

**ANÁLISIS DE LA REGRESIÓN DE LA FIBROSIS
HEPÁTICA TRAS EL TRATAMIENTO CON
ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN PACIENTES
MONOINFECTADOS Y COINFECTADOS VIH/VHC.
ESTUDIO REFIB-CO**

**Máster Universitario en Enfermedades Infecciosas y Salud
Internacional**



Año académico: 2015-2016

Alumno: Diana P. Piñar Cabezos

Tutores: Dr. Francisco Jesús Vera Méndez y Dra. M^a del Mar Masiá Canuto



RESUMEN

El VHC es responsable de aproximadamente un millón de muertes al año en el mundo, principalmente debidas al desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma (HCC). En los pacientes coinfectados VIH/VHC la fibrosis hepática progresa más rápidamente, siendo mayor el riesgo de cirrosis y descompensación hepática. La respuesta viral sostenida tras el tratamiento del VHC se asocia con regresión de la fibrosis y reducción de las complicaciones asociadas a la enfermedad, incluyendo el desarrollo de HCC y muerte. El tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa (AAD) alcanza una tasa de curación por encima del 95%, incluso en pacientes cirróticos y en coinfectados. El objetivo de este estudio de cohortes prospectivas es determinar el grado de regresión de la fibrosis hepática tras el tratamiento con los AAD, tanto en pacientes mono-infectados como en coinfectados, así como comparar los resultados obtenidos entre ambos grupos para valorar diferencias en el grado de regresión de la fibrosis. La determinación de la fibrosis hepática se realizará mediante FibroScan®.

HCV is responsible for approximately one million deaths a year worldwide, mainly due to the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In patients co-infected HIV / HCV liver fibrosis progresses more rapidly, with a higher risk of cirrhosis and liver decompensation. The SVR after treatment of HCV is associated with regression of fibrosis and reducing complications associated with the disease, including the development of hepatocellular carcinoma and death. Treatment with new direct-acting antiviral (AAD) achieves a cure rate above 95%, even in cirrhotic patients and in coinfecteds. The aim of this prospective cohorts study is to determine the degree of regression of liver fibrosis after treatment with AAD, both in mono-infected patients and in coinfecteds and compare the results between the two groups to assess differences in the degree of regression fibrosis. The determination of hepatic fibrosis is made by FibroScan®.

KEYWORDS

- Hepatitis C
- Chronic hepatitis C
- HIV/VHC coinfection
- Fibroscan
- Transient elastography
- Liver fibrosis
- Liver stiffness measurement
- Serum markers
- Cirrhosis
- Antiviral treatment
- HCV treatment
- Sustained virological response



SIGLAS

- AEEH: Asociación Española para el Estudio del Hígado
- APRI: AST to Platelet Ratio Index
- ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse Imaging
- GPVH: Gradiente de Presión Venosa Hepática
- HCC: Hepatocarcinoma
- HP: Hipertensión Portal
- INF: Interferón
- Inh. Int: Inhibidores de la Integrasa
- IP: Inhibidores de la proteasa
- ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos
- ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos
- MELD: Model End-stage Liver Disease
- MRE: Elastografía por resonancia magnética
- Peg-INF: Interferón pegilado
- RBV: Ribavirina
- RVR: Respuesta Viral Rápida
- RVS: Respuesta Viral Sostenida
- RVT: Respuesta Viral Temprana
- SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
- TAR: Tratamiento Antirretroviral
- TGF-B1: Transforming Growth Factor B1
- TNF: Factor de Necrosis Tumoral
- VHA: Virus de la Hepatitis A
- VHB: Virus de la Hepatitis B
- VHC: Virus de la Hepatitis C
- VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- VPP: Valor Predictivo Positivo

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala de Child-Pugh.....	17
Tabla 2. MELD score.....	17
Tabla 3. Modelos no invasivos para el diagnóstico de fibrosis.....	20
Tabla 4. Resultados elastográficos por RMN.....	21
Tabla 5. Tratamiento hepatitis crónica VHC genotipos 1a y 1b.....	26
Tabla 6. Tratamiento hepatitis crónica VHC genotipos 2 y 3.....	27
Tabla 7. Tratamiento hepatitis crónica VHC genotipos 4 y 5/6.....	27
Tabla 8: Variables según la escala de medida.....	38



ÍNDICE

1. Introducción.....	9
1.1. Epidemiología hepatitis C.....	9
1.2. Epidemiología coinfección VIH/VHC.....	9
1.3. Historia natural de la infección por VHC.....	10
1.4. Historia natural en los pacientes coinfectados VIH/VHC.....	12
1.5. Factores que pueden influir en la progresión de la fibrosis.....	13
1.5.1. Factores virales.....	14
1.5.2. Factores del huésped.....	14
1.5.3. Factores ambientales.....	16
1.6. Índices pronósticos de la cirrosis.....	16
1.6.1. Escala de Child-Pugh.....	16
1.6.2. Sistema MELD.....	17
1.7. Métodos diagnósticos.....	18
1.7.1. Biopsia hepática.....	18
1.7.2. Biomarcadores de fibrosis hepática.....	19
1.7.3. Marcadores indirectos.....	19
1.7.4. Pruebas de imagen.....	20
1.8. Tratamiento de la hepatitis C.....	23
1.8.1. Interferón Pegilado y Ribavirina.....	23
1.8.2. Antivirales de acción directa.....	25
2. Antecedentes del tema.....	29
3. Objetivos.....	33
4. Hipótesis de trabajo.....	33
5. Material y métodos.....	34
5.1. Diseño.....	34
5.2. Sujetos.....	34
5.3. Métodos de medida.....	35
5.4. Variables a estudio.....	37
5.5. Recogida de variables.....	39
5.6. Análisis de datos.....	39

5.7. Dificultades y limitaciones.....	40
6. Plan de trabajo.....	41
7. Aspectos éticos a tener en cuenta.....	42
8. Aplicabilidad y utilidad práctico de los resultados.....	43
9. Presupuesto.....	43
10. Bibliografía.....	45
11. Anexos.....	59



1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA HEPATITIS C

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública mundial. Según la OMS en todo el mundo hay entre 130 y 150 millones de personas infectadas con el virus de la hepatitis C, lo que representa una prevalencia de un 2.5% de la población mundial (1). Sin embargo, esta prevalencia varía mucho según la zona geográfica, así en Asia central y oriental, el norte de África y Oriente Medio la prevalencia es alta (>3.5%), Asia meridional y sudoriental, África subsahariana, zona andina, centro y sur de América Latina, el caribe, Oceanía y Europa del este tienen una prevalencia moderada (1.5% - 3.5%), mientras que la región Asia Pacífico, América Latina Tropical, y América del Norte tienen una baja prevalencia (<1.5%) (2).

En Europa la prevalencia también es diferente entre los países. La prevalencia más alta (>2%) se da en el sur, en países como Italia, Rumanía y España (3). En España, según publicaciones de 2014, se estima que la hepatitis C podría afectar a unas 688.000 personas, siendo el genotipo más frecuente el 1b (43.8%), seguido por el 1a (25.5%) y el 3 (19.6%) (4).

La OMS estima que más de 308.000 muertes al año son debidas al HCC y unas 785.000 por cirrosis (1,2). En conjunto, estos datos sugieren que el VHC es responsable de aproximadamente un millón de muertes al año. En España, el número de fallecimientos atribuibles al VHC en el año 2000 se estimó en 4342, manteniéndose estable en los años siguientes, lo que supondría un 1-1.2% de la mortalidad por todas las causas (4).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA COINFECCIÓN VIH/VHC

La coinfección VIH/VHC es frecuente, ya que ambos virus comparten vías de transmisión similares. Tradicionalmente la vía de contagio más frecuente era mediante jeringuillas contaminadas en adictos a drogas por vía parenteral. Sin embargo, en la actualidad, la mayoría de las infecciones ocurren en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) con prácticas sexuales de alto riesgo (5,6).

Aproximadamente, tanto en EEUU como en Europa, un 30% de los pacientes con infección por VIH están coinfectados con el VHC (7), siendo los genotipos más frecuentes el 1 (57-61%), el 4 (15-20%) y el 3 (12-15%), de forma similar a los mono infectados. Sin embargo, la prevalencia de la coinfección es diferente entre los grupos de riesgo, ya que puede alcanzar hasta el 73% en los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y ser de tan sólo un 4% en grupos de bajo riesgo (8). En el grupo de HSH con infección por VIH, la incidencia de VHC está aumentando en los últimos años. En un estudio realizado en una cohorte suiza de pacientes con VIH se observaba cómo la tasa de contagio pasaba del 0.23 por cada 100 pacientes/año en 1998 al 4.09 en 2011 (6). Este incremento en la incidencia se debe a la mayor realización de prácticas sexuales de riesgo y a la utilización de drogas recreativas. El daño en la mucosa aumenta el riesgo de transmisión, por lo que la presencia de lesiones ulcerativas como en el caso de la sífilis, el linfogranuloma venéreo y el herpes simple tipo 2, son factores de riesgo añadidos (5).

1.3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VHC

La hepatitis C es una enfermedad hepática causada por un virus RNA perteneciente a la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*, del que se conocen 7 genotipos y, al menos, 67 subtipos distintos (9).

Su transmisión es principalmente por vía parenteral, por la exposición percutánea o de mucosas a sangre y hemoderivados infectados con el virus, aunque también se puede transmitir de forma vertical (no se transmite por lactancia materna) y por vía sexual. La transmisión es infrecuente entre parejas heterosexuales, siendo más frecuente entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) que además tienen infección por VIH. Se han descrito recientemente varios brotes de hepatitis C aguda en este contexto (10,11).

El periodo de incubación varía entre las 2 semanas y los 6 meses y puede ocasionar tanto infección aguda como crónica, siendo sus manifestaciones clínicas muy variables. En el caso de la infección aguda, lo más frecuente es que sea asintomática (en un 80% de los casos) (4).

Aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas eliminan el virus espontáneamente en un plazo de seis meses, sin necesidad de tratamiento. Un 60-80% se convertirán en portadores crónicos y, de ellos, un 20-30% evolucionará a cirrosis, lo

que suele ocurrir a los 20 años del inicio de la infección. En pacientes con cirrosis el riesgo de descompensación es de aproximadamente un 15-20% y el riesgo de desarrollar un HCC del 8-10% (Imagen 1) (4).

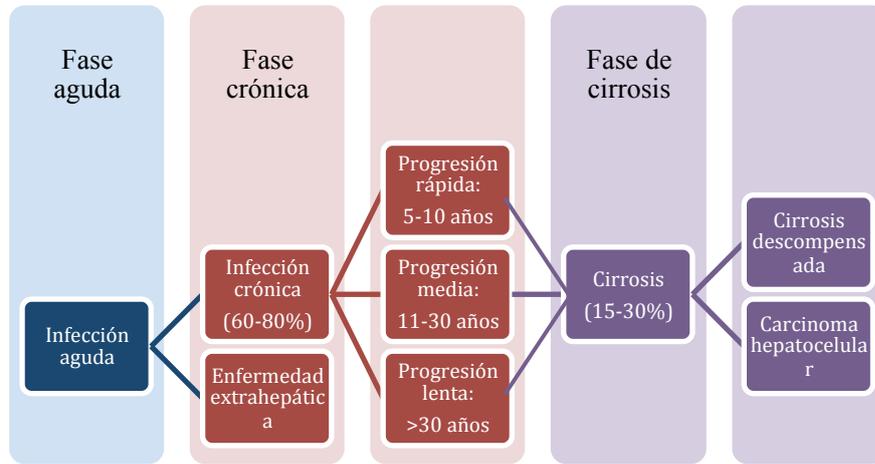


Imagen 1. Historia natural de la hepatitis C

La fibrosis forma parte de la evolución natural en un hígado sometido a un daño de forma crónica, produciendo un desequilibrio entre la síntesis y degradación de las moléculas de la matriz extracelular. En el hígado fibrótico, los componentes de la matriz extracelular son similares a los presentes en el hígado normal pero incrementados cuantitativamente.

La estructura normal de la matriz presente en el espacio subendotelial se transforma en una matriz de tipo intersticial con alto contenido de colágeno fibrilar, conduciendo al desarrollo de conexiones fibrosas entre las estructuras vasculares, seguidas de la pérdida tanto de la naturaleza fenestrada del endotelio sinusoidal (capilarización), como de las microvellosidades de los hepatocitos, incidiendo a su vez no solo en la expansión de la matriz extracelular, sino también en la interrupción de la vascularización normal del lóbulo hepático (12,13). Todo esto contribuye al deterioro de la función del órgano y, en última instancia, al desarrollo de cirrosis (13).

La cirrosis hepática es el estadio final de todas las enfermedades hepáticas crónicas progresivas. El término cirrosis fue propuesto por Laennec hace más de 180 años (14). En 1977, expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), partiendo de los datos morfológicos consideraron los siguientes criterios para definir la cirrosis: a) que el proceso sea difuso para excluir lesiones locales o focales; b) que exista necrosis,

con lo que queda excluida la fibrosis hepática congénita; c) debe existir regeneración nodular y fibrosis difusa, quedando excluida la hiperplasia nodular regenerativa y d) debe haber distorsión del patrón arquitectural y alteración vascular. Estos dos últimos criterios son importantes porque constituyen la base del diagnóstico histopatológico en las biopsias, y porque motivan en gran medida la fisiopatología de la enfermedad (15).

Las complicaciones de la cirrosis son las mismas, independientemente de su causa. Se distinguen 2 fases, la compensada y la descompensada. La fase compensada se puede subdividir a su vez en función de la ausencia o presencia de varices, lo que indicaría una hipertensión portal clínicamente significativa (16). La cirrosis descompensada se define por el desarrollo de complicaciones de la HP o por la presencia de signos de insuficiencia hepática. Este estadio se puede subdividir en 4, definidos por la presencia de hemorragia por varices recurrentes, ascitis refractaria, hiponatremia y/o síndrome hepatorenal (16,17).

En el pasado se consideraba que la cirrosis nunca era reversible, sin embargo, actualmente la cirrosis ha pasado de ser un estadio estático a un proceso dinámico (17,18). Hoy día se conoce que, cuando se elimina la agresión fundamental que ha producido la cirrosis, se puede llegar a resolver la fibrosis. Esto sea visto, entre otros casos, en pacientes con hepatitis crónica C con estadio de cirrosis (F4) con respuesta virológica sostenida al tratamiento antiviral (19).

1.4. HISTORIA NATURAL EN LOS PACIENTES COINFECTADOS VIH/VHC

En los pacientes coinfectados la fibrosis hepática progresa más rápidamente, siendo mayor el riesgo de desarrollar cirrosis y descompensación hepática.

Una de las razones de esta rápida progresión puede ser debida a una débil respuesta inmune celular contra los antígenos del VHC. La infección por VIH se caracteriza por una importante disminución en el número de linfocitos CD4, así como una alteración en la función de linfocitos CD4 y CD8 (20), lo que llevaría a una mayor activación de las células estrelladas del hígado a través de ciertos mediadores como la interleukina-15 (21). Esta alteración en la inmunidad celular llevaría a una peor respuesta contra el VHC y a una mayor progresión de la enfermedad (22).

Otras hipótesis sugieren que la infección por VIH genera una situación de activación inmunológica crónica que produce un incremento de las citoquinas proinflamatorias circulantes, lo que conllevaría a una mayor progresión de la

enfermedad hepática (21). En esta activación del sistema inmune influye la translocación bacteriana y los productos bacterianos como los lipopolisacáridos (componente inflamatorio de la pared de las bacterias gram negativas) y que se produce en los pacientes con infección por VIH debido a una alteración de la barrera mucosa del intestino (23,24). Esta alteración se debe, al menos en parte, a la depleción tan severa de linfocitos CD4 que se produce en los acúmulos linfoides del intestino durante la fase aguda de la infección por VIH (25).

Los macrófagos del hígado o células de Kupffer, son los responsables del aclaramiento de los productos de la translocación bacteriana, jugando un importante papel en la enfermedad hepática (13). Estas células son infectadas por el VIH, lo que conlleva una disminución en la capacidad de eliminación de estos productos que son profibróticos (26). La cantidad de estas células es menor en pacientes con menos linfocitos CD4, de hecho, con tratamiento antiretroviral, se produce no sólo una recuperación en el número de linfocitos CD4, sino también en las células de Kupffer, lo que llevaría a una menor progresión de la fibrosis en los pacientes con TAR (27).

1.5. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS

El mejor predictor de la progresión de la enfermedad son los hallazgos en la biopsia hepática del grado de fibrosis y el grado de actividad necrótica inflamatoria (28,29), aunque este último punto parece tener un menor papel en la historia natural de la enfermedad, ya que se trata de un fenómeno variable en el tiempo y no siempre es progresivo (30).

Pacientes con una inflamación escasa (inflamación portal con o sin algún foco aislado de extensión periportal) y sin fibrosis tiene un riesgo anual de un 1.2% de progresión a cirrosis. Pacientes con una hepatitis crónica moderada (inflamación periportal mayor del 30%) tiene un riesgo del 4.6% anual. Más del 90% desarrollará cirrosis en 20 años. Prácticamente todos los pacientes con una inflamación severa o con fibrosis en puentes, desarrollarán cirrosis en menos de 10 años (29).

Existen una serie de factores que condicionan una mayor velocidad en el desarrollo de la fibrosis. Dichos factores pueden ser propios del huésped o del propio virus, así como factores ambientales.

1.5.1. Factores virales

La ausencia de replicación viral es un factor determinante de la progresión, ya que ciertas proteínas virales condicionan un efecto sobre la apoptosis celular, factores de estrés oxidativo y estimulación de la fibrogénesis (13).

Sin embargo, el papel de la carga viral no está demasiado claro y en la mayoría de los estudios publicados no se ha demostrado que exista una relación entre la actividad viral, que es variable a lo largo del tiempo, y el grado de progresión de la enfermedad (31). En estudios en los que se ha mostrado alguna influencia, parece que el factor más determinante es la inmunosupresión que conlleva de forma secundaria una carga viral más alta que la actividad viral en sí misma (32).

El papel del genotipo viral y las quasiespecies también es contradictorio (33,34). Si que parece que la progresión puede ser más rápida en pacientes infectados por más de un genotipo (35).

1.5.2. Factores del huésped

- Edad: La edad en la que se adquiere la infección es un factor determinante en la evolución de la fibrosis, ya que a menor edad de adquisición mejor evolución de la fibrosis y mejor pronóstico (33,36,37), posiblemente por factores inmunológicos y por la pérdida de resistencia de las células hepáticas con la edad (38). La adquisición de la infección después de los 40-55 años se asocia a una mayor progresión (38), mientras que los niños presentan un menor riesgo (39).
- Sexo: En los hombres la progresión es más rápida que en las mujeres, posiblemente por el papel protector de los estrógenos en el desarrollo de la fibrosis (40,41).
- Raza: Los afroamericanos tienen una progresión de la fibrosis más lenta que los caucásicos y que los latinos, sin diferencias entre estos dos últimos grupos (42,43).
- Forma de adquisición de la infección: Algunos estudios ponen de manifiesto que aquellos pacientes que adquirieron la infección a través de transfusiones de hemoderivados presentan un mayor riesgo de progresión (44).
- Esteatosis hepática: La esteatosis hepática se ha relacionado de una forma directa con el genotipo 3 del VHC, pero en los casos no infectados por este genotipo se relaciona con factores determinantes de la esteatosis no alcohólica como son el sobrepeso y la resistencia a la insulina. La esteatosis influye de forma negativa en la evolución de la enfermedad, pudiendo compartir mecanismos fibrogénicos (40).

- Obesidad: Los pacientes con un índice de masa corporal elevado y con esteatosis hepática, presentan un mayor riesgo de desarrollo de fibrosis (45,46).
- Diabetes Mellitus y resistencia a la insulina: Varios estudios han demostrado una mayor riesgo de progresión de la fibrosis en pacientes con diabetes y con resistencia a la insulina, debido en parte al mayor riesgo de esteatosis hepática que presentan estos pacientes (47,48).
- Déficit de vitamina D: En un metaanálisis se determinó que unos niveles de vitamina D menores de 10 ng/ml se asociaba a una fibrosis avanzada (49).
- Sobrecarga férrica: La sobrecarga férrica, adquirida o genética, en los hepatocitos, se ha mostrado como predictor de progresión en enfermedad avanzada (50).
- Factores genéticos: El polimorfismo en algunos genes que codifican citoquinas profibrogénicas, como la TGF-B1, pueden condicionar una mayor progresión de la fibrosis (51). Los polimorfismos del HLA pueden tener también una influencia en la progresión de la enfermedad (52). El papel del genotipo de la interleuquina-B28 es incierto. Se ha demostrado su influencia en la respuesta al tratamiento con Peg-INF y RBV, pero su relación con la progresión de la fibrosis es controvertido (53,54).
- Coinfección por otros virus de la hepatitis: La coinfección por otro virus de la hepatitis normalmente condiciona una baja replicación en uno o en ambos por interferencia, lo cual hace excepcional encontrar valores altos de actividad en estos enfermos (32). Sin embargo, la coinfección VHB y VHC condiciona una mayor rapidez en la progresión de la fibrosis (55). Con respecto al VHA, aunque inicialmente se había descrito un riesgo de forma fulminante de hepatitis A en enfermos infectados por VHC, estudios subsiguientes no lo han confirmado (32).
- Coinfección con VIH: La coinfección VIH/VHC condiciona una fibrosis acelerada y una mayor progresión a cirrosis. Algunos factores asociados a una rápida progresión de la fibrosis son el recuento bajo de linfocitos CD4 (<200 cél/microl), la carga viral de VIH y la ausencia de TAR (56,57).
- Inmunosupresión farmacológica: La evolución de la enfermedad en los enfermos sometidos a inmunosupresión, fundamentalmente pacientes trasplantados, muestra una evolución más agresiva (32).

1.5.3. Factores ambientales

- Alcohol: El alcohol incrementa la replicación viral (58) y acelera el daño hepático (59). Aunque es cuestionable la cantidad de alcohol diaria que constituye un riesgo de progresión de la enfermedad, parece que ingestas superiores a 50 g/día ejercen un efecto sinérgico con la lesión producida por el VHC (40).
- Tabaco y cannabis: Aunque su influencia es menor que la del alcohol, sí que se ha visto que fumar más de 15 cigarrillos al día supone un riesgo de progresión (40). El consumo diario de cannabis se ha asociado al desarrollo de esteatosis y a una mayor rapidez de progresión de la fibrosis (60).
- Colesterol: Un alto consumo de colesterol en la dieta condiciona un mayor riesgo de progresión de la enfermedad hepática (61). Por el contrario, el uso de estatinas se ha asociado a una menor progresión de la fibrosis y a un menor riesgo de cirrosis y de descompensación hepática (62,63).
- Café: Su consumo regular se ha asociado con menor riesgo de progresión, reduciendo la fibrosis y disminuyendo el riesgo de HCC (64,65).

1.6. ÍNDICES PRONÓSTICOS DE LA CIRROSIS

La adecuada valoración del pronóstico de vida en los pacientes cirróticos es de gran relevancia clínica, ya que ayuda a la hora de tomar decisiones en el manejo de diferentes escenarios clínicos, como el caso de cirugías, trasplante, etc (14).

1.6.1. Escala de Child-Pugh

La escala de Child-Pugh fue diseñada en 1964 por Child y Turcotte (66) y modificada por Pugh (67) para evaluar la mortalidad asociada a la cirugía de transección de varices esofágicas, pero con el tiempo se extendió a la evaluación de mortalidad de pacientes cirróticos en un plazo de 1-2 años. Se miden 5 variables y se clasifican a los pacientes en 3 estadios, teniendo la limitación de de dos variables subjetivas (Tabla 1):

- Child A (5-6 puntos): mortalidad del 0% a 1 año y 15% a los 2 años.
- Child B (7-9 puntos): mortalidad del 20% a 1 año y 40% a los 2 años.
- Child C (10-15 puntos): mortalidad del 55% a 1 año y 65% a los 2 años.

Tabla 1. Escala de Child-Pugh			
	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albúmina (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ascitis	Ausente	Responde a diuréticos	Ascitis refractaria
Encefalopatía	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV
Child A (5-6 puntos): mortalidad del 0% a 1 año y 15% a los 2 años			
Child B (7-9 puntos): mortalidad del 20% a 1 año y 40% a los 2 años			
Child C (10-15 puntos): mortalidad del 55% a 1 año y 65% a los 2 años			

1.6.2. Sistema MELD

El sistema MELD (Model End-stage Liver Disease) fue desarrollado por investigadores de la Clínica Mayo a partir del análisis de 231 pacientes cirróticos que fueron sometidos a la colocación de un TIPS (68). Mediante un análisis estadístico se desarrolló una fórmula para predecir la mortalidad asociada a la intervención basada en 3 variables objetivas: la bilirrubina, la creatinina y el INR. La puntuación se correlacionó con la mortalidad observada a los 3 meses en estos pacientes (Tabla 2).

Las características de este índice y su amplio uso en la asignación de órganos para trasplante hepático han determinado que sea hoy considerada la mejor herramienta para estimar el pronóstico a corto plazo en pacientes con cirrosis. Se recomienda que sean candidatos a trasplante los pacientes con una puntuación superior a 15.

Tabla 2. MELD score	
MELD score = 9.57 (creatinina mg/dl) + 3,78 (bilirrubina mg/dl) + 11.2 (INR) + 6.43	
Índice de MELD	Mortalidad a los 3 meses
<9	1.9%
10-19	6%
20-29	19%
30-39	52.3%
>40	71.3%

1.7. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

1.7.1. Biopsia hepática

La biopsia hepática percutánea fue realizada por primera vez por Paul Ehrlich en Alemania en 1883 para la determinación de glucógeno en el hígado de pacientes diabéticos y más tarde fue utilizada en Medicina Tropical para ayudar en el diagnóstico de los abscesos hepáticos. En los últimos 50 años ha sido considerada el gold estándar para la clasificación de la fibrosis. Sin embargo, a día de hoy, técnicas no cruentas como la elastografía por ultrasonidos han relegado a la biopsia a un segundo plano (69).

El estudio de la biopsia permite no sólo determinar el estadio de fibrosis, sino la actividad necroinflamatoria y la presencia de esteatosis (70). Sin embargo, en el caso de los pacientes con infección crónica por VHC la representatividad de la biopsia respecto de las lesiones reales presentes en el hígado se ha puesto en entredicho, ya que las hepatitis virales pueden presentar fenómenos necroinflamatorios y fibrosis con una distribución difusa pero no uniforme dentro del hígado, lo que llevaría a que en función del lugar de la punción la intensidad de las lesiones pueda ser diferente (71).

La biopsia hepática se puede obtener mediante distintas técnicas y abordajes (72). La fiabilidad del diagnóstico depende de la calidad de la biopsia (73,74). La asociación americana para el estudio de las enfermedades hepáticas (AASLD) recomienda que, “para que una biopsia pueda ser considerada como apropiada, debe ser tomada con aguja calibre 16, medir de 2-3 cm de longitud y contener por lo menos 11 tractos portales completos que permitan una adecuada clasificación histológica del parénquima”.

Las complicaciones y la mortalidad asociada a la biopsia hepática son raras, con un rango de 0,9% a 3,7% (75). Las contraindicaciones son: pruebas de coagulación alteradas (protrombina > 4 segundos, plaquetas < 50.000/mm³), la sospecha de tumores vasculares o quiste hidatídico, la ascitis moderada a severa, la obstrucción biliar severa, la historia de sangrado previo inexplicado y la no disposición de una evaluación ecosonográfica previa a la realización de la biopsia hepática (76).

Los sistemas de puntuación más utilizados para evaluar la biopsia hepática son el método Knodell y la escala Metavir. El sistema Metavir ha sido especialmente diseñado para evaluar el estado del hígado en pacientes infectados por el VHC y es el más utilizado. La escala distingue 4 estadios: F0 (ausencia de fibrosis), F1 (fibrosis

portal sin puentes), F2 (fibrosis periportal con escasos puentes), F3 (fibrosis en puentes) y F4 (cirrosis) (77).

1.7.2. Biomarcadores de fibrosis hepática

En los últimos años el interés por identificar y describir la fibrosis hepática mediante el uso de marcadores no invasivos ha ido en aumento. La fibrosis puede ser determinada en dos formas no invasivas, una de ellas se basa en una aproximación biológica, mediante la cuantificación de marcadores en suero y, la segunda, en una aproximación física, midiendo la rigidez del hígado. Ambas resultan complementarias (78) y, aunque no existe un marcador ideal para la fibrosis, se han identificado varias moléculas o algoritmos que pueden resultar útiles, cuando se manejan combinados (78).

Los biomarcadores en suero han sido valorados principalmente por su capacidad para determinar el estadio de la fibrosis. Se han propuesto 2 tipos de ellos: los directos, que reflejan el depósito o la eliminación de la matriz extracelular en el hígado; y los indirectos, que incluyen moléculas liberadas a la sangre inducidas por la inflamación, sintetizadas, reguladas o excretadas por el órgano, como producto de los procesos comúnmente alterados a consecuencia del deterioro de la función hepática (79).

Los marcadores directos engloban a los diferentes fragmentos de los componentes de la matriz extracelular producidos por las células hepáticas estrelladas y otras células del hígado, durante el proceso de remodelación de la matriz hepática, entre ellos están incluidas glucoproteínas como el ácido hialurónico (HA), laminina e YLK-40; colágenas (procolágena III, la colágena tipo IV), y metaloproteasas de matriz y sus inhibidores (TIMP)(80).

Los marcadores indirectos son determinados en ensayos rutinarios de laboratorio. Entre ellos se encuentran, los tiempos de protrombina, recuento de plaquetas y determinación de transaminasas, como la alaninaaminotransferasa (ALT) y aspartatoaminotransferasa (AST), los cuales indican alteración hepática (81).

1.7.3. Marcadores indirectos

Los marcadores directos e indirectos pueden utilizarse solos o combinados en diferentes índices más o menos complejos. Existen múltiples modelos, algunos de los cuales han sido validados en algunas patologías concretas, como el NAFLD fibrosis score que han sido estudiados en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica. En

general, todos los marcadores séricos tienen una precisión diagnóstica aceptable en los extremos del espectro de fibrosis (F0-F1 y F4), siendo menor para la evaluación de los grado intermedios (F2-F3). Las puntuaciones basadas en pruebas convencionales de laboratorio son las más sencillas y pueden ser muy útiles como valoración preliminar del estado de fibrosis. Los marcadores basados en pruebas que estiman el proceso de fibrogénesis son más costosas y, en ocasiones, su cálculo se basa en ecuaciones protegidas que exigen un coste adicional. El APRI y el FibroTest son los marcadores séricos más ampliamente evaluados (69) (Tabla 3).

Nombre	Componentes
Índice PGA	INR, γ -glutamilttransferasa y apolipoproteína A1
Índice PGAA	INR, γ -glutamilttransferasa, apolipoproteína A1 y α 2-macroglobulina
Índice de Forns	Edad, plaquetas, colesterol y γ -glutamilttransferasa
APRI	AST y plaquetas
HepaScore	Edad, sexo, γ -glutamilttransferasa, ácido hialurónico y α 2-macroglobulina
FibroTest y FibroSure	Edad, sexo, haptoglobina sérica, α 2-macroglobulina, apolipoproteína A1, γ -glutamilttransferasa y bilirrubina
ActiTest	Edad, sexo, haptoglobina sérica, α 2-macroglobulina, apolipoproteína A1, γ -glutamilttransferasa, bilirrubina y ALT
FIB-4	Edad, plaquetas, AST/ALT
HALT-C	INR, plaquetas, AST/ALT

1.7.4. Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen como métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis están emergiendo de forma importante en los últimos años. La elastografía por resonancia magnética (MRE), la elastografía por ultrasonidos y las imágenes obtenidas por el impulso de fuerzas de radiación acústica (ARFI) son las que actualmente mas están en desarrollo.

- Elastografía por resonancia magnética (MRE): Permite evaluar la rigidez de distintos tipos de tejido, utilizando una técnica modificada de contraste de fases sensible a las características de propagación de las ondas acústicas de corte que son generadas con el órgano a estudio. Cada adquisición elastográfica proporciona una imagen que representa el desplazamiento causado por la onda propagada en el

medio. Las imágenes de onda se procesan mediante un algoritmo de inversión desarrollado especialmente para generar imágenes cuantitativas que captan la rigidez del tejido, llamadas elastogramas, que proporcionan valores de elasticidad significativos (82). La unidad de medida de la elasticidad es el kPa y puede diagnosticar con gran precisión cirrosis, con unos valores de sensibilidad y especificidad del 90% (83) (Tabla 4).

Detección de fibrosis	Punto de corte óptimo (kPa)	Sensibilidad	Especificidad
≥F1	3.45	73	79
≥F2	3.66	79	81
≥F3	4.11	85	85
F4	4.71	91	81

La MRE se ha comparado con la elastografía por ultrasonidos, obteniendo resultados similares o incluso superiores con la MRE (85). Esta técnica tiene la ventaja de permitir el escaneado de todo el hígado sin depender de una ventana acústica, pudiendo además detectar lesiones como el HCC (86). Sin embargo, tiene el inconveniente del mayor coste (85).

- Imágenes por ARFI: El análisis de las imágenes obtenidas por ARFI es una tecnología nueva para medir la rigidez del hígado basándose en un sistema de ultrasonidos. El ARFI implica la excitación del tejido utilizando impulsos acústicos de corta duración y alta intensidad. Las imágenes convencionales por ultrasonido muestran las diferencias de las propiedades acústicas de los tejidos blandos, mientras que las imágenes por ultrasonido a base de la elasticidad, representan las diferencias de las propiedades elásticas (la rigidez y viscosidad) de los mismos (12). Tanto las imágenes cualitativas como las mediciones de elasticidad cuantitativas proporcionan información complementaria acerca de la progresión de la enfermedad, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento (12).

En un estudio que incluía 88 pacientes, la sensibilidad y especificidad del ARFI para la detección de fibrosis \geq F2 fue del 85% y 76% respectivamente. Para un F4 la sensibilidad ascendía al 92% y la especificidad al 87% (87). Ha sido comparado con la elastografía por ultrasonidos con resultados similares (88).

- Elastografía por ultrasonidos (FibroScan®): La fibrosis hepática puede ser representada también por el ultrasonido unidimensional (1D). La elastografía por ultrasonidos, comúnmente conocido por su nombre comercial como FibroScan®, mide la velocidad de propagación de la onda elástica de una frecuencia baja (<50Hz) a través del hígado. Esta velocidad se denomina “módulo elástico” ($E = 3pv^2$, donde v es la velocidad de corte, p es la densidad del tejido) y está directamente relacionada con la rigidez del tejido, de tal forma que cuanto más rígido es el tejido más rápido se propaga la onda de corte.

El FibroScan® mide la rigidez del hígado en un volumen que se aproxima al de un cilindro de 1 cm de ancho y 4 cm de largo, 25-65 mm por debajo de la superficie de la piel. La medición se realiza sobre el lóbulo derecho a través del noveno, décimo u onceavo espacio intercostal y se deben realizar mediciones seriadas de diferentes sitios(89).

Los resultados se expresan en kilo Pascales (kPa) con un rango entre 2.5 a 75 kPa, siendo el valor normal de aproximadamente 5 kPa (90). Los puntos de corte para el diagnóstico de fibrosis significativa ($\geq F2$) o cirrosis (F4) varían dependiendo de la patología subyacente. Sin embargo, los puntos de corte más utilizados en la práctica clínica son >7 kPa para la fibrosis significativa (F2-F4) y mayor de 11-14 kPa para la cirrosis. En el caso de la hepatitis crónica por VHB los puntos de corte son más bajos que para los pacientes con hepatitis C, ya que para el caso de la cirrosis el punto de corte en el caso de los pacientes con VHB es de 9-10 kPa (91,92) y en el caso del VHC de 11-14 kPa (93,94).

En un estudio con más de 1200 pacientes con hepatitis C que fueron evaluados con biopsia y elastografía se observó que un valor mayor de 9.1 kPa presentaba un valor predictivo positivo superior al 84% para identificar fibrosis avanzada (F3) y un valor mayor de 13.3 kPa un VPP superior al 86% para identificar cirrosis (F4) (95).

Los estudios que avalan el uso del FibroScan® se han realizado en monoinfectados por VHB, VHC y coinfectados VIH/VHC. Clasifica correctamente la cirrosis en un rango del 85% al 94%, no así la fibrosis significativa, con un rango del 57% al 90% (96,97).

La rigidez hepática se asocia con el pronóstico de la enfermedad y la aparición de complicaciones. En un metaanálisis realizado de 17 estudios con un

total de 7058 pacientes con hepatopatía crónica, se vio que la rigidez hepática se asociaba con el riesgo de descompensación hepática, desarrollo de HCC y muerte (98). También se ha demostrado en pacientes coinfectados. En un estudio con 239 pacientes coinfectados VIH/VHC la cirrosis fue definida por una rigidez mayor de 14 kPa. Los pacientes con valores mayores o iguales a 40 kPa presentaban mayor riesgo de descompensación que aquellos con valores menores a 40 kPa (29% vs 8%) (99).

Por todo lo referido, la elastografía por ultrasonidos es una técnica no invasiva con precisión satisfactoria y reproducible para estimar la fibrosis hepática y la esteatosis, pero tiene el inconveniente de su menor rentabilidad en pacientes obesos y/o con ascitis, en los que no siempre es posible la realización de la técnica y puede llevar a sobreestimar los resultados, sobre todo en aquellos con esteatosis hepática (100). Algunos factores que pueden disminuir la fiabilidad de los resultados son el IMC mayor de 30 Kg/m², la edad mayor de 52 años, el sexo femenino, la DM tipo 2 y la inexperiencia de la persona que realiza la técnica (101,102). La inflamación hepática y la esteatosis, como ya hemos comentado, también pueden alterar los resultados (103,104).

1.8. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

El objetivo del tratamiento es alcanzar la respuesta viral sostenida (RVS), que se define como la negatividad de la viremia a las 12 o a las 24 semanas de finalizar el tratamiento. En estos pacientes se estima que el riesgo de reaparición del virus a los 5 años es inferior al 1% (93).

Otros conceptos son el de respuesta viral rápida (RVR), que es la negativización de la carga viral a las 4 semanas de tratamiento, y el de respuesta viral temprana (RVT), que es el descenso de al menos 2 logaritmos de la carga viral basal a las 12 semanas de tratamiento (93).

1.8.1. Tratamiento clásico con Interferón Pegilado y Ribavirina

Clásicamente el tratamiento se ha basado en el uso conjunto de interferón pegilado (peg-INF) y ribavirina (RBV) (93).

Los interferones son proteínas que distintos tipos celulares producen como respuesta a diversos estímulos, como las infecciones víricas. Los interferones α tienen

un importante papel en la respuesta a las infecciones virales agudas, como mediadores de la respuesta viral inespecífica que precede a la respuesta inmune específica. También intervendrán en la modulación de esa respuesta inmune y como inmunomodulador general. Tiene también acciones antiproliferativas, por lo que se han desarrollado en terapias para algunos procesos neoplásicos (105).

Se han desarrollado varios interferones α para su administración como medicamentos antivíricos: interferón α -2a e interferón α -2b. Ambos difieren únicamente en el aminoácido de la posición 23 (lisina en 2a y arginina en 2b). Sin embargo, los INF que se utilizan en la actualidad son los denominados pegilados. Mediante la pegilación se consigue disminuir su aclaramiento y prolongar su permanencia (105).

La ribavirina es un nucleósido análogo de la guanosina, que fue sintetizada en 1970 y que tiene actividad frente al VHC, aunque su mecanismo de acción no se conoce. Se podría considerar como un adyuvante del IFN- α , ya que presenta un efecto sinérgico con el INF. Parece ser que tiene una leve acción sobre la replicación viral y que es un mutágeno del VHC. Se ha comprobado que la administración de RBV en monoterapia produce una precoz y leve reducción de la carga viral, pero que este efecto es transitorio y desaparece al cuarto día (106).

El INF inhibe la producción del VHC y la RBV introduce mutaciones dentro del genoma VHC e incrementa la producción de viriones no infecciosos. Se piensa que el INF y la RBV favorecen la respuesta inmunológica a través de los NK y linfocitos T, consiguiendo la muerte de las células infectadas por el VHC. La RBV también puede actuar a través de un mecanismo no citolítico, curando las células infectadas sin destruirlas. Esto explicaría el efecto “cosmético” de la RBV, normalizando las transaminasas (107).

El tratamiento clásico con peg-INF y RBV presenta una eficacia de aproximadamente un 50%. En pacientes con genotipo 1 la posibilidad de curación es de un 51% cuando reciben tratamiento combinado con peg-INF y RBV 1000-1200 mg al día durante 48 semanas. En cambio, las posibilidades de curación son del 78% en pacientes con genotipo 2 y 3 tratados durante 24 semanas con peg-INF y 800 mg de RBV al día (108–110).

La viremia también se ha considerado durante años como un factor predictivo de respuesta al tratamiento, aceptando que la existencia de una carga viral alta (>800.000 UI/ml) condicionaba una peor respuesta (111).

La fibrosis aparece como una variable independiente en la predicción de respuesta, tanto cuando se comparan cirróticos con no cirróticos (112) como al analizar el impacto de la velocidad de progresión de la fibrosis, de tal forma que los fibrosadores rápidos presentan una menor tasa de RVS (113).

En los pacientes cirróticos se han postulado varios mecanismos por los que la RVS es menor (114). La cirrosis se asocia a un incremento en la resistencia a la insulina, la cual, se ha relacionado con una menor respuesta al INF. La activación de la célula hepática estrellada se acompaña de una alteración del repertorio de citoquinas como el TNF y el TGF-beta, que pueden condicionar resistencia al INF.

1.8.2. Nuevos tratamientos con antivirales de acción directa

El tratamiento de la hepatitis C ha dado un giro trascendental desde la aparición en 2014 de los nuevos fármacos conocidos como antivirales de acción directa (AAD). Con los nuevos AAD se consigue una respuesta viral sostenida de entre un 85% y un 100% de los casos, con muy pocos efectos secundarios, buena tolerabilidad y tratamientos más cortos (69).

En contraste con la actividad antiviral no específica del interferón y la ribavirina, los AAD son moléculas que inhiben las proteínas virales implicadas en el ciclo de replicación del VHC. Existen 4 clases de AAD, definidas por su mecanismo de acción y su diana terapéutica:

- Inhibidores de la proteasa selectivos de la proteína 3/4 A (NS3/4A):
 - o 1ª generación: Telaprevir y Boceprevir
 - o Grazoprevir, Paritaprevir, Simeprevir
- Inhibidores de la polimerasa análogos de nucleótidos NS5B: Sofosbuvir
- Inhibidores de la polimerasa no-nucleótidos NS5B: Dasabuvir
- Inhibidores de la NS5A: Daclatasvir, Elbasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Velpatasvir

Aunque en las primeras recomendaciones y guías de consenso de tratamiento con los AAD (115,116) aparecía la posibilidad de que en pacientes que no habían sido expuestos a un tratamiento previo con interferón se podían tratar con pautas que contengan el tratamiento clásico de INF y RBV, al cual se le añade un AAD (simeprevir o sofosbuvir), las que actualmente se están utilizando en la práctica clínica diaria son

Estudio REFIB-CO

aquellas que proponen pautas libres de INF y así viene reflejado en el último Documento de consenso de la AEEH y de la SEIMC en abril del 2016 (69).

En las siguientes tablas (Tablas 5, 6 y 7) aparece, de forma resumida, las recomendaciones de tratamiento en función del genotipo viral y de la presencia o no de cirrosis según el último Documento de Consenso español (69).

Tabla 5. Tratamiento hepatitis crónica VHC genotipos 1a y 1b		
	Genotipo 1^a	Genotipo 1b
Sin cirrosis		
1^a opción	-Sofosbuvir/ Ledipasvir, 12 smn* -Sofosbuvir/ Velpatasvir, 12 smn	-Sofosbuvir/ Ledipasvir, 12 smn* -Ombitasvir/ Paritepravir/r + Dasabuvir, 12 smn -Grazoprevir/ Elbasvir, 12 smn -Sofosbuvir/ Velpatasvir, 12 smn
2^a opción	-Ombitasvir/ Paritepravir/r + Dasabuvir + RBV, 12 smn -Grazoprevir/ Elbasvir + RBV, 16 smn	-Sofosbuvir + Simeprevir, 12 smn -Sofosbuvir + Daclatasvir, 12 smn
Con cirrosis		
1^a opción	-Sofosbuvir/ Velpatasvir, 12 smn -Sofosbuvir/ Ledipasvir, en pacientes naïve, 12 smn	-Sofosbuvir/ Velpatasvir, 12 smn -Grazoprevir/ Elbasvir, 12 smn -Ombitasvir/ Paritepravir/r + Dasabuvir, 12 smn**. -Sofosbuvir/ Ledipasvir, en pacientes naïve, 12 smn
2^a opción	-Sofosbuvir/ Ledipasvir + RBV***	-Sofosbuvir/ Ledipasvir + RBV***
3^a opción	-Ombitasvir/ Paritepravir/r + Dasabuvir + RBV, 12 smn (naïve o relapser) o 24 smn (no respondedores) -Grazoprevir/ Elbasvir + RBV, 16 smn	-Sofosbuvir + Simeprevir + RBV, 12 smn -Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV
Fallo previo a Telaprevir o Boceprevir	-Sofosbuvir/ Ledipasvir + RBV, 12 smn -Grazoprevir/ Elbasvir + RBV, 12 smn	
<p>*8 smn en pacientes naïve, con CV<6 millones ** No se puede administrar en pacientes CHILD B, o con antecedentes de descompensación *** 12 smn en pacientes no respondedores a tratamiento previo (24 smn en intolerantes a RBV)</p>		

Estudio REFIB-CO

Tabla 6. Tratamiento hepatitis crónica VHC genotipos 2 y 3		
	Genotipo 2	Genotipo 3
Sin cirrosis		
1ª opción	-Sofosbuvir/ Velpatasvir, 12 smn	-Sofosbuvir/ Velpatasvir, 12 smn -Sofosbuvir + Daclatasvir, 12 smn
2ª opción	- Sofosbuvir + RBV, 12 smn	
Con cirrosis		
1ª opción	-Sofosbuvir/ Velpatasvir, 12 smn	-Sofosbuvir/ Velpatasvir, 12 smn
2ª opción	- Sofosbuvir + RBV, 24 smn	-Sofosbuvir + Daclatasvir +/- RBV, 24 smn
Fracasos previos	Fallo a Peg-INF+ RBV o Sofosbuvir+ RBV: -Sofosbuvir/ Velpatasvir, 12 smn	Fallo a Sofosbuvir + Daclatasvir o Sofosbuvir + Velpatasvir: -Sofosbuvir + Peg-INF + RBV, 12 smn, incluidos pacientes con cirrosis sin contraindicación para INF

Tabla 7. Tratamiento hepatitis crónica VHC genotipos 4 y 5 /6		
	Genotipo 4	Genotipos 5 ó 6
Sin cirrosis		
1ª opción	-Sofosbuvir/ Velpatasvir, 12 smn -Sofosbuvir/ Ledipasvir, 12 smn	-Sofosbuvir/ Velpatasvir, 12 smn -Sofosbuvir/ Ledipasvir, 12 smn
2ª opción	-Ombitasvir/ Paritepravir/r + RBV, 12 smn -Grazoprevir/ Elbasvir, 12 smn*	
Con cirrosis		
1ª opción	-Sofosbuvir/ Velpatasvir, 12 smn -Sofosbuvir/ Ledipasvir, 12 smn	
2ª opción	-Grazoprevir/ Elbasvir, 12 smn*/**. -Ombitasvir/ Paritepravir/r + RBV, 24 smn***	-Sofosbuvir/ Velpatasvir, 12 smn -Sofosbuvir/ Ledipasvir, 12 smn
* En pacientes sin respuesta virológica previa a INF/RBV: Grazoprevir/ elbasvir + RBV, 16 smn		
**Valorar añadir RBV en pacientes con fracaso previo a PR		
***Contraindicada en pacientes Child B y C		

El tratamiento en los pacientes coinfectados VIH/VHC sigue las mismas recomendaciones generales que para los mono infectados (116), sin embargo, no existen en la actualidad estudios adecuadamente diseñados que hayan demostrado que la respuesta sea exactamente igual a la de los pacientes mono infectados, por lo que no pueden darse recomendaciones firmes sobre pautas con mayor riesgo de recidiva, como las de menos de 12 semanas de duración o combinaciones sin RBV en pacientes con enfermedad avanzada. Concretamente no se puede dar una recomendación sólida sobre

Estudio REFIB-CO

pautas como Sofosbuvir + Ledipasvir a 8 semanas y Ombitasvir/ Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir sin RBV en pacientes cirróticos (69).

En estos pacientes hay que tener en cuenta la posibilidad de interacción con los fármacos antiretrovirales, de tal forma se deberá ajustar el tratamiento para intentar evitar dichas interacciones (69).



2. ANTECEDENTES DEL TEMA

La respuesta viral sostenida (RVS) tras el tratamiento de la hepatitis C se asocia con una reducción de la mortalidad y de las complicaciones asociadas a la enfermedad (117). Así mismo, se ha visto una reducción de la presión portal (118,119) y una regresión de la fibrosis hepática (120). La necesidad de trasplante hepático o la aparición de HCC también disminuye con la RVS (121).

La mayoría de los estudios realizados son en pacientes monoinfectados por VHC, siendo menor el número de estudios realizados en coinfectados por VIH/VHC (122). Pocos estudios hay realizados en pacientes cirróticos, ya que el tratamiento con Peg-INF y RBV en estos pacientes es más complejo y, en algunos casos, incluso contraindicado. Además, la población en estos estudio suele ser heterogénea, ya que dentro de la cirrosis se pueden diferenciar dos subgrupos, uno formado por pacientes que presentan signos de hipertensión portal, y otro sin hipertensión portal, siendo la respuesta al tratamiento y el grado de regresión de la fibrosis y de las complicaciones diferente entre ambos subgrupos (17,123).

La aparición de los nuevos AAD permitirá el tratamiento de estos pacientes cirróticos y, por lo tanto, el desarrollo de más estudios en esta población.

Cammà *et al* (124), en 2004, publican un metanaanálisis de estudios en los que realizaban biopsia hepática antes y después del tratamiento con interferón alfa-2a, para valorar cambios en la histología del hígado. Se evidenció que el tratamiento reducía la fibrosis entre aquellos que conseguían la RVS, tanto en pacientes cirróticos como en no cirróticos. Los no respondedores no presentaban una reducción significativa.

Sin embargo, la dificultad para realización de biopsia de control en muchos pacientes y la posibilidad de efectos adversos, que aunque infrecuentes son potencialmente graves, ha hecho que desde la aparición de la elastografía por ultrasonidos o FibroScan®, la mayoría de estudios de evaluación de la fibrosis tras el tratamiento utilicen el esta técnica (99,125–127). En estos estudios el tratamiento utilizado fue el tradicional de Peg-IFN y RBV.

Ogawa *et al* (127), en 2009, publican un estudio prospectivo realizado en 145 pacientes japoneses con hepatitis C tratados con Peg-IFN y RBV a los que se realiza FibroScan® antes de iniciar el tratamiento, al finalizar el mismo y a las semanas 48 y

96. Se objetivó una disminución significativa en el grado de rigidez hepática medido por FibroScan® entre aquellos pacientes que conseguían una RVS frente a los que no la conseguían. Sin embargo, entre aquellos sin RVS se vio que sí había una reducción entre aquellos con una respuesta bioquímica, frente a los que no tenían esta respuesta.

En este mismo año aparece un estudio realizado por Vergniol *et al* (125) sobre una población de 416 pacientes con hepatitis C que no había recibido tratamiento previamente y a los que se les realizaba una estimación de la fibrosis hepática mediante FibroScan® y Fibrotest en el momento de la inclusión en el estudio y, posteriormente, de forma anual en aquellos que no recibían tratamiento y en los que sí lo recibían se les repetía al finalizar el tratamiento y a los 6 meses. El grupo A fue el formado por los 112 pacientes que recibieron tratamiento y que presentaban unos valores de FibroScan® mayores de 7.1 kPa. La RVS, a las 24 semanas de finalizar el tratamiento, se consiguió en el 43% de los pacientes con genotipos 1 y 4 y en el 88% de los genotipos 2 y 3. El grupo B fue el formado por los 304 pacientes no candidatos a tratamiento, la mayoría de los cuales presentaban valores de FibroScan® menores de 7.1 kPa. Los valores de FibroScan® fueron mayores en el grupo A, tanto antes como al finalizar el tratamiento. Sin embargo, no hubieron diferencias al finalizar el seguimiento. La gran mejoría se evidenció en los pacientes que alcanzaron la RVS, ya que pasaron de tener unos 10.6 kPa antes de iniciar el tratamiento a 7.8 kPa al finalizar el tratamiento y a 7.3 kPa a los 6 meses de finalizar el tratamiento.

En 2010 Wang *et al* realizan un estudio en un hospital de Taiwan (128). Incluyen 144 pacientes con hepatitis C a los que se les realiza determinación de la fibrosis hepática mediante FibroScan® antes y después de recibir tratamiento con Peg-IFN y RBV, con unas 38 semanas de diferencia entre la primera medición y la segunda. Entre aquellos con RVS a las 24 semanas (95 pacientes) observan un descenso estadísticamente significativo en los valores de FibroScan®, con una media de 0.6 kPa ($p < 0.001$), mientras que en los no respondedores aparece un incremento de este valor en 0.8 kPa ($p = 0.557$). Dentro de los pacientes con RVS identificaron algunos factores predictivos de una reducción más lenta de la fibrosis, siendo estos el presentar un avanzado grado de fibrosis previo al tratamiento, un índice de masa corporal elevado y un mayor tiempo hasta la remisión.

En 2011, Hézode *et al* (126), publicaron un estudio en el que se incluían a 91 pacientes con hepatitis C con un grado de fibrosis mayor de 7 kPa, previo a recibir

tratamiento con Peg-INF y RBV. Un 64.8% de los pacientes consiguieron RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento. Se observó una disminución en la rigidez hepática durante el tratamiento, pero esta mejoría sólo continuaba en aquellos pacientes con RVS (-3.4 kPa vs -1.8 kPa). Esta mejoría también aparecía en los pacientes cirróticos.

En el año 2013 aparece un estudio prospectivo realizado por Macías *et al* (129) en el que se incluyeron 160 pacientes infectados por VHC, de los que 111 (69%) se encontraban coinfectados con VIH. Presentaban una rigidez hepática inicial mayor o igual a 7 kPa y recibieron tratamiento con Peg-INF y RBV. Después de iniciar el tratamiento un 25% de los pacientes normalizaron la rigidez hepática. La probabilidad de normalización fue del 21% a los 12 meses y del 51.3% a los 24 meses de iniciar el tratamiento en los pacientes con RVS, mientras que en aquellos que no consiguieron la RVS la probabilidad de normalización fue del 8.3% a los 12 meses y del 11.3% a los 24 meses. La normalización a las 24 semanas después de finalizar el tratamiento se observó únicamente en los pacientes con RVS, definiendo ésta como la ausencia de CV a las 24 semanas de finalizar tratamiento. La RVS y la ausencia de cirrosis se asociaron de forma independiente con la normalización de la rigidez hepática, después de iniciar el tratamiento. En el análisis univariante los pacientes sin infección concomitante por VIH presentaban mayor probabilidad de normalización en los valores de rigidez hepática ($p=0.023$). Estas diferencias no se confirmaron en el análisis multivariante (OR 1.22, IC 95%: 0.62-2.42). Los autores concluyen en este estudio que la normalización en la rigidez hepática durante el tratamiento con Peg-INF y RBV es más probable y ocurre más temprano en los pacientes con RVS, continuando además 24 semanas después del fin de tratamiento, pero sólo en aquellos pacientes con RVS.

En este mismo año también aparece un estudio realizado por Stasi *et al* (130) en 74 paciente con infección crónica por VHC, 55 de los cuales alcanzan la RVS tras recibir tratamiento con Peg-INF y RBV. El valor medio de rigidez hepática antes del inicio del tratamiento fue de 10.58 kPa (± 7.36). En aquellos pacientes con RVS se observó una disminución significativa de la rigidez hepática, tanto al finalizar el tratamiento (6.8 kPa ± 4.86 , $p=0.04$) como a los 3 años (6.76 kPa ± 4.58).

Con respecto a la regresión de la fibrosis hepática inducida los AAD en sujetos monoinfectados VHC o coinfectados VIH/VHC, que alcanzaron RVS, sólo se ha descrito un estudio en la literatura científica hasta el momento. Bernuth *et al* (131) publicaron en este año 2016 un estudio prospectivo realizado en 32 pacientes con

hepatitis C tratados con sofosbuvir y simeprevir o sofosbuvir y Peg-INF con o sin RBV. Sólo hubo un paciente coinfectado por VHC/VIH. En un 93.8% se consiguió RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento y se comprobó una disminución del grado de fibrosis medido por FibroScan®, pasando de unos 8 kPa a 6.8 kPa ($p=0.016$). En el subgrupo de pacientes cirróticos también se observó una disminución significativa del grado de fibrosis, pasando de una media de 15.1 kPa a 11.5 kPa ($p=0.018$).

En resumen, la evidencia científica actual indica que tras la curación de la hepatitis C se puede producir una mejoría de la fibrosis hepática, que en algunos casos podría llegar incluso a la normalización de la rigidez hepática (125,126,129). Sin embargo, la gran mayoría de estos estudios están realizados en pacientes sin coinfección por VIH, tratados con la terapia clásica de Peg-INF y RBV y con tamaños muestrales pequeños.

Muy pocos estudios incluyen pacientes coinfectados, en los que la progresión de la fibrosis es más rápida, lo que ensombrece el pronóstico. Los resultados obtenidos en el estudio de Macías *et al* (129) parecen indicar una menor regresión de la fibrosis en los pacientes coinfectados, sin poder llegar a una significación estadística posiblemente por el tamaño de la muestra. Un mayor conocimiento de la capacidad de regeneración hepática tras la curación de la hepatitis en los pacientes coinfectados podría ayudar a identificar qué pacientes se pueden beneficiar de un tratamiento más precoz con los AAD.

El objetivo del presente estudio es evaluar la regresión de la fibrosis hepática mediante FibroScan® tras el tratamiento de la hepatitis C con los nuevos antivirales de acción directa y comparar estos resultados entre los pacientes mono infectados VHC y coinfectados VIH/VHC. Además, dada la escasez de datos en pacientes cirróticos, otro de los objetivos del estudio será evaluar la respuesta en estos pacientes y comparar el grado de regresión de la fibrosis entre pacientes cirróticos y no cirróticos.

3. OBJETIVOS

- Objetivo general: Evaluar las diferencias en la fibrosis hepática mediante FibroScan® en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C y tratados con AAD, entre la situación basal y a las 24, 48 y 96 semanas después de conseguir la RVS.
- Objetivos específicos:
 - 1) Comparar el grado de regresión de la fibrosis entre pacientes monoinfectados y coinfectados VIH/VHC, tras la curación de la hepatitis C (RVS) con los AAD.
 - 2) Comparar el grado de regresión de la fibrosis entre pacientes cirróticos y no cirróticos, tras la curación de la hepatitis C (RVS) con los AAD.
 - 3) Determinar la variación en la puntuación en las escalas Child-Pugh y MELD tras la curación de la hepatitis C (RVS) con los AAD.
 - 4) Analizar la eficacia global del tratamiento en términos de curación (RVS).
 - 5) Describir la tolerabilidad y efectos secundarios del tratamiento.
 - 6) Evaluar la frecuencia de descompensación hepática durante el estudio.

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS PRINCIPAL

- Ho: El grado de regresión de la fibrosis hepática es el mismo en pacientes monoinfectados y coinfectados
- H1: El grado de regresión de la fibrosis hepática es diferente entre pacientes monoinfectados y coinfectados

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO

Estudio analítico, observacional, en una cohorte prospectiva de pacientes monoinfectados y coinfectados por el VIH tratados frente el virus de la hepatitis C con los AAD.

Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión serán incluidos en la cohorte correspondiente y recibirán el tratamiento para la hepatitis C con los antivirales de acción directa. La elección del tratamiento y duración del mismo dependerá de la decisión del médico responsable del paciente.

A todos los pacientes se les determinará el grado de fibrosis mediante FibroScan®, así como su clasificación en las escalas de Child-Pugh y MELD, antes de iniciar el tratamiento y a las 24, 48 y 96 semanas después de conseguir la RVS, definida ésta como la ausencia de carga viral plasmática de VHC a las 12 semanas de finalizar el tratamiento.

5.2. SUJETOS

La muestra de estudio estará formada por los pacientes con infección crónica por VHC, tanto monoinfectados como coinfectados VIH/VHC, que estén en seguimiento en las consultas de Medicina Interna/Infecciosas y Digestivo de los hospitales Santa Lucía de Cartagena (HUSL) y Los Arcos del Mar Menor (HULAMM) en San Javier y que hayan recibido tratamiento frente al VHC con los AAD y conseguido una RVS. El HUSL es el hospital de referencia del Área II de salud de la Región de Murcia, consta de unas 667 camas y atiende a una población de 279.000 Tarjetas Individuales Sanitarias. El HULAMM es el hospital de referencia del Área VIII de salud, con 170 camas en utilización y que presta servicio a unos 100.000 habitantes fijos.

A todos los sujetos se les entregará unas hojas de consentimiento informado (Anexo-I) que deberán firmar para poder formar parte del estudio. Previamente se les entregará una hoja con información referente al estudio (Anexo-II) que deberán leer para dar su conformidad.

- **Criterios de inclusión:**
 - Edad mayor o igual a 18 años.
 - Seguimiento en las consultas de Medicina Interna/Infecciosas y Digestivo del HUSL y HULAMM.
 - Tratamiento de la hepatitis C con los AAD con RVS.
- **Criterios de exclusión**
 - Embarazo y/o lactancia.
 - Fracaso del tratamiento con AAD
 - Coinfección con VHB.
 - Consumo activo de alcohol mayor de 50 g/día.
 - Cáncer activo.
 - Paciente trasplantados en tratamiento inmunosupresor.
 - Presencia de una infección oportunista activa.
 - Coexistencia de otras hepatopatías en grado moderado/severo.
 - Expectativa de vida inferior a 6 meses.
 - Posibilidad de cambio de domicilio que pueda dificultar el seguimiento.
 - Negativa del paciente a participar en el estudio.
- **Muestreo**
 - Muestreo no probabilístico, consecutivo.
 - La captación de pacientes se realizará desde los Servicios de Medicina Interna /Infecciosas y Digestivo del HUSL y HULAMM.
 - El tamaño muestral estimado es de 350 pacientes mono infectados y 150 coinfectados, entre ambos hospitales.
 - Se obtendrá por escrito el consentimiento informado del paciente (Anexo-I) para participar en el estudio.

5.3. MÉTODOS DE MEDIDA

- **Detección de carga viral**

La medición de la carga viral del VHC se realizará mediante la técnica COBAS® TaqMan® HCV test, versión 2.0 (Roche®), cuyo límite inferior de detección es 10 UI/ml.

La medición de la carga viral del VIH se realizará mediante la técnica COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 test, versión 2.0 (Roche®), que cuantifica entre 48 – 10.000.000 copias/ml.

- **Índices pronósticos de la cirrosis**

Para la valoración de la cirrosis se utilizarán la escala de Child-Pugh (Tabla 1) y el MELD score (Tabla 2). Para el cálculo de estos índices se determinarán los niveles de bilirrubina, albúmina y creatinina, así como el INR. Ambas escalas sirven para valorar el pronóstico de vida en los pacientes cirróticos y se determinarán antes del inicio del tratamiento y a las 24, 48 y 96 semanas de haber alcanzado la RVS.

- **Medición de la rigidez hepática: FibroScan®**

• Validez de la técnica: Sólo las exploraciones realizadas en las que se obtengan al menos 10 determinaciones de las que al menos un 60% sean válidas, con un rango intercuartil menor del 30% del valor de la mediana (RIC: 25%-75%), serán tenidas en cuenta para el análisis estadístico.

• Puntos de corte: Los puntos de corte para los diferentes estadios de fibrosis, en función de la rigidez hepática medida en kPa a través del FibroScan®, difieren entre los diferentes estudios publicados. Para este estudio se han tomado los siguientes puntos de corte (132):

* $<7.6\text{kPa} = \text{F0-F1}$

* $9.5 - 13.9\text{kPa} = \text{F3}$

* $7.7 - 9.4\text{kPa} = \text{F2}$

* $\geq 14\text{kPa} = \text{F4}$

• Regresión de la fibrosis: En este estudio la fibrosis hepática se medirá antes de iniciar tratamiento para la hepatitis C y a las 24 semanas de haber alcanzado la RVS. La diferencia entre ambas medidas se entenderá como “regresión de la fibrosis”. Esta diferencia se dará en forma de variable continua, como diferencia de kPa y en forma de variable categórica, como disminución en el grado o estadio de fibrosis.

Consideraríamos relevante una **disminución en kPa de un 10%** con respecto a la situación inicial. Esto supondría una disminución de 1.4 kPa en un paciente con una rigidez inicial de 14 kPa (F4), una disminución de 1 kPa para una rigidez de 10 kPa (F3) y de 0.8 kPa para una rigidez de 8 kPa (F2). En cuanto a los grados de fibrosis se considerará clínicamente significativa la disminución en al menos un grado en la escala de fibrosis.

5.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

❖ VARIABLES SEGÚN SU PAPEL EN EL ESTUDIO

- Objetivo 1: Valorar el cambio en la fibrosis hepática mediante FibroScan®, entre la situación basal y a las **24, 48 y 96 semanas después de la RVS** con los AAD.
 - Se calculará la diferencia en la puntuación del FibroScan® entre la visita basal y la obtenida tras alcanzar la RVS

- Objetivo 2: Comparar la regresión de la fibrosis entre pacientes monoinfectados y coinfectados, tras la curación de la hepatitis C (RVS) con los AAD.
 - **Variable dependiente**: Regresión de la fibrosis por FibroScan®.
 - **Variable independiente**: Monoinfectados y coinfectados con RVS.
 - **Variables de confusión o modificadoras del efecto**: Edad, sexo, IMC, genotipo VHC, carga viral VHC.

- Objetivo 3: Comparar el grado de regresión de la fibrosis entre pacientes cirróticos y no cirróticos, tras la curación de la hepatitis C (RVS) con los AAD.
 - **Variable dependiente**: Regresión de la fibrosis por FibroScan®.
 - **Variable independiente**: Pacientes cirróticos y no cirróticos con RVS
 - **Variables de confusión o modificadoras del efecto**: Edad, sexo, IMC, genotipo VHC, carga viral VHC, monoinfectados, coinfectados.

- Objetivo 4: Determinar la variación en la puntuación en las escalas Child-Pugh y MELD tras la curación de la hepatitis C (RVS) con los AAD.
 - Se calculará la diferencia de las escalas entre la medida basal y la medida en la visita final **a las 24, 48 y 96 semanas** de haber alcanzado la RVS.

- Objetivo 5: Describir la tolerabilidad y efectos secundarios del tratamiento.

- Objetivo 6: Indicar la presencia de descompensación hepática durante el estudio.

- Objetivo 7: Analizar la eficacia del tratamiento en términos de curación (RVS)

Estudio REFIB-CO

❖ VARIABLES SEGÚN LA ESCALA DE MEDIDA (Tabla 8)

Tabla 8. Variables según la escala de medida	
Cuantitativas	Cualitativas
<ul style="list-style-type: none"> - Código identificativo (ID) - Índice de masa corporal - Edad al inicio del tratamiento - Fecha nacimiento - Fecha inicio tratamiento con AAD - Fecha fin tratamiento con AAD - CV VHC al inicio y fin del tratamiento y a las 12 semanas (RVS) - Medición de fibrosis por FibroScan® en kPa al inicio del tratamiento y a las 24, 48 y 96 semanas de la RVS - Puntuación Child-Pugh al inicio del tratamiento y a las 24, 48 y 96 semanas de la RVS - Puntuación MELD al inicio del tratamiento y a las 24, 48 y 96 semanas de la RVS - Valores analíticos al inicio del tratamiento: colesterol total, HDL, LDL, TG y HbA1 en diabéticos - Valores analíticos al inicio del tratamiento y a las 24, 48 y 96 semanas de la RVS: GOT, GPT, GGT, FA, bilirrubina total y directa, albúmina, creatinina, INR 	<ul style="list-style-type: none"> - Sexo - Tabaquismo mayor de 15 cig/día (si/no) - Consumo de cannabis (si/no) - Dislipemia (si/no) - Diabetes mellitus (si/no) - Obesidad (si/no) - Esteatosis hepática (si/no) - Monoinfectado/coinfectado - Vía de adquisición de la infección: UDVP, transfusión, otras - Genotipo VHC - Clasificación fibrosis por FibroScan® (F0-F4) al inicio del tratamiento y a las 24, 48 y 96 semanas de la RVS - Clasificación Child-Pugh inicio del tratamiento y a las 24, 48 y 96 semanas de la RVS - Ascitis: ausente, responde, refractaria - Encefalopatía: ausente, grados I-IV - Tipo de paciente para el tratamiento del VHC: naive, relapser, no-respondedores - Régimen de AAD - RVS (si/no) - Descompensación hepática durante el seguimiento - Toxicidad por los AAD - Pérdida de seguimiento (si/no) - Éxito (si/no)
En coinfectados	
<ul style="list-style-type: none"> - CV VIH al inicio del tratamiento y cada 24 semanas hasta finalizar el estudio - Poblaciones linfocitarias (CD4, CD8 y cociente) al inicio del tratamiento y cada 24 semanas hasta finalizar el estudio 	<ul style="list-style-type: none"> - Estadio infección VIH - Régimen de TAR: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 ITIAN +1 ITINN ○ 2 ITIAN + 1 IP ○ 2 ITIAN + 1 Inh.Int. ○ Otras pautas

5.5. RECOGIDA DE VARIABLES

Se realizará a través la historia clínica informatizada, mediante unas hojas de recogida de datos diseñadas para tal fin (Anexo-III).

Las personas encargadas de la recogida de los datos serán los médicos responsables que hayan aceptado participar en el estudio. En el caso de que algún médico no desee realizar esta labor, será el investigador principal del estudio el que asumirá esta función.

5.6. ANÁLISIS DE DATOS

Se realizará mediante el programa estadístico SPSS20. La significación estadística se alcanzará cuando el valor de “p” sea inferior a 0.05.

El tamaño muestral calculado para alcanzar una potencia del 80% en la detección de diferencias entre el grupo de monoinfectados y el de coinfectados es de 97 pacientes en cada uno de los grupos, lo que haría un tamaño muestral global de 194 pacientes. En este estudio se ha estimado un tamaño muestral de 500 pacientes entre ambos grupos, lo que supondría una potencia del 99.5%. en el caso de que el tamaño muestral final descendiera hasta los 350 pacientes, la potencia del estudio sería del 96.6%.

– **Descripción de la muestra:**

- Se describirán las características de los sujetos incluidos en la cohorte de monoinfectados y en la de coinfectados, de forma separada.
- Las variables discretas se describirán mediante tablas de frecuencias.
- Las variables continuas se describirán mediante medidas de tendencia central como la media, en el caso de variables que sigan una distribución normal, y la mediana, en el caso de distribuciones asimétricas. Como medidas de dispersión o variabilidad se utilizarán la desviación estándar y/o el rango intercuartílico, respectivamente.

– **Análisis crudo:**

- Se estudiará la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.
- Para la comparación de una variable de interés cuantitativa (“regresión de la fibrosis en kPa”) que siga una distribución normal y una variable de exposición

dicotómica (“coinfestado”, “cirrosis”, “sexo”) se utilizará el test de la T-Student. Para cuantificar la magnitud del efecto se realizará una diferencia de medias. La precisión del análisis se realizará mediante los intervalos de confianza de la diferencia de medias.

- La comparación de una variable de interés cuantitativa (“regresión de la fibrosis en kPa”) que no siga una distribución normal y una variable de exposición categórica se realizará mediante pruebas no paramétricas como el análisis de la varianza (ANOVA) o el test de la U de Mann-Whitney. También se utilizará ANOVA en caso de variables categóricas de más de 2 categorías (“genotipo VHC”). En el caso de que existan diferencias estadísticamente significativas se cuantificará la magnitud del efecto mediante una diferencia de medias. La precisión del análisis se realizará mediante los intervalos de confianza de la diferencia de medias.
 - La comparación entre variables cuantitativas (“edad”, “carga viral VHC”) se realizará mediante regresión logística simple.
 - La variable principal de este estudio es una variable cuantitativa (“regresión de la fibrosis en kPa”) que podemos convertir en categórica (“grados de fibrosis”). La comparación entre variables cualitativas se realizará mediante el test de la Chi-cuadrado. Las diferencias se cuantificarán mediante el cálculo de la Odds Ratio.
- **Análisis ajustado:**
- Para realizar el análisis ajustado de la variable dependiente, que en este estudio es una variable cuantitativa (“regresión de la fibrosis medida en kPa”), se realizará una regresión múltiple, siendo las variables independientes aquellas variables confusoras que muestren diferencias significativas en el análisis crudo.

5.7. DIFICULTADES Y LIMITACIONES

Una de las principales dificultades del estudio será la de incluir en el estudio pacientes cirróticos, ya que podemos encontrarnos con más pérdidas durante el seguimiento por complicaciones o por fallecimiento.

Otra limitación sería la posibilidad de tener un menor número del esperado de pacientes con fibrosis avanzada, ya que muchos de ellos puede que ya hayan finalizado

el tratamiento cuando se inicie el estudio, dada la necesidad clínica de tratamiento precoz.

Para el análisis estadístico sólo se tendrán en cuenta aquellos pacientes que hayan alcanzado la respuesta viral sostenida a las 12 semanas de haber finalizado el tratamiento. Por lo tanto, el número de pacientes final que participarían en el análisis sería menor que el inicial. Sin embargo, la alta eficacia de los nuevos AAD hace que el número de fracasos terapéuticos esperado sea muy bajo, de menos de un 4%.

El FibroScan® es un método de medida de la rigidez hepática cuyos resultados pueden variar, dependiendo del explorador que realice la técnica y de las características del paciente. Aunque la variabilidad interobservador es inevitable, ha predefinido la metodología de realización del FibroScan® para minimizarla todo lo posible.

La toma crónica de alcohol puede influir en el grado de rigidez hepática y, por lo tanto, en la capacidad de regeneración del hígado tras el tratamiento de la hepatitis C. Se ha intentado controlar este sesgo excluyendo a los pacientes con ingesta activa de alcohol.

Otras patologías que podrían influir en los resultados, como factor de confusión, sería la presencia de otras hepatopatías no contempladas en el estudio, como la esteatosis no alcohólica, el hígado de estasis y las hepatopatías colestásicas. Para controlar estos factores se excluirán a aquellos pacientes con otras hepatopatías moderadas o severas, según la valoración y decisión del médico responsable.

6. PLAN DE TRABAJO

Durante dos años se incluirán a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión anteriormente mencionados, que vayan a recibir tratamiento con los AAD. Se les determinará el grado de fibrosis hepática mediante FibroScan® en las 12 semanas previas al inicio del tratamiento. En el momento del inicio del tratamiento se recogerán las variables demográficas, y antropométricas, así como las comorbilidades que presenten, los datos analíticos, la puntuación en las escalas de Child-Pugh y MELD y los parámetros virales como la CV de VIH y VHC y el genotipo viral de VHC.

El régimen de tratamiento libre interferón, con los AAD, y la duración del mismo, dependerá de la decisión del médico responsable del paciente.

Se determinará la carga viral del VHC a las 12 semanas de finalizar el tratamiento. La indetectabilidad de la carga viral en este momento será la condición definitiva de respuesta viral sostenida. Los pacientes con RVS serán los que finalmente se incluyan en el estudio, con el objetivo de evaluar la evolución de la fibrosis hepática tras la curación de la hepatitis C.

Se les volverá a medir la rigidez hepática mediante FibroScan® a las 24, 48 y 96 semanas de la RVS, momento en el que el paciente saldrá del estudio. En esta última visita se determinará de nuevo la puntuación en las escalas de Child-Pugh y MELD. La evaluación clínica de descompensación hepática se realizará en todas las visitas y se tendrá en cuenta durante todo el estudio. La pérdida de pacientes por falta de seguimiento o por fallecimiento también se registrará, así como la fecha y causa del mismo en caso de éxitos.

Por lo tanto, calculamos que serán necesarios unos 30 meses para tener todos los pacientes tratados y un total de 33 meses para saber, con las RVS alcanzadas, cuántos pacientes entran finalmente en el estudio. Estos pacientes serán seguidos durante 24 meses más, completando así las 96 semanas de seguimiento desde la RVS.

7. ASPECTOS ÉTICOS A TENER EN CUENTA

El manejo de los datos se realizará de forma confidencial, mediante la asignación de un número identificativo a cada paciente para evitar trabajar con datos personales o números de historia clínica. Con objeto de mantener dicha privacidad la base de datos se guardará bajo encriptación.

Todos los pacientes deberán dar su consentimiento expreso mediante la firma de un documento de consentimiento informado (Anexo-I).

Ningún dato de los pacientes se utilizará para otro fin que no sea el objetivo de este estudio.

El estudio deberá contar con la aprobación del Comité de Ética de las Áreas de Salud II y VIII de la Región de Murcia.

8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICO DE LOS RESULTADOS

Este estudio puede ser de utilidad para conocer la respuesta hepática tras la curación de la hepatitis C con los AAD. Dado que se trata de fármacos de reciente introducción existen pocos datos en la literatura sobre la regresión de la fibrosis hepática que se puede producir tras el tratamiento. Además se evaluarán los resultados en pacientes monoinfectados y coinfectados, en los que el conocimiento de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento es menor. Otro subgrupo de pacientes sobre los que la información existente es más escasa es el formado por los pacientes cirróticos, que también estarán incluidos en este estudio y sobre los que se realizarán análisis específicos para evaluar la respuesta al tratamiento y la regresión de la fibrosis.

Los datos finales de este estudio pueden ayudar a un mejor enfoque del paciente y a predecir cuál puede ser su respuesta al tratamiento y el beneficio real del mismo, así como identificar aquellos pacientes que puedan presentar una mejor respuesta y aquellos que se puedan beneficiar de un tratamiento más precoz.

9. PRESUPUESTO

No se precisa de un presupuesto adicional al necesario en la práctica clínica diaria, ya que no se van a solicitar más pruebas que las ya indicadas en el tratamiento y seguimiento de estos pacientes. El coste del equipo de FibroScan® es de unos 60.000 euros, con un gasto de mantenimiento anual de la sonda de 2.000 euros al año. Se dispone de FibroScan® en el HUSL para las dos áreas de salud.



10. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Hepatitis C. 2015;164.
2. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2197–223.
3. F C. Epidemiología de la hepatitis C. *Rev Soc Val Patol Dig*. 2002;21(13):160–5.
4. MSSSI. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. 2015;
5. van de Laar TJW, van der Bij AK, Prins M, Bruisten SM, Brinkman K, Ruys TA, et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *J Infect Dis*. 2007 Jul 15;196(2):230–8.
6. Wandeler G, Schlauri M, Jaquier M-E, Rohrbach J, Metzner KJ, Fehr J, et al. Incident Hepatitis C Virus Infections in the Swiss HIV Cohort Study: Changes in Treatment Uptake and Outcomes Between 1991 and 2013. *Open forum Infect Dis*. 2015 Jan;2(1):ofv026.
7. Staples CT, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis*. 1999 Jul;29(1):150–4.
8. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 15;34(6):831–7.
9. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):318–27.
10. Pineda JA, Neukam K. [Acute hepatitis C in the HIV-infected homosexual male: a second wave of HIV/HCV coinfection?]. *Enfermedades Infecc y Microbiol*

- clínica. 2015 Jan;33(1):1–2.
11. Martínez-Rebollar M, Mallolas J, Pérez I, González-Cordón A, Loncà M, Torres B, et al. [Acute outbreak of hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients]. *Enfermedades Infecc y Microbiol clínica*. 2015 Jan;33(1):3–8.
 12. Cequera A. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Rsvista Gastroenterol México*. 2014;79(3):187–99.
 13. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008 May;134(6):1655–69.
 14. García-Buey L, González-Mateos F M-OR. Cirrosis hepática. *Med*. 2012;11(11):625–33.
 15. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol*. 1978 May;31(5):395–414.
 16. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217–31.
 17. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 2010 May;51(4):1445–9.
 18. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol*. 2004 May;40(5):860–7.
 19. Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis -- fact or fantasy? *Hepatology*. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S82–8.
 20. Yonkers NL, Rodriguez B, Post AB, Asaad R, Jones L, Lederman MM, et al. HIV coinfection impairs CD28-mediated costimulation of hepatitis C virus-specific CD8 cells. *J Infect Dis*. 2006 Aug 1;194(3):391–400.
 21. Allison RD, Katsounas A, Koziol DE, Kleiner DE, Alter HJ, Lempicki RA, et al. Association of interleukin-15-induced peripheral immune activation with hepatic stellate cell activation in persons coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *J Infect Dis*. 2009 Aug 15;200(4):619–23.
 22. Kim AY, Lauer GM, Ouchi K, Addo MM, Lucas M, Schulze Zur Wiesch J, et al. The magnitude and breadth of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells depend on

- absolute CD4+ T-cell count in individuals coinfecting with HIV-1. *Blood*. 2005 Feb 1;105(3):1170–8.
23. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006 Dec;12(12):1365–71.
 24. Balagopal A, Philp FH, Astemborski J, Block TM, Mehta A, Long R, et al. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008 Jul;135(1):226–33.
 25. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2004 Sep 20;200(6):761–70.
 26. Balagopal A, Ray SC, De Oca RM, Sutcliffe CG, Vivekanandan P, Higgins Y, et al. Kupffer cells are depleted with HIV immunodeficiency and partially recovered with antiretroviral immune reconstitution. *AIDS*. 2009 Nov 27;23(18):2397–404.
 27. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):47–55.
 28. Xu F, Moorman AC, Tong X, Gordon SC, Rupp LB, Lu M, et al. All-Cause Mortality and Progression Risks to Hepatic Decompensation and Hepatocellular Carcinoma in Patients Infected With Hepatitis C Virus. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 1;62(3):289–97.
 29. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996 Jun;23(6):1334–40.
 30. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hürter D, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology*. 1998 Dec;28(6):1687–95.
 31. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J*

- Med. 1992 Dec 31;327(27):1899–905.
32. Serra M. Historia natural de la infección por virus C. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29(2):101–6.
 33. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet (London, England).* 1997 Mar 22;349(9055):825–32.
 34. Honda M, Kaneko S, Sakai A, Unoura M, Murakami S, Kobayashi K. Degree of diversity of hepatitis C virus quasispecies and progression of liver disease. *Hepatology.* 1994 Nov;20(5):1144–51.
 35. Benvegnù L, Pontisso P, Cavalletto D, Noventa F, Chemello L, Alberti A. Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology.* 1997 Jan;25(1):211–5.
 36. Yi Q, Wang PP, Krahn M. Improving the accuracy of long-term prognostic estimates in hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2004 Mar;11(2):166–74.
 37. Wright M, Goldin R, Fabre A, Lloyd J, Thomas H, Trepo C, et al. Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study. *Gut.* 2003 Apr;52(4):574–9.
 38. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology.* 1997 Sep;26(3 Suppl 1):21S – 28S.
 39. Vogt M, Lang T, Frösner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med.* 1999 Sep 16;341(12):866–70.
 40. Feld JJ, Liang TJ. Hepatitis C -- identifying patients with progressive liver injury. *Hepatology.* 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S194–206.
 41. Massard J, Ratzu V, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2006 Jan;44(1 Suppl):S19–24.
 42. Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Contos MJ, Mills AS, et al. A comparison of the spectrum of chronic hepatitis C virus between Caucasians and African Americans. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Jun;2(6):469–73.
 43. Crosse K, Umeadi OG, Anania FA, Laurin J, Papadimitriou J, Drachenberg C, et al. Racial differences in liver inflammation and fibrosis related to chronic

- hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jun;2(6):463–8.
44. Gordon SC, Bayati N, Silverman AL. Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission. *Hepatology*. 1998 Aug;28(2):562–7.
 45. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*. 1999 Apr;29(4):1215–9.
 46. Everhart JE, Lok AS, Kim H-Y, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):549–57.
 47. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology*. 2003 Dec;125(6):1695–704.
 48. Huang Y-W, Yang S-S, Fu S-C, Wang T-C, Hsu C-K, Chen D-S, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology*. 2014 Sep;60(3):807–14.
 49. García-Álvarez M, Pineda-Tenor D, Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, Resino S. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: a meta-analysis. *Hepatology*. 2014 Nov;60(5):1541–50.
 50. Lambrecht RW, Sterling RK, Naishadham D, Stoddard AM, Rogers T, Morishima C, et al. Iron levels in hepatocytes and portal tract cells predict progression and outcomes of patients with advanced chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011 May;140(5):1490–500.e3.
 51. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):828–33.
 52. Asti M, Martinetti M, Zavaglia C, Cuccia MC, Gusberti L, Tinelli C, et al. Human leukocyte antigen class II and III alleles and severity of hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Hepatology*. 1999 Apr;29(4):1272–9.
 53. Bochud P-Y, Bibert S, Kutalik Z, Patin E, Guergnon J, Nalpas B, et al. IL28B alleles associated with poor hepatitis C virus (HCV) clearance protect against inflammation and fibrosis in patients infected with non-1 HCV genotypes.

- Hepatology. 2012 Feb;55(2):384–94.
54. Marabita F, Aghemo A, De Nicola S, Rumi MG, Cheroni C, Scavelli R, et al. Genetic variation in the interleukin-28B gene is not associated with fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and known date of infection. Hepatology. 2011 Oct;54(4):1127–34.
 55. Squadrito G, Cacciola I, Alibrandi A, Pollicino T, Raimondo G. Impact of occult hepatitis B virus infection on the outcome of chronic hepatitis C. J Hepatol. 2013 Oct;59(4):696–700.
 56. Macías J, Berenguer J, Japón MA, Girón JA, Rivero A, López-Cortés LF, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. Hepatology. 2009 Oct;50(4):1056–63.
 57. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, Higgins Y, Brinkley SC, de Oca RM, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. AIDS. 2007 Oct 18;21(16):2209–16.
 58. Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. Hepatology. 1998 Jun;27(6):1717–22.
 59. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. Hepatology. 1998 Sep;28(3):805–9.
 60. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani E-S, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology. 2005 Jul;42(1):63–71.
 61. Yu L, Morishima C, Ioannou GN. Dietary cholesterol intake is associated with progression of liver disease in patients with chronic hepatitis C: analysis of the Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment Against Cirrhosis trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Dec;11(12):1661–6.e1–3.
 62. Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins Are Associated With a Decreased Risk of Decompensation and Death in Veterans With Hepatitis C-Related Compensated Cirrhosis. Gastroenterology. 2016 Feb;150(2):430–40.e1.
 63. Simon TG, King LY, Zheng H, Chung RT. Statin use is associated with a reduced risk of fibrosis progression in chronic hepatitis C. J Hepatol. 2015

- Jan;62(1):18–23.
64. Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC, Hernandez BY, Le Marchand L, Henderson BE. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):118–25; quiz e15.
 65. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, Ghany MG, Curto TM, Shiffman ML, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009 Nov;50(5):1360–9.
 66. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964 Jan;1:1–85.
 67. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 Aug;60(8):646–9.
 68. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):464–70.
 69. aeeh/seimc. Documento del III Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C. 2016;
 70. Keelan CG, Sanabria D. The liver biopsy in viral hepatitis C. *P R Health Sci J*. 2004 Jun;23(2 Suppl):29–34.
 71. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002 Oct;97(10):2614–8.
 72. Papini E, Pacella CM, Rossi Z, Bizzarri G, Fabbrini R, Nardi F, et al. A randomized trial of ultrasound-guided anterior subcostal liver biopsy versus the conventional Menghini technique. *J Hepatol*. 1991 Nov;13(3):291–7.
 73. Strassburg CP, Manns MP. Approaches to liver biopsy techniques--revisited. *Semin Liver Dis*. 2006 Nov;26(4):318–27.
 74. Sporea I, Gherhardt D, Popescu A, Sirli R, Cornianu M, Herman D, et al. Does the size of the needle influence the number of portal tracts obtained through percutaneous liver biopsy? *Ann Hepatol*. Jan;11(5):691–5.
 75. Manolakopoulos S, Triantos C, Bethanis S, Theodoropoulos J, Vlachogiannakos J, Cholongitas E, et al. Ultrasound-guided liver biopsy in real life: comparison of

- same-day prebiopsy versus real-time ultrasound approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Sep;22(9):1490–3.
76. Salazar Lanz S. Biopsia hepática percutánea: su uso en gastroenterología. *Gen. Sociedad Venezolana de Gastroenterología;* 64(1):55–7.
77. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996 Aug;24(2):289–93.
78. Baranova A, Lal P, Birerdinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2011 Jan;11:91.
79. Gressner A-M, Gao C-F, Gressner O-A. Non-invasive biomarkers for monitoring the fibrogenic process in liver: a short survey. *World J Gastroenterol.* 2009 May 28;15(20):2433–40.
80. Grigorescu M. Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2006 Jun;15(2):149–59.
81. Carrion. Diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30(Supl 1):106–12.
82. Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, Sanderson SO, Kamath PS, Ehman RL. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology.* 2008 Jan;47(1):332–42.
83. Ahmad W, Ijaz B, Gull S, Asad S, Khaliq S, Jahan S, et al. A brief review on molecular, genetic and imaging techniques for HCV fibrosis evaluation. *Virologia.* 2011 Jan;8:53.
84. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Mar;13(3):440–51.e6.
85. Huwart L, Sempoux C, Vicaute E, Salameh N, Annet L, Danse E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2008 Jul;135(1):32–40.
86. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Oct;5(10):1207–13.e2.
87. Fierbinteanu-Braticevici C, Andronescu D, Usvat R, Cretoiu D, Baicus C,

- Marinoschi G. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2009 Nov 28;15(44):5525–32.
88. Yoon KT, Lim SM, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han K-H, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography and effect of necroinflammation. *Dig Dis Sci*. 2012 Jun;57(6):1682–91.
89. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2007 Jul;56(7):968–73.
90. Kim SU, Choi GH, Han WK, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. What are “true normal” liver stiffness values using FibroScan?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. *Liver Int*. 2010 Feb;30(2):268–74.
91. Kim DY, Kim SU, Ahn SH, Park JY, Lee JM, Park YN, et al. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci*. 2009 Aug;54(8):1758–63.
92. Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR, et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;13(4):772–9.e1–3.
93. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011 Aug;55(2):245–64.
94. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Lissandrin R, Filice G, et al. Performance of liver stiffness measurements by transient elastography in chronic hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2013 Jan 7;19(1):49–56.
95. Lupsor Platon M, Stefanescu H, Feier D, Maniu A, Badea R. Performance of unidimensional transient elastography in staging chronic hepatitis C. Results from a cohort of 1,202 biopsied patients from one single center. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2013 Jun;22(2):157–66.
96. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol*. 2010 Dec;53(6):1013–21.
97. Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al.

- Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):960–74.
98. Singh S, Fujii LL, Murad MH, Wang Z, Asrani SK, Ehman RL, et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;11(12):1573–84.e1–2; quiz e88–9.
99. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, José Ríos-Villegas M, Márquez-Solero M, et al. Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology*. 2012 Jul;56(1):228–38.
100. Wong GL-H. Transient elastography: Kill two birds with one stone? *World J Hepatol*. 2013 May 27;5(5):264–74.
101. Castéra L, Foucher J, Bernard P-H, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010 Mar;51(3):828–35.
102. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes J-L, Vergnaud A-C, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol*. 2008 Apr;48(4):606–13.
103. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*. 2008 Feb;47(2):380–4.
104. Gaia S, Carezzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol*. 2011 Jan;54(1):64–71.
105. Avendaño Sola C. Interferones: tipos y acciones. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29((supl 2)):125–8.
106. Pawlotsky J-M, Dahari H, Neumann AU, Hezode C, Germanidis G, Lonjon I, et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):703–14.
107. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995 Dec 15;123(12):897–903.
108. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar

- R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* (London, England). 2001 Sep 22;358(9286):958–65.
109. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004 Mar 2;140(5):346–55.
110. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26;347(13):975–82.
111. Pradat P, Chossegros P, Bailly F, Pontisso P, Saracco G, Sauleda S, et al. Comparison between three quantitative assays in patients with chronic hepatitis C and their relevance in the prediction of response to therapy. *J Viral Hepat*. 2000 May;7(3):203–10.
112. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jaïs X, Humbert M, Hoepfer MM. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an evolving treatment paradigm. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Sep;3(7):594–600.
113. Myers RP, Patel K, Pianko S, Poynard T, McHutchison JG. The rate of fibrosis progression is an independent predictor of the response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2003 Jan;10(1):16–22.
114. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med*. 2000 Dec 7;343(23):1673–80.
115. AEEH. Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C. 2015;
116. GeSIDA. Manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH. Guía de práctica clínica de GeSIDA. 2015;
117. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2584–93.
118. Rincon D, Ripoll C, Lo Iacono O, Salcedo M, Catalina M V, Alvarez E, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with

- chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2269–74.
119. Lens S, Rincón D, García-Retortillo M, Albillos A, Calleja JL, Bañares R, et al. Association Between Severe Portal Hypertension and Risk of Liver Decompensation in Patients With Hepatitis C, Regardless of Response to Antiviral Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;13(10):1846–53.e1.
120. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012 Aug;56(2):532–43.
121. Morgan TR, Ghany MG, Kim H-Y, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):833–44.
122. Mira JA, Rivero-Juárez A, López-Cortés LF, Girón-González JA, Téllez F, de los Santos-Gil I, et al. Benefits from sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2013 Jun;56(11):1646–53.
123. Di Marco V, Calvaruso V, Ferraro D, Bavetta MG, Cabibbo G, Conte E, et al. Effects of Viral Eradication in Patients with HCV and Cirrhosis Differ With Stage of Portal Hypertension. *Gastroenterology*. 2016 Mar 31;
124. Cammà C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology*. 2004 Feb;39(2):333–42.
125. Vergniol J, Foucher J, Castéra L, Bernard P-H, Tournan R, Terrebbonne E, et al. Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. *J Viral Hepat*. 2009 Feb;16(2):132–40.
126. Hézode C, Castéra L, Roudot-Thoraval F, Bouvier-Alias M, Rosa I, Roulot D, et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Sep;34(6):656–63.
127. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Maeda S, Hayashi J. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Res*. 2009 Aug;83(2):127–34.

128. Wang J-H, Changchien C-S, Hung C-H, Tung W-C, Kee K-M, Chen C-H, et al. Liver stiffness decrease after effective antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: Longitudinal study using FibroScan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 May;25(5):964–9.
129. Macías J, Rivero A, Cifuentes C, Camacho A, Neukam K, Rivero-Juárez A, et al. Sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin leads to normalization of liver stiffness in hepatitis C virus-infected patients. *Enfermedades Infecc y Microbiol clínica*. Jan;31(7):424–9.
130. Stasi C, Arena U, Zignego AL, Corti G, Monti M, Triboli E, et al. Longitudinal assessment of liver stiffness in patients undergoing antiviral treatment for hepatitis C. *Dig Liver Dis*. 2013 Oct;45(10):840–3.
131. Bernuth S, Yagmur E, Schuppan D, Sprinzl MF, Zimmermann A, Schad A, et al. Early changes in dynamic biomarkers of liver fibrosis in hepatitis C virus-infected patients treated with sofosbuvir. *Dig Liver Dis*. 2016 Mar;48(3):291–7.
132. Moreira V. Elastografía hepática (FibroScan®) en hepatología. *Rev Española Enfermedades Dig*. 2013;105(4):235.



ANEXOS





Estudio REFIB-CO

ANEXO-I

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO REFIB-CO

Título del estudio: “Análisis de la regresión de la fibrosis hepática tras el tratamiento con antivirales de acción directa en pacientes monoinfectados y coinfectados VIH/VHC”.

Yo.....he leído la hoja de información que se me ha entregado, he recibido suficiente información sobre el estudio y he podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con el Dr./Dra.

Comprendo que mi participación es voluntaria y comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio

En....., a de de 20.....

Firma del participante

En....., a de de 20.....

Firma del investigador



ANEXO-II HOJA INFORMATIVA ESTUDIO REFIB-CO

Le invitamos a participar en el estudio de investigación titulado: “análisis de la regresión de la fibrosis hepática tras el tratamiento con antivirales de acción directa en pacientes mono infectados y coinfectados VIH/VHC”.

Es importante que entienda en qué consiste el estudio antes de confirmar su participación. Por favor, lea detenidamente este documento y realice todas las preguntas que le puedan surgir.

Introducción: El virus de la hepatitis C es responsable de aproximadamente un millón de muertes al año en el mundo. En los pacientes coinfectados VIH/VHC la enfermedad, en forma de fibrosis hepática, progresa más rápidamente. El tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa (AAD) alcanza una tasa de curación por encima del 95%. Esta curación se puede asociar a una regresión de la fibrosis.

Objetivo: El objetivo principal de este estudio es valorar la regresión de la fibrosis hepática tras la curación de la hepatitis C y comparar estos resultados entre los pacientes mono infectados y coinfectados.

Procedimiento: Para llevar a cabo este objetivo su médico responsable le realizará los análisis necesarios para determinación de las cargas virales y otros datos analíticos (creatinina, albúmina, colesteroles, bilirrubina, transaminasas, coagulación), así como la determinación de la fibrosis hepática mediante FibroScan®, que es una técnica de imagen no invasiva.

Riesgos: No existe riesgo alguno en la aplicación del presente protocolo, guardándose celosa confidencialidad de sus datos personales.

Beneficios: Usted no obtendrá ningún beneficio personal por participar en el estudio.

Participación voluntaria/ Derecho a retirarse: Su participación es totalmente voluntaria, pudiendo retirarse del estudio en cualquier momento, sin necesidad de dar explicaciones. Esta decisión no afectará nunca a su atención médica.

Permiso para la revisión de Historias Clínicas: Los médicos y personal que trabajen en este estudio recogerán información acerca de su historia clínica y la anotarán en una base de datos. Estos datos serán tratados de forma confidencial siguiendo la ley 15/99 de protección de datos de carácter personal. El presente estudio sigue las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de orientación para médicos en investigación biomédica y las Normas de Buena Práctica Clínica.

Preguntas e información: En caso de que tenga usted alguna pregunta podrá contactar con médicos responsables del estudio.



Estudio REFIB-CO

ANEXO-III

HOJA RECOGIDA DATOS ESTUDIO REFIB-CO

DATOS DEL PACIENTE

- ID.....
- NHC.....
- Fecha nacimiento.....
- Sexo: varón mujer
- Peso:.....Kg Talla:.....m. IMC:..... - Obesidad: si no
- Hábitos tóxicos (consumo activo)
 - o Tabaco (>15 cig/día): si no
 - o Cannabis: si no
 - o Alcohol: si no
- Comorbilidades
 - o Diabetes: si no
 - o Dislipemia: si no
 - o Esteatosis hepática: si no
- Vía contagio: UDVP transfusión sexual
 no sabe otros.....
- Genotipo VHC:.....
- Coinfectado VIH/VHC si no

DATOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO

- Fecha inicio tratamiento.....
- CV VHC:copias/mllog
- FibroScan®.....kPa. F0/F1 F2 F3 F4
- Ascitis: ausente responde a diuréticos refractaria
- Encefalopatía: ausente Grado (I-IV).....
- Analítica:
 - Creatinina..... Colesterol..... HDL..... LDL..... TG.....
 - BbA1..... Albúmina.....
 - BT/BD..... GOT..... GPT..... GGT.....
 - FA..... INR.....
- Puntuación Child-Pugh: A B C
- Puntuación MELD:.....
- Experiencia previa tratamiento: naive No respondedor relapser
- Régimen AAD elegido:
- En coinfectados:
 - o Estadio.....
 - o CV VIH..... copias/mllog
 - o CD4..... CD8..... Cociente CD4/CD8.....
 - o Régimen TAR:
 - 2 ITIAN + 1 ITINN.....
 - 2 ITIAN + 1 IP.....
 - 2 ITIAN + 1 InhInt.....
 - Otras..... no toma TAR

DATOS AL FINALIZAR TRATAMIENTO

- Fecha fin tratamiento.....
- Tiempo total de tratamiento.....
- Pauta completada: si no
- Efectos secundarios: si (especificar)..... no
- Descompensación hepática durante tratamiento: si no
- CV VHC:copias/mllog

DATOS A LAS 24 SEMANAS DE FIN DE TRATAMIENTO (RVS)

- CV VHC:copias/mllog
- RVS: si no
- Descompensación hepática durante seguimiento: si no
- En coinfectados:
 - o CV VIH..... copias/mllog
 - o CD4..... CD8..... Cociente CD4/CD8.....

DATOS A LAS 24 SEMANAS DE LA RVS

- FibroScan®.....kPa. F0/F1 F2 F3 F4
- Descompensación hepática durante seguimiento: si no
- Ascitis: ausente responde a diuréticos refractaria
- Encefalopatía: ausente Grado (I-IV).....
- Analítica:
 - Creatinina..... Albúmina.....
 - BT/BD..... GOT..... GPT..... GGT.....
 - FA..... INR.....
- Puntuación Child-Pugh: A B C
- Puntuación MELD:.....
- En coinfectados:
 - o CV VIH..... copias/mllog
 - o CD4..... CD8..... Cociente CD4/CD8.....

Estudio REFIB-CO

DATOS A LAS 48 SEMANAS DE LA RVS

- FibroScan®.....kPa. F0/F1 F2 F3 F4
- Descompensación hepática durante seguimiento: si no
- Ascitis: ausente responde a diuréticos refractaria
- Encefalopatía: ausente Grado (I-IV).....
- Analítica:
 - Creatinina..... Albúmina.....
 - BT/BD..... GOT..... GPT..... GGT.....
 - FA..... INR.....
- Puntuación Child-Pugh: A B C
- Puntuación MELD:.....
- En coinfectados:
 - CV VIH..... copias/ml log
 - CD4..... CD8..... Cociente CD4/CD8.....

DATOS A LAS 96 SEMANAS DE LA RVS

- FibroScan®.....kPa. F0/F1 F2 F3 F4
- Descompensación hepática durante seguimiento: si no
- Ascitis: ausente responde a diuréticos refractaria
- Encefalopatía: ausente Grado (I-IV).....
- Analítica:
 - Creatinina..... Albúmina.....
 - BT/BD..... GOT..... GPT..... GGT.....
 - FA..... INR.....
- Puntuación Child-Pugh: A B C
- Puntuación MELD:.....
- En coinfectados:
 - CV VIH..... copias/ml log
 - CD4..... CD8..... Cociente CD4/CD8.....

OTROS DATOS

- Seguimiento si no
- Éxito si no
- Fecha.....
- Causa.....



