



**ANÁLISIS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO  
ANTIVIRAL EN LA REGRESIÓN DE LA FIBROSIS  
HEPÁTICA EN PACIENTES CON HEPATITIS C  
CRÓNICA MEDIANTE FIBROSCAN®.**

**MÁSTER EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS  
Y SALUD INTERNACIONAL**

**AUTOR: Blanca Medina Tovar**

**TUTORES: Enrique Bernal Morell y M<sup>a</sup> Ángeles Muñoz Pérez**

**CURSO 2014/2015**



## ÍNDICE

1. Resumen/Abstract
2. Introducción y estado actual del tema
3. Objetivos
  - a. Objetivo primario
  - b. Objetivos secundarios
4. Metodología
  - a. Diseño
  - b. Población a estudio:
    - i. Criterios de inclusión y exclusión
    - ii. Cálculo del tamaño muestral
  - c. Variables a estudio
  - d. Método de recogida de datos
  - e. Análisis de datos
  - f. Aspectos éticos
  - g. Dificultades y limitaciones
5. Resultados
6. Discusión
7. Conclusiones
8. Referencias bibliográficas
9. Anexos

## 1. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La infección crónica por el virus de la hepatitis C constituye un problema de salud de primer orden a nivel mundial, con una gran morbimortalidad asociada, entre ellas las descompensaciones debido a la cirrosis hepática. Demostrar una reducción en el grado de fibrosis una vez finalizado el tratamiento es un hecho que se ha comenzado a estudiar recientemente. La cuantificación de la fibrosis hepática se ha realizado, durante años, mediante la biopsia hepática, sin embargo es una técnica no exenta de complicaciones. El avance más importante se ha obtenido con la aparición de la elastografía de transición o Fibroscan® cuyos resultados se expresan en kPa clasificando así el grado de fibrosis.

**OBJETIVOS:** En el presente estudio se evalúa el grado de reversibilidad de la fibrosis hepática una vez finalizado el tratamiento antiviral en la hepatitis C crónica medido con Fibroscan® así como determinar las posibles diferencias obtenidas según género, genotipo y mono o coinfección.

**DISEÑO:** Para ello se realizó un estudio de cohortes retrospectivo donde se recogieron y analizaron todos los Fibroscan® realizados desde 2008 hasta mayo de 2015 en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. En total fueron 1350 pruebas de las que solo 33 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. El análisis estadístico fue realizado mediante SPSS® v22.0.

**RESULTADOS:** Nuestros resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa del grado de fibrosis para aquellos pacientes del grupo F4 ( $p= 0,031$ ) acompañado de una tendencia generalizada de mejora del grado de fibrosis de todos los pacientes ( $p=0,074$ ). Además se obtuvieron diferencias significativas según género con un efecto protector para el sexo femenino. Finalmente no hubo diferencias significativas según genotipo y tipo de infección. Nuestros resultados sugieren la adecuada eficacia del tratamiento antiviral actual para la mejora de la fibrosis asociada a VHC.

**PALABRAS CLAVE:** VHC, fibrosis, coinfectados, Fibroscan®, reversibilidad.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Chronic hepatitis C infection is a major health problem, with a large associated morbidity and mortality, including decompensation due to liver cirrhosis. To demonstrate a reduction in the degree of fibrosis after treatment is a fact that has recently begun to study. The quantification of liver fibrosis has been conducted for years by liver biopsy, but it is a technique not free of complications. The most significant progress has been achieved with the onset of Transient Elastography or FibroScan® whose results are expressed in kPa thus classifying the degree of fibrosis.

**AIMS:** To evaluate the degree of reversibility of liver fibrosis measured by FibroScan® and to determine the differences obtained by gender, genotype and mono or coinfecting.

**DESIGN:** A retrospective cohort study was designed. We analyzed all FibroScan® made from 2008 to May 2015 at the Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. In total there were 1350 tests of which only 33 patients met the inclusion criteria. Statistical analysis was performed using SPSS® v22.0.

**RESULTS:** Our results showed a statistically significant improvement in fibrosis for patients of F4 group ( $p = 0.031$ ) accompanied by a general trend of improving the degree of fibrosis in all patients ( $p = 0.074$ ). Also significant differences by gender with a protective effect for females were obtained. Finally there were no significant differences according to genotype and type of infection. Our results suggest adequate antiviral efficacy of current treatment for improving the fibrosis associated with HCV.

**KEYWORDS:** HCV, fibrosis, coinfecting, FibroScan®, reversion.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La infección por el virus de la hepatitis C (de aquí en adelante VHC), constituye un problema de salud de primer orden a nivel mundial. Muestra de ello es que en todo el mundo hay entre 130 y 150 millones de personas infectadas por el VHC, de ellas, un número considerable, con infección crónica desarrollarán cirrosis o cáncer de hígado. Entre 300.000 y 500.000 personas mueren anualmente por enfermedades hepáticas relacionadas con la hepatitis C. En nuestro país existe una prevalencia de hepatitis C crónica en torno al 2%. Además, debemos tener en cuenta que los pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y que son usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), en su práctica totalidad están coinfectados por el VHC, lo que tiene consecuencias desde el punto de vista del manejo clínico en estos momentos<sup>1</sup>.

En su evolución crónica, en la infección por VHC, pueden aparecer de una manera progresiva lesiones histológicas hepáticas como: cirrosis y hepatocarcinoma, así como complicaciones clínicas por la hipertensión portal y deterioro analítico de la función hepática que ensombrecen el pronóstico de estos pacientes precisando, en algunos casos de trasplante hepático.

El hecho más notable de las infecciones por el VHC es su capacidad para persistir aun en presencia de una buena respuesta inmune humoral y celular del huésped, debido tanto a la alta tasa de mutaciones que facilitan mecanismos de escape como a la elevada producción y aclaramiento de viriones de VHC, la cual se produce a un ritmo de  $10^{12}$  viriones/día. Todo ello le confiere una alta resistencia a los tratamientos antivirales clásicos<sup>2,3,4</sup>.

Además, los diferentes genotipos del VHC se han asociado con la tasa de respuesta al tratamiento con Interferón-pegilado (INF-PEG) y también a la combinación de Interferón-pegilado + Ribavirina (RBV). Así pues, los pacientes infectados con genotipo 1, en particular el subtipo 1b, responden peor al tratamiento que los infectados con genotipos 2 o 3. En nuestro medio, el 80-90% de las infecciones se deben al genotipo 1b. También las personas infectadas con virus del genotipo 4 y 5 tienen un bajo índice de respuesta. Por el contrario, las mejores respuestas se producen en los infectados

por los genotipos 2 y 3 que se han distribuido con mayor frecuencia en el subgrupo de pacientes con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral<sup>5</sup>.

La evolución desde una hepatitis crónica a la cirrosis hepática, en la población inmunocompetente, puede producirse después de 30-40 años de evolución y ocurre, aproximadamente en un tercio de los pacientes. Se conocen algunas circunstancias que favorecen la evolución a la cronicidad, así como la aparición precoz de cirrosis. Así podemos citar como las más decisivas: el sexo masculino, déficit inmune, coinfección por virus hepatitis B (VHB), VIH, alcohol y tabaco.

El conocimiento de la historia natural sin tratamiento y de algunos factores que contribuyen a la progresión de la enfermedad apoyan la necesidad de un tratamiento antiVHC cuyo objetivo será erradicar la infección viral, evitar la progresión de la enfermedad y eliminar el riesgo de contagio. En varios estudios retrospectivos se ha observado, además, que el tratamiento antivírico logra buenos resultados en el 50-90% de los casos, en función del tratamiento aplicado, y ha mostrado eficacia para limitar el desarrollo de cirrosis y de hepatocarcinoma en los pacientes que habían sido tratados previamente<sup>6</sup>.

Hasta hace poco tiempo, el interferón alfa era el único tratamiento disponible para la hepatitis crónica por el VHC. Los resultados obtenidos eran pobres, con tasas de respuesta mantenida alrededor del 18-20%. En cambio, la asociación de INF-PEG + RBV permite obtener mejores resultados (40-50%). El interferón inhibe la replicación viral y reduce la necrosis hepática, la inflamación y la fibrosis<sup>7,8</sup>.

El tratamiento combinado con INF-PEG + RBV no está libre de efectos adversos. Hasta un 20-30% de los pacientes no completan el tratamiento por aparición de éstos o por falta de respuesta. Los efectos adversos serían responsables de un 3-5% de suspensiones del tratamiento. Por ello se ha creado la necesidad de nuevos fármacos antivirales, libres de interferón, que minimicen los efectos secundarios del mismo, y que tengan unas tasas de respuesta cercanas al 100%. En nuestro país actualmente están comercializados los siguientes: Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, la combinación de Viekirax<sup>®</sup> (ombitasvir, paritaprevir, ritonavir) y Exviera<sup>®</sup> (dasabuvir) con una tasa de eficacia del 97-100%.

Después del tratamiento antivírico, la posible curación se define como respuesta. Los objetivos terapéuticos incluyen: respuesta bioquímica, virológica e histológica, definidas como la normalización de la GPT, negativización del RNA del VHC en sangre y la disminución del índice de actividad histológica. La respuesta se mide al final del tratamiento o respuesta primaria, pero la más importante es la respuesta mantenida si el RNA continúa negativo al cabo de seis meses de finalizado el tratamiento.

El concepto más importante es que la respuesta bioquímica y virológica se asocia a una respuesta histológica, observando una mejoría de la histología, incluso en algunos pacientes considerados como no respondedores<sup>8,9</sup>.

La fibrosis hepática progresa en los pacientes no tratados. La velocidad de dicha progresión es, sin embargo, variable. La tasa de progresión anual de la fibrosis se estima en unidades por año (METAVIR/año). Esta tasa es clínicamente más relevante que la actividad de la GPT y la presencia de viremia. La progresión de la fibrosis no es constante, pero el impacto del tratamiento antiviral en la progresión de ésta parece significativo. Se ha observado una mejoría histológica a corto plazo de la fibrosis hepática relacionada con la hepatitis C en estudios con más de dos años de seguimiento, pero los efectos a largo plazo del tratamiento no se conocen totalmente<sup>10,11,12,13</sup>.

La falta de una respuesta completa al tratamiento no significa ausencia del efecto antifibrogénico comparada con la velocidad de progresión anual sin tratamiento<sup>8</sup>.

La cuantificación de la fibrosis hepática se ha realizado, durante años, mediante el análisis histológico de una pequeña muestra del tejido hepático. Sin embargo la fiabilidad de la biopsia para graduar la fibrosis es limitada. La muestra de tejido hepático representa sólo una de cada 50.000 partes del hígado, la distribución de la fibra puede ser heterogénea, se requiere un correcto procesamiento de la muestra y de un observador experimentado para su idónea interpretación. Hay varias clasificaciones histológicas de la fibrosis hepática. La escala METAVIR y la clasificación de Scheuer gradúan la fibrosis en 5 estadios: F0 (ausencia de fibrosis), F1 (fibrosis portal), F2 (fibrosis periportal), F3 (puentes de fibrosis entre espacios porta) y F4 (cirrosis). Sin embargo, esta clasificación cualitativa del grado de fibrosis limita la detección y



cuantificación de los cambios observados en biopsias de seguimiento. Por otra parte, la biopsia no está exenta de riesgos para el paciente<sup>14</sup>.

Las limitaciones de la biopsia y la evaluación periódica del paciente han impulsado la búsqueda de alternativas no invasivas para evaluar el grado de fibrosis hepática. En los últimos años se han identificado multitud de marcadores serológicos implicados directa o indirectamente en el proceso de fibrosis hepática<sup>15,16</sup>. Sin embargo, el avance más importante se ha obtenido con la aparición de la elastografía de transición (ET) o Fibroscan® (FS)<sup>17,18</sup>.

La ET se basa en la medición de la rigidez o elasticidad de un tejido y utiliza un pulso mecánico de vibración y una onda de ultrasonidos. La velocidad de propagación de la onda elástica es proporcional a la rigidez del tejido. El resultado se expresa en unidades de kilopascal (kPa). El volumen de parénquima hepático evaluado es 100 veces superior al de la biopsia. Se realizan 10 determinaciones y el valor final de rigidez o mediana de estas 10 determinaciones válidas se expresa en kPa. La exploración con el FS es rápida, unos 5 minutos, sencilla y su rango de detección es amplio, entre 2,5 y 75 kPa.

El FS permite conocer la rigidez hepática mediante una exploración no invasiva, rápida, fácil, fiable y que ofrece un valor cuantitativo proporcional al grado de fibrosis hepática. Estas características han permitido su rápida y amplia utilización en diferentes enfermedades crónicas del hígado que requieren una evaluación de la fibrosis hepática, entre ellas la hepatitis crónica por virus C<sup>19,20</sup>.

Entre las desventajas del FS se encuentran los siguientes hechos: no es útil para detectar esteatosis en sujetos sanos; se pueden obtener valores elevados sin que haya fibrosis hepática como ocurre en pacientes con congestión venosa por fallo cardíaco, en hipertensión biliar secundaria a colestasis extrahepática y en pacientes con hepatitis aguda o crónica con elevada inflamación y necrosis lobulillar.

Donde más se ha validado la utilización del FS es en aquellos pacientes con fibrosis significativa  $F \geq 2$ . La mayoría de estos estudios<sup>19</sup> se han realizado en pacientes con hepatitis C crónica, donde se mostró una excelente relación entre el estadio de fibrosis

y la rigidez hepática. La fiabilidad diagnóstica del FS para identificar pacientes con F superior o igual a 2 puede aumentar si se lo combina con otros métodos no invasivos (Fibrotest® (FT) o el test APRI), la combinación del FS con el FT mostró la mayor fiabilidad (ABC: 0,88). En el estudio de Castera *et al*<sup>20</sup> se observó concordancia entre el FS y el FT en un rango entre el 70 y el 80% de los casos y con la biopsia en el 84% de los pacientes con fibrosis significativa, en el 95% de los pacientes con fibrosis avanzada y en el 94% de los pacientes con cirrosis. Los estudios de ET en el resto de enfermedades crónicas del hígado son todavía limitados. El FS ha demostrado ser superior a otros métodos no invasivos (APRI y FIB-4) para identificar fibrosis significativa en pacientes con coinfección por el VHC y VIH, pero inferior al observado en pacientes sin coinfección (ABC: 0,72)<sup>21</sup>.

Por último, las características propias del Fibroscan® lo convierten en la alternativa más importante a la biopsia para identificar fibrosis significativa o cirrosis. La fiabilidad diagnóstica del FS es elevada, pero los valores de referencia pueden variar según las características del paciente, la etiología de la enfermedad y la presencia de factores que modifiquen la consistencia del hígado. Por todo esto, es recomendable la realización de mediciones repetidas y el seguimiento de los pacientes.

En el presente estudio se intenta evaluar, basándonos en todo lo anterior expuesto, el grado de reversibilidad de la fibrosis hepática una vez finalizado el tratamiento antiviral en la hepatitis C crónica.

### **3. OBJETIVOS**

#### *Objetivo principal:*

El objetivo principal del estudio es analizar el efecto del tratamiento antiviral en la evolución de la fibrosis hepática medida por la técnica de elastografía de transición (Fibroscan®).

#### *Objetivos secundarios:*

Examinar las posibles diferencias entre géneros en la eficacia del tratamiento antiviral.

El grado de reversibilidad hepática y éxito del tratamiento dependiendo de los genotipos.

Las diferencias entre regresión o progresión de la fibrosis hepática en mono infectados y coinfectados con VIH.

### **4. METODOLOGÍA:**

#### **DISEÑO**

Desde el año 2008 el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia dispone periódicamente de un aparato de Fibroscan® destinado a medir el grado de fibrosis en las distintas enfermedades crónicas del hígado, siendo el grueso de éstas las hepatitis crónicas por virus C.

El manejo del FS corre a cargo de la Sección de Enfermedades Infecciosas, en concreto, de la Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Muñoz Pérez, recibiendo no sólo peticiones de nuestro propio Hospital: Sección de Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas y Digestivo, en su mayoría, sino también de otros hospitales de la Región de Murcia como el Hospital Morales Meseguer y el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

Todos los estudios realizados, desde 2008, se recogen en una base de datos (ver tabla de recogida en el anexo 1) donde se incluyen distintas variables: número de historia clínica, fecha de nacimiento, enfermedad hepática, fecha de realización del FS,

kilopascuales y test bioquímicos (APRI y FibroTest) para la correlación entre el resultado del FS y los mencionados test.

Utilizando dicha base de datos diseñamos un estudio de cohortes retrospectivo donde se recogieron todos los estudios realizados desde 2008 hasta mayo de 2015. En total fueron 1350 pruebas.

## POBLACIÓN A ESTUDIO

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Del total de 1350 estudios recogidos, incluimos en el trabajo aquellos que cumplían los siguientes criterios:

1. Diagnóstico de hepatitis C crónica mediante anticuerpos antiVHC positivos y carga viral detectable mediante PCR para ARN de VHC. Asimismo, se determinó el genotipo para VHC.
2. Haber recibido tratamiento antiviral con: Interferón-PEG + Ribavirina, Interferón-PEG + Ribavirina ± Telaprevir/Boceprevir o los nuevos antivirales.
3. Tener realizado un Fibroscan® antes de iniciar el tratamiento antiviral y al menos otro FS de control seis meses después de finalizado el mismo.
4. También se incluyeron aquellos pacientes que, aunque abandonaron el tratamiento con INF-PEG + RBV por sus efectos secundarios, continuaron con revisiones periódicas y posteriormente recibieron tratamiento con nuevos antivirales libres de Interferón.
5. Los pacientes coinfectados con VIH también fueron admitidos en el estudio.

Quedaron fuera del trabajo aquellos pacientes que presentaban otra enfermedad hepática crónica objeto del análisis por FS, sobre todo, los infectados por VHB. Aquellos que no tenían, o bien, tenían pero con menos de 6 meses, FS de control tras completar el tratamiento y pacientes con aclaramiento espontáneo del VHC.

### **Cálculo del tamaño muestral**

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el objetivo principal: disminución del grado de fibrosis hepática postratamiento mediante Fibroscan® medida en función de

la Desviación Estándar (DE). Los estudios revisados<sup>8,22</sup>, establecen una DE de 0,6 aproximadamente, por lo que se utilizará este parámetro para estimar el tamaño muestral. Utilizando la aplicación web GRANMO para el cálculo del tamaño muestral, (disponible en: <http://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo>), con un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20 con unas pérdidas asociadas en torno al 10%, se necesitan unos 65 pacientes.

Por desgracia, aunque el tamaño muestral indicado para este tipo de estudio es de 65, en nuestro caso, sólo pudimos recoger 33 pacientes puesto que éstos eran los que cumplían los criterios de inclusión.

## VARIABLES A ESTUDIO

En el Anexo 2 se recoge la tabla de recogida de las variables empleadas en el estudio.

### **Variables:**

1. Fecha de nacimiento y edad cuando se realizó el primer Fibroscan®
2. Sexo
3. Hospital de procedencia: Hospital General Universitario Reina Sofía, Hospital Morales Meseguer, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
4. Monoinfectado/Coinfectado: monoinfectado por VHC o bien coinfectado VHC + VIH.
5. Genotipo VHC: 1a, 1b, 2, 3 o 4.
6. Fecha de realización del primer Fibroscan®
7. Kilopascales obtenidos en el primer estudio
8. Primer tratamiento recibido: INF-PEG + RBV ± TELAPREVIR.
9. Respuesta al tratamiento entendida como:
  - a. Respuesta viral rápida: carga viral indetectable a las 4 semanas de iniciado el tratamiento.
  - b. Respuesta viral sostenida: carga viral indetectable al finalizar el tratamiento.
  - c. No respondedores: carga viral detectable a la semana 24 del tratamiento

- d. Recidiva: aumento de la carga viral en el seguimiento tras haber obtenido una carga viral indetectable al finalizar el tratamiento.
10. Fecha de realización del segundo Fibroscan® postratamiento
  11. Media de meses entre ambas pruebas
  12. Kilopascales obtenidos en el segundo estudio
  13. Segundo tratamiento recibido
  14. Fecha de finalización de segundo tratamiento
  15. Fibroscan® de control una vez finalizado el segundo tratamiento
  16. Regresión/Progresión de la fibrosis una vez finalizado el tratamiento, considerando:
    - a. Regresión: Kilopascales postratamiento < Kilopascales pretratamiento
    - b. Progresión Kilopascales pretratamiento < Kilopascales postratamiento

## MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

Se revisaron las 1350 pruebas realizadas desde que se dispone de Fibroscan® en el Hospital General Universitario Reina Sofía. De ellas, el total de pacientes que cumplían los criterios de inclusión para poder participar en el estudio fue 33. Posteriormente se revisaron las historias clínicas de estos pacientes para completar la lista de variables recogida en el apartado anterior y los resultados se incluyeron en la tabla de Excel® incluida en el Anexo 2. El nombre del paciente no aparece en ninguna publicación o comunicación de los resultados del estudio garantizando así su total anonimato.

## ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program) para Windows en su versión 22.0. Las variables cuantitativas continuas se expresan como media, mediana y desviación estándar (DE) y las categóricas como número y porcentaje.

Para la comparación de variables cuantitativas continuas se utilizó la t-Student y para variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado. El test de Wilcoxon se utilizó para comparar las diferencias en variables como la fibrosis o la respuesta viral. Se consideraron estadísticamente significativos aquellos valores de  $p < 0,05$ .

## ASPECTOS ÉTICOS

### **Disposiciones legales vigentes**

El estudio ha seguido en todo momento las leyes y regulaciones vigentes incluyendo los principios éticos derivados de la Declaración de Helsinki, la política internacional sobre la realización de estudios clínicos recogida en las International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS- Ginebra, 2009) y las recomendaciones sobre buena práctica clínica así como la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y en su reglamento de desarrollo.

### **Evaluación Beneficio-Riesgo para los sujetos de la investigación**

La participación en el presente estudio no implica riesgo sobreañadido alguno para los pacientes ni para los profesionales. No se realizaron pruebas ni exploraciones clínicas distintas a las habituales en la práctica clínica.

### **Confidencialidad de los datos**

La información referente a la identidad de los pacientes ha sido considerada confidencial a todos los efectos. La base de datos generada en el estudio no contiene identificación alguna ni del paciente. Se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

## DIFICULTADES Y LIMITACIONES

La principal dificultad que encontramos a la hora de extrapolar los resultados a la población general fue el escaso tamaño muestral que pudimos recoger, debido a los pocos pacientes que cumplían los criterios de inclusión en el estudio. Sin embargo, sí que obtuvimos una larga lista de sujetos pendientes de realización de un Fibroscan® de control por lo que continuaremos con el trabajo empezado.

## 5. RESULTADOS

Un total de 33 pacientes cumplieron los criterios de inclusión del estudio. La edad media de los participantes fue de 50,66 años (DE 7,18), de los cuales más de la mitad (66,7%) eran varones. En la tabla I se presentan las principales características de la población estudiada, estando ésta, principalmente formada por pacientes procedentes del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia (90,9%). En cuanto a la existencia de infección de los mismos por VHC o VIH, el 75,8% estaba mono infectado por VHC, mientras que el 24,2% estaba coinfectado con VIH. Por último, el genotipo de VHC predominante entre nuestra población fue el 1b con un 42,4%, seguido por el 3 con un 24,2%, el genotipo 1a lo presentaba el 21,2%.

**TABLA I: CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA**

Número de pacientes	33
Media de edad	50,66 años (DE $\pm$ 7,187)
Mínimo	39 años
Máximo	70 años
Sexo	
Hombres	22 (66,7%)
Mujeres	11 (33,3%)
Hospital de procedencia	
Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia	30 (90,9%)
Hospital Morales Meseguer de Murcia	3 (9,1%)
Monoinfectados/Coinfectados	
Monoinfectados	25 (75,8%)
Coinfectados	8 (24,2%)
Genotipo VHC	
1 <sup>a</sup>	7 (21,2%)
1b	14 (42,4%)
2	0 (0%)
3	8 (24,2%)
4	2 (6,1%)
Desconocido	2 (6,1%)

En relación con el estado de fibrosis hepática, medida por Fibroscan<sup>®</sup>, antes de iniciar el tratamiento antiviral, encontramos una media general de 11,51 kPa ( $\pm$  6,59) que se corresponden con un grado de fibrosis de F2. En el análisis por subgrupos, el resultado



mayoritario fue F2 (36,4% de los casos) con una media de 8,14 kPa, seguido del grupo F4 con un 33,3% y una media de 18,94 kPa.

Los resultados obtenidos tras comparar el grado de fibrosis hepática previa a iniciar el tratamiento entre los pacientes mono infectados por VHC con respecto a los coinfectados VHC/VIH mostraron que el primer grupo, compuesto por 25 pacientes, obtiene como media de kilopascales 10,71, mientras que en el segundo grupo el grado de fibrosis media es mayor: 14,35 kPa.

El primer tratamiento recibido por la mayoría de la muestra fue la combinación de Interferón-PEG + Ribavirina, 75,8%; la triple terapia con Interferón-PEG + Ribavirina + Telaprevir en cambio, fue de elección para el 24,2% de los pacientes.

Por subgrupos, observamos que de los 25 pacientes mono infectados, 18 recibieron tratamiento con INF-PEG + RBV, mientras que de los 8 pacientes coinfectados un total de 7 pacientes recibieron como tratamiento de elección esta terapia.

En relación con la respuesta al primer tratamiento, casi la mitad, 42,4% pacientes tuvieron una respuesta viral sostenida, 36,4% no respondieron al tratamiento y 9,1% tuvieron una respuesta viral rápida, tan sólo el 3% de los pacientes recidivaron tras finalizar el tratamiento.

Si analizamos exclusivamente los resultados obtenidos para los pacientes mono infectados observamos que 10 tuvieron una respuesta viral sostenida, 9 no respondieron y 3 tuvieron una respuesta viral rápida. En cambio, entre los pacientes coinfectados, 3 no respondieron al tratamiento, y 3 tuvieron una respuesta viral sostenida.

La media de meses transcurridos entre la primera estimación de la fibrosis hepática, medida por el FS y el control, una vez finalizado el tratamiento fue de 27,36 meses ( $\pm$  13,68).

Una vez completado el tratamiento, en el FS de control, la media en general de kPa obtenida fue de 9,61 ( $\pm$  6,07), estando la mayoría de pacientes en un grado de fibrosis hepática entre F0-F1 y F2, 39,4% y 24,2% respectivamente, siendo la media 5,63 kPa y 8,03 kPa para cada grupo. En el análisis entre subgrupos los mono infectados

obtuvieron 9,41 kPa y los coinfectados 10,25 kPa.

**TABLA II: ANALISIS DESCRIPTIVO**

<b>Fibrosis pretratamiento medida por FS</b>	
Media KPascales	11, 512 kPa ( $\pm$ 6,59)
F0-F1 (<7kPa)	6 pacientes (18,2%) con una media de 5,38 kPa
F2 (7-9,4 kPa)	12 (36,4%) con una media de 8,14 kPa
F3 (9,5-12 kPa)	4 (12,1%) con una media de 10,38 kPa
F4 (>12 kPa)	11 (33,3%) con una media de 18,94 kPa
<i>*Subgrupo Monoinfectados</i>	<i>25 (75,8%) con una media de 10,71 kPa</i>
<i>*Subgrupo Coinfectados</i>	<i>8 (24,2%) con una media de 14,35 kPa</i>
<b>Tratamiento 1º</b>	
INF-PEG + RBV	25 (75,8%)
INF-PEG + RBV + TELAPREVIR	8 (24,2%)
<i>*Subgrupo Monoinfectados</i>	<i>INF-PEG+RBV 18 pacientes INF-PEG+RBV+TELAP 7 pacientes</i>
<i>*Subgrupo Coinfectados</i>	<i>INF-PEG+RBV 7 pacientes INF-PEG+RBV+TELAP 1 paciente</i>
<b>Respuesta al 1º tratamiento en general</b>	
No respuesta	12 (36,4%)
Respuesta viral rápida	3 (9,1%)
Respuesta viral sostenida	14 (42,4%)
Recidiva	1 (3%)
Abandono de tratamiento	3 (9%)
<i>*Respuesta al 1º tratamiento en Monoinfectados</i>	
<i>-No respuesta</i>	<i>9 pacientes</i>
<i>-Viral rápida</i>	<i>3 pacientes</i>
<i>-Viral sostenida</i>	<i>10 pacientes</i>
<i>-Recidiva</i>	<i>0 pacientes</i>
<i>-Abandono</i>	<i>1 paciente</i>
<i>*Respuesta al 1º tratamiento en Coinfectados</i>	
<i>-No respuesta</i>	<i>3 pacientes</i>
<i>-Viral rápida</i>	<i>0 pacientes</i>
<i>-Viral sostenida</i>	<i>3 pacientes</i>
<i>-Recidiva</i>	<i>1 paciente</i>
<i>-Abandono</i>	<i>1 paciente</i>

Media de meses entre 1º y 2º FS	27,363 meses ( $\pm 13,68$ )
Máximo	58 meses
Mínimo	6 meses
Fibrosis post primer tratamiento medida por FS	
Media de KPascales	9,612 kPa ( $\pm 6,07$ )
F0-F1 (<7kPa)	13 pacientes (39,4%) con una media de 5,63 kPa
F2 (7-9,4 kPa)	8 (24,2%) con una media de 8,03 kPa
F3 (9,5-12 kPa)	6 (18,2%) con una media de 10,15 kPa
F4 (>12 kPa)	6 (18,2%) con una media de 19,81 kPa
*Subgrupo Monoinfectados	25 (75,8%) con una media de 9,41 kPa
*Subgrupo Coinfectados	8 (24,2%) con una media de 10,25 kPa

Como podemos observar en la tabla previa, pese a que sí encontramos una reducción en la media general de kilopascales, previo al tratamiento 11,51 kPa y posteriormente al mismo, 9,61 kPa, ésta no es estadísticamente significativa ( $p = 0,074$ ).

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						Percentil 25	Percentil 50 (Mediana)	75º
Kilopascal1	33	11,5121	6,56119	3,30	30,80	7,6000	<b>9,0000</b>	14,1000
Kilopascal2	33	9,6121	6,07746	2,70	35,30	6,1000	<b>8,0000</b>	10,3000

#### Estadísticos de prueba<sup>a</sup>

	Kilopascal2 - Kilopascal1
Z	-1,787 <sup>b</sup>
Sig. asintótica (bilateral)	<b>,074</b>

a. Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo

b. Se basa en rangos positivos.

Sin embargo, en el análisis por subgrupos de fibrosis, encontramos que en aquellos pacientes etiquetados, de manera previa al tratamiento, en un grado de cirrosis hepática ( $kPa \geq 12$ ), sí se produjo una reducción estadísticamente significativa ( $p=0,031$ ) en el resultado de Kilopascuales, con una mediana de 14,10kPa a 10,20 kPa, estando, estrictamente hablando, fuera del rango de consideración de cirrosis una vez finalizado el tratamiento.

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						Percentil 25	Percentil 50 (Mediana)	75°
Kilopascal1	15	16,6600	6,57960	10,10	30,80	10,8000	<b>14,1000</b>	17,5000
Kilopascal2	15	12,4600	7,75480	4,70	35,30	7,2000	<b>10,2000</b>	16,1000

#### Estadísticos de prueba<sup>a</sup>

	Kilopascal2 - Kilopascal1
Z	-2,159 <sup>b</sup>
Sig. asintótica (bilateral)	<b>,031</b>

a. Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo

b. Se basa en rangos positivos.

La tabla inferior muestra la evolución por subgrupos de aquellos pacientes que antes de iniciar tratamiento presentaban un estadio F4. Como vemos el 45,5% de los pacientes pasaron a un estadio F0-F1, F2.

#### Evolución de pacientes F4 pretratamiento

Fibrosis	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
F0-F1 <7	3	27,3	27,3	27,3
F2 7-9,4	2	18,2	18,2	45,5
F3 9,5-12	2	18,2	18,2	63,6
F4 >12	4	36,4	36,4	100,0
Total	11	100,0	100,0	

Si analizamos la evolución del resto de estadios encontramos:

**Evolución de pacientes F3 pretratamiento**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	7-9,4	1	25,0	25,0	25,0
	9,5-12	2	50,0	50,0	75,0
	>12	1	25,0	25,0	100,0
	Total	4	100,0	100,0	

**Evolución de pacientes F2 pretratamiento**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<7	6	50,0	50,0	50,0
	7-9,4	3	25,0	25,0	75,0
	9,5-12	2	16,7	16,7	91,7
	>12	1	8,3	8,3	100,0
	Total	12	100,0	100,0	

**Evolución de pacientes F0-F1 pretratamiento**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<7	4	66,7	66,7	66,7
	7-9,4	2	33,3	33,3	100,0
	Total	6	100,0	100,0	

Si analizamos la evolución de la fibrosis hepática en función del grado de respuesta al tratamiento, hallamos los siguientes resultados:

**Grado de fibrosis en función de la respuesta pretratamiento**

	KPAS				Total
	<7	7-9,4	9,5-12	>12	
viral rápida	1	1	1	0	3
viral sostenida	3	5	1	5	14
no respuesta	2	4	2	4	12
recidiva	0	1	0	0	1
abandono	0	1	0	2	3
Total	6	12	4	11	33

**Grado de fibrosis en función de la respuesta postratamiento**

	KPAS				Total
	<7	7-9,4	9,5-12	>12	
viral rápida	2	0	1	0	3
viral sostenida	8	3	2	1	14
no respuesta	3	3	1	5	12
recidiva	0	1	0	0	1
abandon	0	1	2	0	3
Total	13	8	6	6	33

Si nos centramos en los pacientes con una respuesta viral sostenida al tratamiento vemos que sí tienen una disminución en el límite de la significación respecto al grado de fibrosis hepática.

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						Percentil 25	Percentil 50 (Mediana)	75°
Kilopascal1	14	10,2214	4,41330	3,30	17,50	7,3500	8,9000	13,9500
Kilopascal2	14	7,6929	4,24508	2,70	20,60	5,5750	6,5500	8,9500

**p=0,055**

Como resumen, en la tabla inferior se muestra una comparación de las características principales de los pacientes que revierten o por el contrario progresan en el grado de fibrosis hepática una vez finalizado el tratamiento.

TABLA III: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE PROGRESAN VS QUE REVIERTEN

POSTRATAMIENTO

Parámetro	Reversibilidad	Progresión	P
Número de pacientes	21	12	
Edad	49,29±6,79	53,27 ± 7,51	NS
Sexo			0,056
Mujer	10 (47,6%)	1 (8,3%)	
Hombre	11 (52,4%)	11 (91,7%)	
Genotipo VHC			0,025
1 <sup>a</sup>	4 (19%)	3 (25%)	
1b	9 (42,9%)	5 (41,7%)	
3	5 (23,8%)	3 (25%)	
4	2 (9,5%)	0	
Monoinfectado	16 (76,2%)	9 (75%)	0,003
Coinfectado	5 (23,8%)	3 (25%)	
Respuesta a tratamiento			
Viral rápida	3 (14,3%)	0	NS
Viral sostenida	11 (52,4%)	3 (25%)	0,055
No respuesta	5 (23,8%)	7 (58,3%)	NS
Recidiva	0	1 (8,3%)	NS
Abandono	2 (9,5%)	1 (8,3%)	

\*\* valor de p calculado mediante análisis con Chi-cuadrado para 1 muestra

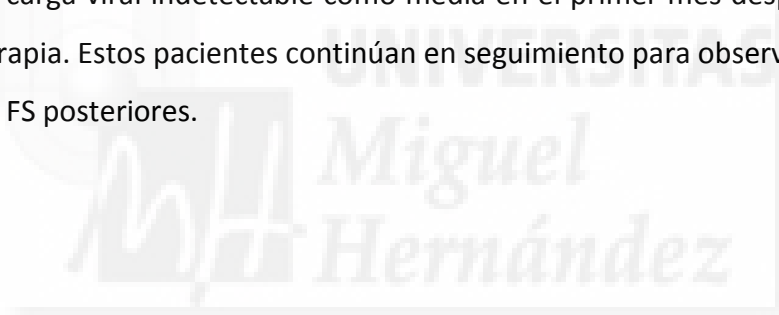
Además, analizamos la relación entre las distintas variables mediante distintos análisis estadísticos no paramétricos como Chi-Cuadrado, y U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis para estudiar las diferencias entre grupos y por tanto, conocer su influencia en los resultados, obteniendo los siguientes valores:

X <sup>2</sup>			
Mono/coinfectedos	vs respuesta tto	0,046	p= 0,83
	vs descenso kPa	4,762	p= 0,313
Sexo	vs respuesta tto	6,872	p= 0,145
	vs descenso kPa	4,750	p=0,029 *
Genotipo	vs respuesta tto	13,591	p= 0,328
	vs descenso kPa	1,281	p= 0,734
Tto recibido	vs respuesta tto	1,206	p= 0,877
	vs descenso kPa	0,046	p= 0,83

<b>U Mann-Whitney</b>		
<b>Sexo</b>	Respuesta al tto	p= 0,218
<b>Sexo</b>	diferencia de kPa	p= 0,036 *
<b>Mono/Coinfectado</b>	Respuesta al tto	p= 0,254
<b>Mono/Coinfectado</b>	diferencia de kPa	p= 0,496

<b>Kruskal-Wallis</b>		
<b>Genotipo</b>	Respuesta al tto	p= 0,687
<b>Genotipo</b>	diferencia de kPa	p= 0,953

Por último, es importante destacar que 9 pacientes (7 mono infectados y 2 coinfectados) que no respondieron al tratamiento con INF-PEG + RBV y que progresaron en el número de Kilopascuales en el Fibroscan® de control, posteriormente recibieron tratamiento con los nuevos antivirales obteniendo una respuesta muy positiva, con carga viral indetectable como media en el primer mes después de haber iniciado la terapia. Estos pacientes continúan en seguimiento para observar el grado de respuesta en FS posteriores.





## 6. DISCUSIÓN

La regresión o la reversibilidad en la fibrosis hepática ha sido considerada, por mucho tiempo, una hipótesis con pocos defensores dentro de la comunidad científica. Sin embargo, recientes estudios han demostrado de manera convincente, que esta mejora sería posible en un amplio espectro de la patología crónica hepática, entre la que se incluye la hepatitis C crónica<sup>8,10,22</sup>.

En nuestro estudio, aunque la mayoría de los pacientes presentaban fibrosis hepática ( $F \geq 2$ ) antes de iniciar el tratamiento antiviral y, a pesar de que hubo una reducción en el número de Kilopascuales antes y después de finalizar el tratamiento antiviral, esta asociación no fue estadísticamente significativa:  $p=0,074$ . Sin embargo, en el análisis por subgrupos de grados fibrosis hepática estadificados mediante Fibroscan®, sí encontramos significación:  $p=0,031$ , en la reversibilidad desde un grado de cirrosis hepática (F4) a estadios inferiores. Estos datos nos hacen pensar que, si aumentáramos el tamaño muestral, obtendríamos resultados estadísticamente significativos también para el cálculo anterior. De hecho, llama la atención que tras recibir el tratamiento el número de pacientes en estadio F0-F1 se duplique desde 6 pacientes a 13 pacientes, lo que sustenta aun más nuestra hipótesis anterior. Además se reduce el número de pacientes en estadio F4 de 11 pacientes a 6 pacientes, por lo que parece razonable y objetivo pensar que los resultados demuestran una mejora del estadio fibrótico de los pacientes.

En cambio, sí encontramos una asociación casi estadísticamente significativa ( $p=0,055$ ) en la respuesta después del tratamiento antiviral, lo cual está en consonancia con estudios previos<sup>8,23</sup> y también da más consistencia si cabe a los resultados anteriormente descritos. Parece lógico pensar que si se produce una mejora significativa del grado de fibrosis en aquellos pacientes pertenecientes al estadio cirrótico (F4) y que posiblemente, aumentando el tamaño muestral se produzca un descenso estadísticamente significativo en el valor de la diferencia de kPa entre post-tratamiento y pre-tratamiento para el conjunto de los pacientes, también se pueda ampliar esta conclusión inicial al conjunto de estadios de fibrosis, no solo a F4. En este sentido, cada vez hay una mayor evidencia clínica acerca de que la fibrosis hepática

puede regresar e incluso resolverse en algunas enfermedades hepáticas. Aunque exista cierto escepticismo desde un punto de vista puramente clínico, sobre que la cirrosis establecida puede regresar a un estado precirrótico, hay varios estudios que han obtenido resultados en esta línea<sup>6,8,10,22</sup>, estando basados en cambios en el grado histológico de fibrosis. En cuanto a la explicación defendida para esta mejora, existen distintos trabajos que afirman que posiblemente la regresión de la fibrosis sea debida a un efecto antifibrogénico del interferón más que a su actividad antiviral. En relación con esto, Poynard *et al.* han sugerido que la hepatitis C se trataría de hecho una enfermedad fibrótica progresiva que sería la causante de su morbimortalidad. Por tanto, teniendo en cuenta este trabajo se podría deducir que una intervención terapéutica sobre el grado de fibrosis tendrá grandes efectos clínicos y mejorará el estado del paciente.

Como hemos descrito anteriormente en los resultados, la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio son hombres, este hecho es bastante representativo pues como es conocido es un factor que favorece la evolución a la cronicidad fibrótica, así como a la aparición precoz de cirrosis. Además, el análisis estadístico empleado en este estudio ha mostrado una relación estadísticamente significativa entre el sexo y la diferencia de kPa observada entre las mediciones post-tratamiento y pre-tratamiento. Por tanto, nuestros resultados están en consonancia con estudios previos que sugieren la importancia del género en la fibrosis<sup>5</sup>, teniendo el sexo femenino un efecto protector. El hombre tiene una serie de condicionantes sociales que le llevan a una conducta más consumidora de alcohol y tabaco lo que podría explicar este mayor riesgo.

En cuanto a la respuesta viral tras la administración del primer tratamiento los resultados son bastante prometedores pues más de la mitad de los pacientes de la muestra obtuvo una respuesta viral rápida o una respuesta viral sostenida. Esta respuesta parece ser más positiva en aquellos pacientes monoinfectados respecto a los pacientes coinfectados con VIH donde apenas un 37% de muestra aumentó su respuesta viral respecto al 57% de pacientes con una respuesta adecuada al tratamiento entre los pacientes con VHC. Estos resultados están en consonancia con estudios anteriores<sup>24</sup> que explican estos datos con el hecho de que un mayor número

de pacientes deben interrumpir los tratamientos debido a efectos indeseados cuando están coinfectados con VIH. También en nuestro estudio hemos registrado una mayor tasa de abandono del tratamiento en este grupo.

Otro de los objetivos que nos planteamos al comienzo del estudio fue conocer la influencia del genotipo del paciente en el grado de reversibilidad hepática y en el éxito del tratamiento. Nuestros resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos genotipos respecto a la reducción del valor de kilopascales post-tratamiento ni tampoco en el grado de respuesta viral al tratamiento. Sin embargo, cabe destacar que los dos pacientes con genotipo viral 4 mejoraron su grado de fibrosis tras la administración de los fármacos obteniendo por tanto un 100% de eficacia. Una ampliación de la muestra sería necesaria para aportar más consistencia y poner en valor este resultado. Actualmente, nuestros resultados difieren por tanto, de estudios previos<sup>25</sup> que sí dan una importancia clave a la clasificación del genotipo puesto que han observado una tasa de curación alrededor del 50% en el genotipo 1, mientras que en pacientes con genotipo 2 o 3 la curación se alcanza en el 76%-80% de los casos. Esta tendencia sí es observada en nuestro estudio donde hemos obtenido una tasa de mejoría de un 57% para el genotipo 1, 64% para el genotipo 1b y 63% para el genotipo 3.

Por último, nuestro estudio se fijó como objetivo conocer la importancia de un estado de mono infección o de coinfección de los pacientes para una respuesta de regresión o progresión de la fibrosis. Nuestros resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos medidas de kilopascales obtenidas entre el grupo de mono infectados con VHC y coinfectados con VIH. Sin embargo sí apreciamos una reducción mayor en el grupo de coinfectados (10,25 vs 14,35) respecto al de mono infectados (9,41 vs 10,71). Este dato contrasta con los resultados comentados anteriormente referentes a la respuesta viral aunque sigue siendo mejor el valor obtenido para los pacientes mono infectados. En este caso hemos de destacar que del total de 33 pacientes de la muestra, sólo 8 estaban coinfectados con VIH, por lo que es posible que aumentando el tamaño muestral y habida cuenta de la gran diferencia obtenida en la medición de kilopascales post-tratamiento y pretratamiento, la estadística sí que resultara significativa.

## 7. CONCLUSIONES

- 1- Nuestros resultados muestran un descenso estadísticamente significativo del grado de fibrosis medido mediante Fibroscan® tras el tratamiento farmacológico para el VHC para aquellos pacientes pertenecientes a F4 y muestran una tendencia severa para la reducción de una manera generalizada del grado de fibrosis para todos los grupos.
- 2- Nuestros resultados muestran una mejora estadísticamente significativa del grado de fibrosis medido mediante Fibroscan® para el género femenino respecto al género masculino, lo que sugiere no solo la predisposición del género masculino al estado fibrótico sino también una menor respuesta a los tratamientos antivirales.
- 3- La influencia del genotipo sobre el grado de reversibilidad hepática y éxito del tratamiento no ha resultado ser estadísticamente significativa, sin embargo, se observa una mayor reducción del grado de fibrosis en aquellos pacientes con genotipo distinto de 1 tras el tratamiento antiviral.
- 4- Nuestros resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos medidas de kilopascales obtenidas para los grupos de pacientes mono infectados con VHC y coinfectados con VIH. Aunque fue mayor la diferencia obtenida para los pacientes coinfectados, el grado de fibrosis medio medido mediante Fibroscan® fue menor en los pacientes mono infectados que además tuvieron una mejor respuesta viral.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez-Rebollar M, Larrousse M, Calvo M, Muñoz A, González A, Loncà M, Martínez E, Blanco JL, Mallolas J, Laguno M. Estado actual de la hepatitis aguda C. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 (3):210-215.
2. Lens García Sabela, Coto-Llerena M, Pérez del Pulgar Gallart S, Forn Bernhardt X. Genética y tratamiento de la hepatitis C: ¿hacia un tratamiento personalizado? *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (5): 352-360.
3. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seef LB, American Association for the study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 677-84.
4. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, *et al*. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461:399-401.
5. Casanova Rituerto A, Casanovas Taltavull T. Hepatitis por el virus de la hepatitis C. Control de Calidad de SEIMC.
6. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, *et al*. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 677-84.
7. Aberra F, Allescher HD, Bruix J, *et al*. Cirrhosis regression in chronic hepatitis C: an old tale with a new ending. *Gastroenterol* 2009; 136: 1447-1455.
8. Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Mehunovic L, Mehmedovic A, Junuzovic D, Bjelogrilc I, Sofic A, Djurovic A. Analysis of effect of antiviral therapy on regression of liver fibrosis in patient with HCV infection. *Mater Sociomed*. 2014; 26 (3): 172-176.
9. Germani G, Hytirogloy P, Fotiadu A, *et al*. Assesment of fibrosis and cirrhosis in liver biopsies: An Uptdate. *Seminars in liver disease/volume 31, number 1*, 2011.
10. Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, *et al*. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2013; vol 59: 675-683.
11. Hirashima N, Mizokami M, Orito E, *et al*. Case report: development of hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C infection after a


- complete and sustained response to interferon-alpha. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:955-958.
12. Ellis EL, Mann D. Review: clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *Journal of Hepatology* 2012. vol 56; 1171-1180.
  13. Shaheen A, Wan A, Myers R. FibroTest and FibroSan for the prediction of hepatitis C related fibrosis: A systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2589-2600.
  14. Carrión JA. Utilidad del Fibroscan para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2009; 32 (6):415-423.
  15. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology*. 2008; 134:1670-81.
  16. Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, Marra F. Technology insight: Non invasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008; 5: 95-106.
  17. Kettaneh A, Marcellin O, Douvin C, Poupon R, Zioli M, Beaugrand M, *et al*. Features associated with success rate and performance of Fibroscan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *Journal of Hepatology*. 2007; 46: 628-34.
  18. Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, *et al*. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005; 41: 48-54.
  19. Zioli M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, *et al*. Non invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48-54.
  20. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Hasser M *et al*. Prospective comparison of transient elastography, FibroTest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-50.
  21. De Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, *et al*. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J AIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006; 41:175-9.

22. Pol S, Carnot F, Nalpas B, Lagneau JL, *et al.* Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Human Pathology*, vol 35, num 1, January 2004 107-112.
23. Poynard T, McHutchiso J, Manns M, *et al.* Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirina on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303-1313.
24. Merwat SN, Vierling JM. HIV infection and the liver: the importance of HCV-HIV coinfection and drug-induced liver injury. *Clinics in Liver Disease* 2009; 15: 131-152.
25. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82



## ANEXO 1

Tabla de recogida de variables en Fibroscan

	<b>HOSPITAL REINA SOFÍA DE MURCIA</b>	<b>PACIENTE</b>	<b>##</b>
	Sección Enf. Infecciosas	Fec. Nac:	20-oct.-94
		Nº. Hª. C.:	1
		SIP:	54654
		MEDICO:	Dra. Angeles Muñoz
		Fibroscan:	4,5 TC 0,3
		Fecha Fibroscan:	11-jun.-13
		% de pruebas válidas:	100
	<b>INFORME RESULTADO FIBROSCAN Y PRUEBAS BIOQUÍMICAS DE FIBROSIS</b>		
		<b>FIB-4</b>	
<b>Paciente*:</b>		<b>##</b>	Introducir edad (años)
<b>Fecha de Nacimiento</b>		20-oct.-94	Introducir cifra de AST (U/L):
<b>Nº H.C.:</b>		1	Introducir cifra de plaquetas(x 10 <sup>9</sup> /L):
<b>NIS</b>		54654	Introducir cifra de ALT (U/L):
			<b>FIB-4 #DIV/0!</b>
			<b>APRI: AST (Límite superior de la normalidad) * 100/ Plaquetas (109/L)</b>
			Introducir cifra de AST (U/L):
			Introducir cifra de plaquetas(x 10 <sup>9</sup> /L):
			Introducir Limite Sup Norm AST (U/L)
			<b>APRI: #DIV/0!</b>
<b>RESULTADO FIBROSCAN</b>	<b>4,5 ± 0,3 Kilopascals</b>		<b>Índice de Forns: 7.811 -3.131 ln (plaquetas, 109/L) + 0.781 ln (GGT, U/L) + 3.467 ln (edad, años) - 0.014 (colesterol, mg/dL)</b>
% de Pruebas válidas	100 %		Introducir cifra de plaquetas(x 10 <sup>9</sup> /L):
Fecha Fibroscan		<b>11-jun.-13</b>	Introducir cifra de GGT (U/L):
			Introducir edad (años):
<b>TEST BIOQUÍMICOS:</b>			Introducir colesterol (mg/dL):
	<b>Índice de APRI: #DIV/0!</b>		<b>Forns: #NUM!</b>
	<b>Índice de FORNS: #NUM!</b>		
	<b>Índice FIB-4: #DIV/0!</b>		
<b>INFORME:</b>	El grado de fibrosis correspondiente a este paciente según las últimas revisiones en mono infectados equivaldría a un grado F0-F1. Se aconseja correlacionar con los test bioquímicos.		

## ANEXO 2

Tabla de recogida de variables del estudio

FECHA. NAC	EDAD	SEXO	HOSPITAL	MONO/CO	GENOTIPO	FECHA1º FS	KPASC	TTO1	RESPUESTA	FECHA 2ºFS	MEDIA MESI	KPASC	TTO2	
31/12/1964	51	1	1	1	1a	28/09/2012	7,8	INF+RBV	3	27/04/2015	31	8,8		
20/02/1947	68	0	1	1	1	3	15/06/2012	16,9	INF+RBV	3	06/05/2014	23	15,6	SOFOS+RBV
05/01/1966	49	1	1	1	3a	18/09/2012	4,8	INF+RBV	1	04/06/2013	9	4,7		
20/09/1960	55	1	1	1	1b	10/06/2009	8,7	INF+RBV	1	12/11/2010	17	6,8		
12/10/1960	55	1	1	1	1	20/09/2013	10,1	INF+RBV+TE	1	11/02/2014	6	9,6		
30/06/1976	39	0	1	1	3a	01/07/2009	10,1	INF+RBV	2	20/09/2011	24	7,2		
26/09/1964	51	0	1	1	4c/4d	03/07/2009	6,6	INF+RBV	2	06/07/2011	24	6,3		
09/04/1963	52	1	1	1	1b	13/07/2012	5,9	INF+RBV+TE	3	21/02/2014	18	8,3		
11/04/1968	47	1	1	1	1b	30/09/2008	8,4	INF+RBV	3	20/11/2010	26	7,6	SOFOS+SIM	
20/02/1971	44	1	1	1	1a	28/09/2010	13,9	INF+RBV	2	08/06/2012	20	6,8		
24/12/1963	52	0	1	2	1a	15/10/2010	7,6	INF+RBV	2	13/07/2012	21	4,9		
04/11/1945	70	1	1	1	1b	14/10/2008	10,5	INF+RBV	3	20/09/2011	35	11,4	SOFOS+SIMI	
06/05/1954	61	1	1	2	3	06/07/2012	30,8	INF+RBV	3	06/02/2015	31	35,3	SOFOS+DAC	
05/03/1966	49	0	1	1	1a	06/07/2012	13,9	INF+RBV+TE	2	14/02/2014	18	4,7		
30/09/1963	52	1	1	2	1b	08/07/2009	5,1	INF+RBV	2	18/09/2012	38	8,7		
21/08/1966	49	1	2	2	3a	23/11/2010	17,3	INF+RBV	no toleró tto	18/02/2014	39	8		
27/08/1968	47	1	1	1	1a/1b	06/07/2012	22,3	INF+RBV+TE	3	06/06/2013	11	16,1		
23/05/1964	51	1	1	1	4a/4c/4d	15/07/2011	14,1	INF+RBV	abandono	07/02/2013	18	10,2		
22/08/1957	58	1	1	1	3a	06/09/2011	7,6	INF+RBV	3	14/02/2014	32	14,8	SOFOS+INF-	
01/01/1966	49	0	1	1	3a	21/10/2008	6,6	INF+RBV	3	13/09/2013	58	6,9		
15/09/1961	54	0	1	2	1b	16/11/2010	30,3	INF+RBV+TE	3	24/05/2011	6	6,3		
03/12/1975	40	1	1	2	1	15/10/2010	8,8	INF+RBV	2	08/06/2012	19	5,8		
18/09/1970	45	1	1	1	1a	25/09/2012	17,3	INF+RBV+TE	2	31/10/2014	25	20,6		
18/08/1960	55	1	1	1	1	25/10/2011	9	INF+RBV	abandono	22/02/2013	16	9,6		
03/10/1957	58	0	1	1	1b	0/06/2008	3,3	INF+RBV	2	26/10/2010	28	2,7		
17/01/1970	45	0	1	1	3a	16/10/2010	17,5	INF+RBV	2	27/09/2012	23	10,4		
10/01/1970	45	0	1	1	1	07/07/2009	8,1	INF+RBV	2	08/11/2013	51	5,8		
19/06/1966	49	1	1	1	1a	28/09/2010	9	INF+RBV+TE	2	06/06/2014	44	9,7		
21/11/1962	53	1	1	1	1b	09/11/2010	14,1	INF+RBV+TE	2	23/05/2014	42	8,2		
21/01/1975	40	0	1	1	1b	12/07/2011	7,8	INF+RBV	2	17/02/2015	42	5,9		
26/08/1971	44	1	1	2	1a	12/07/2011	7,8	INF+RBV	3	22/06/2012	11	5,6		
21/05/2015		1	2	1	1b	30/09/2008	10,8	INF+RBV	3	19/02/2013	52	16,5	vielirax+exvie	
03/01/1971	44	1	2	2	1b	01/07/2009	7,1	INF+RBV	4	19/04/2013	45	7,4		