

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



PAPEL DE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN EN EL DIAGNÓSTICO
DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS
MONOINFECTADOS POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C Y
COINFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA

TESIS DOCTORAL DE:
LEIRE PÉREZ LATORRE

Madrid, 2013

©Leire Pérez Latorre, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**PAPEL DE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN EN EL
DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN PACIENTES
CIRRÓTICOS MONOINFECTADOS POR EL VIRUS DE LA
HEPATITIS C Y COINFECTADOS POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

**TESIS DOCTORAL
LEIRE PEREZ LATORRE
MADRID 2013**

INDICE

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN	6
1. Aspectos relevantes de la coinfección del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y Virus de la Hepatitis C (VHC)	7
a) Impacto del VIH en la evolución de la infección crónica por VHC.....	8
.. b) Impacto del VHC en la evolución de la infección por VIH.....	8
2. Cirrosis y desarrollo de Hipertensión Portal (HTP) en la infección crónica por VHC: historia natural y complicaciones	9
a) Fisiopatología de la Hipertensión Portal.....	9
b) Principales complicaciones de la Hipertensión Portal.....	11
• Varices esofágicas y hemorragia digestiva.....	12
• Ascitis.....	12
• Esplenomegalia.....	12
• Encefalopatía hepática.....	13
c) Hepatocarcinoma	13
3. Determinación de la hipertensión portal: Gradiente de Presión Venosa Hepática (GPVH): valor y capacidad pronóstica de evolución clínica	14
4. Nuevos métodos de medición de fibrosis hepática: la Elastografía de Transición (ET)	16
a. La Elastografía De Transición: descripción y aplicaciones clínicas.....	17
b. Otras indicaciones de la ET.....	18
c. Aplicación de la ET en coinfectados VHC y VIH.....	19
5. Tratamiento Antiviral (TAV) y su repercusión en la historia natural de la infección crónica por VHC	20
a) Cambios histológicos tras el tratamiento antiviral.....	21
b) Cambios en el GPVH tras el TAV.....	22
c) Cambios en la evolución clínica tras el TAV.....	22

d) Implicaciones del TAV en coinfectados VIH/VHC.....	23
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	24
I. Justificación.....	25
II. Hipótesis.....	26
III. Objetivos	27
III. METODOLOGÍA.....	28
IV. RESULTADOS.....	34
V. DISCUSIÓN.....	65
VI. CONCLUSIONES.....	74
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	76
VIII. ABREVIATURAS	92

Transient Elastometry in the Diagnosis of Portal Hypertension in Cirrhotic HCV Monoinfected Patients and HIV/HCV Coinfected Patients

INTRODUCTION

The hepatitis C virus (HCV) is a leading cause of cirrhosis worldwide and the principal cause of death from liver disease and the leading indication for liver transplantation in developed countries. In recent years, HCV had superseded HIV as a cause of death in the United States.

Portal hypertension plays a critical role in the development of the most serious complications of cirrhosis. The measurement of portal pressure, usually obtained via the hepatic venous pressure gradient (HVPG) is a well-established prognostic marker of clinical events and survival in patients with cirrhosis. In a recent report from our institution it was found that in patients with compensated HCV-related cirrhosis, HVPG and albumin were independent predictors of decompensation irrespective of the existence of esophageal varices. Of these two variables, HVPG was identified as the most robust predictor of decompensation. HVPG measurement thus seems to be a useful tool for the management of these patients

Transient elastometry (TE) is a validated method for the non-invasive assessment of liver fibrosis. The HVPG determined by portal hemodynamic study is the gold standard for assessment of portal hypertension and is the most accurate predictor of liver decompensation and hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis.

We aimed to compare the accuracy HVPG and TE for the prediction of the first liver-related event (decompensation or hepatocellular carcinoma) in patients with HCV-related liver cirrhosis

OBJECTIVES

The following objectives applied to patients with confirmed HCV-related compensated liver cirrhosis with or without coinfection with HIV.

1. To investigate the correlation between liver stiffness assessed by TE and HVPG.
2. To assess the ability of TE to predict the different grades of portal hypertension.
3. To assess the ability of TE to predict decompensation, hepatocellular carcinoma and death.
4. To assess the ability of TE to predict the presence of esophageal varices.

The last objective applied only to patients with confirmed HCV-related compensated liver cirrhosis coinfecting with HIV.

5. To assess the effect of sustained viral response (SVR) following pegylated interferon and ribavirin therapy in HVPG and in liver stiffness

METHODOLOGY

The study was performed in the Hepatology Unit and Infectious Diseases & HIV Unit of Hospital General Universitario Gregorio Marañón. We analyzed all consecutive patients followed up with liver cirrhosis and confirmed HCV infection by PCR that, between 2007 and 2012, underwent a simultaneous study with TE and determination of HVPG as workup of their liver disease in our institution. We excluded from the analysis patients with decompensated liver disease or prior diagnosis of hepatocellular carcinoma at the time of TE and HVPG studies

TE was performed using a FibroScan® device (EchoSens, Paris, France). A median value, expressed in kilopascals (kPa), of 10 successful acquisitions was considered the representative measurement of liver stiffness. We considered 10 acquisitions with a success rate $\geq 60\%$ and an IQR $< 30\%$ of the median value as representative measurements

For the determination of HVPG a vascular introducer sheath was placed in the right internal jugular or femoral vein according to Seldinger's technique. Next, a 7-F balloon-catheter was advanced into the right hepatic vein to measure free and wedged hepatic venous pressures (FHVP and WHVP, respectively). HVPG was calculated as WHVP minus FHVP.

Definitions of portal hypertension and the different grades of portal hypertension: 1) Portal hypertension, HVPG >5 mmHg; 2) Clinically significant portal hypertension, HVPG \geq 10 mmHg; 3) Severe portal hypertension; HVPG \geq 12 mmHg.

The association TE and HVPG was determined by Pearson's chi-squared test, whereas the diagnostic ability of TE to predict the different grades of portal hypertension as well as decompensation, hepatocellular carcinoma, esophageal varices and death was determined by ROC Curves. Changes of HVPG and TE before and after HCV treatment in patients with SVR were assessed with the Wilcoxon signed-rank test.

RESULTS

A total of 113 patients (54 HCV monoinfected and 59 HIV/HCV coinfecting) were studied.

1) Correlation between TE and HVPG

The correlation between TE and HVPG was statistically significant taking into consideration all 113 patients ($R=0.66$; $p<0.001$) as well as in HCV monoinfected patients ($R=0.61$; $p<0.001$) and in HIV/HCV coinfecting patients ($R=0.66$; $p<0,001$).

2) Ability of TE to predict the different grades of portal hypertension

The area under the ROC curves (AUROCs) results that measured the ability of TE to determinate the different grades of portal hypertension are shown in **Table 1**.

HVPG mmHg	All patients N=113	AUROC (CI 95%)	
		HCV Monoinfected N=54	HIV/HCV Coinfected N=59
≥6	0.80 (0.65-0.95)	0.82 (0.62-1.03)	0.72 (0.60-0.84)
≥10	0.85 (0.76-0.93)	0.92 (0.85-1.00)	0.78 (0.64-0.92)
≥12	0.81 (0.73-0.89)	0.87 (0.77-0.96)	0.76 (0.63-0.88)

On the basis of ROC curves results, we searched the values of TE with highest negative predictive value (NPV) as well as highest positive predictive value (PPV) to determinate the different grades of portal hypertension; the results are shown in **Table 2**.

Table 2

HVPG mmHg	All patients		HCV		HIV/HCV	
	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV
10	11 kPa	18 kPa	12 kPa	18 kPa	10 kPa	18 kPa
12	12 kPa	24 kPa	12 kPa	21.5 kPa	12 kPa	24 kPa

3) Ability of TE to predict decompensation, hepatocellular carcinoma and death.

The AUROCs results of TE and HVPG to predict liver events and death are shown in **Table 3**.

	AUROC (CI 95%)		
	TE	HVPG	P
Decompensation	0.85 (0.69 - 0.99)	0.76 (0.59 - 0.93)	0.165
HCC	0.77 (0.59 - 0.95)	0.65 (0.50 - 0.79)	0.149
Death	0.82 (0.63 - 0.99)	0.70 (0.46 - 0.94)	0.286

HCC: hepatocellular carcinoma

4) Ability of TE to predict the presence of esophageal varices

An endoscopy was performed in 42 patients, 16 of which had esophageal varices. The AUROC of TC for the prediction of varices was 0.73 CI (0.57-0.88). The cut-of value with highest NPV and and better specificity was 21 kPa (NPV: 86.7, specificity: 50).

5) Effect of SVR in HVPG and in liver stiffness

This objective was assessed in 8 HIV/HCV coinfecting patients with SVR. Both TE and HVPG values declined significantly after HCV treatment in all patients. The median decline in TE was 13,4 kPa, and the median decline in HVPH was 7 mmHg.

CONCLUSIONS

The main findings of this thesis are the following

1. We found a statistically significant correlation between liver stiffness determined by TE and HVPG in patients with confirmed HCV-related compensated liver cirrhosis with or without coinfection with HIV
2. TE appears to be a reliable method for identification of portal hypertension, clinically significant portal hypertension and severe hypertension. The cut off values of liver stiffness determined by TE for these purpose were higher in HIV/VCH coinfecting patients than in HCV monoinfected.
3. TE appears to be a reliable method for prediction of liver decompensation, HCC and death in HCV-related compensated liver cirrhosis with or without coinfection with HIV.
4. TE appears to be a reliable method for exclusion of esophageal varices in HCV-related compensated liver cirrhosis with or without coinfection with HIV.
5. SVR after anti-HCV therapy is associated with a significant decrease in both TE values and HVPG in HIV/HCV coinfecting patients with compensated liver cirrhosis

I. INTRODUCCIÓN

1. Aspectos relevantes de la coinfección del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y Virus de la Hepatitis C (VHC)

Actualmente en el mundo hay aproximadamente 34 millones de personas infectadas por el VIH (1).

Desde la descripción de los primeros casos de infección por VIH en 1981 hasta nuestros días, se han producido numerosos cambios en la forma de entender y enfrentar esta enfermedad, secundarios a un intensivo trabajo de investigación y a un cambio social y de conductas que han modificado el perfil de paciente que conocíamos hace unas décadas.

El principal punto de inflexión fue la introducción del Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) en 1996, que modificó la historia natural de la enfermedad cambiando radicalmente el pronóstico de la misma y el perfil del paciente (2).

Un subgrupo especialmente relevante por su prevalencia y complejidad es el de los pacientes coinfectados por el VIH y por el Virus de la Hepatitis C (VHC).

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que después de la introducción del TARGA, la enfermedad hepática por VHC ha ocupado un lugar muy destacado como causa de muerte en pacientes infectados por el VIH (3- 5).

Se sabe que ambos virus interactúan y que cada virus puede modificar la historia natural de la infección por el otro virus. También se sabe que, en comparación con los pacientes mono infectados por VIH, los coinfectados por VIH y VHC tiene mayor riesgo de mortalidad de causa hepática y global y mayor riesgo de padecer enfermedades relacionadas con VIH (6).

a. Impacto del VIH en la evolución de la infección crónica por VHC

Como se mencionó anteriormente, la infección por VIH modifica la historia natural de la infección crónica por VHC.

Se ha observado que en los pacientes infectados por VIH, la frecuencia de aclaramiento espontáneo del VHC tras la fase aguda de la infección es menor que en los pacientes sin infección por VIH, lo que algunos autores han atribuido a una interferencia en la respuesta inmune frente al VHC producida por el VIH (7-9).

Es conocido también que los pacientes coinfectados presentan una mayor progresión a cirrosis, mayor riesgo de descompensación y mayor mortalidad tras el primer episodio de descompensación hepática (10-13).

Otros factores que se han asociado a una mayor progresión a cirrosis en coinfectados, son los valores bajos de linfocitos T CD4+, consumo de alcohol, la esteatosis y la edad en el momento de la infección por VHC (12, 14-16).

b. Impacto del VHC en la evolución de la infección por VIH

El modo en que la infección crónica por el VHC puede interferir en la historia natural del VIH sigue siendo motivo de controversia. En algunos estudios no se han encontrado diferencias en mortalidad, progresión a SIDA o respuesta al TARGA entre pacientes infectados por el VIH con y sin VHC (17). Sin embargo, en otros estudios sí se ha observado una influencia nociva del VHC sobre la historia natural del VIH, especialmente en aquellos pacientes con concentraciones elevadas de ARN-VHC (18). No se conocen bien los mecanismos de esta interacción, aunque en algunos estudios se ha señalado que la activación inmunológica favorecida por el VHC podría aumentar el riesgo de progresión del VIH entre la población coinfectada por ambos virus (19).

Es interesante señalar que en un estudio reciente llevado a cabo en coinfectados se ha observado que la respuesta viral sostenida (RVS) tras el tratamiento anti-VHC reduce no sólo las descompensaciones y la mortalidad hepática sino también el riesgo de progresión de la infección por VIH y la mortalidad no relacionadas ni con el hígado ni con el VIH (20).

2. Cirrosis y desarrollo de Hipertensión Portal (HTP) en la infección crónica por VHC: historia natural y complicaciones

En el mundo hay aproximadamente 150 millones de personas infectadas de forma crónica por el VHC (1).

La inflamación y necrosis del tejido hepático características de la infección crónica por VHC puede dar lugar a distintos grados de fibrosis según el tiempo de evolución y de que existan o no cofactores que acentúen el daño hepático. Se estima que, en ausencia de tratamiento eficaz, entre el 10 y el 40% de las personas con infección crónica por VHC desarrollarán cirrosis (21) en un tiempo medio de 40 años desde el momento de la infección. Sin embargo, tanto el grado de fibrosis como el tiempo de evolución dependerán además de la presencia de factores favorecedores como el alcohol, la coexistencia con otros virus hepatotropos, la coinfección por el VIH, el sexo o la edad avanzada en el momento de la infección (16,17,22, 23).

El pronóstico del paciente con cirrosis por VHC depende en gran medida de la existencia de hipertensión portal y sobre todo de la presencia de descompensaciones, lo que aumenta notablemente la mortalidad a corto plazo (24). De igual modo, la aparición de carcinoma hepatocelular (CHC) en este contexto conlleva un riesgo de mortalidad durante el primer año del 33% (25, 26).

a. Fisiopatología de la Hipertensión Portal

Desde un punto de vista hemodinámico, se considera que existe hipertensión portal cuando el valor del gradiente de presión portal,

habitualmente estimado mediante el gradiente de presión venosa hepática (GPVH), es mayor de 5mmHg. El gradiente de presión portal es la diferencia entre la presión en la vena porta y la presión en la vena cava inferior y representa la presión de perfusión sinusoidal.

La fisiopatología de la hipertensión portal, se justifica tal y como se determina matemáticamente por la Ley de Ohm como el producto del flujo por la resistencia. El aumento de ambas variables dará como resultado un incremento en la presión portal.

La hipertensión portal se debe inicialmente a un aumento de la resistencia vascular intrahepática, sin embargo, es el posterior aumento del flujo portal el que empeora y perpetúa la situación de hipertensión portal (27). El aumento de la resistencia vascular intrahepática tiene dos componentes, uno estático y uno dinámico. El componente estático está producido por la alteración del parénquima hepático secundario a la fibrosis y a los nódulos de regeneración que obstruyen el paso del flujo vascular. El componente dinámico está producido por una vasoconstricción intrahepática causada principalmente por un aumento del tono adrenérgico y una disminución de la liberación de óxido nítrico debida a la disfunción endotelial (28,29).

La resolución de la causa inicial de la cirrosis, en nuestro caso la curación del virus de la hepatitis C, puede mejorar el grado de fibrosis y por tanto disminuir el componente mecánico (30-32). Respecto a la reversibilidad del componente dinámico, se han realizado numerosos estudios con diferentes fármacos y distintas dianas terapéuticas como el bloqueo adrenérgico con clonidina (132), prazosín (133, 134) y carvedilol (135, 136), la modulación de la producción de óxido nítrico con simvastatina (137) o mediante inhibidores de las 5 fosfodiesterasa (33, 34). En general, la mayor parte de los estudios han demostrado la posibilidad de modificar farmacológicamente el componente dinámico de la hipertensión portal, si bien, el traslado de esta información a la práctica clínica no ha sido definitivamente estudiado.

El segundo componente en el desarrollo de la hipertensión portal es el aumento del flujo sanguíneo portal debido esencialmente a una dilatación arterial esplácnica debida principalmente al aumento en la producción de óxido nítrico (35). Adicionalmente existe un incremento de otros mediadores que inducen vasodilatación esplácnica (glucagón y otros). Finalmente, se desarrolla un importante componente de vasodilatación asociado a respuesta inflamatoria generado en el contexto de la translocación bacteriana (138).

Es importante destacar que la vasodilatación esplácnica es una diana clásica del tratamiento farmacológico de la hipertensión portal. De hecho el tratamiento con betabloqueantes ejerce su acción precisamente sobre este aspecto.

El incremento de la presión portal genera, entre otras consecuencias, el desarrollo de circulación colateral a través tanto de la dilatación pasiva de vasos preexistentes como por fenómenos de neoangiogénesis. La circulación colateral es responsable de muchas de las complicaciones de la cirrosis, fundamentalmente la hemorragia por varices y el desarrollo de encefalopatía hepática.

Los principales lugares de formación de vasos colaterales son las venas rectales (con el desarrollo de hemorroides), la unión cardioesofágica (varices gastroesofágicas), espacio retroperitoneal y ligamento falciforme del hígado (venas periumbilicales).

b. Principales complicaciones de la Hipertensión Portal

Como se mencionó anteriormente, se considera que existe hipertensión portal cuando el GPVH es mayor de 5 mmHg, sin embargo, es a partir de 10 mmHg cuando se inicia el riesgo de desarrollo de complicaciones por lo que se conoce como HTP clínicamente significativa. Las descompensaciones de la cirrosis - que incluyen el sangrado de varices, la encefalopatía hepática y la ascitis - suelen aparecer a partir de los 12 mmHg, lo que se conoce como hipertensión portal grave (36).

- Varices esofágicas y hemorragia digestiva

La hemorragia por varices es una causa importante de morbimortalidad en el paciente cirrótico. El riesgo hemorrágico se relaciona preferentemente con el grado de hipertensión portal, con el diámetro de la variz y con el grosor de su pared (27). Las varices aparecen a partir de un GPVH mayor de 10 mmHg, pero el riesgo de sangrado se presenta a partir de 12 mmHg (37).

- Ascitis

La ascitis se define como la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. La fisiopatología de este proceso depende fundamentalmente de tres mecanismos: la dilatación arteriolar sistémica, que disminuye la volemia eficaz poniendo en marcha mecanismos compensatorios como el aumento del gasto cardiaco y mecanismos de vasoconstricción endógenos como el sistema renina-angiotensina, sistema simpático y la liberación no osmótica de hormona antidiurética. Todos estos mecanismos compensatorios forman parte también del segundo mecanismo: la retención de sodio y agua. Finalmente se produce un estado de circulación hiperdinámica con descenso de la RVP y aumento del gasto cardiaco (38). El tercer mecanismo es el aumento de la presión hidrostática sinusoidal que produce la extravasación de líquido al espacio de Disse. Cuando el líquido supera la capacidad de absorción de los vasos linfáticos comienza a acumularse en la cavidad peritoneal.

También contribuyen al desarrollo y persistencia de la ascitis otros mecanismos como la disminución de la presión oncótica por hipoalbuminemia.

- Esplenomegalia

La hipertensión portal puede asociarse con disminución de una o de todas las series sanguíneas celulares, bien por atrapamiento esplénico o por liberación de sustancias por el bazo que inhiben la actividad de la médula ósea. Es importante señalar sin embargo que no parece existir una correlación estrecha entre el grado de HTP y el tamaño del bazo.

- Encefalopatía hepática

Este cuadro clínico se caracteriza por la afectación del nivel de conciencia que puede variar entre estupor, delirio y coma. Las circunstancias clínicas implicadas en su desarrollo son fundamentalmente el grado de disfunción hepática y de cortocircuito portosistémico que puede incluso determinar la gravedad del cuadro (27). El mecanismo íntimo de producción del cuadro neurológico no es del todo conocido, si bien el papel de la hiperamonemia es esencial.

- c. Hepatocarcinoma (CHC)

El VHC es el agente etiológico más frecuente del hepatocarcinoma en países desarrollados, estimándose que entre el 1-7% de los pacientes con infección crónica por VHC desarrollarán esta neoplasia.

Con independencia de que el VHC tenga *per se* capacidad oncogénica, otros factores genéticos y ambientales como el alcohol, el tabaco, la diabetes y la coinfección con otros virus hepatotropos, determinan el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (39).

Generalmente el hepatocarcinoma por VHC se presenta en pacientes con cirrosis y la edad en el momento del diagnóstico suele ser avanzada. Sin embargo, el tiempo de aparición en pacientes coinfectados por VIH suele ser muy inferior por la rápida progresión de fibrosis como consecuencia de la interacción de ambos virus.

Finalmente es muy importante destacar que la historia natural de la cirrosis se divide claramente en dos fases: la cirrosis compensada y la cirrosis descompensada que es cuando aparece una o varias de las complicaciones previamente descritas. Llamativamente, es excepcional la muerte de los pacientes con cirrosis sin la existencia previa de descompensaciones. Esta distinción es esencial puesto que mientras en la fase compensada predomina la presencia de hipertensión portal, en la fase descompensada se incorporan variables asociadas a la insuficiencia hepatocelular. Así, la evaluación pronóstica de la cirrosis compensada debe encaminarse a determinar (y tratar si fuera posible) los factores asociados a

la descompensación, mientras que la evaluación de la cirrosis descompensada debe centrarse en la determinación de los factores asociados a la mortalidad. Es importante destacar que los mecanismos moleculares, histológicos y fisiopatológicos son igualmente diferentes en ambas fases (141) tal y como se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Clasificación de la hepatopatía crónica basada en parámetros histológicos, clínicos, hemodinámicos y biológicos.

Histológico	F1-F3	←	F4 (cirrosis)	→
Clínico	No Cirrótico	Compensado	Compensado	Descompensado
Síntomas	No	No (sin varices)	No (presencia de varices)	Asicits, Hemorragia por varices, Encefalopatía
Estadio	-	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3 y 4
GPVH-mmHg		> 6	> 10	> 12
Biológico	Fibrogénesis y angiogénesis	Cicatriz y "X-linking"	Cicatriz gruesa (acelular) y nódulos	Cicatriz insoluble

3. Medición de la presión portal mediante el Gradiente de Presión Venosa Hepática (GPVH): valor y capacidad pronóstica de evolución clínica.

La medición del GPVH mediante estudio hemodinámico es el estándar de oro para la medición de la presión portal. Sin embargo, es un método invasivo que está disponible sólo en centros especializados por eso en los últimos años diversas investigaciones se han dirigido a la búsqueda de un método más accesible.

Hay diversas técnicas para la determinación de la hipertensión portal basadas en la medición de la presión en el territorio portal y otras en la visualización del sistema portocolateral.

Por su utilidad, fiabilidad y bajo riesgo la técnica de elección es el cateterismo de las venas suprahepáticas en base a la cual se establece la clasificación de los diferentes estadios de hipertensión portal.

Los valores de GPVH en un individuo normal varían entre 2 y 5 mmHg. Valores superiores a 5 mmHg indican la presencia de hipertensión portal. Entre 6 y 10 mmHg hablamos de hipertensión portal clínicamente significativa que implica la posibilidad del desarrollo de varices esofágicas. Un valor superior a 12 mmHg refleja una hipertensión portal grave, a partir de la cual se incrementa de forma significativa el riesgo de descompensación cirrótica, incluida la hemorragia por varices.

Por tanto, la medición del GPVH no sólo permite establecer el diagnóstico de hipertensión portal sino también constituye un marcador pronóstico útil desde el punto de vista clínico para conocer el riesgo de descompensación hepática en el paciente cirrótico compensado (37, 40, 41).

También se ha investigado la repercusión clínica del descenso del GPVH en respuesta al tratamiento farmacológico, básicamente con nitratos y betabloqueantes. Se ha observado que en aquellos pacientes que responden a dicho tratamiento (descenso >20% del GPVH basal o logro de un GPVH < 12 mmHg) disminuye el riesgo de complicaciones de hipertensión portal y aumenta la probabilidad de supervivencia (42, 43, 139, 140).

4. Nuevos métodos de medición de fibrosis hepática: la Elastografía de Transición (ET)

La estadificación de la fibrosis en pacientes con infección crónica por VHC es de suma importancia para establecer un pronóstico y para guiar la

toma de decisiones terapéuticas. Contamos para ello con métodos invasivos y no invasivos.

La biopsia hepática sigue siendo considerada por muchos el estándar de oro para la estadificación de la fibrosis hepática y se puede realizar tanto por vía percutánea como por vía transyugular. Sin embargo, es un procedimiento invasivo que no está exento de complicaciones ni tiene una fiabilidad perfecta. Se conoce bien que es un método en el que son relativamente frecuentes los problemas de muestreo dado que la fibrosis hepática no es homogénea en todo el órgano y que la interpretación depende de la calidad del cilindro de tejido que se remite para estudio histopatológico. Estas limitaciones han espoleado desde hace años la búsqueda de nuevos métodos incruentos para la estimación de la fibrosis hepática.

Algunas pruebas de imagen como la tomografía computadorizada (TC) o la resonancia magnética (RM), presentan una sensibilidad y especificidad superiores al 80% para identificación de fibrosis avanzada y cirrosis basándose en alteraciones morfológicas específicas como la presencia de nódulos de regeneración o datos indirectos de hipertensión portal. Sin embargo, la limitación de estas técnicas reside en su escasa capacidad de discernir estadios iniciales de fibrosis (44, 45).

Otros métodos no invasivos para la estadificación de la fibrosis se basan en marcadores serológicos a partir de los cuales se han desarrollado índices de determinación de fibrosis hepática. Para pacientes mono infectados por VHC se encuentran el índice APRI (38), el índice de Forns (46), el índice Fibrotest (47) y el índice SHASTA (48). En coinfectados además, se han validado índices específicos como FIB-4 (49), HGM-1 y HGM-2 (50).

a. La elastografía de transición: descripción y aplicaciones clínicas

La elastografía de transición (ET) es una técnica de reciente introducción que constituye un método rápido, barato, reproducible y no

invasivo para la estimación de la fibrosis hepática, que ha sido avalado por numerosos estudios.

La elastografía de transición se realiza con el aparato comercial FibroScan® (EchoSens, París, Francia). Dicho aparato emite 2 ondas a través de un transductor que se coloca en el espacio intercostal: una pulsátil vibratoria que atraviesa el tejido hepático y una segunda de ultrasonidos que capta a qué velocidad se transmite la primera. Estos datos son analizados y mostrados en kilopascales (kPa), una unidad de velocidad de propagación que estima la elasticidad del tejido hepático. Un valor bajo de elastografía de transición indica una baja velocidad de propagación de la onda lo que se relaciona con una mayor elasticidad del tejido. Por el contrario, un valor alto de elastografía de transición nos indica una mayor velocidad de propagación en relación con un parénquima menos elástico y por tanto con fibrosis más avanzada.

Es importante recordar que la muestra hepática analizada por la elastografía de transición es de unos 5 cm de largo por 1 cm de ancho, unas 100 veces mayor que el área examinada en una biopsia convencional lo que hace esta muestra más representativa de la totalidad del órgano.

Numerosos estudios han demostrado que este método es útil preferentemente para determinar la existencia de fibrosis significativa, fibrosis avanzada y cirrosis (51, 52) independientemente de la patología causal aunque, es en la infección por VHC donde se han encontrado los resultados más fiables (52). Es importante señalar que la fiabilidad diagnóstica de la prueba es menor para la determinación de estadios intermedios de fibrosis (F2-F3).

Los puntos de corte para los diferentes estadios de fibrosis según la escala METAVIR en la infección por VHC varían entre los diversos estudios pero los valores que se toman como referencia son los siguientes: F0-F1 <7,1 kPa; F1-F2 7,1- 9,5 kPa; F3 9,6 -14,5 kPa; y F4 >14,5 kPa (53).

La elastografía de transición también ha ofrecido buenos resultados para la estimación de la fibrosis en otras enfermedades hepáticas como

cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedad de Wilson o hepatopatía por metotrexate, aunque la información no es tan abundante como la existente para la hepatopatía por VHC (54-57).

La elastografía de transición no está exenta de limitaciones. Así, sus valores pueden alterarse por factores clínicos a tener en cuenta en el momento de la realización de la prueba como por ejemplo la presencia de ascitis, una presión venosa central elevada (52, 58, 59), la inflamación hepática aguda (60) y la esteatosis (60,61). Otros factores independientes de la hepatopatía como el sexo masculino, el síndrome metabólico e incluso la experiencia del examinador pueden modificar el valor real de la prueba (59, 62). Además en pacientes obesos la técnica puede no ser realizable por la dificultad de la onda de ultrasonidos para atravesar el pániculo adiposo.

b. Otras indicaciones de la elastografía de transición

Una vez validada ampliamente la capacidad de esta técnica para la determinación de fibrosis hepática, las líneas de investigación actuales van dirigidas a nuevos ámbitos de uso.

Uno de los temas en estudio, es el valor de la elastografía de transición durante el tratamiento antiviral frente al virus VHC y VHB (63, 64, 65). Se ha observado una disminución clínicamente significativa de los valores de la elastografía de transición en pacientes tratados frente al VHC que han obtenido una respuesta viral sostenida (64-67), pero también una mayor disminución del valor de la elastografía de transición en pacientes sin respuesta viral sostenida (RVS) pero con respuesta bioquímica al tratamiento respecto a aquellos que no presentaron respuesta (64,66).

También se ha estudiado la capacidad de la elastografía de transición para la determinación de hipertensión portal y de sus complicaciones en la infección por VHC incluyendo la presencia de varices esofágicas y el riesgo de sangrado. Los resultados obtenidos son buenos aunque necesitan mayor validación (68-71).

Otros estudios se han centrado en determinar la capacidad de la elastografía de transición en la predicción de la aparición de CHC en hepatopatías virales observándose que pacientes con valores más altos en la elastografía de transición tenían mayor probabilidad de desarrollarlo (72-74). También se ha investigado la capacidad de predicción de recidiva de CHC tras su exéresis quirúrgica y su valor pronóstico preoperatorio para el desarrollo de insuficiencia hepática tras la resección curativa de un CHC (75, 76), todos ellos con resultados positivos (77).

Otro campo explorado es el del paciente postransplantado, donde se demostró una elevación de los valores de la elastografía de transición paralelos a un empeoramiento histológico y analítico sugiriéndose que en los pacientes con valores estables de elastografía de transición podría evitarse la realización de biopsias continuadas (78). También se estudió la capacidad de determinación de fibrosis significativa en los pacientes transplantados con recurrencia de VHC (78-81) con buenos resultados.

Estos son sólo algunos de los ejemplos de la intensa actividad investigadora en la búsqueda de nuevas indicaciones de esta técnica, y aunque los resultados obtenidos parecen ser buenos, son necesarios más estudios para confirmarlos.

c. Aplicación de la elastografía de transición en coinfectados VHC y VIH:

La mayoría de los estudios realizados sobre el uso de esta técnica se validaron inicialmente para la población de mono infectados por VHC, sin embargo, actualmente numerosos trabajos confirman su validez en coinfectados por VIH (82) demostrando también superioridad frente a los métodos de detección de fibrosis basados en marcadores serológicos (83).

Al igual que se describía en la población de mono infectados por el VHC los estudios se dirigen ahora a la búsqueda de nuevas indicaciones de la elastografía de transición. Recientemente se han publicado estudios sobre la capacidad de la elastografía de transición para predecir tanto la existencia de varices como el riesgo de sangrado de las mismas (84-86)

con resultados prometedores, aunque se necesitan más estudios para establecer con solidez en la práctica clínica esta aplicabilidad de la elastografía de transición.

5. Tratamiento anti-VHC y su repercusión en la historia natural de la infección crónica por VHC

Hasta fechas recientes el tratamiento de todos los genotipos del VHC consistía en la administración de interferón pegilado alfa (PegIFN) y ribavirina (RBV) cuya efectividad era menor en la población coinfectada que en la población general tanto en el contexto de los ensayos clínicos (125) como en la práctica clínica real (126). En 2011 la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. aprobó el uso de 2 inhibidores de la proteasa del VHC (IP): telaprevir y boceprevir para el tratamiento del VHC genotipo 1(127). La terapia triple con PegIFN/RBV y un inhibidor de la proteasa (IP) del VHC tiene una eficacia muy superior al tratamiento estándar basado en PegIFN/RBV (128). A lo largo del pasado año se han ido comunicando los resultados de estudios de interacciones medicamentosas y los resultados finales de 2 ensayos clínicos en fase II que confirman que la terapia triple con PegIFN/RBV y boceprevir o telaprevir aumenta sustancialmente la frecuencia de RVS en coinfectados con VHC genotipo 1 sin grandes problemas de toxicidad ni de interacciones farmacológicas con antirretrovirales (129) por lo se considera que actualmente éste debe ser el tratamiento estándar para la infección por VHC genotipo 1 en coinfectados (130).

El objetivo principal del tratamiento de la infección por el VHC es la erradicación del virus. En pacientes sin cirrosis la RVS se entiende como la resolución de la enfermedad. Por el contrario, en pacientes cirróticos aunque el riesgo de complicaciones relacionadas con el hígado se reduce significativamente una vez alcanzada la RVS, no desaparece incluida la posibilidad de desarrollo de hepatocarcinoma una vez erradicado el virus (87).

El tratamiento de la hepatitis C basado en la combinación de interferón pegilado y ribavirina consigue la eliminación del virus entre el 50 y el 80% de la población mono infectada, pero si hablamos del paciente cirrótico el porcentaje de RVS es menor (88, 89) siendo significativamente inferior en el paciente con cirrosis descompensada que en el cirrótico compensado. (90)

Parece un hecho claro que el tratamiento anti-VHC efectivo es capaz de modificar la historia natural de la infección por VHC por dos mecanismos principales: la estabilización e incluso reversibilidad de la fibrosis hepática y la disminución del GPVH.

a. Cambios histológicos tras el tratamiento antiviral

Varios estudios han observado que el tratamiento anti-VHC efectivo es capaz de mejorar la fibrosis hepática e incluso de lograr la reversión de la cirrosis en algunos pacientes (85, 87, 88, 91-93).

También se ha observado una disminución significativa del grado de actividad necroinflamatoria tras el tratamiento anti-VHC especialmente entre aquellos que logran RVS, pero también en los tratados sin RVS en comparación con los no tratados (91,93 94).

Se puede afirmar por tanto que el tratamiento anti-VHC mejora el daño hepático y que, aunque el mayor beneficio lo obtienen los pacientes que logran RVS, también obtienen un beneficio los tratados sin RVS en comparación con los no tratados; especialmente aquellos con recidiva viral después de haber logrado respuesta al fin del tratamiento.

Las observaciones anteriores han servido de justificación para el planteamiento de estrategias de tratamiento de mantenimiento basadas en PegIFN en los no respondedores. Algunos estudios han demostrado cierto grado de beneficio histológico con el tratamiento de mantenimiento con PegIFN en no respondedores con fibrosis avanzada (95,96) pero no ha podido demostrarse que esta estrategia prevenga el desarrollo de eventos clínicos (95).

b. Cambios en el GPVH tras el tratamiento anti-VHC

Hasta la fecha, se han comunicado tres estudios que han evaluado el efecto del tratamiento anti-VHC sobre el GPVH en pacientes cirróticos mono infectados por VHC. En dos de los estudios se observó que el tratamiento anti-VHC efectivo reducía el GPVH respecto al basal (97,98), no así en el tercero (99) probablemente debido a un problema de tamaño muestral. En los dos estudios en los que se observó reducción del GPVH, la mejoría se confirmó poco tiempo después de finalizar el tratamiento anti-VHC por lo que no disponemos de información que nos confirme que este descenso en el GPVH se mantiene en el tiempo (97,98). En los estudios arriba mencionados, se observó una asociación entre el descenso del GPVH y la disminución de la actividad inflamatoria y la normalización en las concentraciones séricas de transaminasas (98) sin que pudiera relacionarse la reducción del GPVH con una mejoría en la fibrosis hepática.

En uno de los estudios se observó además, que los pacientes no respondedores conseguían una disminución del GPVH en la medición inmediata tras el tratamiento pero el efecto no se mantenía en un segundo estudio realizado un año más tarde (98). Estos datos vuelven a cuestionar el posible beneficio del tratamiento de mantenimiento en los pacientes no respondedores, sin embargo, es importante remarcar que los estudios no demuestran que este descenso del GPVH se correlacione con una disminución de los eventos clínicos (100).

c. Cambios en la evolución clínica tras el tratamiento anti-VHC

Diferentes estudios han mostrado que el logro de RVS tras el tratamiento anti-VHC en pacientes con fibrosis avanzada se asocia con una disminución de la mortalidad y de las descompensaciones clínicas secundarias a cirrosis (101-103).

También se ha confirmado que en pacientes con fibrosis avanzada el logro de RVS reduce de manera significativa el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, aunque no lo anula del todo (104,105).

d. Implicaciones del tratamiento anti-VHC en coinfectados VIH/VHC

Son pocos los estudios realizados en coinfectados sobre los cambios en la historia natural de la infección por el VHC tras el tratamiento.

Respecto a los cambios histológicos en el paciente coinfectado tras tratamiento anti-VHC los resultados son dispares. Hay estudios en los que se ha observado una disminución significativa del grado de inflamación hepática tanto en los pacientes con RVS como en los no respondedores, sin embargo, no encontraron cambios significativos en ninguno de los dos grupos respecto al grado de fibrosis hepática (106). Por otro lado, otro estudio realizado con mono infectados y coinfectados si observó una disminución del grado de fibrosis y del grado de necroinflamación de forma más significativa en pacientes mono infectados y en aquellos que obtuvieron RVS (107).

En cuanto a eventos clínicos, los estudios realizados en nuestro país en el seno de la Cohorte de GESIDA de pacientes coinfectados han confirmado que el logro de RVS en este grupo de población modifica la historia natural de la hepatitis C independientemente del estadio de fibrosis con reducción de la mortalidad y de las complicaciones hepáticas (108, 124). Además, estos investigadores también han observado que la RVS en coinfectados se asocia con una reducción del riesgo de progresión del VIH y de la mortalidad no relacionada con el VIH ni con la hepatopatía (20,108). En la Cohorte de GESIDA se observaron mejores resultados desde el punto de vista clínico en aquellos pacientes que lograron RVS, sin embargo, los pacientes con respuesta al fin del tratamiento con recidiva posterior tuvieron mejor evolución que los pacientes sin respuesta al tratamiento en cuanto a mortalidad, descompensaciones, cifras de transaminasas y rigidez hepática por elastografía de transición (124).

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

I. JUSTIFICACIÓN

La medición del GPVH sigue siendo el estándar de oro para la medición del grado de hipertensión portal, que a su vez constituye actualmente el mejor indicador pronóstico de descompensación en el paciente con cirrosis compensada. El tratamiento efectivo anti-VHC modifica la historia natural de la hepatitis C y en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis reduce el riesgo de mortalidad, descompensación y hepatocarcinoma, lo que se debe a la regresión de la fibrosis hepática y probablemente a la reducción del GPVH.

La elastografía de transición es un método no invasivo validado por múltiples estudios para la determinación del estadio de fibrosis hepática. Actualmente hay muchas líneas de investigación abiertas en la búsqueda de nuevas indicaciones de esta técnica para el seguimiento y valoración del paciente con hepatitis crónica C.

Esta tesis pretende estudiar el papel de la elastografía de transición como técnica no invasiva para la valoración clínica y pronóstica del paciente con cirrosis compensada por VHC con y sin coinfección por el VIH.

II. HIPÓTESIS

Las hipótesis de esta tesis son las siguientes:

1. La elastografía de transición puede ser un método no invasivo fiable para la estimación del GPVH en pacientes con cirrosis compensada por VHC con y sin coinfección por VIH.
2. En pacientes con cirrosis hepática por VHC la elastografía de transición puede ser una técnica no invasiva fiable para la predicción de descompensación hepática y desarrollo de hepatocarcinoma.
3. En el paciente coinfectado por VIH y VHC con cirrosis hepática la respuesta al tratamiento anti-VHC puede dar lugar a una regresión de los mecanismos fisiopatológicos que determinan la hipertensión portal y en consecuencia reducir el GPVH.

III. OBJETIVOS

1. Investigar la correlación entre los valores de rigidez hepática obtenidos por elastografía de transición y el GPVH en pacientes cirróticos por VHC infectados y no infectados por VIH.
2. Establecer la fiabilidad de la elastografía de transición para predecir los diferentes puntos de corte de GPVH que definen los distintos grados de hipertensión portal de utilidad clínica, tanto en monoinfectados por VHC como en coinfectados por VIH/VHC.
3. Estudiar la fiabilidad de la elastografía de transición para predecir la descompensación, el hepatocarcinoma y la muerte en cirróticos compensados por VHC infectados y no infectados por VIH.
4. Estudiar la fiabilidad de la elastografía de transición para predecir la existencia de varices esofágicas.
5. Estudiar los cambios en el GPVH y en la rigidez hepática estimada por elastografía de transición tras el tratamiento anti-VHC en monoinfectados por VHC como en coinfectados por VIH/VHC.

III. METODOLOGÍA

1. Diseño del Estudio

Estudio observacional ambispectivo.

2. Población de Estudio

Revisamos la información de los 113 pacientes consecutivos con cirrosis hepática por VHC a los se les realizó de forma simultánea un estudio hemodinámico para la determinación del GPVH y una elastografía de transición para medir la rigidez hepática entre 2007 y 2012 en nuestro centro. Todos tenían infección por VHC confirmada por la presencia de ARN-VHC en sangre por PCR y cirrosis hepática confirmada por biopsia o por criterios clínicos y radiológicos o por determinación de GPVH o elastografía de transición. Ninguno tenía datos compatibles con hepatitis aguda en el momento de la realización de ambas técnicas diagnósticas. De los 113 pacientes, 54 estaban monoinfectados por VHC y eran atendidos en la Unidad de Hepatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Los 59 pacientes restantes presentaban coinfección por VIH y VHC y eran atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas-VIH del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Para el estudio de seguimiento excluimos del análisis a aquellos pacientes que habían presentado con anterioridad algún episodio de descompensación cirrótica y/o tenían hepatocarcinoma formando una nueva subpoblación de 60 pacientes.

3. Variables Recogidas

A partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes se recogieron las siguientes variables:

- Demográficas: fecha de nacimiento y sexo.
- Tiempo de evolución del VHC: en los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) se consideró que el año de infección por VHC

fue el año en el que el paciente se inició en las prácticas de riesgo.

- Datos serológicos: genotipo de VHC y cuantificación de ARN-VHC así como información serológica sobre otros virus hepatotropos.
- Datos analíticos realizados en un plazo de un día a 3 meses antes de la realización del estudio hemodinámico: hematimetría, panel bioquímico del suero incluyendo perfil hepático, renal y metabólico, así como estudio de coagulación.
- Datos histológicos: estadio de fibrosis y grado de inflamación hepática según la clasificación de Metavir (131).
- Datos referentes al tratamiento del VHC y evolución del ARN-VHC desde la fecha del estudio en adelante.
- Elastografía de transición: fecha de realización y valor en kPa.
- Estudio hemodinámico: fecha de realización y valor de presión suprahepática libre (PSHL), presión suprahepática enclavada (PSHE) y GPVH en mmHg. La realización del estudio hemodinámico y de la elastografía de transición se realizaron por lo general de forma simultánea. En ningún caso hubo más de 30 días de diferencia entre las dos pruebas.

Además en el grupo de pacientes VIH se recogieron también:

- Mecanismo de transmisión de la infección por VIH.
- Categoría clínica e inmunológica según la clasificación del CDC.
- Tiempo de evolución de la infección por VIH contado a partir de la fecha de diagnóstico.
- Historia de tratamiento antirretroviral.
- Cifra de linfocitos T CD4+ y carga viral de VIH en un plazo no superior a dos semanas antes del estudio hemodinámico.

4. Elastografía de Transición

La elastografía de transición se realizó obteniendo la mediana en kPa de diez mediciones válidas, cada una de ellas realizada con el paciente en decúbito supino, el brazo derecho en abducción máxima y el transductor apoyado en un espacio intercostal situado sobre el lóbulo hepático derecho. Consideramos como criterios de validez de las mediciones un rango intercuartil (RIQ) menor o igual al 20% de la mediana y un índice de aciertos (mediciones válidas/mediciones totales) mayor o igual al 60%.

5. Estudio Hemodinámico y medición de Gradiente de Presión Venosa Hepático

Los estudios hemodinámicos se realizaron en la unidad de hemodinámica hepática del HGUGM.

El estudio se hizo mediante punción percutánea de la vena yugular interna o femoral, avanzando el catéter bajo control fluoroscópico hasta llegar a las venas suprahepáticas, preferentemente la vena suprahepática derecha o la vena suprahepática media. Con la punta del catéter en el interior de la vena suprahepática y sin llegar a ocluirla, se registraba la presión suprahepática libre. Posteriormente se insuflaba el balón que recubre la punta del catéter para obstruir totalmente la vena suprahepática y determinar la presión suprahepática enclavada que representa la presión en los sinusoides hepáticos. La diferencia entre ambas presiones es lo que se denomina el Gradiente de Presión Venosa Hepático (GPVH). Se comprobó mediante la administración de contraste la completa oclusión de la vena suprahepática antes de las mediciones.

Se realizaron en todos los casos al menos dos mediciones que se registraron de forma permanente mediante un registro digital.

6. Tratamiento anti-VHC

El tratamiento de la hepatitis C utilizado en estos pacientes fue la combinación de interferón pegilado alfa (Peg-IFN) 2a ó 2b con ribavirina durante un periodo de 24-48 semanas dependiendo del genotipo de VHC y de la cinética del ARN-VHC durante el tratamiento. Se usaron las siguientes definiciones de respuesta al tratamiento:

- Respuesta Viroológica Rápida (RVR): ARN-VHC indetectable en la semana 4 de tratamiento.
- Respuesta Viroológica Precoz (RVP): ARN-VHC indetectable en la semana 12 de tratamiento o había descendido al menos 2 logaritmos con respecto a la cifra basal.
- Respuesta Viroológica al Final del Tratamiento (RVF): ARN-VHC indetectable al final del tratamiento.
- Respuesta Viroológica Sostenida (RVS): ARN-VHC indetectable a las 24 semanas de haber finalizado el tratamiento.

Teniendo en consideración el tratamiento anti-VHC y la respuesta al mismo clasificamos a los pacientes en tres grupos:

- a) Pacientes no tratados: los que no recibieron tratamiento anti-VHC.
- b) Pacientes respondedores: los que recibieron tratamiento anti-VHC y lograron RVF o RVS.
- c) Pacientes no respondedores: los que recibieron tratamiento anti-VHC y no lograron RVS ni RVF.

7. Análisis estadístico

Se analizaron las características basales de los pacientes utilizando medidas de frecuencia (absolutas y porcentajes) para las variables cualitativas y mediana y rango intercuartil para las variables cuantitativas.

Para la comparación de las variables categóricas se ha utilizado la prueba de Chi cuadrado de Pearson.

Se utilizaron curvas ROC (acrónimo de Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor) para el estudio de la capacidad diagnóstica de la elastografía de transición para la determinación de los diversos estadios clínicos de hipertensión portal y para el estudio de su capacidad de predecir descompensación cirrótica, presencia de varices esofágicas, hepatocarcinoma y muerte. Utilizamos el área bajo la curva (AUROC) como el parámetro determinante de la exactitud global de la prueba, correspondiendo la mayor exactitud a un valor de uno o cercano a éste. A raíz de los valores obtenidos por las curvas ROC se eligieron en función de la sensibilidad y especificidad, puntos de corte en los valores de la elastografía de transición para la determinación de los distintos grados de hipertensión portal. Para la comparación de curvas ROC se aplicó el método de Hanley y Mc Neil.

La supervivencia se analizó con el estimador de Kaplan-Meier y la comparación de la supervivencia entre diferentes grupos se llevó a cabo con la prueba de rangos logarítmicos de Mantel-Haenszel (Log Rank)

Para el cálculo de las modificaciones de GPVH y elastografía de transición tras tratamiento anti-VHC se aplicó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

En todos los casos se consideraron como significativas aquellas diferencias cuyo valor p asociado a la prueba de contraste fue menor o igual a 0,05.

El paquete estadístico utilizado ha sido el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 15.0.

IV. RESULTADOS

Características de los pacientes

Se incluyeron en el estudio 113 pacientes con cirrosis hepática por VHC, 54 (47,79%) de los cuales estaban mono infectados por VHC y 59 (52,21%) estaban coinfectados por el VIH/VHC.

Las características demográficas y las características relacionadas con el VIH se muestran en la **Tabla 1**. Hay que resaltar que los pacientes coinfectados por VIH/VHC eran más jóvenes que los mono infectados por VHC.

Tabla 1. Características demográficas y relacionadas con el VIH de la población general y subpoblaciones VHC y VHC/VIH.

Características	Población general N=113	VHC N=54	VHC/VIH N=59	P
Sexo V*- n (%)	78 (69)	36 (66.7)	41 (69.5)	ns**
Edad-años***	48 (45-54)	53 (48-59)	45 (42-49)	<0,01
Factor de riesgo VIH ADVP-n (%)		NA	58 (98.3)	
LTCD 4+ basales-n/mm ³ ****		NA	326 (182-540)	
CDC clínico C -n (%)		NA	19 (32.2)	
CDC inmunológico 3- n (%)		NA	38 (64.4)	
TARGA si-n (%)		NA	55 (93.2)	

*V, varón. **ns, no estadísticamente significativo. *** Expresado como Mediana y Rango Intercuartil. NA **** no aplicable

Los parámetros analíticos se muestran en la **Tabla 2**. Es de destacar que, en comparación con los pacientes mono infectados por VIH, los pacientes coinfectados por VIH/VHC tenían concentraciones séricas significativamente más altas de fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa y concentraciones significativamente más bajas de albúmina.

Tabla 2. Parámetros analíticos de la población general y subpoblaciones VHC y VHC/VIH

Características	Población general N=113	VHC N=54	VHC/VIH N=59	P
ALT-n UI/L ***	68 (37-112)	75 (38-119)	59 (37-93)	ns**
AST-n UI/L ***	72 (50-106)	77 (54-111)	65 (48-98)	ns**
FA-n UI/L ***	94 (76-130)	91 (54)	106 (83-136)	0.02
GGT-n UI/L ***	79 (45-145)	63 (37-105)	111 (70-185)	0.00
Bilirrubina-n mg/dL ***	1.0 (0.7-1.6)	0.9 (0.7-1.3)	1.2 (0.8-2.0)	ns**
Albúmina-n gr/dL ***	3.9 (3.5-4.2)	4.0 (3.7-4.5)	3.9 (3.2-4.2)	0.018
Plaquetas-nx10 ³ /μL ***	96 (63-126)	90 (62-126)	97(65-125)	ns**
Creatinina-n mg/dL***	0.8 (0.7-0.9)	0.8 (0.7-0.9)	0.8 (0.6-1.0)	ns**
Urea-n mg/dL ***	32 (24-39)	32 (25-39)	33 (22-39)	ns**

ns, no estadísticamente significativo. *Expresado como Mediana y Rango Intercuartil.

Las características relacionadas con la hepatopatía se muestran en la **Tabla 3**. En comparación con los pacientes mono infectados por VHC los pacientes coinfectados por VIH/VHC tenían una mayor rigidez hepática estimada por elastografía de transición y menor frecuencia de estadios clínicos Child-Pugh A.

No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a los valores de GPVH ni en cuanto a la gravedad de la hipertensión portal estimada por la medida del GPVH (**Figura 2**). Tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a los valores de puntuación MELD (acrónimo de model for end-stage liver disease) ni en cuanto a distribución de los diferentes genotipos de VHC.

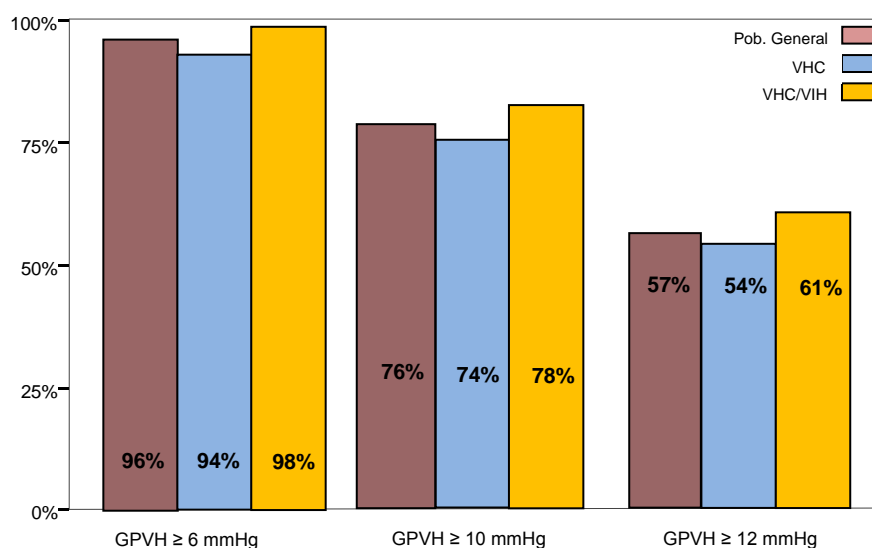
Tabla 3. Características relacionadas con la hepatopatía de la población general y subpoblaciones VHC y VHC/VIH

Características	Población general N=113	VHC N=54	VHC/VIH N=59	P
ET-kPa ***	23.4 (15.0-37.8)	20.4 (14.3-32.1)	28.2 (16.2-46.1)	0.03
GPVH-n mmHg***	13 (10-17)	13 (9-16)	13 (10-19)	ns**
MELD***	7 (6-10)	7 (6-9)	8 (6-10)	ns**
Fibrosis estadio III-IV n (%)	47 (41.6)	19 (35.2)	28 (47.4)	ns**
Child cat. A-n (%)	91 (80.5)	47 (87.0)	44 (74.6)	0.03
Child num-n(%)				
5	59 (52.2)	40 (74.1)	19 (32.2)	
6	32 (28.3)	7 (13.0)	25 (42.4)	
7	10 (8.8)	3 (5.5)	7 (11.9)	
8	5 (4.4)	2 (3.7)	3 (5.1)	
9	5 (4.4)	0 (0)	5 (8.5)	
ND	2 (1.8)	2 (3.7)	0 (0)	
Genotipo-n(%)				
1	62 (54.9)	34 (63.0)	28 (47.4)	
2	2 (1.8)	1 (1.8)	1(1.7)	
3	17 (15.0)	4 (7.4)	13 (22.0)	
4	6 (5.3)	0 (0)	6 (10.2)	
ND	26 (23.0)	15 (27.8)	6 (10.2)	

ns, no estadísticamente significativo. *Expresado como Mediana y Rango Intercuartil.

****ND no disponible.

Figura 2. Porcentaje de la población general y subpoblaciones VHC y VHC/VIH para los diversos grados de hipertensión portal.



1. Correlación entre la Elastografía de Transición (ET) y el Gradiente de Presión Venosa Hepático (GPVH).

Se midió la correlación entre ambas pruebas diagnósticas en la población global y por subgrupos (mono infectados y coinfectados por VIH) obteniéndose en todos los casos un buen grado de correlación tal y como se muestra en la **Tabla 4 y en las Figuras 3 y 4**.

Tabla 4. Correlación entre la elastografía de transición y el GPVH en la población general y por subpoblaciones VHC y VHC/VIH.

	Coefficiente de correlación (R)	Significación estadística (p)
POBLACION GENERAL	0.66	<.001
VHC	0.61	<.001
VHC/VIH	0.66	<.001

Figura 3. Correlación entre la elastografía de transición y el GPVH en la población general.

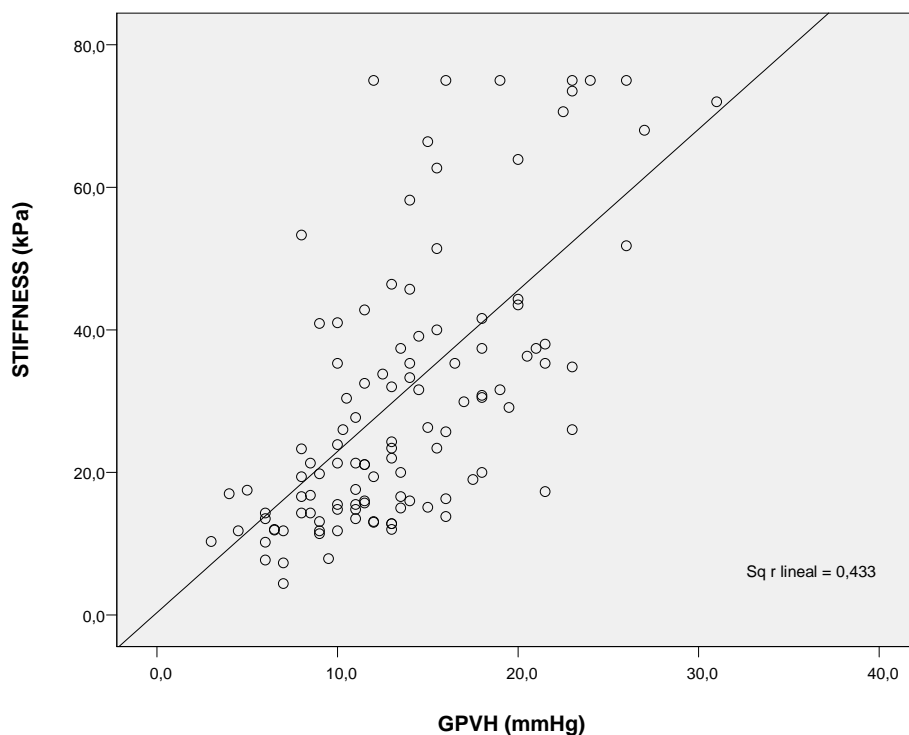
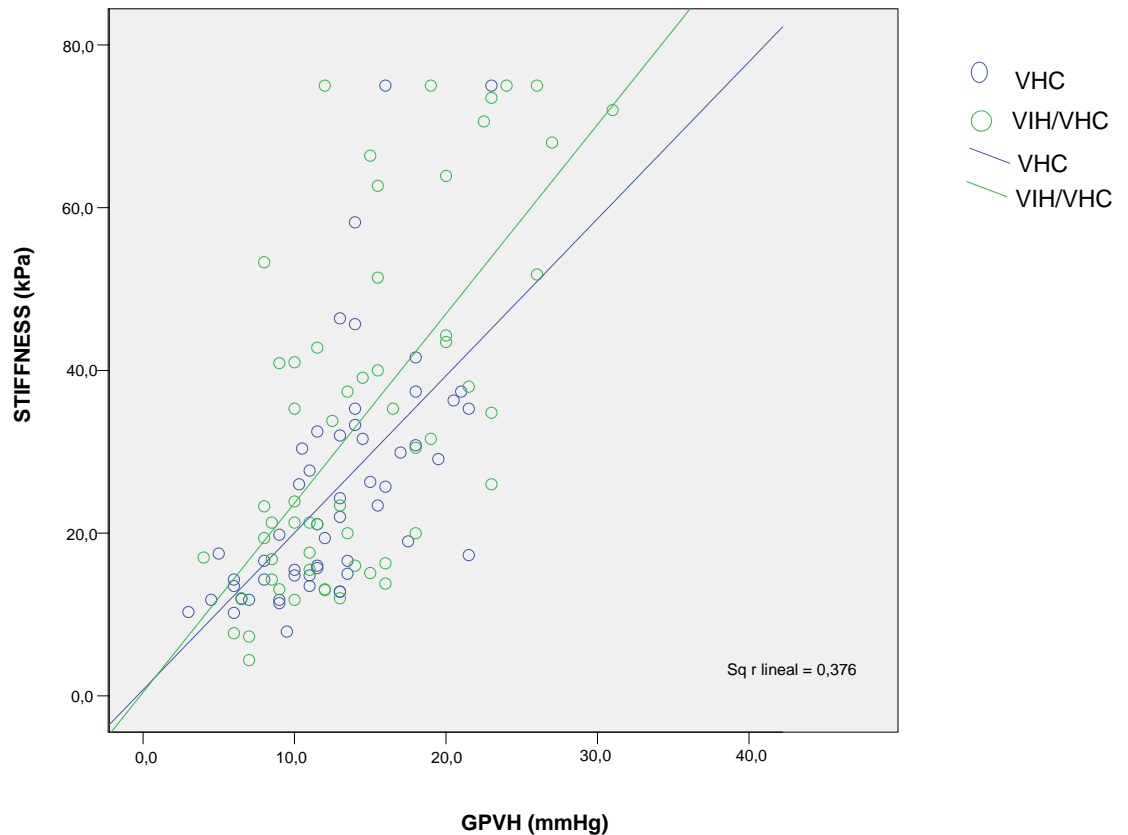


Figura 4. Correlación entre la elastografía de transición y el GPVH en VHC y VIH/VHC



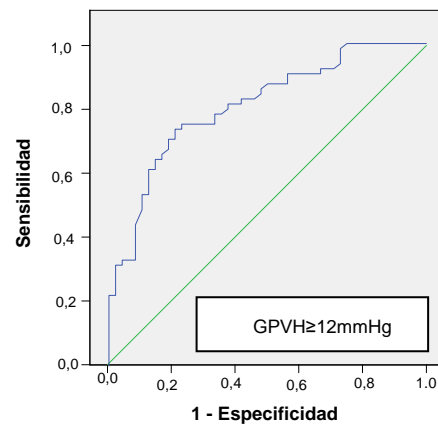
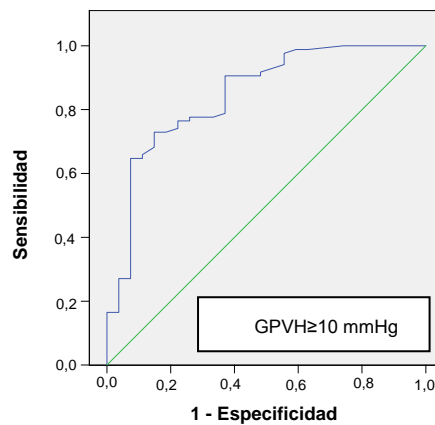
2. Fiabilidad de la Elastografía de Transición para la estadificación del grado de hipertensión portal

La fiabilidad de la elastografía de transición para la determinación de hipertensión portal, hipertensión portal clínicamente significativa e hipertensión portal grave tanto en la población general como en las subpoblaciones de mono infectados y coinfectados se evaluó mediante curvas ROC tal y como se muestra en la **Tabla 5** y en las **Figuras 5 a 10**. En todas las categorías de hipertensión portal el área bajo la curva ROC de la elastografía de transición fue superior para los pacientes mono infectados por VHC que para los pacientes coinfectados por VIH/VHC.

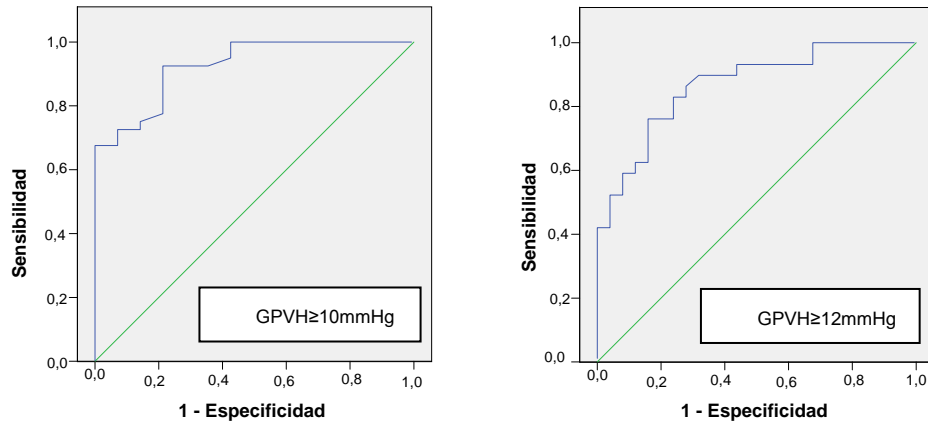
Tabla 5. Curvas ROC para la medición de la fiabilidad de la elastografía de transición en la determinación del grado de hipertensión portal.

GPVH	AUROC (IC 95%)		
	Todos los pacientes (N=113)	Monoinfectados VHC (N=54)	Coinfectados VIH/VHC (N=59)
≥ 6 mmHg	0,80 (0,65-0,95)	0,82 (0,62-1,03),	0,72 (0,60-0,84)
≥ 10 mmHg	0,85 (0,76-0,93)	0,92 (0,85-1,00)	0,78 (0,64-0,92)
≥12 mmHg	0,81 (0,73-0,89)	0,87 (0,77-0,96)	0,76 (0,63-0,88)

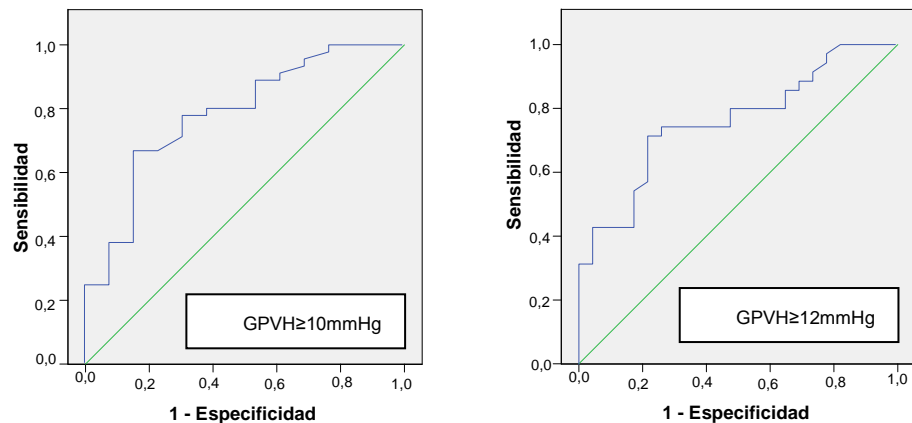
Figuras 5 y 6. Curvas ROC para la determinación de la fiabilidad de la elastografía de transición en la determinación de GPVH ≥ 10 mmHg y GPVH ≥ 12 mmHg en la población general.



Figuras 7 y 8. Curvas ROC para la determinación de la fiabilidad de la elastografía de transición en la determinación de $GPVH \geq 10$ mmHg y ≥ 12 mmHg en la población de mono infectados por VHC.



Figuras 9 y 10. Curvas ROC para la determinación de fiabilidad del elastografía de transición en la determinación de $GPVH \geq 10$ y ≥ 12 mmHg en la población de coinfectados por VHC/VIH.



3. Puntos de corte de los valores de la elastografía de transición para la estadificación del grado de hipertensión portal.

Una vez obtenidos los valores de las áreas bajo las curvas ROC de la elastografía de transición para la identificación de los distintos grados de hipertensión portal decidimos buscar los puntos de corte de rigidez hepática en kPa para la identificación de hipertensión portal clínicamente significativa e hipertensión portal grave. Los índices de fiabilidad

diagnóstica calculados fueron sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

En la **tabla 6** se muestran los valores de los índices de fiabilidad diagnóstica para diferentes puntos de corte de rigidez hepática en kPa para la determinación de hipertensión portal clínicamente significativa en todos los pacientes. De todos los puntos de corte, el mayor VPN se obtuvo con 11 kPa y el mejor VPP se obtuvo con 18 kPa

Tabla 6. Puntos de corte de la elastografía de transición para determinación de $GPVH \geq 10$ mmHg en la población general.

Población general (n 113)					
GPVH ≥ 10 mmHg, n=85	ET-kPa	S	Sp	VPP	VPN
	10	100	14.8	78.7	100
	11	100	22.2	80.1	100
	12	98.8	40.7	84.0	91.7
	13	95.3	44.4	84.4	75.0
	14	90.6	51.9	85.6	63.6
	14.5	90.6	63.0	88.5	68.0
	15	88.2	63.0	88.2	63.0
	16	82.4	63.0	87.5	53.1
	17	77.6	70.4	89.2	50.0
	18	75.3	77.8	91.4	50.0

En la **tabla 7** se muestran los valores de los índices de calidad diagnóstica para diferentes puntos de corte de rigidez hepática en kPa para la determinación de hipertensión portal grave en todos los pacientes. De todos los puntos de corte, el mayor VPN se obtuvo con 12 kPa y el mejor VPP se obtuvo con 24 kPa.

Tabla 7. Puntos de corte de la elastografía de transición para determinación de $GPVH \geq 12$ mmHg en la población general

Población general (n 113)					
GPVH ≥ 12 mmHg, n=64	ET-kPa	S	Sp	VPP	VPN
	12	100	25.0	64.0	100
	13	95.3	27.1	63.5	81.3
	14	90.6	33.3	64.4	72.7
	15	90.6	43.8	68.2	77.8
	16	87.5	50.0	70.0	75.0
	17	82.8	56.3	71.6	71.1
	18	81.3	62.5	74.3	71.4
	19	81.3	62.5	74.3	71.4
	20	78.1	66.7	75.8	69.6
	21.5	75.0	77.1	81.4	69.8
	23	73.4	77.1	81.0	68.5
	24	70.3	81.3	83.3	67.2
	25	68.8	81.3	83.0	66.1

En la **tabla 8** se muestran los valores de los índices de calidad diagnóstica para diferentes puntos de corte de rigidez hepática en kPa para la determinación de hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes mono infectados por VHC. De todos los puntos de corte, el mayor VPN se obtuvo con 12 kPa y el mejor VPP se obtuvo con 18 kPa.

Tabla 8. Puntos de corte de la elastografía de transición para determinación de GPVH ≥ 10 mmHg en mono infectados VHC.

Mono infectados VHC (n 54)					
GPVH ≥ 10 mmHg, n=40	ET-kPa	S	Sp	VPP	VPN
	10	100	7.1	75.5	100
	11	100	21.4	78.4	100
	12	100	57.1	87.0	100
	13	95.0	57.1	86.4	80.0
	14	92.5	64.3	88.1	75.0
	14.5	92.5	78.6	92.5	78.6
	15	87.5	78.6	92.1	68.8
	16	80.0	78.6	91.4	57.9
	17	75.0	85.7	93.8	54.5
	18	72.5	92.9	96.7	54.2

En la **tabla 9** se muestran los valores de los índices de calidad diagnóstica para diferentes puntos de corte de rigidez hepática en kPa para la determinación de hipertensión portal grave en pacientes mono infectados por VHC. De todos los puntos de corte, el mayor VPN se obtuvo con 12 kPa y el mejor VPP se obtuvo con 21,5 kPa.

Tabla 9. Puntos de corte de la elastografía de transición para determinación de GPVH ≥ 12 mmHg en mono infectados VHC

Monoinfectados VHC (n 54)					
GPVH ≥ 12 mmHg, n=29	ET-kPa	S	Sp	VPP	VPN
	12	100	32.0	63.0	100
	13	93.1	32.0	61.4	80.0
	14	93.1	40.0	64.3	83.3
	15	93.1	56.0	71.1	87.5
	16	89.7	64.0	74.3	84.2
	17	86.2	72.0	78.1	81.8
	18	82.8	76.0	80.0	79.2
	19	82.8	76.0	80.0	79.2
	20	75.9	80.0	81.5	74.1
	21.5	75.9	84.0	84.6	75.0
	23	72.4	84.0	84.0	72.4
	24	69.0	84.0	83.3	70.0
	25	65.5	84.0	82.6	67.7

En la **tabla 10** se muestran los valores de los índices de calidad diagnóstica para diferentes puntos de corte de rigidez hepática en kPa para la determinación de hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes coinfectados por VIH/VHC. De todos los puntos de corte el mayor VPN se obtuvo con 10 kPa y el mejor VPP se obtuvo con 18 kPa.

Tabla 10. Puntos de corte de la elastografía de transición para determinación de GPVH ≥ 10 mmHg en coinfectados VIH/VHC.

Coinfectados VIH/VHC (n 59)					
GPVH ≥ 10 mmHg, n=45	ET-kPa	S	Sp	VPP	VPN
	10	100	23.1	81.8	100
	11	100	23.1	77.6	100
	12	87.8	23.1	81.5	75.0
	13	95.6	30.8	82.7	66.7
	14	88.9	38.5	83.3	50.0
	14.5	88.9	46.2	85.1	54.5
	15	88.9	46.2	85.1	54.5
	16	84.4	46.2	84.4	46.2
	17	80.0	53.8	85.7	43.8
18	77.8	61.5	87.5	44.4	

En la **tabla 11** se muestran los valores de los índices de calidad diagnóstica para diferentes puntos de corte de rigidez hepática en kPa para la determinación de hipertensión portal grave en pacientes coinfectados por VIH/VHC. De todos los puntos de corte el mayor VPN se obtuvo con 12 kPa y el mejor VPP se obtuvo con 24 kPa.

Tabla 11 Puntos de corte de la elastografía de transición para la **determinación de GPVH ≥ 12 mmHg en mono infectados VHC.**

Coinfectados VIH/VHC (n 59)					
GPVH ≥ 12 mmHg, n=35	ET-kPa	S	Sp	VPP	VPN
	12	100	17.4	64.8	100
	13	97.1	21.7	65.4	83.3
	14	88.6	26.1	64.6	60.0
	15	88.6	30.4	66.0	63.6
	16	85.7	34.8	66.7	61.5
	17	80.0	39.1	66.7	56.3
	18	80.0	47.8	70.0	61.1
	19	80.0	47.8	70.0	61.1
	20	80.0	52.2	71.8	63.2
	21.5	74.3	69.6	78.8	64.0
	23	74.3	69.6	78.8	64.0
	24	71.4	78.3	83.3	64.3
	25	71.4	78.3	83.3	64.3
	26	71.4	78.3	83.3	64.3
27	68.6	82.8	78.3	62.1	

4. Estudio de seguimiento del subgrupo de pacientes con cirrosis compensada.

Tal y como se comentó anteriormente, el tercer objetivo de esta tesis doctoral fue el estudio de la fiabilidad de la elastografía de transición para

predecir la descompensación y el hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis compensada por VHC con y sin infección por VIH.

A partir del grupo poblacional de 113 pacientes y en base a los criterios de inclusión descritos, se incluyeron en este subestudio un total de 60 pacientes con cirrosis compensada y sin diagnóstico previo de hepatocarcinoma, de los cuales 24 estaban mono infectados por VHC (40%) y 36 coinfectados por VIH/VHC (60%). La mediana de seguimiento desde la fecha de realización del estudio hemodinámico y la elastografía de transición fue de 42 meses con un RIQ de 23-55 meses.

Con respecto a las características basales de este subgrupo de pacientes hay que destacar que, en comparación con los coinfectados, los mono infectados tenían una mediana de edad superior (**Tabla 12**). Desde el punto de vista analítico, los coinfectados tenían concentraciones séricas tanto de ALT como de albúmina menos elevadas (**Tabla 13**) y presentaban enfermedad hepática menos avanzada a juzgar por la proporción de pacientes en estadios A de Child-Pugh (**Tabla 14**) y estaban infectados con más frecuencia por genotipos 1 del VHC (**Tabla 14**).

Tabla 12. Características demográficas y en relación con VIH de la población general y subpoblaciones VHC y VHC/VIH.

Características	Población general N=60	VHC N=24	VHC/VIH N=36	P
Sexo V*- n (%)	43 (72)	16 (67)	27 (75)	ns**
Edad-años***	48 (44-52)	51 (48-57)	46 (42-49)	0.00
Factor de riesgo VIH ADVP-n (%)		NA	35 (97.2)	
CD 4 basales-n/mm ³ ***		NA	349 (171-548)	
CDC clínico C -n (%)		NA	10 (27.8)	
CDC inmunológico 3- n (%)		NA	24 (66.7)	
TARGA si-n (%)		NA	36 (100)	

*V, varón. **ns, no estadísticamente significativo. *** Expresado como Mediana y Rango Intercuartil. NA **** no aplicable

Tabla 13. Parámetros analíticos de la población general y subpoblaciones VHC y VHC/VIH.

Características	Población general N=60	VHC N=24	VHC/VIH N=36	p
ALT-n UI/L***	79 (51-113)	90 (69-162)	66 (45-88)	0.02
AST-n UI/L ***	82(50-99)	91(64-112)	61 (46-96)	ns**
FA-n UI/L ***	82 (50-99)	79 (59-118)	104 (79-132)	0.03
GGT-n UI/L ***	84 (50-99)	64 (32-118)	107 (64-168)	0.04
Bilirrubina-n mg/dL ***	0.9 (0.7-1.4)	0.8 (0.6-1.0)	1.2 (0.8-1.8)	ns**
Albumina-n gr/dL ***	4.1 (3.7-4.3)	4.2 (4.2-4.6)	4.05 (3.4-4.2)	0.01
Plaquetas-n x10 ³ /μL***	98 (65-140)	92 (65-143)	98 (65-129)	ns**
Creatinina-n mg/dL***	0.8 (0.7-1.0)	0.9 (0.7-1.1)	0.8 (0.7-1.0)	ns**
Urea-n mg/dL ***	34 (26-42)	38 (30-47)	33 (23-42)	ns**

***ns, no estadísticamente significativo. *** Expresado como Mediana y Rango Intercuartil.

Tabla 14. Características relacionadas con la hepatopatía en la población general y en las subpoblaciones de VHC y VHC/VIH.

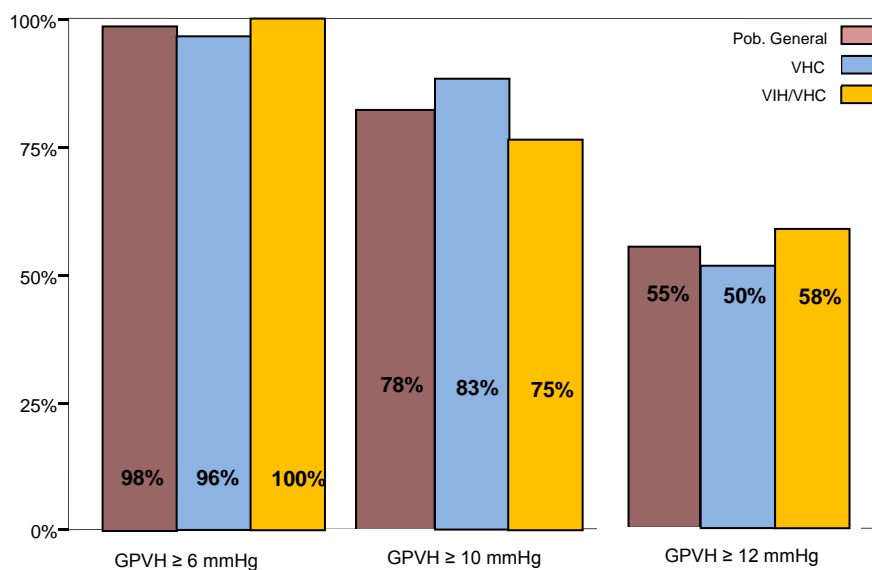
Características	Población general N=60	VHC N=24	VHC/VIH N=36	p
ET-n kPa***	23.6 (14.8-37.8)	21.5 (13.8-32.4)	24.9 (15.2-42.9)	ns**
GPVH-n mmHg***	13 (10-16)	12 (10-14)	13 (9-18)	ns**
MELD***	7 (6-10)	7 (6-9)	7 (6-10)	ns**
Fibrosis estadio III-IV n (%)	31 (51.7)	11 (45.8)	20 (55.6)	ns**
Child cat. A-n (%)	50 (83.3)	22 (91.7)	28 (77.8)	0.02
Child num-n(%) 5	32 (53.3)	21 (87.5)	11 (30.6)	0.00
6	18 (30)	1 (4.2)	17 (47.2)	
7	5 (8.3)	0 (0)	5 (13.9)	
8	1 (1.7)	0 (0)	1 (2.8)	
9	2 (3.3)	0 (0)	2(5.6)	
ND	2 (3.3)	2 (8.3)	0 (0)	
Genotipo-n(%) 1	38 (63.3)	17 (70.8)	21 (58.3)	0.00
2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
3	12 (20.0)	1 (4.2)	11 (30.5)	
4	3 (5.0)	0 (0)	3 (8.3)	
ND	7 (11.7)	6 (25.0)	1 (2.8)	

***ns, no estadísticamente significativo. *** Expresado como Mediana y Rango Intercuartil.

ND **** no disponible.

No se observaron diferencias entre monoinfectados y coinfectados con respecto a la distribución de las diferentes categorías de hipertensión portal, tal y como se muestra en la **Figura 11**.

Figura 11. Porcentaje de la población general y subpoblaciones VHC y VIH/VHC para los diversos grados de hipertensión portal.



De los 60 pacientes con cirrosis hepática compensada, 27 pacientes recibieron tratamiento anti-VHC de los cuales 15 pacientes (55.5 %) lograron respuesta viral sostenida.

Tabla 15. Características demográficas y en relación con VIH de las subpoblaciones determinadas en función de tratamiento y respuesta.

Características	No Tratados	Tratados	Tratados	P
	N=33	No Respuesta N=12	con Respuesta N=15	
Sexo V*- n (%)	25 (76)	5 (42)	13 (87)	ns**
Edad-años***	50 (47-56)	46 (43-51)	44 (40-47)	0.01
VIH-n (%)	14 (42.4)	7 (58.3)	15 (100)	0.02
CDC clínico C -n (%)	6 (18.2)	2 (16.7)	2 (13.3)	ns**
CDC inmunológico 3- n (%)	12 (36.4)	4 (33.3)	8 (53.3)	ns**
TARGA si-n (%)	14 (100)	7 (100)	15 (100)	

*V, varón. **ns, no estadísticamente significativo. *** Expresado como Mediana y Rango Intercuartil.

Tabla 16. Parámetros analíticos de las subpoblaciones determinadas en función de tratamiento y respuesta.

Características	No Tratados	Tratados No Respuesta	Tratados con Respuesta	P
	N=33	N=12	N=15	
ALT-n UI/L***	81 (58-123)	75 (26-139)	71 (45-93)	ns**
AST-n UI/L ***	89 (61-98)	65(38-118)	57 (36-100)	ns**
FA-n UI/L ***	91 (66-132)	68 (49-117)	93 (81-131)	ns**
GGT-n UI/L ***	94 (48-166)	45 (39-120)	73 (42-219)	ns**
Bilirrubina-n mg/dL ***	0.9 (0.8-1.6)	0.6 (0.4-0.8)	1.1 (0.8-1.5)	0.01
Albumina-n gr/dL ***	4.1 (3.7-4.4)	3.9 (3.6-4.2)	4.2 (4.0-4.2)	ns**
Plaquetas-nx10 ³ /μL***	82 (54-116)	127 (86-160)	106 (82-127)	ns**
Creatinina-n mg/dL***	0.8 (0.8-1.1)	0.8 (0.7-1.0)	0.8 (0.8-1.0)	ns**
Urea-n mg/dL ***	36 (29-46)	35 (22-49)	33 (22-40)	ns**

Tabla 17. Características en relación con hepatopatía de las subpoblaciones determinadas en función de tratamiento y respuesta.

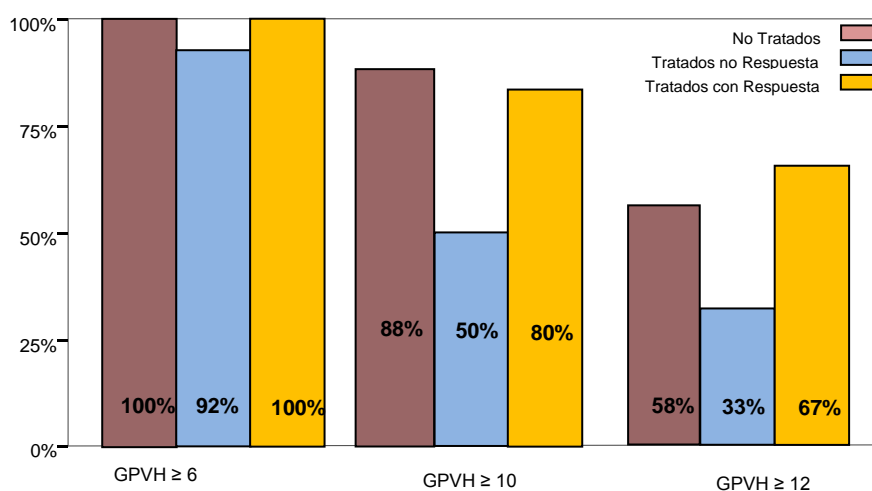
Características	No Tratados	Tratados No Respuesta	Tratados con Respuesta	P
	N=33	N=12	N=15	
ET-n kPa***	30.4 (15.7-43.9)	14.6 (12.2-24.6)	23.9 (15.1-38.0)	0.04
GPVH-n mmHg***	13 (10-15)	10 (9-14)	15 (10-18)	ns**
MELD***	8 (6-10)	6 (6-8)	7 (6-8)	ns**
Fibrosis estadio III-IV-n (%)	19 (57.6)	6 (50.0)	6 (40.0)	ns**
Child cat. A-n (%)	24 (72.7)	12 (100)	14 (93.3)	0.04
Child num-n(%)				ns**
5	18 (50.0)	6 (50.0)	8 (53.3)	
6	6 (18.2)	6 (50.0)	6 (40.0)	
7	4 (12.1)	0(0)	1 (6.7)	
8	1(3.0)	0 (0)	0 (0)	
9	2 (5.5)	0 (0)	0 (0)	
ND	2 (6.1)	0 (0)	0 (0)	
Genotipo-n(%)				ns**
1	22 (78.6)	9 (75.0)	7 (46.7)	
2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
3	5 (17.9)	1(8.3)	6(40.0)	
4	0 (0)	1(8.3)	2(13.3)	
ND	6 (18.2)	1(8.3)	0(0)	

***ns, no estadísticamente significativo. *** Expresado como Mediana y Rango Intercuartil.

****ND no disponible.

En la determinación del porcentaje de estas subpoblaciones que presentaban diversos grados de hipertensión portal se observó únicamente que el porcentaje de pacientes del subgrupo de tratados sin respuesta que presentaban una $GPVH \geq 10$ era estadísticamente inferior que el perteneciente al subgrupo de no tratados y tratados con respuesta ($p=0.01$) (ver **Figura 12**).

Figura 12. Porcentaje de las subpoblaciones en función de tratamiento y respuesta para los diversos grados de hipertensión portal.



4.1 Evolución clínica del subgrupo de pacientes con cirrosis compensada por VHC

La evolución clínica de los 60 pacientes con cirrosis compensada se muestra en la **Tabla 18**.

De los 60 pacientes, 8 (13,3%) presentaron un primer evento de descompensación cirrótica (mayoritariamente descompensación edemoascítica pero también se registraron episodios de hemorragia por varices esofágicas o encefalopatía hepática). La proporción de pacientes sin descompensación a los 12, 24, 36 meses y 5 años de seguimiento fue de 93,3 %, 91,6%, 83,4% y 83,4% respectivamente.

Durante el seguimiento se diagnosticó hepatocarcinoma a 7 (11,6%) pacientes. La proporción de pacientes sin hepatocarcinoma en el 1er y 5º año de seguimiento fue de 98,3 % y 80% respectivamente

Hubo 6 (10%) muertes durante el seguimiento. La proporción de pacientes vivos a 3 y 5 años fue del 96% y 78% respectivamente

Tabla 18. Eventos ocurridos y supervivencia de la población general

Tiempo de seguimiento	Descompensación-n (*)	CHC-n(*)	Muerte-n(*)
12 meses	4 (93,3)	1 (98,3)	0 (100)
24 meses	5 (91,6)	3 (94,4)	2 (96,4)
36 meses	6 (89,4)	6 (87,1)	3 (94,2)
60 meses	8 (83,4)	7 (80,4)	6 (78)

n; número de eventos ocurridos en ese periodo de tiempo

*: % de población que no ha presentado el evento en ese tiempo de evolución

a. Eventos hepáticos y mortalidad considerando mono infectados y coinfectados

En la **Tabla 19** se muestra la evolución clínica de los pacientes desglosada para mono infectados y coinfectados.

De las 8 primeros episodios de descompensación cirrótica, 2 (8,3%) ocurrieron en mono infectados y 6 (16, 6%) en coinfectados, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (**Figura 13**).

Se documentaron 4 (16,6%) hepatocarcinomas en mono infectados y 3 (8,3%) en coinfectados. Al comparar las curvas de supervivencia para este evento las diferencias rozaron la significación estadística (**Figura 14**).

Las 6 muertes ocurrieron en coinfectados (16,6%), sin embargo, al comparar las curvas de supervivencia para ese evento no se observaron diferencias estadísticamente significativas (**Figura 15**).

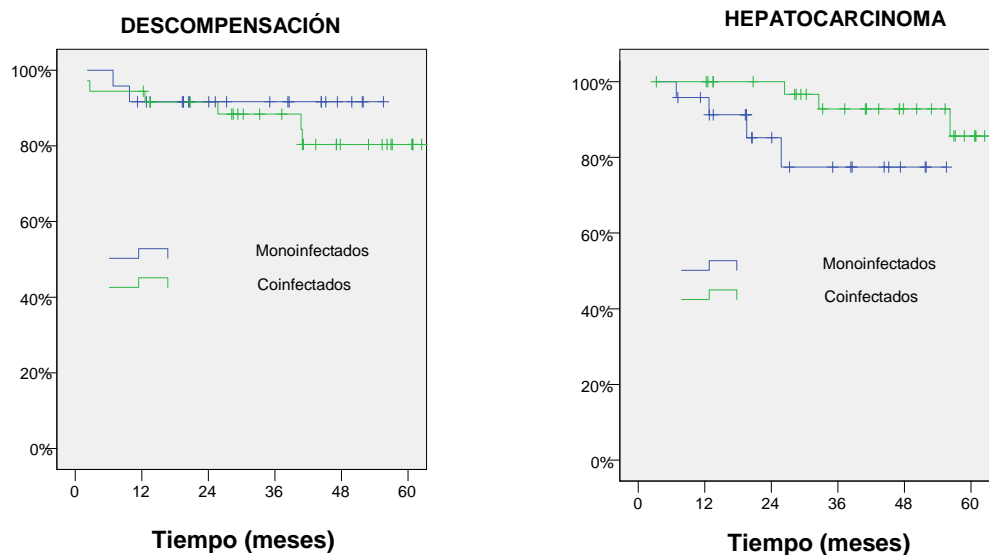
Tabla 19. Eventos ocurridos y comparación de curvas de supervivencia en VHC y VIH/VHC

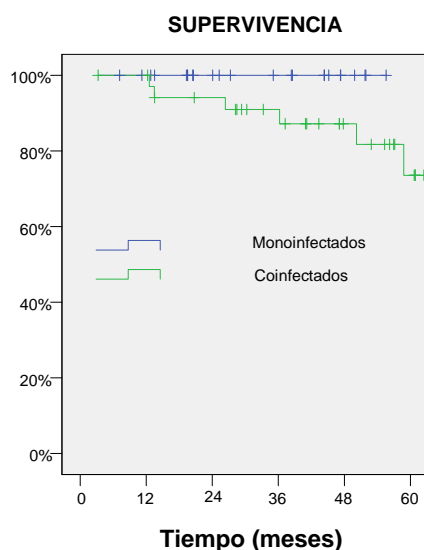
Tiempo	Descompensación clínica-n(*)		Hepatocarcinoma-n (*)		Muerte-n (*)	
	VHC	VIH	VHC	VIH	VHC	VIH
12 m	2 (92)	2 (94)	1 (95,8)	0 (100)	0 (100)	0 (100)
24 m	2 (92)	3 (92)	3 (85,2)	0 (100)	0 (100)	2 (94,1)
36 m	2 (92)	4 (88)	4 (77,4)	2 (92,8)	0 (100)	3 (91,0)
	Log-Rank 0,585		Log-Rank= 0,064		Log-Rank= 0,126	

n; número de eventos ocurridos en ese periodo de tiempo

* % de población que no ha presentado el evento en ese tiempo de evolución

Figuras 13, 14 y 15. Curvas de supervivencia de mono infectados y coinfectados para descompensación cirrótica, hepatocarcinoma y muerte.





b. Eventos hepáticos y mortalidad según tratamiento y respuesta

También se analizó la aparición de eventos hepáticos y la mortalidad en función del tratamiento de la hepatitis C categorizando a los pacientes como: no tratados, tratados con RVS y tratados sin RVS.

De los 8 primeros episodios de descompensación, 7 ocurrieron en el grupo de no tratados, 1 en el de tratados sin RVS y ninguno en el grupo de tratados con RVS. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes no tratados y el grupo de pacientes tratados (**Tabla 20 y Figura 16**).

Con respecto al hepatocarcinoma, de los 8 episodios documentados, 5 fueron diagnosticados en el grupo de no tratados, 2 en el grupo de tratados sin RVS, y ninguno en el grupo de tratados con RVS. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratados con RVS y los no tratados (**Tabla 21 y Figura 17**).

De las 6 muertes, 5 ocurrieron en el grupo de no tratados y 1 en el grupo de tratados sin RVS. También se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los no tratados y los tratados con RVS (**Tabla 22 y Figura 18**).

Tabla 20. Eventos y comparación de curvas de Supervivencia

Tiempo	Descompensación clínica-n (*)		
	NT	TR	TNR
12m	4 (88)	0 (100)	0 (100)
24m	5 (85)	0 (100)	0 (100)
36m	5 (85)	0 (100)	1 (91)
	Log-Rank=0,036		

Tabla 21. Eventos y comparación de curvas de Supervivencia

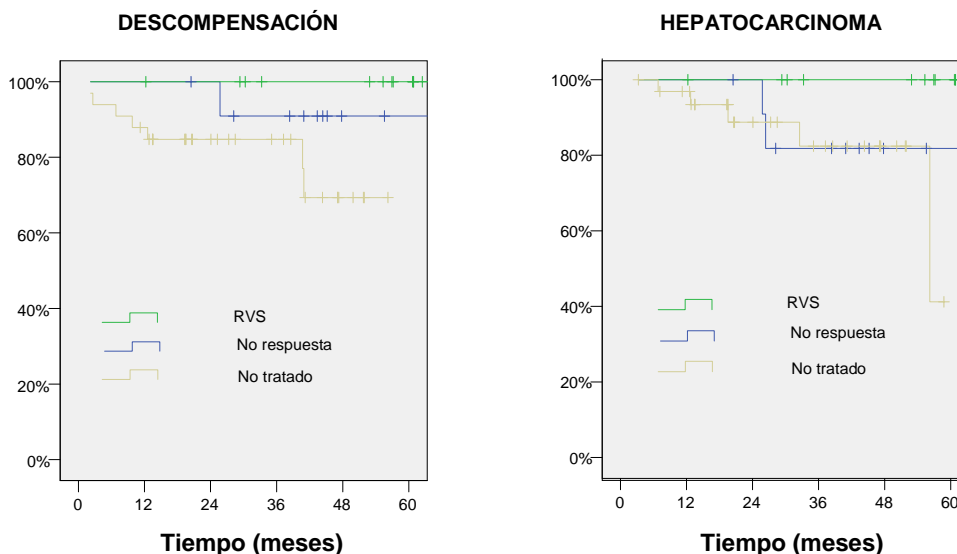
Tiempo	Hepatocarcinoma-n (*)		
	NT	TR	TNR
12m	1 (97)	0 (100)	0 (100)
24m	3 (89)	0 (100)	0 (100)
36m	4 (82)	0 (100)	2 (82)
	Log-Rank= 0,024		

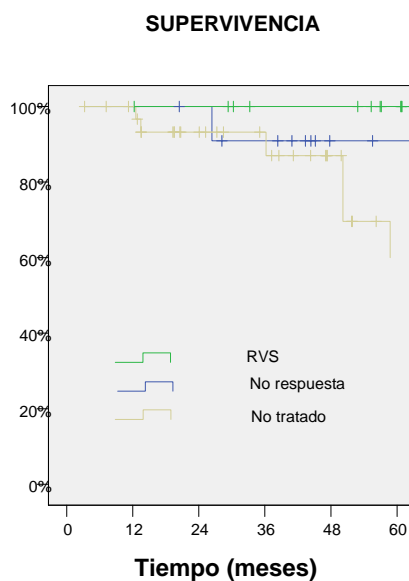
Tabla 22. Eventos y comparación de curvas de Supervivencia

T	Muerte-n (*)		
	NT	TR	TNR
12m	0 (100)	0 (100)	0(100)
24m	2 (93)	0 (100)	0 (100)
36m	2 (93)	0 (100)	1 (91)
T	Log-Rank=0,009		

n: número de eventos ocurridos en ese periodo de tiempo . * % de población que no ha presentado el evento en ese tiempo de evolución. NT. No tratados; TR. Tratados con respuesta (RVF o RVS), TNR. Tratados sin respuesta

Figuras 16,17 y 18. Comparación de las curvas de supervivencia de las subpoblaciones para primera descompensación, hepatocarcinoma y muerte.





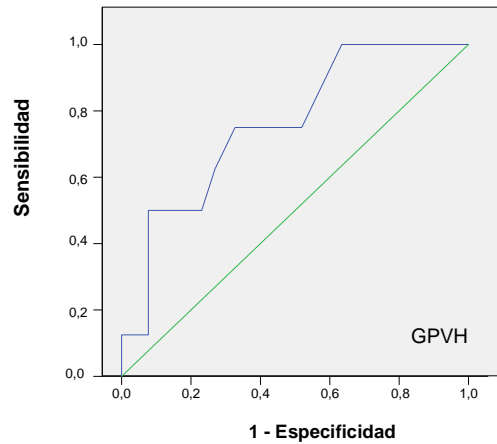
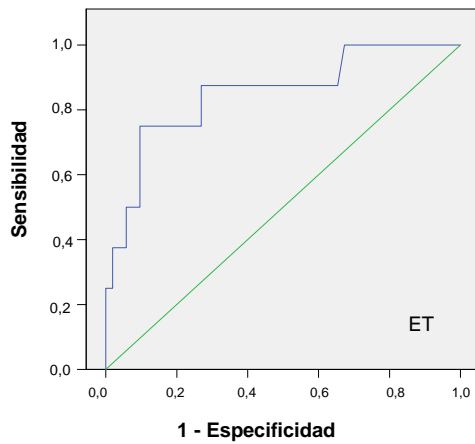
4.2. Fiabilidad de la elastografía de transición y del GPVH para predecir descompensación de la cirrosis, hepatocarcinoma y muerte

Se estimó la fiabilidad de la elastografía de transición y del GPVH para predecir un primer episodio de descompensación, aparición de hepatocarcinoma y muerte en la población general (mono infectados y coinfectados) mediante el cálculo de curvas ROC. Aunque los valores del AUROC fueron superiores para la elastografía de transición en comparación con el GPVH para los tres eventos, las diferencias no resultaron estadísticamente significativas en ningún caso (**Tabla 23 y Figuras de 19 a 24**).

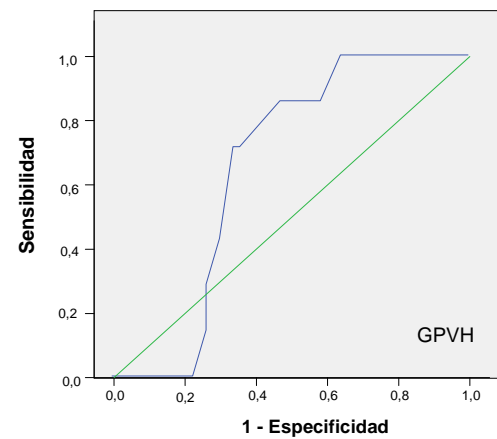
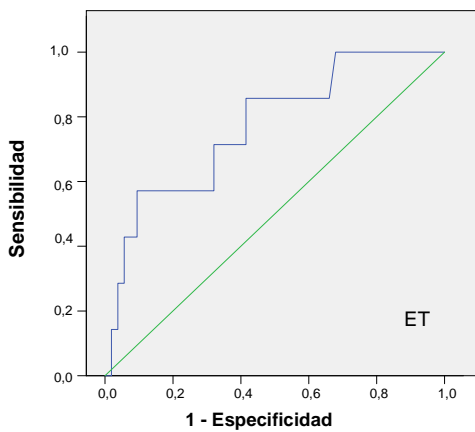
Tabla 23. Capacidad de la elastografía de transición y del GPVH para descompensación, CHC y muerte.

EVENTOS	AUROC (IC 95%)		p
	ET	GPVH	
Descompensación cirrótica	0.85 (0.69 - 0.99)	0.76 (0.59 - 0.93)	0.165
Hepatocarcinoma	0.77 (0.59 - 0.95)	0.65 (0.50 - 0.79)	0.149
Muerte	0.82 (0.63 - 0.99)	0.70 (0.46 - 0.94)	0.286

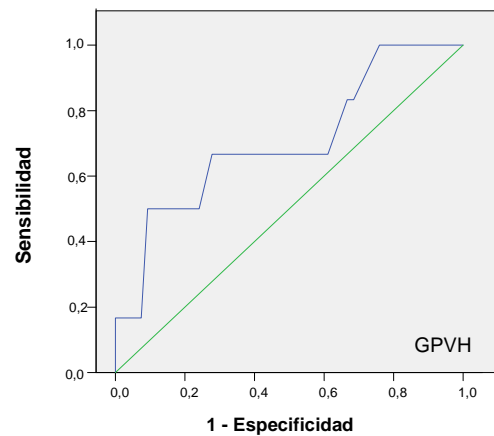
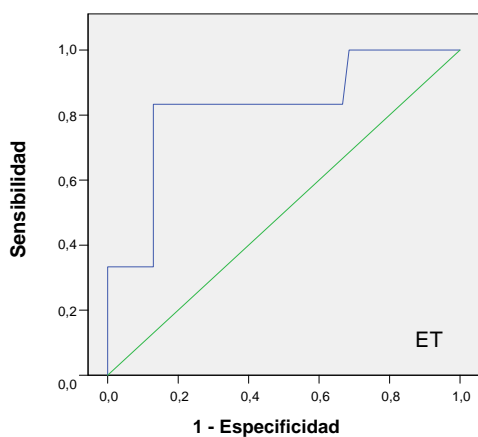
Figuras 19 y 20. Capacidad de la elastografía de transición y del GPVH para la determinación de la primera descompensación de la cirrosis



Figuras 21 y 22. Capacidad de la elastografía de transición y del GPVH para la determinación de la aparición de hepatocarcinoma

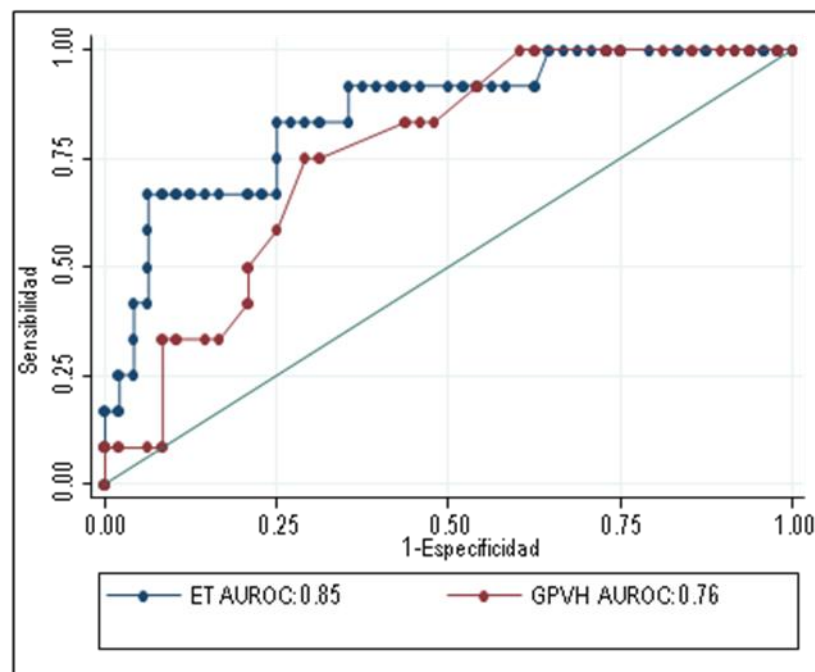


Figuras 23 y 24. Capacidad de la elastografía de transición y GPVH para la predicción de muerte.



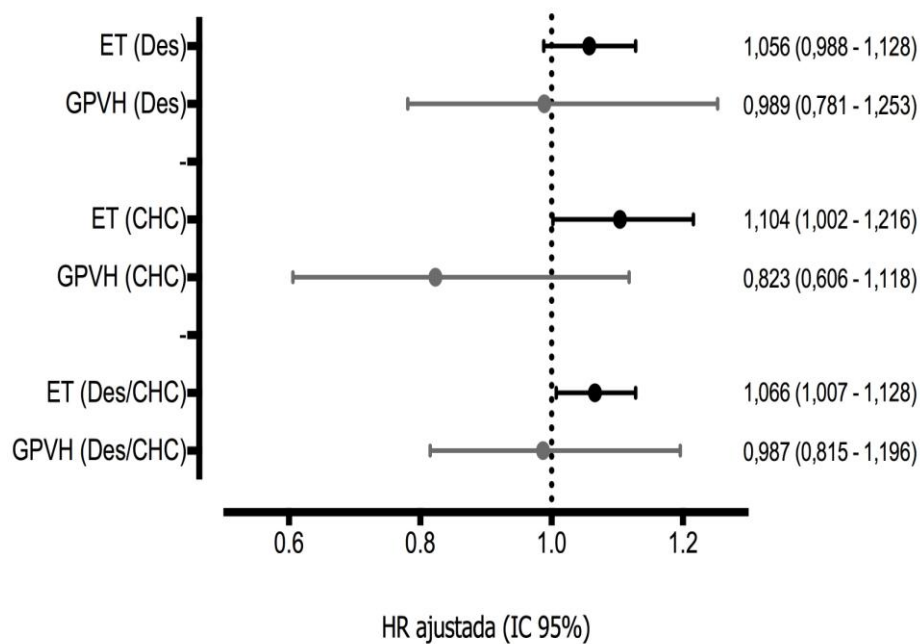
En vista de los buenos resultados de la elastografía de transición para predecir descompensación, hepatocarcinoma y muerte, decidimos buscar un punto de corte de rigidez hepática que fuese de utilidad en la práctica clínica. Debido a que la infección por VIH podría haber contribuido a la mortalidad en el grupo de pacientes coinfectados decidimos buscar un punto de corte de rigidez hepática mediante elastografía de transición para predecir descompensación hepática o hepatocarcinoma, dado que ambas son complicaciones relacionadas con la cirrosis. Se documentó alguno de estos dos eventos en 12 pacientes; 8 descompensaciones (2 en monoinfectados y 6 en coinfectados) y 7 hepatocarcinomas (4 en monoinfectados y 3 en coinfectados). El valor de la AUROC de la elastografía de transición para la predicción de estos dos eventos fue superior a la del GPVH [0,85 IC (0,73-0,97) frente a 0,76 (0,63-0,89)] aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas (**Figura 25**).

Figura 25. Capacidad de la elastografía de transición y del GPVH para la detección de complicaciones relacionadas con cirrosis.



Finalmente llevamos a cabo un análisis multivariante por regresión de Cox ajustando los resultados por presencia o no de infección por VIH y por concentración sérica de albúmina en el que únicamente la elastografía de transición se objetivó como factor predictor independiente para hepatocarcinoma y descompensación/hepatocarcinoma. Además se observó que en todos los casos el HR era ligeramente superior para la elastografía de transición que para el GPVH, pero en ningún caso las diferencias resultaron estadísticamente significativas (**Figura 26**).

Figura 26. Hazard Ratio de la elastografía de transición y GPVH ajustado por VIH y albumina para la determinación de eventos relacionados con cirrosis.



En la **Tabla 24** se detallan los valores predictivos de descompensación o hepatocarcinoma obtenidos en la curva ROC para los distintos valores de rigidez hepática determinados por elastografía de transición.

Inicialmente se buscaron puntos de corte con buen VPN que nos permitieran identificar a pacientes con bajo riesgo de desarrollar descompensación/hepatocarcinoma y seleccionamos el punto de corte de 25 kPa dado que ofrecía el mejor VPN y una buena especificidad.

Tabla 24. Puntos de corte de la elastografía de transición para determinación de evento relacionado con cirrosis

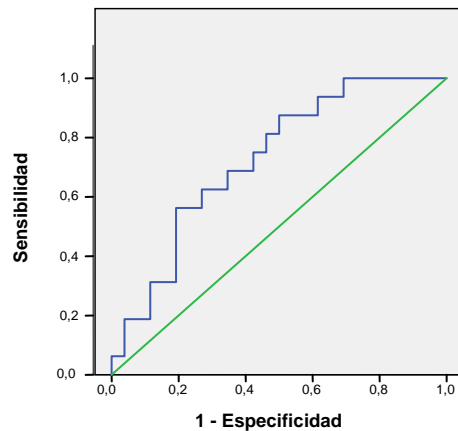
Descompensación cirrótica o Hepatocarcinoma (n 12)					
Población general-n=60	kPa	S	Sp	VPP	VPN
	20	91.7	41.7	28.2	95.2
	21	91.7	50.0	31.4	96.0
	22	91.7	54.2	33.3	96.3
	23	91.7	56.2	34.4	96.4
	24	91.7	56.2	34.4	96.4
	25	91.7	64.6	39.3	96.9
	26	83.3	64.6	37.0	93.9
	27	83.3	68.7	40.0	94.3
	28	83.3	68.7	40.0	94.3

También exploramos puntos de corte con alto VPP para el desarrollo de descompensación/hepatocarcinoma sin embargo para obtener buenos resultados se necesitaban valores en la elastografía de transición muy elevados resultando poco relevante en la práctica clínica.

4.3. Capacidad de la elastografía de transición para la detección de varices esofágicas

El estudio de la fiabilidad de la elastografía de transición para predecir la existencia de varices esofágicas se realizó en los 60 pacientes con cirrosis compensada y sin diagnóstico previo de hepatocarcinoma. Se realizó endoscopia digestiva alta en 42 pacientes de los cuales 16 tenían varices esofágicas. El estudio mediante curvas ROC de la fiabilidad de la elastografía de transición para predecir varices esofágicas ofreció un AUROC de 0,73 con un IC (0,57-0,88) (Figura 27).

Figura 27. Curva ROC para la determinación de la capacidad de la elastografía de transición en la detección de varices esofágicas.



A partir de las curvas ROC se exploraron diferentes puntos de corte con la intención de identificar un valor de utilidad clínica para la identificación de pacientes con bajo riesgo de varices esofágicas a fin de limitar la indicación de endoscopia digestiva en los pacientes cirróticos con alto riesgo de presentar varices esofágicas. El punto de corte seleccionado fue de 21 kPa, punto que combinaba el mejor VPN y una aceptable especificidad (ver **Tabla 25**).

Tabla 25. Puntos de corte de la elastografía de transición para la exclusión de varices esofágicas.

Presencia de Varices Esofágicas-n=16					
Pacientes con endoscopia- n = 42	kPa	S	Sp	VPP	VPN
	17	87.5	38.5	46.7	83.3
	18	87.5	42.3	48.3	84.6
	19	87.5	42.3	48.3	84.6
	20	87.5	50	51.8	86.7
	21	87.5	50	51.9	86.7
	22	81.2	57.7	54.1	83.3
	23	75	57.7	52.2	78.9
	24	75	61.5	54.5	80
	25	68.7	57.7	50	75
26	68.7	69.2	57.9	78.3	

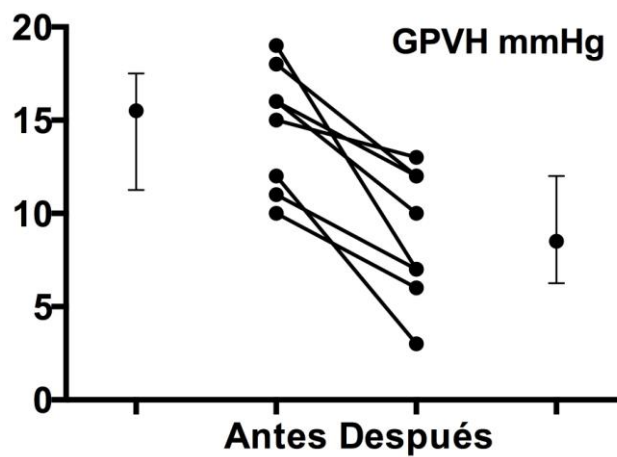
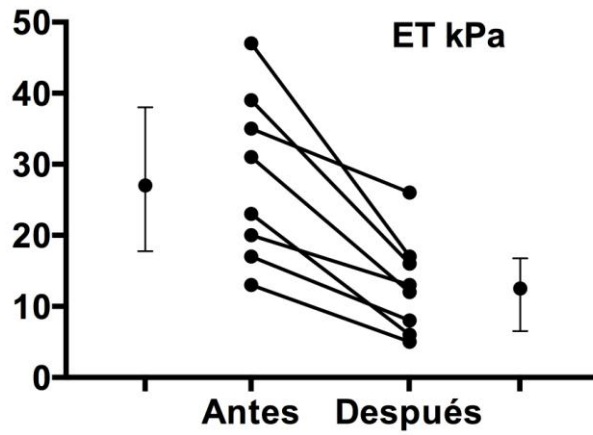
5. Efectos del tratamiento anti-VHC sobre el gradiente de presión venosa hepática y la elastografía de transición

Para este estudio se analizaron los datos de 8 pacientes coinfectados que lograron RVS después del tratamiento con interferón y rivabirina y a los que se les había realizado estudio hemodinámico y elastografía de transición antes y después del tratamiento de la hepatitis C. La mediana de tiempo desde el fin del tratamiento y la realización del segundo estudio hemodinámico y la segunda elastografía de transición fue de 22 meses. Observamos que la RVS dio lugar a una reducción significativa tanto del GPVH como de la rigidez hepática tal y como se muestra en la **Tabla 26** y la **Figuras 28 y 29**.

Tabla 26. Mediana y RIQ del GPVH y elastografía de transición antes y después del tratamiento anti-VHC.

	Antes de tratamiento	Después de tratamiento	p
GPVH (mmHg)	15,50 (11.25-17.62)	8,75 (6.25-12.00)	0.01
ET (kPa)	27,75 (18.20-38.60)	12,80 (7.30-17.05)	0,01

Figuras 28 y 29. Modificación de los valores de elastografía de transición y GPVH tras tratamiento frente al VHC.



La elastografía de transición es un método no invasivo validado por diversos estudios para la estimación del grado de fibrosis hepática tanto en pacientes mono infectados por VHC como en coinfectados por VIH/VHC. Actualmente las líneas de investigación abiertas para buscar nuevas indicaciones de esta técnica para la valoración y el seguimiento del paciente cirrótico son numerosas.

Uno de los objetivos de esta tesis fue el estudio de la correlación entre el valor de rigidez hepática medido por elastografía de transición y el GPVH, que actualmente constituye el estándar de oro para la determinación de la presencia y de la gravedad de la hipertensión portal, pero cuyo uso se ve limitado porque es un método relativamente invasivo que no está disponible en todos los centros asistenciales.

Los resultados de esta tesis demuestran que existe una buena correlación entre ambas técnicas diagnósticas, tanto en pacientes mono infectados como en los coinfectados, lo que confirma los resultados obtenidos en estudios previos realizados con este mismo objetivo (79, 86, 109, 110).

Un aspecto novedoso de esta tesis fue la aplicación de curvas ROC para el estudio de la fiabilidad de la elastografía de transición en la identificación de los diferentes grados de hipertensión portal. En la población general se observó que el área bajo la curva en todos los casos era buena y estadísticamente significativa y a partir de estos resultados se establecieron puntos de corte para la determinación de hipertensión portal clínicamente significativa ($GPVH \geq 10$ mmHg) e hipertensión portal grave ($GPVH \geq 12$ mmHg) con los que se obtuvo fundamentalmente un buen VPN. La necesidad de valores muy altos de la elastografía de transición para la obtención de un buen VPP hacía menos relevantes estos resultados en la práctica clínica.

Se observó además a raíz de estos puntos de corte que los índices de fiabilidad diagnóstica eran inferiores para la determinación de $GPVH \geq 12$ mmHg que para $GPVH \geq 10$ mmHg lo que iría en concordancia con los resultados de Vizzutti et al (110) que mostraban que aunque la

correlación entre ambas pruebas es excelente con valores de GPVH hasta 10-12 mmHg ésta disminuye a partir de los mismos. La explicación probablemente se encuentra en la fisiopatología de la hipertensión portal que, como mencionamos con anterioridad, en sus fases más iniciales depende fundamentalmente de cambios estructurales en la arquitectura del parénquima hepático donde el desarrollo de fibrosis y la formación de nódulos de regeneración producen una obstrucción de los sinusoides que se traducen en el aumento inicial de la presión portal. Sin embargo, en fases más avanzadas, la hipertensión portal se mantiene y aumenta por una serie de cambios hemodinámicos sistémicos como el desarrollo de circulación colateral, que acaba generando un incremento de la resistencia global al flujo portal y la vasodilatación esplácnica y sería en este punto donde los datos de rigidez hepática de la elastografía de transición tendrían una peor correlación con el valor real de la presión portal.

En el análisis por subpoblaciones, los datos de correlación entre ambas técnicas así como las curvas ROC calculadas para la determinación de los diferentes estadios clínicos de hipertensión portal fueron buenos, observándose de nuevo una menor correlación con valores de $GPVH \geq 12$ mmHg que tendrían la misma base argumental que la descrita previamente.

Además de los resultados obtenidos en las curvas ROC se objetivó que para los mismos valores de ET los datos de fiabilidad diagnóstica en coinfectados eran inferiores respecto a los mono infectados lo que se podría interpretar como una peor correlación entre estas pruebas en esta población.

En la literatura existen discrepancias entre los valores de elastografía de transición para la valoración no invasiva de la fibrosis hepática dependiendo de los grupos de población estudiados. Así, en un estudio de validación de la elastografía de transición para la estimación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C, los puntos de corte seleccionados para los diferentes estadios de fibrosis eran mayores en los pacientes coinfectados que en los mono infectados (83). En un estudio se apuntó que una de las posibles explicaciones a este hallazgo podría ser la

esteatosis hepática que también contribuye a la rigidez hepática y que es más prevalente en la población coinfectada que en la mono infectada (111)

En el estudio de *Lemoine et al* que analizó la correlación entre rigidez hepática por elastografía de transición y el GPVH se observó que los puntos de corte para la determinación de los diferentes estadios de hipertensión portal podían diferir según la etiología de la hepatopatía, resultando mayores por ejemplo para la hepatopatía alcohólica que para la hepatitis C (71). Estos autores argumentaban que en la hepatopatía alcohólica y a diferencia de lo que ocurre en la hepatitis C, predomina la fibrosis perisinusoidal y que este tipo de fibrosis podría incrementar los valores de rigidez hepática estimados por elastografía de transición.

Cabe pensar que posiblemente la elastografía de transición sobreestime la fibrosis hepática en el paciente coinfectado en comparación con el mono infectado. En distintos estudios se ha observado que factores como la esteatosis, la inflamación hepática y la hipertransaminasemia podrían sobreestimar los valores reales de fibrosis (111, 112), todos ellos más prevalentes en pacientes coinfectados que en mono infectados (113, 114). Hay tener en cuenta además, que en la mayor parte de estudios los pacientes coinfectados recibían TARGA cuyos efectos hepatotóxicos y metabólicos, incluido un aumento de la esteatosis, podrían aumentar los valores de la elastografía de transición. Todo lo comentado con anterioridad resulta de una relevancia clínica incuestionable por lo que deberían llevarse a cabo más estudios para confirmar estos datos.

El tercer objetivo de la tesis fue el estudio comparativo de la fiabilidad de la elastografía de transición y del GPVH mediante curvas ROC para predecir el primer episodio de descompensación, la aparición de hepatocarcinoma y la muerte. Respecto a este último punto es importante destacar que a pesar de que tal y como se señaló al inicio el evento muerte en el paciente no descompensado era excepcional los resultados de las curvas ROC para su predicción fueron igualmente buenos.

A pesar de que los resultados fueron discretamente mejores para la elastografía de transición, no se obtuvieron diferencias estadísticamente

significativas entre ambas técnicas. Conviene señalar, sin embargo, que los buenos resultados obtenidos con la elastografía de transición y el hecho de que éstos no fueran inferiores a los obtenidos con el GPVH - técnica considerada de referencia - resaltan el valor de la elastografía de transición como herramienta para la ayuda en la toma de decisiones durante el seguimiento del paciente cirrótico, dado que es un método incruento y sencillo de realizar.

Tras conocer los buenos resultados ofrecidos por las curvas ROC se decidió determinar puntos de corte de aplicabilidad clínica, identificando que una rigidez hepática de 25 kPa ofrecía el mejor VPN para descartar descompensación o hepatocarcinoma. Este resultado estaba en consonancia con el presentado en el estudio de *Robic et al* realizado en pacientes cirróticos de diversas etiologías en el que se concluía que efectivamente existía asociación entre el valor de elastografía de transición y el desarrollo de descompensación estableciendo un valor de 21 kPa como punto de corte con alto VPN para el desarrollo de estos eventos (123).

En un estudio reciente realizado en pacientes coinfectados con este mismo objetivo también se concluyó que la elastografía de transición se asociaba de forma independiente con el desarrollo de eventos de descompensación hepática, hepatocarcinoma y muerte relacionada con el hígado en pacientes con cirrosis compensada. Sin embargo, en este trabajo no se buscó sistemáticamente el mejor punto de corte según los resultados de las curvas ROC sino que se tomó un valor de rigidez hepática de 40Kpa para diferenciar entre pacientes con o sin alto riesgo de descompensación hepática a medio-corto plazo (85).

Como limitaciones de la presente tesis en este objetivo debemos mencionar que no se pudo obtener un punto de corte con buen VPP con utilidad clínica, dado que eran necesarios valores muy altos de rigidez hepática. Quizá este problema se hubiera podido solventar con un tamaño de muestra muy superior y consecuentemente con más eventos hepáticos. Es importante mencionar también que, a efectos de comparación entre

ambas técnicas, no consideramos la muerte como evento relacionado con la cirrosis, fundamentalmente porque el valor del GPVH está bien establecido para la predicción de descompensación y hepatocarcinoma pero no de la muerte en el paciente compensado.

A pesar de las limitaciones expuestas, nuestros hallazgos sustentan la utilidad de la elastografía de transición para predecir la primera descompensación cirrótica y el hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis compensada por VHC.

El cuarto objetivo de esta tesis fue el estudio de la capacidad de la elastografía de transición para predecir la existencia de varices esofágicas con la finalidad de poder hacer un uso dirigido de pruebas invasivas como la endoscopia digestiva alta en pacientes cirróticos. Utilizando la misma técnica que en apartados anteriores, mediante el uso de curvas ROC se pudo concluir que un punto de corte de rigidez hepática de 21 kPa tenía un buen VPN para este cometido.

Se han publicado varios estudios sobre el valor de la elastografía de transición en la detección de varices esofágicas con buenos resultados. Los puntos de corte escogidos para descartar la existencia de varices esofágicas en dichos estudios eran similares al observado en la presente tesis, situándose en torno a 20 kPa. En estos estudios también se observó una buena sensibilidad pero una peor especificidad siendo difícil encontrar puntos de corte con un buen VPP probablemente por la peor capacidad de la elastografía de transición para reflejar los cambios hemodinámicos relacionados con las fases avanzadas del síndrome de hipertensión portal tal y como se comentó previamente (48, 69, 117- 118).

Los estudios llevados a cabo en pacientes coinfectados coinciden en sus resultados con el resto, incluso con el mismo punto de corte entre 20-21 kPa, presentando una buena sensibilidad y VPN para la exclusión de varices esofágicas (84, 86, 119). Es interesante el trabajo de *Montes et al* en el que se concluyó que la combinación de un valor de elastografía de transición inferior a 20 Kpa junto con una cifra de plaquetas superior a 120.000 mejoraba sustancialmente la sensibilidad y lograba un VPN del

100% (84). En el presente estudio no se pudo mejorar el VPN de la elastografía de transición para descartar la presencia de varices esofágicas tras incorporar la cifra de plaquetas, quizá por el tamaño muestral de la cohorte de pacientes analizada.

Una limitación del estudio en este punto es que no se pudo comparar los puntos de corte para la exclusión de varices esofágicas entre mono infectados y coinfectados debido al pequeño número de endoscopias practicadas. Esta limitación debe servir de estímulo para avanzar en esta línea de investigación, dado que pueden existir puntos de corte diferentes según la enfermedad de base de los pacientes o la etiología de la enfermedad hepática tal y como se señala en el estudio de *Nguyen-Khac et al* en el que un punto de corte de rigidez hepática para exclusión de varices esofágicas resultó mayor para la cirrosis de etiología alcohólica que para la de etiología viral (117).

El último objetivo de la tesis fue el estudio de los cambios en el GPVH y en la rigidez hepática estimada por elastografía de transición en pacientes con cirrosis compensada antes y después del tratamiento de la hepatitis C.

Para ello se estudió un subgrupo de pacientes coinfectados que durante el seguimiento recibieron tratamiento antiviral y consiguieron RVS a los cuales se les repitió un segundo estudio hemodinámico y una segunda elastografía de transición después de la erradicación del VHC. Los resultados mostraron un descenso significativo tanto del GVPH como de la rigidez hepática tras el logro de respuesta viral sostenida.

Se han publicado estudios en pacientes mono infectados que muestran que tras el tratamiento anti-VHC existe un descenso significativo de la rigidez hepática durante el tratamiento (120, 121) y que es más acusado en aquellos pacientes que obtienen RVS que en los no respondedores. En otros estudios se ha observado que este descenso sólo se mantiene al finalizar el tratamiento en aquellos que obtenían RVS mientras que en los no respondedores se registraba nuevamente un incremento del valor de rigidez hepática al repetirse la exploración posteriormente (67, 120). Resulta de interés lo comunicado en uno de los estudios de la Cohorte de

GESIDA de coinfectados en el que se observó que incluso los pacientes con respuesta al fin de tratamiento con recidiva posterior logran reducciones duraderas en la rigidez hepática significativamente superiores a las obtenidas en pacientes no respondedores (124). La explicación al descenso de los valores de elastografía de transición en pacientes que no logran respuesta viral sostenida es controvertida pero probablemente se deba en un principio a la disminución de la inflamación hepática lograda con el tratamiento antiviral, que como se mencionó anteriormente, también contribuye a la rigidez hepática estimada por elastografía de transición.

En los pacientes con respuesta viral sostenida estudiados para este objetivo se observó que, incluso una vez finalizado el tratamiento, los valores de la elastografía de transición podían seguir disminuyendo y que la magnitud de la disminución dependía del grado de fibrosis basal produciéndose un mayor descenso en aquellos pacientes con valores de rigidez hepática más altos. Si tenemos en cuenta que la mediana de tiempo desde el final del tratamiento hasta la realización de una segunda elastografía de transición fue de aproximadamente dos años, se puede concluir que efectivamente el descenso del grado de rigidez hepática en los pacientes con respuesta viral sostenida se mantiene en el tiempo.

El descenso del GPVH objetivado en la presente tesis también corrobora los estudios realizados en monoinfectados en los que se ha observado que la respuesta viral sostenida se asocia no sólo con disminución del riesgo de muerte y de eventos hepáticos (101-105) sino también con un descenso directo del GPVH (97-98). En estos estudios también se observó una disminución del GPVH en todos los pacientes tratados si bien este descenso se mantenía tan sólo en aquellos que lograron respuesta viral sostenida, dado que en los no respondedores el GPVH aumentaba de nuevo tal y como se puso de manifiesto al repetir el estudio hemodinámico al año de haber suspendido el tratamiento (98). La explicación propuesta sería similar a la descrita previamente para la elastografía de transición. En un primer momento la disminución de la inflamación por los antivirales produciría un descenso del GPVH que no se mantendría en los no respondedores una vez suspendido el tratamiento. En

el caso de que obtuviesen respuesta viral sostenida, se produciría una reversión histológica que conllevaría unos cambios fisiopatológicos capaces de mantener el descenso del gradiente a lo largo del tiempo.

Antes de concluir la discusión de esta tesis, merece la pena resaltar algunos hallazgos realizados al margen de los objetivos preestablecidos y que tienen que ver con las consecuencias clínicas de la erradicación del VHC después del tratamiento específico. Diferentes estudios han mostrado que el logro de respuesta viral sostenida tras el tratamiento anti-VHC en pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis hepática avanzada se asocia con una reducción del riesgo de descompensación hepática, hepatocarcinoma y muerte tal y como se discutió con amplitud en la introducción. En esta tesis pudimos estudiar a un subgrupo de 27 pacientes con cirrosis compensada que recibieron tratamiento anti-VHC, 15 de los cuales lograron respuesta viral sostenida. El pequeño tamaño muestral y el escaso número de eventos acaecidos no permitió demostrar diferencias significativas en cuanto al desarrollo de complicaciones hepáticas y muerte entre los pacientes que lograron respuesta viral sostenida y los que no la lograron. Sin embargo, sí que se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de padecer eventos hepáticos entre los 15 pacientes que recibieron algún tratamiento para la hepatitis C y lograron algún tipo de respuesta al mismo (respuesta viral sostenida o respuesta al fin del tratamiento con recidiva posterior) en comparación con los 33 pacientes que no recibieron tratamiento para la hepatitis C.

VI. CONCLUSIONES

1. Existe una correlación estadísticamente significativa entre los valores de rigidez hepática determinados por elastografía de transición y el GPVH, tanto en pacientes monoinfectados por el VHC como en los coinfectados por VIH/VHC.
2. En pacientes con cirrosis por VHC, la elastografía de transición es un método fiable para la identificación de hipertensión portal, hipertensión portal clínicamente significativa e hipertensión portal grave. Para este cometido, los puntos de corte de rigidez hepática son superiores en los coinfectados por VIH/VHC que en los monoinfectados por VHC.
3. El riesgo de descompensación cirrótica, de desarrollo de hepatocarcinoma y de muerte es menor en aquellos pacientes con cirrosis por VHC que logran respuesta viral sostenida en comparación con los pacientes que no reciben tratamiento anti-VHC.
4. La elastografía de transición es un método fiable para predecir la descompensación hepática y el hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis compensada por VHC, independientemente de que estén o no infectados por el VIH.
5. La elastografía de transición es un método fiable para la exclusión de varices esofágicas en el paciente cirrótico infectado por el VHC.
6. La respuesta viral sostenida tras el tratamiento anti-VHC se asocia con una disminución significativa del GPVH y del valor de rigidez hepática determinado por la elastografía de transición.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.who.int/es/>
2. Perez Cachafeiro, S., J. Del Amo, et al. (2009). "Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006." *Clin Infect Dis* 48(10): 1467-70.
3. Macias, J., J. Berenguer, et al. (2009). "Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus." *Hepatology* 50(4): 1056-63.
4. Mocroft, A., B. Ledergerber, et al. (2003). "Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study." *Lancet* 362(9377): 22-9.
5. Rosenthal, E., M. Poiree, et al. (2003). "Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study)." *Aids* 17(12): 1803-9.
6. Weis, N., B. O. Lindhardt, et al. (2006). "Impact of hepatitis C virus coinfection on response to highly active antiretroviral therapy and outcome in HIV-infected individuals: a nationwide cohort study." *Clin Infect Dis* 42(10): 1481-7.
7. Daar, E. S., H. Lynn, et al. (2001). "Relation between HIV-1 and hepatitis C viral load in patients with hemophilia." *J Acquir Immune Defic Syndr* 26(5): 466-72.
8. Danta, M., N. Semmo, et al. (2008). "Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection." *J Infect Dis* 197(11): 1558-66.
9. Kim, A. Y., J. Schulze zur Wiesch, et al. (2006). "Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection." *PLoS Med* 3(12): e492.
10. Graham, C. S., L. R. Baden, et al. (2001). "Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis." *Clin Infect Dis* 33(4): 562-9.
11. Martinez-Sierra, C., A. Arizcorreta, et al. (2003). "Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus." *Clin Infect Dis* 36(4): 491-8.

12. Soto, B., A. Sanchez-Quijano, et al. (1997). "Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis." *J Hepatol* 26(1): 1-5.
13. Pineda, J. A., M. Romero-Gomez, et al. (2005). "HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis." *Hepatology* 41(4): 779-89.
14. Puoti, M., M. Bonacini, et al. (2001). "Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus." *J Infect Dis* 183(1): 134-7.
15. Benhamou, Y., M. Bochet, et al. (1999). "Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group." *Hepatology* 30(4): 1054-8.
16. Gaslightwala, I. and E. J. Bini (2006). "Impact of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and severity of steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection." *J Hepatol* 44(6): 1026-32.
17. Sulkowski, M. S. "Hepatitis C virus-human immunodeficiency virus coinfection." *Liver Int* 32 Suppl 1: 129-34.
18. Daar, E. S., H. Lynn, et al. (2001). "Hepatitis C virus load is associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliacs." *J Infect Dis* 183(4): 589-95.
19. Kovacs, A., R. Karim, et al. "Activation of CD8 T cells predicts progression of HIV infection in women coinfecting with hepatitis C virus." *J Infect Dis* 201(6): 823-34.
20. Berenguer, J., E. Rodriguez, et al. "Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus." *Clin Infect Dis* 55(5): 728-36.
21. Afdhal, N. H. (2004). "The natural history of hepatitis C." *Semin Liver Dis* 24 Suppl 2: 3-8.
22. Chen, T. Y., E. L. Ding, et al. (2009). "Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is

- unrelated to HIV disease progression." *Clin Infect Dis* 49(10): 1605-15.
23. Merchante, N., J. A. Giron-Gonzalez, et al. (2006). "Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease." *Aids* 20(1): 49-57.
 24. Fattovich, G., G. Giustina, et al. (1997). "Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients." *Gastroenterology* 112(2): 463-72.
 25. Yang, J. D. and L. R. Roberts "Hepatocellular carcinoma: A global view." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7(8): 448-58.
 26. Bartosch, B., R. Thimme, et al. (2009). "Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis." *J Hepatol* 51(4): 810-20.
 27. Sanyal, A. J., J. Bosch, et al. (2008). "Portal hypertension and its complications." *Gastroenterology* 134(6): 1715-28.
 28. Gupta, T. K., M. Toruner, et al. (1998). "Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats." *Hepatology* 28(4): 926-31.
 29. Gupta, T. K., M. Toruner, et al. (1998). "Intrahepatic modulation of portal pressure and its role in portal hypertension. Role of nitric oxide." *Digestion* 59(4): 413-5.
 30. Camma, C., D. Di Bona, et al. (2004). "Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data." *Hepatology* 39(2): 333-42.
 31. Mallet, V., H. Gilgenkrantz, et al. (2008). "Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C." *Ann Intern Med* 149(6): 399-403.
 32. Maylin, S., M. Martinot-Peignoux, et al. (2008). "Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C." *Gastroenterology* 135(3): 821-9.
 33. Tandon, P., I. Inayat, et al. "Sildenafil has no effect on portal pressure but lowers arterial pressure in patients with compensated cirrhosis." *Clin Gastroenterol Hepatol* 8(6): 546-9.

34. Clemmesen, J. O., A. Giraldi, et al. (2008). "Sildenafil does not influence hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhosis." *World J Gastroenterol* 14(40): 6208-12.
35. Pizcueta, M. P., J. M. Pique, et al. (1992). "Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension." *Br J Pharmacol* 105(1): 184-90.
36. Ripoll, C., R. Groszmann, et al. (2007). "Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis." *Gastroenterology* 133(2): 481-8.
37. Garcia-Tsao, G., R. J. Groszmann, et al. (1985). "Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding." *Hepatology* 5(3): 419-24.
38. Arroyo, V., J. Bosch, et al. (1981). "Effect of angiotensin-II blockade on systemic and hepatic haemodynamics and on the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with ascites." *Eur J Clin Invest* 11(3): 221-9.
39. El-Serag, H. B. and K. L. Rudolph (2007). "Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis." *Gastroenterology* 132(7): 2557-76.
40. Rincon, D., O. Lo Iacono, et al. "Prognostic value of hepatic venous pressure gradient in patients with compensated chronic hepatitis C-related cirrhosis." *Scand J Gastroenterol*.
41. Ripoll, C., P. Lastra, et al. "Comparison of MELD, HVPG, and their changes to predict clinically relevant endpoints in cirrhosis." *Scand J Gastroenterol* 47(2): 204-11.
42. Abraldes, J. G., I. Tarantino, et al. (2003). "Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis." *Hepatology* 37(4): 902-8.
43. Villanueva, C., J. Minana, et al. (2001). "Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding." *N Engl J Med* 345(9): 647-55.

44. Harbin, W. P., N. J. Robert, et al. (1980). "Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology: a radiological and pathological analysis." *Radiology* 135(2): 273-83.
45. Aube, C., F. Oberti, et al. (1999). "Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis." *J Hepatol* 30(3): 472-8.
46. Wai, C. T., J. K. Greenson, et al. (2003). "A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C." *Hepatology* 38(2): 518-26.
47. Imbert-Bismut, F., V. Ratziu, et al. (2001). "Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study." *Lancet* 357(9262): 1069-75.
48. Kazemi, F., A. Kettaneh, et al. (2006). "Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices." *J Hepatol* 45(2): 230-5.
49. Sterling, R. K., E. Lissen, et al. (2006). "Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection." *Hepatology* 43(6): 1317-25.
50. Berenguer, J., J. M. Bellon, et al. (2007). "Identification of liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients using a simple predictive model based on routine laboratory data." *J Viral Hepat* 14(12): 859-69.
51. Talwalkar, J. A., D. M. Kurtz, et al. (2007). "Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis." *Clin Gastroenterol Hepatol* 5(10): 1214-20.
52. Friedrich-Rust, M., M. F. Ong, et al. (2008). "Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis." *Gastroenterology* 134(4): 960-74.
53. de Ledinghen, V. and J. Vergniol (2008). "Transient elastography (FibroScan)." *Gastroenterol Clin Biol* 32(6 Suppl 1): 58-67.
54. Corpechot, C., A. El Naggar, et al. (2006). "Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC." *Hepatology* 43(5): 1118-24.

55. Sini, M., O. Sorbello, et al. "Non-invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson's Disease." *Dig Liver Dis* 44(6): 487-91.
56. Laharie, D., F. Zerbib, et al. (2006). "Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate." *Aliment Pharmacol Ther* 23(11): 1621-8.
57. Bray, A. P., I. Barnova, et al. "Liver fibrosis screening for patients with psoriasis taking methotrexate: a cross-sectional study comparing transient elastography and liver biopsy." *Br J Dermatol* 166(5): 1125-7.
58. Millonig, G., S. Friedrich, et al. "Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure." *J Hepatol* 52(2): 206-10.
59. Castera, L., J. Foucher, et al. "Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations." *Hepatology* 51(3): 828-35.
60. Arena, U., F. Vizzutti, et al. (2008). "Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography." *Hepatology* 47(2): 380-4.
61. Gaia, S., S. Carenzi, et al. "Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis." *J Hepatol* 54(1): 64-71.
62. Roulot, D., S. Czernichow, et al. (2008). "Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome." *J Hepatol* 48(4): 606-13.
63. Ogawa, E., N. Furusyo, et al. "Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog." *Hepatol Res* 41(12): 1178-88.
64. Ogawa, E., N. Furusyo, et al. (2009). "The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin." *Antiviral Res* 83(2): 127-34.

65. Vergniol, J., J. Foucher, et al. (Millonig, G., S. Friedrich, et al. "Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure." *J Hepatol* 52(2): 206-10.
66. Arima Y, Kawabe N, Hashimoto S, Harata M, Nitta Y, Murao M, et al. Reduction of liver stiffness by interferon treatment in the patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2010;40:383-392.
67. Wang, J. H., C. S. Changchien, et al. "Liver stiffness decrease after effective antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: Longitudinal study using FibroScan." *J Gastroenterol Hepatol* 25(5): 964-9.
68. Vizzutti, F., U. Arena, et al. (2007). "Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis." *Hepatology* 45(5): 1290-7.
69. Castera, L., B. Le Bail, et al. (2009). "Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores." *J Hepatol* 50(1): 59-68.
70. Kazemi, F., A. Kettaneh, et al. (2006). "Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices." *J Hepatol* 45(2): 230-5.
71. Lemoine, M., S. Katsahian, et al. (2008). "Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis." *Aliment Pharmacol Ther* 28(9): 1102-10.
72. Masuzaki, R., R. Tateishi, et al. (2009). "Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography." *Hepatology* 49(6): 1954-61.
73. Jung, K. S., S. U. Kim, et al. "Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan)." *Hepatology* 53(3): 885-94.
74. Fung, J., C. L. Lai, et al. "Prognostic significance of liver stiffness for hepatocellular carcinoma and mortality in HBeAg-negative chronic hepatitis B." *J Viral Hepat* 18(10): 738-44.

75. Kim, S. U., S. H. Ahn, et al. (2008). "Prediction of postoperative hepatic insufficiency by liver stiffness measurement (FibroScan((R))) before curative resection of hepatocellular carcinoma: a pilot study." *Hepatol Int* 2(4): 471-7.
76. Kim, S. U., Y. C. Kim, et al. "Can preoperative diffusion-weighted MRI predict postoperative hepatic insufficiency after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma? A pilot study." *Magn Reson Imaging* 28(6): 802-11.
77. Jung, K. S., S. U. Kim, et al. "Prediction of Recurrence after Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma using Liver Stiffness Measurement (FibroScan((R)))." *Ann Surg Oncol*.
78. Rigamonti, C., M. F. Donato, et al. (2008). "Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation." *Gut* 57(6): 821-7.
79. Carrion, J. A., M. Navasa, et al. (2006). "Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation." *Liver Transpl* 12(12): 1791-8.
80. Harada, N., Y. Soejima, et al. (2008). "Assessment of graft fibrosis by transient elastography in patients with recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation." *Transplantation* 85(1): 69-74.
81. Corradi, F., F. Piscaglia, et al. (2009). "Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography." *Dig Liver Dis* 41(3): 217-25.
82. de Ledinghen, V., C. Douvin, et al. (2006). "Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients." *J Acquir Immune Defic Syndr* 41(2): 175-9.
83. Sanchez-Conde, M., M. L. Montes-Ramirez, 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* 17(4): 280-6.
84. Montes Ramirez, M. L., J. F. Pascual-Pareja, et al. "Transient elastography to rule out esophageal varices and portal hypertensive

- gastropathy in HIV-infected individuals with liver cirrhosis." *Aids* 26(14): 1807-12.
85. Merchante, N., A. Rivero-Juarez, et al. "Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis." *Hepatology* 56(1): 228-38.
 86. Sánchez-Conde M, Miralles P, et al. "Use of transient elastography (FibroScan®) for the noninvasive assessment of portal hypertension in HIV/HCV-coinfected patients." *J Viral Hepat.* 2011 Oct;18(10):685-91.
 87. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection European Association for the Study of the Liver.
 88. Fried, M. W., M. L. Shiffman, et al. (2002). "Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection." *N Engl J Med* 347(13): 975-82.
 89. Poynard, T., J. McHutchison, et al. (2002). "Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C." *Gastroenterology* 122(5): 1303-13.
 90. Vezali, E., A. Aghemo, et al. "A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis." *Clin Ther* 32(13): 2117-38.
 91. Shiratori, Y., F. Imazeki, et al. (2000). "Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy." *Ann Intern Med* 132(7): 517-24.
 92. Heathcote, E. J., M. L. Shiffman, et al. (2000). "Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis." *N Engl J Med* 343(23): 1673-80.
 93. Everson, G. T., L. Balart, et al. (2008). "Histological benefits of virological response to peginterferon alfa-2a monotherapy in patients with hepatitis C and advanced fibrosis or compensated cirrhosis." *Aliment Pharmacol Ther* 27(7): 542-51.
 94. Shiffman, M. L., C. M. Hofmann, et al. (1997). "Relationship between biochemical, virological, and histological response during interferon treatment of chronic hepatitis C." *Hepatology* 26(3): 780-5.

95. Di Bisceglie, A. M., M. L. Shiffman, et al. (2008). "Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon." *N Engl J Med* 359(23): 2429-41.
96. Poynard T, Schiff E, et al. "High early viral response (EVR) with Peg-Intron/Rebetol (PR) weight based dosing (WBD) in previous interferon/ribavirin HCV treatment failures; early results of the EPIC trial ". *Hepatology*. 2004;40 Suppl 1:238A.
97. García-Tsao G, Rodríguez-Pérez F, et al. " Treatment with interferon reduces portal pressure in patients with chronic hepatitis C. A randomized placebo trial." *Gastroenterology*. 1996;10:1193A.
98. Rincon, D., C. Ripoll, et al. (2006). "Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis." *Am J Gastroenterol* 101(10): 2269-74.
99. Valla, D. C., M. Chevallier, et al. (1999). "Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment." *Hepatology* 29(6): 1870-5.
100. Rincon, D., C. Ripoll, et al. (2006). "Does interferon improve portal hypertension?" *J Antimicrob Chemother* 58(1): 7-12.
101. Coverdale, S. A., M. H. Khan, et al. (2004). "Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study." *Am J Gastroenterol* 99(4): 636-44.
102. Veldt, B. J., E. J. Heathcote, et al. (2007). "Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis." *Ann Intern Med* 147(10): 677-84.
103. Kasahara, A., H. Tanaka, et al. (2004). "Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death." *J Viral Hepat* 11(2): 148-56.
104. Papatheodoridis, G. V., V. C. Papadimitropoulos, et al. (2001). "Effect of interferon therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: a meta-analysis." *Aliment Pharmacol Ther* 15(5): 689-98.

105. Nishiguchi, S., T. Kuroki, et al. (1995). "Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis." *Lancet* 346(8982): 1051-5.
106. Wu, L., S. Kottlilil, et al. (2006). "Hepatic histologic response (HR) to combination therapy among HCV/HIV-coinfected individuals: interferon induces HR independent of sustained virologic response (SVR)." *AIDS Res Hum Retroviruses* 22(11): 1091-8.
107. Sarmiento-Castro, R., A. Horta, et al. (2007). "Impact of peginterferon alpha-2b and ribavirin treatment on liver tissue in patients with HCV or HCV-HIV co-infection." *J Infect* 54(6): 609-16.
108. Berenguer, J., J. Alvarez-Pellicer, et al. (2009). "Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus." *Hepatology* 50(2): 407-13.
109. Bureau, C., S. Metivier, et al. (2008). "Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease." *Aliment Pharmacol Ther* 27(12): 1261-8.
110. Vizzutti, F., U. Arena, et al. (2007). "Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis." *Hepatology* 45(5): 1290-7.
111. Sanchez-Conde, M., M. L. Montes Ramirez, et al. "Impact of liver steatosis on the correlation between liver stiffness and fibrosis measured by transient elastography in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus." *J Viral Hepat* 18(7): e278-83.
112. Andersen, E. S., P. B. Christensen, et al. (2009). "Transient elastography for liver fibrosis diagnosis." *Eur J Intern Med* 20(4): 339-42.
113. Vermehren, J., A. Vermehren, et al. "Assessment of liver fibrosis and associated risk factors in HIV-infected individuals using transient

- elastography and serum biomarkers." *BMC Gastroenterol* 12: 27. 113
114. Vallet-Pichard, A., V. Mallet, et al. "Nonalcoholic fatty liver disease and HIV infection." *Semin Liver Dis* 32(2): 158-66.
 115. Bonacini, M. (2007). "Diagnosis and management of cirrhosis in coinfecting patients." *J Acquir Immune Defic Syndr* 45 Suppl 2: S38-46; discussion S66-7.
 116. Thein, H. H., Q. Yi, et al. (2008). "Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis." *Aids* 22(15): 1979-91.
 117. Nguyen-Khac, E., P. Saint-Leger, et al. "Noninvasive diagnosis of large esophageal varices by Fibroscan: strong influence of the cirrhosis etiology." *Alcohol Clin Exp Res* 34(7): 1146-53.
 118. Pritchett, S., A. Cardenas, et al. "The optimal cut-off for predicting large oesophageal varices using transient elastography is disease specific." *J Viral Hepat* 18(4): e75-80.
 119. Pineda, J. A., E. Recio, et al. (2009). "Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients with cirrhosis." *J Acquir Immune Defic Syndr* 51(4): 445-9.
 120. Hezode, C., L. Castéra, et al. "Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C." *Aliment Pharmacol Ther* 34(6): 656-63.
 121. Crisan, D., C. Radu, et al. "Prospective non-invasive follow-up of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C." *J Gastrointest Liver Dis* 21(4): 375-82.
 122. Ghany, M. G., D. B. Strader, et al. (2009). "Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update." *Hepatology* 49(4): 1335-74.
 123. Robic, M. A., B. Procopet, et al. "Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study." *J Hepatol* 55(5): 1017-24.

124. Berenguer, J., J. Alvarez-Pellicer, et al. "Clinical effects of viral relapse after interferon plus ribavirin in patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus." *J Hepatol*.
125. Torriani, F. J., M. Rodriguez-Torres, et al. (2004). "Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients." *N Engl J Med* 351(5): 438-50.
126. Berenguer, J., J. Gonzalez-Garcia, et al. (2009). "Pegylated interferon {alpha}2a plus ribavirin versus pegylated interferon {alpha}2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients." *J Antimicrob Chemother* 63(6): 1256-63.
127. Jacobson, I. M., J. M. Pawlotsky, et al. "A practical guide for the use of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C." *J Viral Hepat* 19 Suppl 2: 1-26.
128. Chou, R., D. Hartung, et al. "Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review." *Ann Intern Med* 158(2): 114-23.
129. Sulkowski, M. S. "Current management of hepatitis C virus infection in patients with HIV co-infection." *J Infect Dis* 207 Suppl 1: S26-32.
130. Berenguer J, Calleja JL, Esteban R, & et al (2012) "Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes infectados por el VIH, en trasplantados de hígado y en población pediátrica". <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/home.htm>.
131. Bedossa P, Poynard T and the French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289-293.
132. Albillos, A., R. Banares, et al. (1992). "Oral administration of clonidine in patients with alcoholic cirrhosis. Hemodynamic and liver function effects." *Gastroenterology* 102(1): 248-54.
133. Albillos, A., J. L. Lledo, et al. (1994). "Hemodynamic effects of alpha-adrenergic blockade with prazosin in cirrhotic patients with portal hypertension." *Hepatology* 20(3): 611-7.

134. Albillos, A., J. L. Lledo, et al. (1995). "Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function." Gastroenterology 109(4): 1257-65.
135. Banares, R., E. Moitinho, et al. (1999). "Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti- Alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis." Hepatology 30(1): 79-83.
136. Banares, R., E. Moitinho, et al. (2002). "Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis." Hepatology 36(6): 1367-73.
137. Abraldes, J. G., A. Albillos, et al. (2009). "Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial." Gastroenterology 136(5): 1651-8.
138. Albillos, A., A. de La Hera, et al. (2001). "[Pathogenic effects of bacterial translocation in liver cirrhosis]." Gastroenterol Hepatol 24(9): 450-3.
139. Albillos, A., R. Banares, et al. (2007). "Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis." Am J Gastroenterol 102(5): 1116-26.
140. D'Amico, G., J. C. Garcia-Pagan, et al. (2006). "Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review." Gastroenterology 131(5): 1611-24.
141. Garcia-Tsao, G., S. Friedman, et al. "Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis." Hepatology 51(4): 1445-9.

VIII. ABREVIATURAS

ARN, ácido ribonucleico.

AUROC, área bajo la curva.

CDC, centros de control de enfermedades de Atlanta.

CHC, carcinoma hepatocelular.

ET, elastografía de transición.

FA, fosfatasa alcalina.

GGT, gamma glutamil transpeptidasa

GOT, aspartato transaminasa.

GPT, alanina transaminasa.

GPVH, gradiente de presión venosa hepática.

HTP, hipertensión portal.

IC, intervalo de confianza.

IP, inhibidor de la proteasa

kPa, kilopascal.

MELD, model for end-stage liver disease

Peg-IFN, interferón pegilado.

PSHE, presión suprahepática enclavada.

PSHL, presión suprahepática libre.

RIQ, rango intercuartil.

RBV, ribavirina.

RMN, resonancia magnética nuclear.

ROC, curva de evaluación de la validez de una prueba.

RVF, respuesta viral al final del tratamiento.

RVP, respuesta viral precoz.

RVR, respuesta viral rápida.

RVS, respuesta viral sostenida.

S, sensibilidad.

SIDA, síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida.

Sp, especificidad.

TARGA, tratamiento antirretroviral de gran actividad.

TAC, tomografía axial computerizada.

UDVP, usuarios de drogas por vía parenteral.

VE, varices esofágicas.

VHB, virus hepatitis B.

VHC, virus hepatitis C.

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

VPN, valor predictivo negativo.

VPP, valor predictivo positivo.