por esta vía, siendo este porcentaje mayor al descrito en el conjunto de la población mono infectada por el VIH (10).

Relacionado con lo anterior, nuestra cohorte se caracteriza por una larga evolución de la **infección por VIH** (mediana de 24 años desde el diagnóstico). Más de la mitad de los participantes (57%) tenían un nadir de linfocitos CD4+ < 200/ μ L y un tercio (32,2%) tenía el antecedente de haber sido diagnosticado de condiciones definitorias de SIDA. Sin embargo, tal y como es habitual hoy día en España y resto de países con semejante nivel de desarrollo (4,5), al inicio del tratamiento con

AAD casi la totalidad de los pacientes de la muestra presentaban un buen control inmunoviroológico, con CV indetectable (95%) y CD4 mayor de 200/mm³ (93%).

La evolución de la **infección por VHC** era igualmente prolongada en la mayoría de los pacientes (mediana de 30 años desde el diagnóstico). La distribución de los genotipos del VHC, se corresponde también con los datos epidemiológicos de la coinfección VIH-VHC en el territorio nacional (10), siendo el 1a el genotipo más frecuente (41%). Sin embargo, difiere de la encontrada en la población mono infectada por VHC en nuestro país, donde el genotipo predominante es el 1b (11). El porcentaje de pacientes con cirrosis (30%) es similar al descrito en otras series de personas coinfectadas por VIH-VHC (10) y algo mayor que en las de cohortes de sujetos mono infectados por VHC (11). El porcentaje relativamente bajo de pacientes que había recibido con anterioridad tratamiento basado en interferón (30%) se justifica por el pobre balance riesgo beneficio de este tratamiento en una población con elevada prevalencia de patología neuropsiquiátrica, adicción a tóxicos y cirrosis descompensada, con muy mala tolerancia y un genotipo de VHC mayoritario (1a) asociado a falta de respuesta.

Entre las **comorbilidades** más frecuentes cabe destacar el tabaquismo (93%), la hipertensión arterial (29%), la diabetes (14%) y la obesidad (10%), que junto a la propia infección por VIH condicionan un riesgo cardiovascular elevado (123). Por otra parte, el consumo abusivo de alcohol (35%) y, en menor medida, la coinfección por VHB (2%), se suman a la coinfección por VIH incrementando el riesgo de progresión de la fibrosis hepática (3,15).

Características del subgrupo con fibrosis basal avanzada o cirrosis

Se encontraron algunas características diferenciales en el subgrupo de pacientes con **fibrosis hepática avanzada o cirrosis**, estimada por alguno de los diferentes marcadores utilizados, con respecto a aquellos con fibrosis leve o ausente. Por lo general, eran de mayor edad y estaban infectados con mayor frecuencia por el genotipo 3 del VHC. Clásicamente este genotipo se ha asociado a una mayor progresión de la fibrosis hepática, a un mayor riesgo de esteatosis o alteraciones del metabolismo glucídico y lipídico, así como a mayor riesgo de hepatocarcinoma (124).

Por otro lado, presentaban un mayor grado de inmunosupresión (12-14% de los pacientes tenían recuentos de CD4 <200 cel/mm³, según el marcador subrogado de fibrosis utilizado). Este hallazgo puede guardar relación con la propia coinfección por VIH, que condiciona una disregulación de los procesos de inflamación, apoptosis y fibrogénesis o bien ser la consecuencia del secuestro esplénico de linfocitos en los pacientes con hipertensión portal asociada (125)

Como era esperable, en este subgrupo se incluían la mayoría de los pacientes que habían sufrido algún episodio de descompensación hepática (18-19%). Tal y como indicaban las guías clínicas vigentes en el momento de indicar el tratamiento con AAD, este fue de mayor duración en los pacientes con fibrosis hepática más avanzada (68-90% de los pacientes recibieron tratamiento durante 24 semanas).

El grado de fibrosis basal estimada en nuestra cohorte fue mayor en pacientes con problemas metabólicos, como se había visto en estudios anteriores. Este resultado probablemente esté en relación con la evolución natural de la esteatohepatitis o bien deberse a una

sobreestimación de la fibrosis debida a la presencia de necroinflamación (116).

Evolución de los marcadores subrogados de fibrosis

Las variaciones globales de IEH, APRI y FIB4 en la totalidad de la cohorte a lo largo del periodo de seguimiento no resultan sorprendentes en términos **cuantitativos**, aunque sí estadísticamente significativas en todos los casos. En concreto, se observó una reducción del IEH de 3,0 kPa (1,2-7,6) y una disminución de APRI y de FIB4 de 0,4 puntos (0,2-0,9) y 0,4 puntos (0,1-1,2); respectivamente.

Los tres marcadores mejoran de forma muy notable desde el inicio del tratamiento hasta la curación virológica [IEH -2,9 kPa, APRI -0,4 puntos, FIB4 -0,5 puntos]. A partir de entonces, sólo se produjo una mejoría leve en el caso del IEH (-0,4 kPa), prácticamente imperceptible en el de APRI y no significativa en el de FIB4.

Otras series publicadas en diferentes contextos avalan nuestros resultados. El descenso del IEH es acorde al observado en otros pacientes coinfectados con similares características basales (-2,6 kPa) que se incluyeron junto a los de nuestra cohorte en un estudio prospectivo multicéntrico, pero con menor tiempo de seguimiento (16 meses)(77).

En un artículo publicado por Kronfli et al (116) se exponen los datos de una cohorte canadiense de pacientes coinfectados tratados tanto con IFN como con AAD y seguidos durante una mediana de 3,6 años. En él se confirma el descenso brusco tanto del IEH como de APRI en el transcurso de tratamiento. La variación posterior es, sin embargo, mínima (-0,55 kPa y -0,03 unidades a lo largo del siguiente año, es decir

en torno a -1,65 y -0,09 a los 3 años respectivamente). Esta mejoría resulta comparativamente menor a la obtenida en nuestros pacientes.

Por su parte, Chekuri et al (71) describen un descenso de 2,8 kPa entre el momento basal y la respuesta viral sostenida en la semana 24 (RVS24), de manera similar a lo observado en nuestra cohorte. Por el contrario, no encuentran diferencias estadísticamente significativas (0,9 kPa) en el periodo hasta el final del seguimiento (en este caso 1,17 años de mediana). Destaca en esta cohorte una mayor proporción de pacientes con hepatopatía en estadio de cirrosis en el momento basal (40%) con respecto a la nuestra.

Acorde a los resultados obtenidos en nuestra cohorte, todos los estudios anteriores reflejan **dos fases** en la evolución de los marcadores subrogados de fibrosis hepática. Se observa una mejoría marcada de los mismos desde el inicio del tratamiento con AAD hasta la curación virológica, seguida de una fase de meseta o *plateau* mantenida en el seguimiento. La serie de Lu et al (99), de sólo 4 pacientes, pero seguidos durante 10 años, arroja resultados similares.

En un editorial a propósito de los resultados obtenidos por Kronfli, Rockstroch (101) remarca la posibilidad de una sobreestimación de la fibrosis hepática asociada a procesos de **necroinflamación** y que afecta más a los marcadores bioquímicos (APRI y FIB4, por alteración de las transaminasas) que al elastográfico (IEH). Otros autores avalan esta teoría(126), según la cual, las diferencias observadas entre el inicio del tratamiento y la curación corresponderían más a la mejoría de inflamación como consecuencia de la disminución de replicación viral por efecto del tratamiento que a una verdadera regresión de la fibrosis. Es presumible que ésta ocurra más lentamente.

Según lo corroborado en estudios realizados en pacientes curados en la era del interferón, los primeros indicios histológicos de este proceso aparecen en torno a los 3,7 años (127,128). Más allá de series pequeñas como la de Lu et al (99), se desconoce si la tendencia descendente del IEH se prolonga más allá de los tres años tras la curación. Es necesario el seguimiento longitudinal de mayor duración para estudiar si hay posibilidad de mayor regresión de la fibrosis hepática.

En cualquier caso y coincidiendo con otros trabajos, nuestros resultados tras la comparación de los marcadores subrogados con los resultados histológicos, nos llevan a considerar el uso del IEH por encima de APRI y FIB4 para la estimación indirecta fibrosis hepática (29,116).

Asumiendo esta teoría, se tuvieron en cuenta en los análisis otras causas conocidas de inflamación hepática que pudieran confundir los resultados. Las variaciones de APRI y FIB4 pero no de IEH detectadas en nuestro estudio en pacientes con trastornos del metabolismo glucídico (sobre todo en diabéticos) y/o con síndrome metabólico lo apoyan. Sin embargo, ni el peso basal ni el IMC basal ni las variaciones de los mismos a lo largo del seguimiento, resultaron significativas en la variación de ninguno de los marcadores estudiados. Tampoco lo fueron el consumo de alcohol (antes, durante ni después del tratamiento) o la coinfección por VHB.

La magnitud de la variación global de IEH, APRI y FIB4 depende fundamentalmente del **grado de fibrosis de partida** estimado por cualquiera de estos marcadores. Según los datos obtenidos en nuestra muestra, esta diferencia llega a ser de hasta 5 veces más en los pacientes con **cirrosis previa** al tratamiento (F4 según IEH o FIB4 \geq 3,25 puntos) frente a aquellos con menores grados de fibrosis (F0-F3 o $<$ 3,25 puntos) (11,5 vs 2,2 kPa y 10,3 vs 2,4 puntos, respectivamente). Esta diferencia resulta menor si el marcador subrogado usado para estimar

la fibrosis es APRI (7,2 puntos en los pacientes con ≥ 1 punto vs 2,3 puntos en aquellos con <1 punto), poniendo en evidencia una menor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de fibrosis avanzada o cirrosis con el punto de corte utilizado.

Estos resultados son similares a los observados en el estudio mencionado al comienzo del presente apartado, en el que Rial Crestelo et al observan una mayor regresión de la fibrosis en los pacientes con estadios F3-F4 basales frente a aquellos con F1-F2. A partir de ahí, establecen una correlación inversa entre el grado de fibrosis basal y la regresión esperable de esta tras la curación virológica (por cada unidad de fibrosis basal mayor, 0,45 kPa menos de regresión) (77).

Estos hallazgos coinciden con los de Mandorfer et al (70) y El-Sherif (74), que además investigan un **punto de no retorno** (referido al grado de fibrosis basal y correspondiente riesgo de hipertensión portal clínicamente significativa) a partir del cual, los daños provocados por VHC no son reversibles a pesar del tratamiento con AAD. Según estos autores, no sólo es menos frecuente la regresión de la fibrosis, sino que en una mayor proporción de pacientes ésta progresa hacia cirrosis y aumenta el riesgo de descompensación clínica. No hemos logrado determinar tal punto de no retorno en nuestra muestra.

La magnitud de la variación de los marcadores subrogados de fibrosis hepática a lo largo del seguimiento no sólo depende del valor de estos en el momento de iniciar el tratamiento con AAD, sino del correspondiente en el momento de la **curación virológica**. En nuestra cohorte observamos el doble de disminución del IEH, APRI y FIB4 en los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (6,9 vs 2,3 kPa, 4,9 vs 2,4 puntos y 5,8 vs 2,6 puntos, respectivamente), de manera similar a lo descrito por Lens et al en la suya (6,8 kPa) (75,76). Conviene remarcar, de hecho, que en nuestro estudio estos valores tuvieron una mejor correlación que

los basales con respecto a los obtenidos a los 3 años. Este resultado avala la posible sobreestimación de los marcadores subrogados por un componente de necroinflamación en el curso de la infección activa y que se reduce bajo el tratamiento con AAD. Es decir, su valor resulta más fiable una vez lograda la curación.

Eventos clínicos

En otro orden de ideas, más allá de la significación estadística es difícil establecer el **impacto real** de estos hallazgos. Se han utilizado diversos criterios para definir la mejoría clínicamente relevante.

Para empezar, hemos de remarcar la traducción de esta mejoría en el cambio de distribución de los pacientes de la muestra según su **grado de fibrosis** estimada en cada momento del estudio.

En particular, más de la mitad de los pacientes considerados cirróticos o con fibrosis avanzada en el momento de iniciar el tratamiento (59% según IEH, 87% según APRI y 71% según FIB4), podrían dejar de ser considerados como tal a los 3 años tras la curación virológica. El porcentaje de pacientes que empeora en este tiempo se reduce al 1-2% independientemente del marcador utilizado para la estimación de la fibrosis. Estos resultados resultan comparativamente mejor que los de series previas al uso de los AAD, en las que se objetivaba la progresión de la fibrosis en la historia natural de la enfermedad en aproximadamente el 36-46% de los pacientes. Pero también al compararlos con otras más recientes, en las que se incluyen pacientes tratados con estos fármacos.

Una de ellas es la cohorte de coinfectados ANRS CO 13 HEPAVIH (Burdeos, Francia), cuya evolución durante más de dos años tras el

tratamiento con AAD se describe en un artículo de Loko (98). En él se demuestra una reducción del IEH con respecto a su valor basal en el 15,3% de los pacientes, sobre todo en aquellos en tratamiento concomitante con TAR. Por el contrario, describen el empeoramiento del mismo en el 20,5% de la muestra. Este empeoramiento estaba además asociado a otros factores de progresión de fibrosis, como el consumo de alcohol.

Las diferencias observadas entre unos estudios y otros probablemente estén condicionadas por la definición que se establece de buena o mala evolución en cada uno de ellos. En concreto, Loko establece como significativa una disminución del IEH del 30% con respecto a su basal (98). Otros autores como Piedade reducen esta cifra al 20% (100) En nuestro caso, la definición de buena o mala evolución se realizó teniendo en cuenta los puntos de corte de cada marcador usados en práctica clínica y validados para el diagnóstico de cirrosis y/o fibrosis avanzada en pacientes coinfectados, la probabilidad de desarrollar eventos clínicos en el curso de la infección activa por VHC según estos y el objetivo de analizar dichos eventos tras la curación virológica lograda con AAD. Por tanto, los resultados obtenidos han de ser interpretados con cautela teniendo en cuenta la validez de cada marcador y el fin que se persigue con ello.

De cualquier forma, la repercusión real de la curación virológica viene determinada por la **evolución clínica** de los pacientes. Nuestro estudio demuestra que la mejoría de la fibrosis hepática, estimada por cualquiera de los marcadores, se asocia a una reducción significativa de todos los **eventos primarios** con respecto a lo esperable antes de la RVS según series de coinfectados VIH-VHC previas al tratamiento con AAD (129).

La fuerte correlación entre el grado de fibrosis basal y la mejoría global de la misma explica que las curvas de supervivencia de la cohorte general sean superponibles a las de los pacientes con **cirrosis o fibrosis avanzada previa al tratamiento**, aunque con diferente significación estadística. En este subgrupo sólo resultaron significativas las diferencias de incidencia de descompensaciones y de evento combinado, siendo no significativa la diferencia de desarrollo de hepatocarcinoma y discordante la de mortalidad global y relacionada según el marcador de fibrosis utilizado para definir la mejoría de la misma. Probablemente el escaso número de hepatocarcinomas y fallecimientos por causa hepática registrados en nuestro estudio sean responsables de ello. Queda la duda, en cualquier caso, de si la mejoría de fibrosis apreciada, aunque en menor medida, en los pacientes sin cirrosis o fibrosis avanzada previa al tratamiento, redundaría igualmente en un beneficio clínico de tal categoría. Las diferencias en cuanto a la evolución de la hepatopatía y el desarrollo de complicaciones según el grado de fibrosis hepática pretratamiento ha sido estudiado también por otros autores, cuyos trabajos pueden aportar luz a nuestros resultados (74,86,89,94,95).

Destaca el llevado a cabo en 2019 por Carrat et al sobre la cohorte francesa ANRS22 CO22 HEPATHER. Es un estudio prospectivo multicéntrico que engloba a casi 10000 pacientes mono infectados seguidos durante tres años (media de seguimiento de 34 meses) y agrupados en dos ramas (74% en el grupo de tratados y 26% en el de no tratados). Analiza, entre otros resultados, la **mortalidad global y la mortalidad relacionada con hepatopatía**. La mortalidad global en esta cohorte de pacientes tratados es de 9,5/1000 pacientes-año, aunque con diferencias significativas según el grado de fibrosis basal de los pacientes (14,9/1000 pacientes-año en el subgrupo de cirróticos vs 4,8/1000 pacientes-año en el de fibrosis más leve o desconocida). Del mismo modo, la mortalidad relacionada en la cohorte general es de

3,5/1000 pacientes-año aunque mucho mayor en el subgrupo de pacientes con cirrosis previa al tratamiento (6,6/1000 pacientes-año vs 0,8/1000 pacientes-año). Estos resultados son en cualquier caso mucho mejores que los obtenidos en la cohorte de pacientes no tratados, demostrando así la reducción de mortalidad, tanto por todas las causas (HR 0,5) como asociada a hepatopatía (HR 0,4), por otras causas (HR 0,6) o asociada a la exposición de los AAD (118)

Por su parte, Backus et al estudian la mortalidad global en una muestra grande de pacientes mono infectados por VHC tras año y medio del tratamiento con AAD según la respuesta virológica (consecución o no de RVS) y los grados de fibrosis basal estimada por FIB4 con el mismo punto de corte que el usado en este estudio (avanzada si > 3,25 puntos vs ausente/leve si FIB4 <3,25). En el subgrupo de pacientes con RVS describen una incidencia de 26 muertes/1000pacientes-año si la fibrosis previa era avanzada y de 12 muertes/pacientes-año si era leve o ausente. La reducción de mortalidad global obtenida con la RVS según estos autores es de un 80% con respecto a los pacientes que no obtuvieron la curación (94,95).

La mortalidad global observada en nuestro estudio (incidencia acumulada de 16,2 muertes/1000 pacientes-año) es congruente con los datos anteriores, teniendo en cuenta los diferentes grados de fibrosis basal de los pacientes de nuestra muestra.

De los 23 pacientes que fallecieron en nuestro estudio, sólo en tres de ellos el deceso fue secundario a complicaciones de su hepatopatía (2,1/1000pacientes/año). Es decir, la probabilidad de muerte relacionada calculada al año y a los 3 años fue de 0,3% y de 0,5%, respectivamente. Estas cifras son, a priori, bajas con respecto a las esperadas según la mortalidad global observada en la muestra. Sin embargo, conviene señalar que se desconoce la causa del

fallecimiento en 9 de los 20 restantes. Por tanto, es posible que el riesgo de muerte relacionada esté infraestimado.

Cuatro pacientes de nuestra cohorte desarrollaron **hepatocarcinoma**, siendo en tres de ellos diagnósticos de novo y en uno recidiva de hepatocarcinoma previo. Esto implica una incidencia acumulada de 2,8 diagnósticos/1000 pacientes-año y una probabilidad de desarrollarlo de 0,8% a los 3 años. Estas cifras de nuevo se sitúan por debajo de lo esperado según series históricas. Por otro lado, es importante destacar que de los 6 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma previo a los AAD sólo uno progresó. De los cinco restantes, no se obtuvieron datos de recidiva.

Estudios prospectivos de pacientes con infección por VHC tratados con regímenes basados en IFN demostraron una reducción superior al 75% de la incidencia de hepatocarcinoma tras la RVS (78,79,129). En estos trabajos se destaca un cierto riesgo residual de hepatocarcinoma a pesar de la consecución de la RVS, y una consiguiente mayor mortalidad asociada con respecto a la población general. Estas observaciones se ponen en relación con el grado de fibrosis hepática, sobre todo en aquellos con cirrosis o fibrosis avanzada previa al inicio del tratamiento, y a la coexistencia de otros factores de riesgo clásicos para el desarrollo de este tipo de tumor (consumo de tóxicos, esteatosis hepática...) (74,78,79,93,103)

Paradójicamente, los primeros estudios realizados con este mismo fin en pacientes con infección por VHC tratados con pautas basadas en AAD libres de IFN no demostraban dicha asociación y sugerían la posibilidad de aumento de recidiva precoz de hepatocarcinoma en aquellos previamente tratados frente a ello (80–82). Estudios más recientes en los que este resultado se ajusta por modelos de regresión a otras variables clásicamente asociadas a la progresión de hepatopatía y

carcinogénesis, rechazan esta hipótesis y arrojan resultados similares a los obtenidos en años anteriores con el IFN.

En el estudio de Carrat et al previamente citado, la incidencia de hepatocarcinoma en el grupo de los tratados fue de 14 diagnósticos/1000 pacientes-año; cifra muy superior a la obtenida en nuestro caso. En el análisis univariante, la exposición a los AAD se asoció a una mayor incidencia de hepatocarcinoma (HR 2,7, IC 95% 2,1–3,7; $p < 0,001$). Estos resultados se invierten en el modelo multivariante que contempla las características basales de los pacientes (edad, sexo, IMC, raza), las características de la infección (mecanismo de transmisión, genotipo de VHC), grado de afectación hepática (fibrosis estimada según el sistema METAVIR e índice MELD), tratamiento recibido) y comorbilidades asociadas (consumo de alcohol, diabetes, hipertensión arterial). Queda demostrada de esta forma en el grupo de tratados la disminución de la incidencia de hepatocarcinoma (HR 0,7, IC95 0,5-0,9; $p 0,018$) en estos pacientes (118).

Estudios paralelos confirman estos mismos resultados e inciden además de nuevo en la erradicación del VHC, entendida como consecución de la RVS como principal determinante en la reducción de eventos. Independientemente de si esto se logra con IFN o AAD (73,75,76,78,83–93).

El riesgo de **descompensación hepática** tras la RVS ha sido igualmente estudiado por muchos de los autores anteriores (73,74,76,91,100,118,130). En nuestra muestra, trece pacientes sufrieron al menos un episodio, lo cual arroja una tasa de 9,3 descompensados/1000 pacientes/año, cifra coherente con respecto a lo descrito por algunos de ellos. En concreto, Carrat et al calculan una incidencia acumulada de 5,5/1000 pacientes-año, diferenciándose de manera significativa aquellos con cirrosis previa (10,8/1000 pacientes-año) frente a los no cirróticos o con fibrosis basal

desconocida (1,0 paciente/1000 pacientes-año). Dentro del primer subgrupo, el beneficio clínico es mayor en aquellos sin descompensaciones previas, si bien cabe esperar una reducción significativa de eventos aun en pacientes con cirrosis previamente descompensada, tal y como apuntan Cheung et al (73).

De forma similar a lo objetivado en otras cohortes, entre los pacientes de la nuestra que se descompensaron, la forma de presentación más frecuente fue la edemoascítica, que ocurrió en 10 pacientes (78%). El segundo tipo de descompensación en frecuencia fueron las hemorragias digestivas de origen variceal o relacionadas con gastropatía de la hipertensión portal, que se dio en 5 pacientes (39%).

Profundizamos ahora en algunos de los posibles **mecanismos subyacentes** a la evolución hepática descrita y sus posibles implicaciones prácticas en el seguimiento clínico de los pacientes curados. Varias investigaciones, realizadas tanto en la era del interferón como en la de los AAD, constatan los **cambios hemodinámicos** en la circulación portal tras la RVS y los relacionan con la regresión de fibrosis hepática y la reducción del riesgo de descompensación paralelas (27,30,70,75,76,100).

El uso de marcadores subrogados para la estimación del gradiente de presión venosa hepática aporta grandes ventajas frente a los métodos invasivos tradicionales para ello y permite predecir qué pacientes presentan más riesgo de desarrollar estas complicaciones. Acorde a lo expuesto en el apartado correspondiente, los valores de los marcadores de fibrosis en la RVS resultan mejores predictores de la aparición de descompensación secundaria a la hipertensión portal tras la curación virológica que los calculados en el momento basal.

Los puntos de corte para ello varían entre las diferentes series consultadas. Por ejemplo, Mandofer et al obtienen las mayores AUROC (0,7-0,8) con un IEH de 18,8 kPa basal y de 12,4 tras la RVS como punto de corte para descartar una hipertensión portal clínicamente significativa y de 27,2 kPa basal y de 25,3 kPa tras la RVS para aceptar su existencia (70). Por su parte, Piedade et al estiman una disminución significativa en la incidencia acumulada de eventos en pacientes que durante el tratamiento obtuvieron una disminución del IEH $\geq 20\%$ con respecto a su basal [HR 9,0% vs 3,4%, p 0,028] (100). En nuestro caso, se aprecia un riesgo significativamente mayor de descompensación en los pacientes que en el momento de la curación presentaban fibrosis F4 según IEH (HR 24; IC95 5-110; p 0,000), APRI ≥ 1 (HR 10; IC95 3-29; p 0,000) y FIB4 $\geq 3,25$ (HR 11; 4-32; p 0,000).

Diferente es la fisiopatogenia que subyace a la disminución del riesgo de hepatocarcinoma. Con la ausencia de replicación viral, se impide la progresión de fibrosis y, por tanto, el desarrollo de cirrosis sobre la que asienta este tipo de tumores. Además, desaparecen los **efectos carcinogénicos** del virus, directos (las proteínas del core juegan un papel de regulación a la baja de los genes supresores de tumores, regulación al alza de oncogenes, disregulación de apoptosis, formación de ROS e inmunomodulación) e indirectos (asociados a la respuesta inflamatoria). Por último, se reducen los **efectos epigenéticos** del virus (84,97).

Sin embargo, tal y como se aprecia en nuestro estudio, la RVS no elimina por completo el riesgo de hepatocarcinoma, sobre todo en los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis previa al tratamiento. Esto es debido, en parte, a que la regresión de la fibrosis es lenta y a menudo incompleta al ocurrir en hígados crónicamente dañados e incapaces del remodelado. Por otro lado, pueden existir otras causas concomitantes que perpetúen la fibrosis (alcohol, esteatosis no

alcohólica, coinfección por VHB...). Además, los cambios epigenéticos ocurridos antes de la RVS pueden persistir en el tiempo. De ahí que el **cribado de hepatocarcinoma** deba continuarse en los pacientes con fibrosis avanzada previa al tratamiento a pesar de la consecución de la RVS.

No obstante, se están planteando hoy en día diferentes estrategias que tienen en cuenta esta reducción del riesgo. En nuestra cohorte, un 38,5% de los pacientes según IEH, un 84,3% según APRI y un 65,7% según FIB4, pasaron de un grado de fibrosis avanzada (F3-F4) basal a uno ausente o leve (F0-F2) en el momento de la curación, ampliable hasta el 75,0%, 87,2% y 70,7% respectivamente en el seguimiento a 3 años. Algunos autores plantean el espaciamiento de las pruebas de cribado en este subgrupo de pacientes (97,102,113,114). La efectividad y seguridad de estas medidas están aún por ser investigadas con mayor profundidad.

En cualquier caso, tal y como concluye Corma en su tesis doctoral, la coinfección por el VIH no parece asociarse a una mayor incidencia de eventos hepáticos en pacientes infectados por el VHC, con fibrosis avanzada, que alcanzan la RVS con AAD. En este estudio se considera que el manejo de la enfermedad hepática en individuos monoinfectados por el VHC y coinfectados por el VIH-VHC no debiera ser diferente, una vez se alcanza la curación de la infección por el VHC (112).

Pese a la curación virológica, la mortalidad global observada de nuestra cohorte sigue siendo casi el doble a la esperable en la población general (8,9/1000 hab/año en España en 2019 según datos del INE), tal y como apuntan también otros autores (83). Es reseñable en este sentido, la elevada tasa de mortalidad asociada a **tumores de origen no hepático**. Teniendo en cuenta la reducción de riesgo de

hepatocarcinoma ya comentada, esto pudiera deberse más que a un aumento bruto de la incidencia de los tumores extrahepáticos, a una mayor de incidencia relativa de los mismos en comparación con los tumores de origen hepático detectados en la muestra (91).

Aunque las **consecuencias socioeconómicas** derivadas de todo lo anterior no fueron objeto de estudio en esta ocasión, es evidente que la disminución de eventos clínicos asociada a la mejoría de la fibrosis hepática secundaria a la RVS supone un ahorro no desdeñable de recursos para el sistema sanitario (111). En un primer momento, el uso de los AAD se asocia a un incremento del impacto económico en el presupuesto sobre los sistemas de salud a corto plazo. Sin embargo, a medio y largo plazo, la curación virológica reduce los **gastos directos e indirectos** de las complicaciones asociadas a la hepatopatía avanzada. Igualmente importante es el potencial beneficio psicológico en términos de **calidad de vida** percibida apuntado por otros autores (110). Ambos aspectos se suman a la evidencia a favor del uso de los AAD como tratamiento universal de la infección por VHC.

Retos pendientes y perspectivas futuras

Quedan, sin embargo, algunos **retos pendientes** en el control de esta epidemia y sus negativas consecuencias.

Por un lado, la curación no implica inmunidad, tal y como se advierte en nuestro estudio (en dos pacientes se confirmó la **reinfección**). De hecho, un número creciente de casos de hepatitis aguda por VHC ha sido reportado en los últimos 10 años en hombres que tienen sexo con hombres (HSH), especialmente entre pacientes VIH+. La disminución de la percepción de riesgo por el uso de TAR y el uso de drogas recreativas en el ámbito de las prácticas sexuales son algunos de los factores de

riesgo detectados en esta población. Los casos de reinfección se suman a los de infección oculta aun no diagnosticada ni tratada que perpetúan la prevalencia del virus. Ponen de manifiesto la importancia de insistir con nuevos ciclos de tratamiento y educación sanitaria para prevenir nuevos contagios, así como la necesidad del cribado periódico en las poblaciones de alto riesgo para un diagnóstico precoz de los mismos.

Por otro lado, ya advertíamos al inicio de esta tesis la gran disparidad entre la situación epidemiológica a nivel mundial con respecto a lo reflejado en estas líneas. El **Plan Estratégico Global 2016-2030** para la erradicación de las hepatitis virales, aprobado en la 69ª Asamblea Mundial de la Salud de la ONU (Ginebra, 2016), contempla la reducción de hasta un 90% los nuevos casos de infección por VHC y hasta un 65% las muertes relacionadas con ello. No obstante, muy pocos países a día de hoy, España entre ellos, parecen encaminados a la consecución de los mismos. Urgen, por tanto, también en el resto políticas integrales que engloben la prevención, el diagnóstico precoz, el acceso equitativo a tratamientos efectivos y el seguimiento de posibles complicaciones.

Fortalezas y limitaciones

Este estudio aporta datos del seguimiento prospectivo en vida real y durante tiempo prolongado de una cohorte grande de pacientes coinfectados por VHC-VIH.

Presenta, sin embargo, las limitaciones características de los estudios observacionales. Desde un punto de vista epidemiológico, la predominancia de los pacientes cuyo contagio se debió al consumo parenteral de drogas pudiera condicionar la generalización de los

resultados, especialmente en lo que se refiere al incremento actual de infecciones en pacientes con transmisión por vía sexual.

Secundariamente, las largas trayectorias de coinfección por VHC-VIH observadas en nuestros pacientes condicionan estadios más avanzados de fibrosis hepática basal. Dado que éste ha sido el principal factor determinante de la magnitud de la regresión de dicha fibrosis, nuestros resultados pudieran haberse sobreestimado. Por el contrario, en nuestro medio los sujetos HSH tienen trayectorias de coinfección habitualmente más cortas y, por tanto, asociadas a un menor grado de fibrosis.

En cuanto a los procedimientos, a pesar de un adecuado entrenamiento y cumplimiento de los criterios de validación habituales, la realización de elastografía hepática transitoria por diferentes miembros del equipo, resta homogeneidad a los resultados en cuanto a la fibrosis hepática estimada por este método. El retraso en la realización de dicha prueba con respecto al momento de reevaluación teórico calculado para cada paciente, pudiera también artefactar los resultados, si bien no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas que lo corroborasen. Esto mismo ocurre con el resto de las analíticas y pruebas de imagen habituales, entre ellas las de cribado de hepatocarcinoma, correspondientes a cada visita más allá del periodo de tratamiento con AAD. Por otro lado, la recogida de datos sobre la evolución de los pacientes a partir de su historia clínica electrónica está sujeta a sesgos de información, que se unen a la dificultad que puede suponer la pérdida de eventos relacionados en el seguimiento.

La totalidad de los pacientes de nuestra cohorte eran coinfectados, fueron tratados con AAD y obtuvieron la curación virológica del VHC con ello. No se incluyó en este estudio un grupo control de mono infectados, tratados con IFN y/o sin respuesta viral sostenida. Además, al tratarse de un estudio observacional no se puede excluir la

coexistencia de factores de confusión que intervengan en la evolución natural de la hepatopatía. De ahí que sólo pueda sugerirse y no establecerse una relación causa-efecto entre la respuesta viral sostenida, la regresión de la fibrosis estimada y la disminución de los eventos clínicos relacionados. Hemos intentado comparar nuestros resultados con los de otras series publicadas, especificando sus similitudes y diferencias, aunque esto no impide la posibilidad de sesgos.

Por último, si bien el tiempo de seguimiento fue mayor al de la mayoría de las series publicadas hasta el momento, la evolución de los pacientes más allá de este periodo sigue siendo una incógnita y, por tanto, son necesarios estudios longitudinales más prolongados.

CONCLUSIONES

1. Los marcadores subrogados de fibrosis hepática de los pacientes coinfectados por VIH-VHC mejoran de manera significativa en el seguimiento longitudinal de al menos tres años tras la curación de la hepatitis C con AAD. En concreto, se observa una disminución de 3,0 kPa en el IEH; de 0,4 puntos en el APRI y de 0,4 puntos en el FIB4.

2. Esta mejoría ocurre de forma acusada desde el inicio del tratamiento con AAD hasta la consecución de la curación virológica. A partir de entonces se aprecia en la evolución de los marcadores analizados una fase de meseta con discreta tendencia descendente.

3. La magnitud de esta mejoría global observada a lo largo del periodo de estudio depende fundamentalmente del valor de fibrosis hepática estimada, tanto en el momento de iniciar el tratamiento con AAD como una vez obtenida la curación virológica. Se aprecia una mayor mejoría en aquellos pacientes con fibrosis basal más avanzada.

4. La correlación de los valores basales de IEH, APRI y FIB4 con los obtenidos a los 3 años es mayor que la de éstos últimos con los obtenidos en la semana 12 postratamiento, por lo que la estimación de fibrosis hepática por estos marcadores resulta más fiable tras la curación.

5. La mejoría de los marcadores subrogados de fibrosis se traduce en una reducción muy significativa del porcentaje de pacientes que, siendo considerados cirróticos, dejarían de serlo en su evolución (58,8% según IEH, 87,2% según APRI y 70,7% según FIB4). Una minoría (el 1%, 0,9% y 1,9% respectivamente) progresa en sentido contrario.

6. La mortalidad global de nuestra cohorte a lo largo del seguimiento fue de 16,2/1000 pacientes/año. La probabilidad de muerte por cualquier causa fue de 3,9% a los 3 años.

7. La mortalidad por causa hepática en este mismo periodo fue de 2,1/1000 pacientes/año. Esto supone una probabilidad de muerte relacionada de 0,5% a los 3 años.

8. La incidencia acumulada de hepatocarcinoma fue de 2,8 diagnósticos/1000 pacientes/año; la probabilidad de desarrollarlo a los 3 años fue del 0,8%. De los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma previo al tratamiento con AAD, sólo se produjo progresión tumoral en uno de ellos.

9. La tasa de descompensación hepática por hipertensión portal fue de 9,3/1000 pacientes/año. La forma más frecuente de descompensación fue la edemoascitis (78%), seguida de la hemorragia de origen variceal o secundaria a gastropatía de la hipertensión portal (39%).

10. La incidencia del evento combinado muerte-hepatocarcinoma-descompensación fue de 10,7/1000pacientes/año. La probabilidad de sufrir alguno de los eventos que lo componen fue de 3,1% a los 3 años.

11. Existen diferencias significativas en la evolución clínica de los pacientes según su grado de fibrosis basal. Los pacientes con fibrosis estimada basal más avanzada al inicio presentaron más riesgo de muerte por cualquier causa, muerte relacionada con hepatopatía, desarrollo de hepatocarcinoma y/o descompensación hepática por hipertensión portal.

12. La mejoría de cualquiera de los marcadores subrogados de fibrosis hepática estudiados desde el inicio de tratamiento hasta la curación virológica en la cohorte general se asoció a un menor riesgo de mortalidad global, de mortalidad relacionada, de desarrollo de

hepatocarcinoma y/o de descompensación hepática por hipertensión portal.

13. Esta relación se confirmó en el subgrupo de pacientes con fibrosis hepática avanzada pretratamiento pero no en el de aquellos con fibrosis hepática más leve o ausente en este mismo momento.

14. La RVS lograda con AAD en los pacientes coinfectados por VIH reduce, pero no elimina por completo, el riesgo de complicaciones asociadas a la hepatopatía por VHC. Esto apoya la decisión del uso de estos fármacos como tratamiento universal de esta infección al mismo tiempo que obliga a replantear las estrategias de seguimiento posterior de los pacientes curados.

ANEXOS

BIBLIOGRAFÍA

1. Berenguer J, Jarrín I, Pérez-Latorre L, Hontañón V, Vivancos MJ, Navarro J, 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* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2019 Jun 9];5(1):ofx258. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5767960/pdf/ofx258.pdf>
2. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Mar [cited 2020 Aug 12];2(3):161–76. Available from: www.thelancet.com/gastrohep
3. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Sep 2;10(9):553–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.107>
4. ONUSIDA. Últimas Estadísticas Sobre El Estado De La Epidemia De Sida. Hoja informativa-Centro de Prensa [Internet]. 2021;7. Available from: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
5. División de control de VIH, ITS H virales y tuberculosis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2020: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida-DG de Salud Pública-Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. 2021;
6. Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* [Internet]. 2005 Apr;41(4):790–800. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20659>
7. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Jul [cited 2022 Oct 20];69(1):182–236. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
8. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 1998 Jan;27(1):209–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.510270132>
9. Liberto MC, Zicca E, Pavia G, Quirino A, Marascio N, Torti C, et al. Virological Mechanisms in the Coinfection between HIV and HCV. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 8];2015:320532. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/320532>

10. Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, Núñez MJ, Vivancos MJ, Crespo M, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Prevalence and Patient Characteristics. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2016 Apr [cited 2019 Jun 9];3(2):ofw059. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4866570/pdf/ofw059.pdf>
11. Franco A, Carmona I, Sánchez-ruano JJ, Berenguer M, García-buey L, Hernández-guerra M, et al. Profiles and clinical management of hepatitis C patients in Spain : disHCovery study. 2015;28(3):145–53.
12. Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, Rahal P, Ruiz-Tovar K, Yamasaki L, et al. Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Nov 21 [cited 2019 Jun 9];20(43):15992–6013. Available from: <http://www.wjgnet.com/esps/HelpDesk:http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspxURL:http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i43/15992.htmDOI:http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.15992>
13. Liang TJ, Ghany MG. Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1907–24.
14. Dubuisson J, Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Nov;61(1):S3–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.031>
15. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Nov;61(1):S58–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.012>
16. Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, Ríos-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* [Internet]. 2007 Sep;46(3):622–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.21757>
17. Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol* [Internet]. 2006 Jan;44(SUPPL. 1):S28–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827805007300>
18. Petrovic LM. HIV/HCV co-infection: histopathologic findings, natural history, fibrosis, and impact of antiretroviral treatment: a review article. *Liver Int* [Internet]. 2007 Jun;27(5):598–606. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2007.01478.x>
19. Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Mar 18;384(11):1038–52. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2033539>

20. Ramos-Casals M. Manifestaciones extrahepáticas en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Reumatol Clin* [Internet]. 2009 Mar;5(2):71–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X09000059>
21. Gill K, Ghazinian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatology Int* [Internet]. 2016 May 10;10(3):415–23. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12072-015-9684-3>
22. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2021 Aug 2];43(6):1317–25. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.21178>
23. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology* [Internet]. 2011 Mar;53(3):726–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24105>
24. Resino S, Asensio C, Bellón JM, Carmona R, Miralles P, López JC, et al. Diagnostic accuracy of the APRI, FIB-4, and the Forns index for predicting liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients: A validation study. *Journal of Infection* [Internet]. 2011 Nov [cited 2021 Jul 26];63(5):402–5. Available from: www.elsevierhealth.com/journals/jinf
25. Reinus JF. Quantification of Hepatic Fibrosis : Staging Liver Disease.
26. Sánchez-Conde M, Montes-Ramírez ML, Miralles P, Castro Alvarez JM, Bellón JM, Ramírez M, 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. *J Viral Hepat* [Internet]. 2010 Apr;17(4):280–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2893.2009.01180.x>
27. Kumar A, Khan NM, Anikhindi SA, Sharma P, Bansal N, Singla V, et al. Correlation of transient elastography with hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhotic portal hypertension: A study of 326 patients from India. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 [cited 2020 Aug 13];23(4):687. Available from: <http://www.wjgnet.com/esps/HelpDesk:http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx:687-696> Available from: URL:<http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i4/687.htm> DOI:<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i4.687>
28. Loko MA, Castera L, Dabis F, le Bail B, Winnock M, Coureau G, et al. Validation and Comparison of Simple Noninvasive Indexes for Predicting Liver Fibrosis in HIV-HCV-Coinfected Patients: ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2020 Aug 13];103(8):1973–80. Available from: <https://www.hal.inserm.fr/inserm-00265734>

29. Resino S, Sánchez-Conde M, Berenguer J. Coinfection by human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: noninvasive assessment and staging of fibrosis. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Aug 13];25(5):564–9. Available from: <http://journals.lww.com/00001432-201210000-00013>
30. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Mar [cited 2020 Aug 13];56(3):696–703. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827811005538>
31. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 Apr [cited 2020 Aug 13];134(4):960–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650850800108X>
32. Pérez-Latorre L, Rivero-Juárez A, Hontañón V, Díez C, Cuenca F, Martín-Carbonero ML, et al. Prognostic Value of Transient Elastography in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients With Chronic Hepatitis C. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2020 Aug 12];3(4). Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/3/4/ofw212/2593340>
33. Perez-Latorre L, Sanchez-Conde M, Rincon D, Miralles P, Aldamiz-Echevarria T, Carrero A, et al. Prediction of Liver Complications in Patients With Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis With and Without HIV Coinfection: Comparison of Hepatic Venous Pressure Gradient and Transient Elastography. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2020 Aug 12];58(5):713–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/58/5/713/365385>
34. Sultanik P, Kramer L, Soudan D, Bouam S, Meritet JF, Vallet-Pichard A, et al. The relationship between liver stiffness measurement and outcome in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis: a retrospective longitudinal hospital study. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 Aug 12];44(5):505–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.13722>
35. Gomez-Moreno AZ, Pineda-Tenor D, Jimenez-Sousa MA, Sánchez-Ruano JJ, Artaza-Varasa T, Saura-Montalban J, et al. Liver stiffness measurement predicts liver-related events in patients with chronic hepatitis C: A retrospective study. Kim SU, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Sep 7 [cited 2020 Aug 12];12(9):e0184404. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184404>
36. Vergara S, Macias J, Rivero A, Gutierrez-Valencia A, Gonzalez-Serrano M, Merino D, et al. The Use of Transient Elastometry for Assessing Liver Fibrosis in Patients with HIV and Hepatitis C Virus Coinfection. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2007 Oct 15 [cited 2022 Nov 1];45(8):969–74. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/45/8/969/347336>

37. Macías J, Recio E, Vispo E, Rivero A, López-Cortés LF, Ríos MJ, et al. Application of transient elastometry to differentiate mild from moderate to severe liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol* [Internet]. 2008 Dec [cited 2022 Nov 1];49(6):916–22. Available from: www.elsevier.com/locate/jhep
38. Wai CT. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2022 Nov 1];38(2):518–26. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.m-hdoct.a17.csinet.es/doi/full/10.1053/jhep.2003.50346>
39. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2022 Nov 1];36(4 Pt 1):986–92. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.m-hdoct.a17.csinet.es/doi/full/10.1053/jhep.2002.36128>
40. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of Chronic Non-A, Non-B Hepatitis with Recombinant Human Alpha Interferon. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1986 Dec 18 [cited 2020 Sep 14];315(25):1575–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198612183152503>
41. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon Alfa-2b Alone or in Combination with Ribavirin as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1998 Nov 19 [cited 2022 Oct 30];339(21):1485–92. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199811193392101>
42. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet* [Internet]. 2001 Sep [cited 2022 Oct 30];358(9286):958–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673601061025>
43. Ichael M, Ried WF, Hiffman ILS, Ajender KR, Eddy R, Oleman C, et al. PEGINTERFERON ALFA-2a PLUS RIBAVIRIN FOR HEPATITIS C PEGINTERFERON ALFA-2a PLUS RIBAVIRIN FOR CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION A BSTRACT Background Treatment with peginterferon alfa-2a. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 [cited 2022 Oct 30];347(13). Available from: www.nejm.org
44. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2011 Mar 31 [cited 2022 Oct 30];364(13):1195–206. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1010494>
45. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *New England Journal of Medicine*

- [Internet]. 2011 Jun 23 [cited 2022 Oct 30];364(25):2417–28. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1013086>
46. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2011 Jun 23 [cited 2022 Oct 30];364(25):2405–16. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1012912>
 47. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 May 16 [cited 2022 Oct 30];368(20):1878–87. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1214853>
 48. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley K v, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 May 16 [cited 2022 Oct 30];368(20):1867–77. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1214854>
 49. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014 May 22 [cited 2022 Oct 30];370(21):1993–2001. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1316145>
 50. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C in Patients With HIV Coinfection. *JAMA* [Internet]. 2014 Jul 23 [cited 2022 Oct 30];312(4):353. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.7734>
 51. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley K v, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013 May [cited 2022 Oct 30];13(5):401–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
 52. Ministerio de sanidad igualdad y asuntos sociales. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis c en el sistema nacional de salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. 2015;1–102. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/home.htm>
 53. Spanish Ministry of Health SP and E. Plan Estratégico Para El Abordaje De La Hepatitis C Crónica Secretaría General De Sanidad Y Consumo. 2017;
 54. Calleja JL, Macias J, Fornas X, Garcia F, Berenguer M, Garcia Deltoro M, et al. Guía de tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C. Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). *Gastroenterol*

- Hepatol [Internet]. 2018 Nov;41(9):597–608. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570518302176>
55. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Aug;69(2):461–511. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
 56. Ghany MG, Morgan TR, AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* [Internet]. 2020 Feb 10;71(2):686–721. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31060>
 57. Gayam V, Hossain MR, Khalid M, Chakarabarty S, Mukhtar O, Dahal S, et al. Real-World Clinical Efficacy and Tolerability of Direct-Acting Antivirals in Hepatitis C Monoinfection Compared to Hepatitis C/Human Immunodeficiency Virus Coinfection in a Community Care Setting. *Gut Liver* [Internet]. 2018 Nov 15 [cited 2019 Jun 9];12(6):694–703. Available from: <https://doi.org/10.5009/gnl18004>
 58. Grotenthaler JM, Werner CR, Steurer M, Spengler U, Berg T, Engelmann C, et al. Successful direct acting antiviral (DAA) treatment of HCV/HIV-coinfected patients before and after liver transplantation. Liu CH, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 Jun 6 [cited 2019 Jun 8];13(6):e0197544. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197544>
 59. Li Y, Li L, Liu J, Zhang DW, Zhao F, Wang L, et al. Tolerable and curable treatment in HIV/HCV co-infected patients using anti-HCV direct antiviral agents: a real-world observation in China. *Hepatol Int* [Internet]. 2018 Sep 10 [cited 2019 Jun 8];12(5):465–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30203381>
 60. Kim DY. Efficacy of Direct-Acting Antivirals in Patients with Hepatitis C Virus/Human Immunodeficiency Virus Coinfection: A Gap between Clinical Trial and Real Practice. *Gut Liver* [Internet]. 2018 Nov 15 [cited 2019 Jun 8];12(6):609–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6254617/pdf/gnl-12-609.pdf>
 61. Burton MJ, Naggie S. Real-World Effectiveness of DAA Therapies in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection: 996 Veterans Can't Be Wrong. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2017 Jun 15 [cited 2019 Jun 8];64(12):1721–3. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1681-1>
 62. Saeed S, Strumpf EC, Walmsley SL, Rollet-Kurhajec K, Pick N, Martel-Laferrrière V, et al. How Generalizable Are the Results From Trials of Direct Antiviral Agents to People Coinfected With HIV/HCV in the Real World?

- Clin Infect Dis [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2019 Jun 8];62(7):919–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4787608/pdf/civ1222.pdf>
63. Navarro J, Laguno M, Vilchez HH, Guardiola JM, Carrion JA, Force L, et al. Efficacy and safety of direct antiviral agents in a cohort of cirrhotic HCV/HIV-coinfected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2019 Jun 8];72(10):2850–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29091196>
 64. Sikavi C, Najarian L, Saab S. Similar Sustained Virologic Response in Real-World and Clinical Trial Studies of Hepatitis C/Human Immunodeficiency Virus Coinfection. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2018 Nov 9 [cited 2019 Jun 9];63(11):2829–39. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5215-0>
 65. Sikavi C, Chen PH, Lee AD, Saab EG, Choi G, Saab S. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection in the era of direct-acting antiviral agents: No longer a difficult-to-treat population. *Hepatology* [Internet]. 2018 Mar;67(3):847–57. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.29642>
 66. Cotte L, Pugliese P, Valantin MA, Cuzin L, Billaud E, Duvivier C, et al. Hepatitis C treatment initiation in HIV-HCV coinfecting patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 Dec 22 [cited 2019 Jun 8];16(1):345. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4957284/pdf/12879_2016_Article_1681.pdf
 67. Bhattacharya D, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Goetz MB, Mole LA, et al. Effectiveness of All-Oral Antiviral Regimens in 996 Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Genotype 1–Coinfected Patients Treated in Routine Practice. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2017 Jun 15 [cited 2019 Jun 8];64(12):1711–20. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/9bc561kc>
 68. Dominguez Dominguez L. Efectividad, tolerancia y características de las terapias libres de interferón para la infección por el virus de la hepatitis C en una cohorte de pacientes co-infectados por el VIH. 2018.
 69. Domínguez-Domínguez L, Bisbal O, Matarranz M, Lagarde M, Pinar Ó, Hernando A, et al. Predictive factors of hepatitis C virus eradication after interferon-free therapy in HIV coinfection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* [Internet]. 2019 Apr 28 [cited 2019 Jun 9];38(4):725–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03488-0>
 70. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, Freissmuth C, Schwarzer R, Stern R, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol* [Internet]. 2016 Oct;65(4):692–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.027>

71. Chekuri S, Nickerson J, Bichoupan K, Sefcik R, Doobay K, Chang S, et al. Liver Stiffness Decreases Rapidly in Response to Successful Hepatitis C Treatment and Then Plateaus. 2016;
72. Carmona I, Cordero P, Ampuero J, Rojas A, Romero-Gómez M. Role of assessing liver fibrosis in management of chronic hepatitis C virus infection [Internet]. Vol. 22, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2016 [cited 2020 Sep 14]. p. 839–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.09.017>
73. Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis.
74. El-Sherif O, Jiang ZG, Tapper EB, Huang KC, Zhong A, Osinusi A, et al. Baseline Factors Associated With Improvements in Decompensated Cirrhosis After Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 Jun;154(8):2111–2121.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.022>
75. Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, Londoño MC, Llop E, Martínez J, et al. Effects of All-Oral Anti-Viral Therapy on HVPG and Systemic Hemodynamics in Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Nov;153(5):1273–1283.e1. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.016>
76. Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias E, Llop E, Martínez J, Fortea JI, et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. *J Hepatol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Jun 14];73(6):1415–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827820303688>
77. Rial-Crestelo D, Sepúlveda MA, González-Gasca FJ, Geijo-Martínez P, Martínez-Alfaro E, Barberá JR, et al. Does fibrosis really regress in HIV/hepatitis C virus co-infected patients after treatment with direct antiviral agents? *AIDS* [Internet]. 2020 Mar 1;34(3):427–32. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/QAD.0000000000002433>
78. Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, Sato A, Asano Y, Tsunoda T, et al. Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Sep 15];67(5):933–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.028>
79. Janjua NZ, Chong M, Kuo M, Woods R, Wong J, Yoshida EM, et al. Long-term effect of sustained virological response on hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in Canada.
80. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* [Internet].

- 2016 Oct;65(4):719–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827816301131>
81. Murcia Ó, Carnicer F, Gómez-Escolar L, Miralles C, Griñó MP, Barquero Martín C, et al. Direct antiviral agents against hepatitis C virus: Beneficial or harmful? *J Hepatol* [Internet]. 2018 Apr;68(4):844–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827817324078>
 82. Mariño Z, Darnell A, Lens S, Sapena V, Díaz A, Belmonte E, et al. Time association between hepatitis C therapy and hepatocellular carcinoma emergence in cirrhosis: Relevance of non-characterized nodules. *J Hepatol* [Internet]. 2019 May [cited 2020 Sep 15];70(5):874–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.01.005>
 83. Innes H, McDonald S, Hayes P, Dillon JF, Allen S, Goldberg D, et al. Mortality in hepatitis C patients who achieve a sustained viral response compared to the general population. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2021 Jun 29];66(1):19–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827816304287>
 84. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Jan 5 [cited 2020 Sep 15];68(1):25–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.030>
 85. Beste LA, Green P, Berry K, Belperio P, Ioannou GN. Hepatitis C–Related Hepatocellular Carcinoma Incidence in the Veterans Health Administration After Introduction of Direct-Acting Antivirals. *JAMA* [Internet]. 2020 Sep 8 [cited 2020 Sep 11];324(10):1003. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770394>
 86. bin Lee Y, Yeul Nam J, Lee JH, Chang Y, Cho H, Youn Cho Y, et al. Differential Effect of HCV Eradication and Fibrosis Grade on Hepatocellular Carcinoma and All-cause Mortality OPEN. *Scientific Reports* | [Internet]. 2018 [cited 2021 Jun 29];8:13651. Available from: www.nature.com/scientificreports
 87. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Bellia A, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 Aug;155(2):411–421.e4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508518304414>
 88. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER CC and CC cohorts). E address: stanislas.pol@aphp.fr. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* [Internet]. 2016 Oct [cited 2020 Sep 15];65(4):734–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827816302598>
 89. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting

- Antiviral Agents. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Oct [cited 2020 Sep 15];153(4):996-1005.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.012>
90. Li DK, Ren Y, Fierer DS, Rutledge S, Shaikh OS, Io Re V, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. *Hepatology* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2020 Sep 15];67(6):2244–53. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.29707>
 91. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Jan [cited 2020 Aug 12];152(1):142-156.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.009>
 92. Singal AG, Rich NE, Mehta N, Branch A, Pillai A, Hoteit M, et al. Direct-Acting Antiviral Therapy Not Associated With Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in a Multicenter North American Cohort Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 May;156(6):1683-1692.e1. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.027>
 93. Waziry R, Hajjarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Sep 15];67(6):1204–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.025>
 94. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Direct-acting antiviral sustained virologic response: Impact on mortality in patients without advanced liver disease. *Hepatology*. 2018;68(3):827–38.
 95. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Impact of Sustained Virologic Response with Direct-Acting Antiviral Treatment on Mortality in Patients with Advanced Liver Disease. *Hepatology*. 2019;69(2):487–97.
 96. Boursier J, Nahon P, Guettier M, Moreau C, Riou J, Audureau E, et al. The dynamics of FIB4 after sustained viral response predicts the risk of liver-related complication in HCV cirrhosis (ANRS CO12 Cirvir). *J Hepatol* [Internet]. 2020;73:S104. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(20\)30732-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(20)30732-7)
 97. Ioannou GN. HCC surveillance after SVR in patients with F3/F4 fibrosis. *J Hepatol* [Internet]. 2021;74(2):458–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.10.016>
 98. Loko MA, Bani-Sadr F, Valantin MA, Lascoux-Combe C, Fontaine H, Bonnard P, et al. Antiretroviral therapy and sustained virological response to HCV therapy are associated with slower liver fibrosis progression in HIV-HCV-coinfected patients: study from the ANRS CO 13 HEPAVIH cohort. *Antivir Ther* [Internet]. 2012 Oct 1;17(7):1335–43. Available from: <http://www.intmedpress.com/journals/avt/abstract.cfm?id=2419&pid=48>

99. Lu M, Li J, Zhang T, Rupp LB, Trudeau S, Holmberg SD, et al. Serum Biomarkers Indicate Long-term Reduction in Liver Fibrosis in Patients With Sustained Virological Response to Treatment for HCV Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2016 Jul [cited 2021 Jun 23];14(7):1044-1055.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.01.009>
100. Piedade J, Pereira G, Guimarães L, Duarte J, Victor L, Baldin C, et al. Liver stiffness regression after sustained virological response by direct-acting antivirals reduces the risk of outcomes. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 3;11(1):11681. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91099-1>
101. Rockstroh JK. Noninvasive Markers for Monitoring Fibrosis Regression After Hepatitis C Virus Cure: What Do They Promise? *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Aug 2;73(3):478–9. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/73/3/478/5854050>
102. Sánchez-Azofra M, Fernández I, García-Buey ML, Domínguez-Domínguez L, Fernández-Rodríguez CM, Mancebo A, et al. Hepatocellular carcinoma risk in hepatitis C stage-3 fibrosis after sustained virological response with direct-acting antivirals. *Liver International*. 2021;(September 2020):1–7.
103. Terrault NA, Hassanein TI. Management of the patient with SVR. *J Hepatol* [Internet]. 2016 Oct [cited 2021 Jun 29];65(1):S120–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827816304172>
104. Toyoda H, Toyoda H, Tada T, Yasuda S, Mizuno K, Ito T, et al. Clinical Infectious Diseases Dynamic Evaluation of Liver Fibrosis to Assess the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis C Who Achieved Sustained Virologic Response. *Clinical Infectious Diseases @* [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 15];70(6):1208–22. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/70/6/1208/5485915>
105. Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, Roccatello D, Pozzato G, Nevola R, et al. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses* [Internet]. 2021 Nov 9;13(11):2249. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/11/2249>
106. Hum J, Jou JH, Green PK, Berry K, Lundblad J, Hettlinger BD, et al. Improvement in Glycemic Control of Type 2 Diabetes After Successful Treatment of Hepatitis C Virus. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 Sep [cited 2020 Aug 13];40(9):1173–80. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc17-0485/-/DC1>.
107. Fabrizio C, Procopio A, Scudeller L, Dell'Acqua R, Bruno G, Milano E, et al. HCV and diabetes: towards a 'sustained' glycaemic improvement after treatment with DAAs? *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2017 May [cited 2020 Aug 13];23(5):342–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.09.021>

108. Carnovale C, Gentili M, Magni C, Mazhar F, Mosini G, Clementi E, et al. The impact of a successful treatment of HCV on glyco-metabolic control in diabetic patients. *Antivir Ther* [Internet]. 2019 [cited 2020 Aug 13];24(2):147–9. Available from: <http://www.intmedpress.com/index.cfm?pid=12>
109. Yen YH, Kee KM, Chen CH, Hu TH, Lu SN, Wang JH, et al. Sustained virological response and metabolic risk factors are associated with mortality in patients with chronic hepatitis C. Kanda T, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 9;14(1):e0208858. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208858.g001>
110. Juanbeltz R, Martínez-Baz I, San Miguel R, Goñi-Esarte S, Cabasés JM, Castilla J. Impact of successful treatment with direct-acting antiviral agents on health-related quality of life in chronic hepatitis C patients. Khudyakov YE, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 Oct 9 [cited 2019 Jun 1];13(10):e0205277. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0205277>
111. Turnes J, Domínguez-Hernández R, Casado MÁ. Análisis coste-efectividad de dos estrategias de tratamiento para la hepatitis C crónica: antes y después del acceso a los agentes antivirales de acción directa en España. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Aug;40(7):433–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570517301243>
112. Corma-Gómez A, Morano L, Téllez F, Rivero-Juárez A, Real LM, Alados JC, et al. HIV infection does not increase the risk of liver complications in hepatitis C virus-infected patient with advanced fibrosis, after sustained virological response with direct-acting antivirals. *AIDS* [Internet]. 2019 Jun 1;33(7):1167–74. Available from: <https://journals.lww.com/00002030-201906010-00006>
113. Corma-Gómez A, Macías J, Téllez F, Freyre-Carrillo C, Morano L, Rivero-Juárez A, et al. Liver Stiffness at the Time of Sustained Virological Response Predicts the Clinical Outcome in People Living With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus With Advanced Fibrosis Treated With Direct-acting Antivirals. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2019 Nov 22;71(9):2354–62. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciz1140/5637523>
114. Corma-Gómez A, Macías J, Morano L, Rivero A, Téllez F, Ríos MJ, et al. Liver Stiffness-Based Strategies Predict Absence of Variceal Bleeding in Cirrhotic Hepatitis C Virus-Infected Patients With and Without Human Immunodeficiency Virus Coinfection After Sustained Virological Response. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Mar 1;72(5):e96–102. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/72/5/e96/5992241>
115. Guardigni V, Toschi A, Badia L, del Turco ER, Salsi E, Cristini F, et al. Patients living with HIV and cirrhosis. *Aids*. 2021;Publish Ah.

116. Kronfli N, Young J, Wang S, Cox J, Walmsley S, Hull M, et al. Liver Fibrosis in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Hepatitis C Virus (HCV) Coinfection Before and After Sustained Virologic Response: What Is the Best Noninvasive Marker for Monitoring Regression? *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Aug 2;73(3):468–77. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/73/3/468/5854053>
117. Townsend K, Meissner EG, Sidharthan S, Sampson M, Remaley AT, Tang L, et al. Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Subjects Results in Increased Serum Low-Density Lipoprotein Concentration. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Jun 8];32(5):456–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845681/pdf/aid.2015.0170.pdf>
118. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2019 Apr 6;393(10179):1453–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618321111>
119. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Jul;69(1):154–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>
120. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* [Internet]. 2010 Jul 18;29(4):437–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x>
121. Pérez-Latorre L, Sánchez-Conde M, Rincón D, Miralles P, Aldámiz-Echevarría T, Carrero A, et al. Prediction of liver complications in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis with and without HIV coinfection: comparison of hepatic venous pressure gradient and transient elastography. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2020 Aug 12];58(5):713–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/58/5/713/365385>
122. Sánchez-Conde M, Montes-Ramírez ML, Miralles P, Alvarez JMC, Bellón JM, Ramírez M, 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. *J Viral Hepat* [Internet]. 2010 Apr;17(4):280–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2893.2009.01180.x>
123. Jericó C, Knobel H, Sorli ML, Montero M, Guelar A, Pedro-Botet J. [Prevalence of cardiovascular risk factors in HIV-infected patients]. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2006 Dec;206(11):556–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13096303>

124. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology* [Internet]. 2014 Jul;60(1):98–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615981>
125. Hull MW, Rollet K, Oduyungbo A, Saeed S, Potter M, Cox J, et al. Factors associated with discordance between absolute CD4 cell count and CD4 cell percentage in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Jun;54(12):1798–805. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460964>
126. Bachofner JA, Valli P v., Kröger A, Bergamin I, Künzler P, Baserga 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 International* [Internet]. 2017 Mar;37(3):369–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.13256>
127. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* [Internet]. 2000 Apr 4;132(7):517–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744587>
128. Cammà C, di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* [Internet]. 2004 Feb;39(2):333–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20073>
129. Fernández Rodríguez CM, Gutierrez Garcia ML. [Impact of antiviral therapy on the natural history of hepatitis C virus]. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 Dec;37(10):583–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066318>
130. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, et al. Brief Communication: The Relationship of Regression of Cirrhosis to Outcome in Chronic Hepatitis C. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008 Sep 16;149(6):399. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-149-6-200809160-00006>

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AAD	Antiviral de acción directa
AFP	Alfafetoproteína
AIQ	Amplitud intercuartílica
ALT	Alanina aminotransferasa
APRI	Índice de fibrosis hepática según ratio AST-plaquetas
AST	Aspartato aminotransferasa
B	Momento de valoración basal de los pacientes (antes del tratamiento con AAD)
CAP	Parámetro de atenuación controlada
CHC	Hepatocarcinoma
CV-VHC	Carga viral de VHC
CV-VIH	Carga viral de VIH
DALY	Disability Adjusted Life Years (años de vida ajustados por discapacidad)
DCV	Daclatasvir
DE	Desviación estándar
DEA	Descompensación edemoascítica
DSV	Dasabuvir
EH	Encefalopatía hepática
ET	Elastografía transitoria
FIB4	Índice de fibrosis hepática estimada con 4 parámetros
GGT	Glutamil transferasa
HDA	Hemorragia digestiva alta de origen variceal o asociada a gastropatía de la hipertensión portal
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
HTP	Hipertensión portal
HTS	Personas que mantienen relaciones heterosexuales expuestas
IC95	Intervalo de confianza del 95%
IEH	Índice de elastografía hepática
IF	Índice de Forns
IFN	Interferón
IMC	Índice de masa corporal
InInt	Inhibidor de integrasa
IPA	Índice paquetes-año
ITIAN	Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
ITINAN	Inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
kPa	Kilopascal
LDV	Ledipasvir
me	mediana
MELD	Model for End Stage Liver Disease
MELD-Na	Model for End Stage Liver Disease modificado (ajustado por

	sodio)
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de Naciones Unidas
OTV	Ombitasvir
PBE	Peritonitis bacteriana espontánea
PCT	Porfiria cutánea tarda
PEAHC	Plan Estratégico para el Abordaje de Hepatitis C
pIFN	Interferón pegilado
PTV	Paritaprevir
RBV	Ribavirina
RVS	Respuesta viral sostenida
RVS12	Momento de la valoración de los pacientes en la semana +12 postratamiento (coincidente con la curación virológica)
SHR	Síndrome hepatorenal
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIM	Simeprevir
SNC	Sistema Nervioso Central
SOF	Sofosbuvir
SS	Síndrome de Sjögren
TAR	Terapia antirretroviral
UDVP	Usuario de drogas por vía parenteral
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
\bar{x}	media aritmética
3a	Momento de valoración de los pacientes a los 3 años de la curación virológica

