



TESIS DOCTORAL

Factores predictores de eventos clínicos tras la respuesta viral sostenida en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C y fibrosis hepática avanzada

Anaïs Corma Gómez

Sevilla 2021

Director 1: Dr. Juan Antonio Pineda Vergara

Director 2: Dr. Luis Miguel Real

Tutor: Dr. Antonio Grilo

Programa de Doctorado de Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica

Departamento de Medicina

Universidad de Sevilla

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina

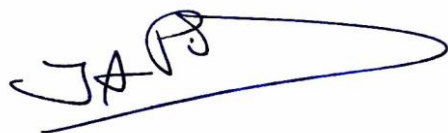
Doctorado en Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica

Dr. JUAN ANTONIO PINEDA VERGARA, Facultativo Especialista de Área de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario de Valme, y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Dr. LUIS MIGUEL REAL NAVARRETE, Profesor del Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “*Factores predictores de eventos clínicos tras la respuesta viral sostenida en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C y fibrosis hepática avanzada*”, presentado por **Anaïs Corma Gómez**, ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento en la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Virgen de Valme y autorizamos la presentación y la defensa de esta Tesis Doctoral, para que sea juzgada por el tribunal correspondiente.



Juan Antonio Pineda Vergara



Luis Miguel Real Navarrete

Sevilla, 2021

Abreviaturas

AAD: antivirales de acción directa

AFP: alfa-fetoproteína

ARN: ácido ribonucleico

CD4: linfocitos T CD4

CD8: linfocitos T CD8

CPT: Child-Pugh-Turcotte

EDA: endoscopia digestiva alta

ETVC: elastografía hepática de transición con vibración controlada

GPVH: gradiente de presión venosa hepática

HCC: hepatocarcinoma

HR: Hazard ratio

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

HTP: hipertensión portal

IC: intervalo de confianza

INF: interferón

MELD: model of end-stage liver disease

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

Peg-INF: interferón pegilado

RH: rigidez hepática

RVS: respuesta viral sostenida

sHR: sub-hazard ratio

VE: varices esofágicas

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VPN: valor predictivo negativo

TAR: tratamiento antirretroviral

TDF: tenofovir disoproxil fumarato

Agradecimientos

Quisiera agradecer el apoyo de todas aquellas personas que me han acompañado desde mi más tierna infancia hasta el momento en el que hoy nos encontramos, quienes sin duda han contribuido a conformar la persona que soy.

Gracias a mis Directores de Tesis por su dedicación y confianza. Han sido dos guías tan fundamentales como inspiradores por su maestría, su constancia, su generosidad y su pasión, cuatro virtudes imprescindibles para llevar a cabo Investigación de calidad que contribuya a mejorar la vida de las personas y el mundo en el que habitamos.

Gracias a mis compañer@s de Unidad por su cariño y su respaldo, por tantas alegrías y algún que otro cabreo compartido. Por trascender más allá del compañerismo y crear AMISTAD. El trabajo en equipo y armonía es sin duda el motor del buen hacer. En este sentido, no quiero olvidarme de todos y de todas las colaboradoras de los Grupos de Estudio a los que pertenecemos, quienes han realizado un esfuerzo pantagruélico para sacar adelante estas investigaciones, especialmente en tiempos de pandemia, hipotecando gran parte de su tiempo y bienestar personal.

Quisiera agradecer a Andalucía su calor y su acogida; tierra de riqueza inigualable en la y de la que me enamorado. Espero devolverle algún día a esta patria adoptiva lo que tanto me ha dado. Pero *“quizás porque mi niñez sigue jugando en tu playa y escondido tras las cañas duerme mi primer amor, llevo tu luz y tu olor por dondequiera que vaya”*, no puedo evitar rememorar la tierra que me vio nacer y crecer. Ella atesora la otra mitad de mi corazón.

Un apartado especial merece mi familia, de la que me siento profundamente orgullosa. En primer lugar, por plantarle cara al odio y a la intolerancia y, por ese motivo, tener que enfrentarse a toda clase de dificultades e incertidumbres. Por afrontar la vida desde la humildad y el apoyo mutuo. A mi padre y a mi madre, a los que admiro, por haberme permitido crecer y desarrollarme en un entorno lleno de amor y lleno de valores que hoy guían mi camino. Por promover el espíritu crítico y permanecer siempre del lado de las personas más vulnerables. Poy su apoyo incondicional, por acompañarme tanto y tan bien. Mis alegrías son las suyas, y viceversa. Este trabajo es

sin duda mérito suyo también. A Inés del alma mía, por su paciencia, su fortaleza, su amor y su compromiso social. Un faro que ilumina el trayecto cuando los tiempos vienen revueltos. A Yuma y a Mango.

Caminante, son tus huellas
el camino y nada más;
Caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.
Al andar se hace el camino,
y al volver la vista atrás
se ve la senda que nunca
se ha de volver a pisar.
Caminante no hay camino
sino estelas en la mar.

Gracias.

FINANCIACIÓN TESIS DOCTORAL

Esta tesis doctoral ha sido realizada con la financiación de los siguientes contratos y proyectos:

- Instituto de Salud Carlos III, **PI16/01443** *“Impacto de la coinfección por VIH sobre el desarrollo de complicaciones hepáticas en pacientes con hepatitis crónica C que logran respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa”*.
- Instituto de Salud Carlos III, **PI19/01312** *“Desarrollo de un modelo predictivo de complicaciones hepáticas en pacientes con fibrosis avanzada que consiguen respuesta viral sostenida tras tratamiento frente a la infección por VHC”*.
- Red española de investigación en SIDA, Grupo de Estudio RIS-HEP13 (**RD16/0025/0040**).
- Grupo de Estudio para las Hepatitis Víricas, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Proyecto **GEHEP-011**.
- Contrato Río Hortega, Instituto de Salud Carlos III: **CM19/00251**.

OTROS TRABAJOS PUBLICADOS DURANTE EL PERIODO DE TESIS DOCTORAL

- Corma-Gómez A, Macías J, Merino Muñoz D, Téllez F, Granados R, Morano LE, De Los Santos Gil I, Vera-Méndez FJ, Collado A, Palacios R, Pineda JA. Higher relapse rate among HIV/HCV-coinfecting patients receiving sofosbuvir/ledipasvir for 8 vs 12 weeks. *J Infect.* 2019 Jul;79(1):30-35. doi: 10.1016/j.jinf.2019.05.005. Epub 2019 May 14. PMID: 31100364.
- Corma-Gómez A, Pineda JA. Hepatitis C virus infection in Spain: Challenges in the track to elimination. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019 Apr;37(4):219-221. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2019.01.004. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30772101.
- Corma-Gómez A, Macías J, Lacalle-Remigio JR, Téllez F, Morano L, Rivero A, Serrano M, Ríos MJ, Vera-Méndez FJ, Alados JC, Real LM, Palacios R, Santos IL, Imatz A, Pineda JA. HIV infection is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response to direct-acting antivirals in hepatitis C infected-patients with advanced fibrosis. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 7: ciaa1111. doi: 10.1093/cid/ciaa1111. Epub ahead of print. PMID: 32766891.
- Real LM, Fernández-Fuertes M, Sáez ME, Rivero-Juárez A, Frías M, Téllez F, Santos J, Merino D, Moreno-Grau S, Gómez-Salgado J, González-Serna A, Corma-Gómez A, Ruiz A, Macías J, Pineda JA. A genome-wide association study on low susceptibility to hepatitis C virus infection (GEHEP012 study). *Liver Int.* 2019 Oct; 39(10):1918-1926. doi: 10.1111/liv.14177. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31206233.
- Real LM, Macías J, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, Moreno-Grau S, Orellana A, Gómez-Salgado J, Sáez ME, Frías M, Corma-Gómez A, Merchante N, Ruiz A, Caruz A, Pineda JA; GEHEP 012 study group. Genetic markers of lipid metabolism genes associated with low susceptibility to HCV infection. *Sci Rep.* 2019 Jun 21;9(1):9054. doi: 10.1038/s41598-019-45389-4. PMID: 31227787; PMCID: PMC6588564.
- Fernández-Fuertes M, Macías J, Corma-Gómez A, Rincón P, Merchante N, Gómez-Mateos J, Pineda JA, Real LM. Similar prevalence of hepatic steatosis among patients with chronic hepatitis C with and without HIV coinfection. *Sci*

Rep. 2020 Apr 21;10(1):6736. doi: 10.1038/s41598-020-62671-y. PMID: 32317646; PMCID: PMC7174281.

- Macías J, Pinilla A, Lao-Dominguez FA, Corma A, Contreras-Macias E, González-Serna A, Gutierrez-Pizarra A, Fernández-Fuertes M, Morillo-Verdugo R, Trigo M, Real LM, Pineda JA. High rate of major drug-drug interactions of lopinavir-ritonavir for COVID-19 treatment. Sci Rep. 2020 Dec 1;10(1):20958. doi: 10.1038/s41598-020-78029-3. PMID: 33262433; PMCID: PMC7708981.

Índice

1. Resumen	12
2. Introducción	16
2.1 Epidemiología	17
2.2 Situación de la infección por VHC en la era previa a la universalización de los antivirales de acción directa	19
2.2.1 Historia natural	19
2.2.2 Factores predictores de progresión de la enfermedad hepática en el contexto de la infección por el VHC activa	20
2.2.2.1 Coinfección por el VIH	21
2.2.2.2 Rigidez hepática	23
2.2.2.3 Otros factores predictores	23
2.2.3 Seguimiento de los pacientes con infección activa	24
2.2.4 Tratamientos basados en Interferón e implicación de la respuesta viral sostenida	26
2.3 La infección por el VHC en la era de los antivirales de acción directa	27
2.3.1 Introducción de los antivirales de acción directa, eficacia y seguridad	27
2.3.2 Implicación de la respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa	28
2.3.3 Manejo de los pacientes después de la respuesta viral sostenida ..	28
2.3.4 Justificación del estudio	30
3. Objetivos	33
4. Resumen global de resultados	36
4.1. Corma-Gómez A, Morano L, Téllez F, Rivero-Juárez A, Real LM, Alados JC, et al. HIV infection does not increase the risk of liver complications in hepatitis C virus-infected patient with advanced fibrosis, after sustained virological response with direct-acting antivirals. AIDS 2019; 33 (7): 1167-74	40

4.2. Corma-Gómez A, Macías J, Téllez F, Freyre-Carrillo C, Morano L, Rivero-Juárez A, et al. Liver Stiffness at the Time of Sustained Virological Response Predicts the Clinical Outcome in People Living With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus With Advanced Fibrosis Treated With Direct-acting Antivirals. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2020; 71: 2354–62.....	49
4.3. Corma-Gómez A, Macías J, Morano L, Rivero A, Téllez F, Ríos MJ, et al. Liver stiffness-based strategies predict absence of variceal bleeding in cirrhotic HCV-infected patients with and without HIV-coinfection after sustained virological response. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2021; 72 (5): 96-102	59
5. Discusión global	67
6. Conclusiones.....	76
7. Bibliografía.....	78

I. RESUMEN

A pesar de las altas tasas de curación de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) a partir de la reciente introducción de los antivirales de acción directa (AAD), incluso en los escenarios más complicados, la carga de la enfermedad hepática residual a esta infección sigue siendo un importante problema de salud pública. Los factores asociados a una evolución clínica desfavorable son de sobra conocidos en el contexto de la infección por el VHC activa. Sin embargo, la información relativa a la evolución clínica y al manejo adecuado de las complicaciones que pueden surgir tras la respuesta viral sostenida (RVS) de los pacientes al tratamiento erradicador, es limitada. Por ello, la presente Tesis Doctoral se ha centrado en evaluar los factores que se asocian a evolución clínica en este contexto específico de pacientes. Más concretamente, dado que el VIH modifica sustancialmente la historia natural de la enfermedad hepática durante la infección activa por el VHC, es razonable pensar que, tras la consecución de la RVS con AAD siga teniendo un impacto negativo. Por otro lado, a pesar de que la rigidez hepática, evaluada mediante elastografía hepática de transición con vibración controlada (ETVC), ha demostrado ser un potente predictor de eventos clínicos en pacientes con infección activa, su valor predictivo después de la curación no ha sido analizado. Específicamente, un valor de rigidez hepática por debajo de 21 KPa identifica a los individuos cirróticos con bajo riesgo de desarrollar sangrado de varices esofágicas (VE) por hipertensión portal, durante la infección activa por el VHC. Sin embargo, el rendimiento diagnóstico de esta técnica con dicha finalidad no se ha evaluado tras la RVS.

El objetivo global de la presente Tesis Doctoral fue por valor predictivo de varios factores en el desarrollo de eventos clínicos después de lograr respuesta viral sostenida en pacientes infectados con fibrosis avanzada previa al tratamiento.

Los tres estudios que componen este trabajo se llevaron a cabo en la cohorte GEHEP-011 (clinicaltrials.gov ID: NCT04460157). Se trata de una cohorte multicéntrica en la que participan unidades de Enfermedades Infecciosas de 18 hospitales españoles. En ella se incluyen pacientes monoinfectados por el VHC y coinfectados por el VIH/VHC que cumplen los siguientes criterios: 1) Haber recibido un régimen terapéutico con al menos un AAD, ya fuera libre de IFN o no; 2) Presentar una RH, medida por ETVC, previa al tratamiento $\geq 9,5$ KPa; 3) Haber alcanzado RVS después de la finalización del tratamiento, definida como una PCR negativa para ARN del VHC en sangre en ese momento; y 4) Disponer de una medición de la RH por

ETVC válida en el momento de la RVS. Los pacientes con HBsAg sérico positivo son excluidos del estudio.

En primer lugar, se evaluó el impacto de la coinfección por VIH sobre el riesgo de desarrollar eventos hepáticos en pacientes con infección crónica por el VHC y fibrosis avanzada, que alcanzan la RVS con regímenes basados en AAD. Este objetivo concreto se abordó en el trabajo **“HIV infection does not increase the risk of liver complications in hepatitis C virus-infected patient with advanced fibrosis, after sustained virological response with direct-acting antivirals”**. Se puso de manifiesto que, al contrario de lo que ocurre durante la infección por VHC activa, la coinfección por el VIH no tiene un impacto negativo en la progresión de la enfermedad hepática, en estos pacientes tras la curación del VHC.

En segundo lugar, se determinó el valor predictivo de la rigidez hepática, medida por ETVC, en el momento de la RVS, para la aparición de complicaciones hepáticas en pacientes con infección por VIH e infección crónica por VHC y fibrosis avanzada previa al tratamiento, tratados con AAD. Este objetivo se cumplió en el trabajo **“Liver Stiffness at the time of sustained virological response predicts the clinical outcome in people living with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus with advanced fibrosis treated with direct-acting antivirals”**. En éste se concluyó que la RH, evaluada por ETVC, en el momento de la curación, fue capaz de identificar por sí sola a aquellos pacientes con un bajo riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas tras la RVS. Estos individuos podrían ser potencialmente excluidos de los programas de cribado de complicaciones hepáticas de forma segura, después de la RVS. Además, la RH en RVS también resultó ser un factor predictor de muerte por cualquier causa en estos individuos.

Por último, se validaron marcadores basados en la rigidez hepática previamente descritos, medidos en el momento de la RVS, para predecir el sangrado digestivo por varices esofágicas en pacientes con infección crónica por VHC en fase de cirrosis hepática, coinfectados o no por VIH, que alcanzan la RVS con regímenes basados en AAD. Este objetivo se acometió en el trabajo **“Liver stiffness-based strategies predict absence of variceal bleeding in cirrhotic HCV-infected patients with and without HIV-coinfection after sustained virological response”**. Se demostró que las estrategias de cribado de VE basadas en la RH y validadas durante la infección activa

por VHC también presentan un buen rendimiento después de la consecución de la RVS, en pacientes con cirrosis hepática por VHC. Los criterios HEPAVIR, VIH/cirrosis y BAVENO VI expandido evaluados en el momento de la RVS son de gran utilidad para identificar a aquellos individuos cirróticos con bajo riesgo de presentar un sangrado por VE tras la curación de la infección por VHC. Concretamente, el criterio VIH/cirrosis es capaz de identificar al máximo número de pacientes en los que podrían interrumpirse las medidas de vigilancia de VE, sin que se produzcan eventos hemorrágicos en individuos no cribados.

II. INTRODUCCIÓN

Introducción

2.1 Epidemiología

La hepatitis C es un problema mayor de Salud Pública. La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica, hepatocarcinoma (HCC) y de indicación de trasplante hepático a nivel global [1]. El VHC está ampliamente extendido en todo el mundo, afectando a países industrializados y a países en vías de desarrollo, aunque no de manera homogénea. Antes de la aparición y amplia comercialización de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) en la segunda década del siglo presente, se estimaba que el número global de individuos seropositivos frente al VHC se situaba en torno a los 130 y 150 millones de personas [2]. Con datos de 2015, se calculó que el 1% (0,8%-1,1%) de la población presentaba una infección activa, lo que correspondía a 71,1 millones de infecciones virémicas en todo el mundo [3]. De la misma manera, se estimaba que, anualmente, 1,75 millones de personas se infectaban por el VHC y aproximadamente 400.000 individuos fallecían cada año a causa de las complicaciones derivadas de la infección crónica por VHC, fundamentalmente cirrosis hepática y HCC [4]. En España, previamente a 2014, la prevalencia de personas con anticuerpos frente al VHC giraba en torno al 1,7% (0,4%-2,6%) [2]. Según el Observatorio Polaris, en nuestro país, a fecha de 2015, el 0,8% (0,3%-1,2%) de la población, es decir 386.000 personas (159.000-557.000), mostraba una viremia positiva [3].

A pesar de que la aparición de nuevos casos anuales de infección por VHC permanecía relativamente estable, la carga de la enfermedad por el contrario ha ido aumentando a medida que la enfermedad hepática ha ido avanzando [2,3], incluso a pesar de alcanzar la curación. A diferencia de la gran mayoría de enfermedades transmisibles, entre 1990 y 2010, la mortalidad total atribuible a este proceso aumentó en un 50% [5]. Desafortunadamente, los datos relativos a la morbimortalidad asociada a la infección crónica por el VHC no siempre están disponibles. Por ello, se han utilizado modelos para predecir las tasas de progresión de la enfermedad hepática y para estimar la carga total y los cambios en la morbilidad relacionada con el VHC a lo largo del tiempo. En este sentido, Razavi et al. determinaron el número de infecciones virémicas, de casos de HCC, de casos de cirrosis compensada y descompensada, así como la

mortalidad asociada entre 2013 y 2030, en multitud de países de todo el mundo [6]. Así pues, en el caso de España, pronosticaron una disminución del 60% en el número de infecciones virémicas (473.000 casos en 2013 vs. 285.000 en 2030) durante este periodo de tiempo, atribuible al impacto de la introducción de los nuevos fármacos antivirales de acción directa (AAD), que se describen más adelante. Sin embargo, previeron un aumento del 105% en los casos de HCC (2.210 casos en 2013 vs. 4.500 en 2030), del 72% en los casos de cirrosis compensada (46.200 casos en 2013 vs. 72.700 en 2030), del 60% en el número de personas con cirrosis descompensada (4.230 casos en 2013 vs. 6.710 en 2030) y de un 95% en la mortalidad (1.940 casos en 2013 vs. 3.750 en 2030). Consecuentemente, la hepatitis C infligiría una inmensa carga sanitaria y económica a los países. Así, las hepatitis virales, de las que la C es la causa más común de hepatopatía. Crónica, son una de las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo [5]. Según el registro de altas de los hospitales del Sistema Nacional de Salud, a nivel nacional, se contabilizaron, entre 2011 y 2013, un total de 113.627 altas de pacientes con condiciones relacionadas con la infección por el VHC, lo que corresponde aproximadamente a 26.500 pacientes por año. Durante ese periodo, se realizaron 892 trasplantes hepáticos [7].

En los países desarrollados, los mecanismos implicados tradicionalmente en las vías de transmisión del VHC se han asociado a la exposición parenteral, bien a través de material de uso médico no esterilizado, bien por uso de drogas por vía parenteral con material no esterilizado. Hasta la década de los 90 del siglo pasado, la transmisión de la infección por el VHC (constituía la mayor parte de los casos de la entonces denominada hepatitis No A, No B) en el contexto de transfusiones y de trasplantes era muy prevalente [8,9]. En España, no se puso en marcha un screening de hepatitis C en donantes de sangre o de órganos de manera institucional hasta el año 1991. Hoy en día, con los test de rutina aplicados a los productos sanguíneos y derivados, este mecanismo es muy infrecuente [10].

Actualmente, la administración de drogas por vía parenteral con dispositivos no estériles constituye la principal vía de infección en los países desarrollados. En este sentido, el *European Center of Diseases Control* reportó que el uso de drogas por vía parenteral como vía de transmisión supuso el 76,7 % de los casos de hepatitis C [11]. Otras vías de contagio, como la vía sexual, son menos relevantes desde el punto de vista de la salud pública. Sin embargo, en hombres que tienen sexo con hombres (HSH),

puede constituir un problema creciente, especialmente cuando se asocia al uso de “*chemsex*”, práctica que conlleva muchas veces la inyección compartida de drogas facilitadoras de la actividad sexual. Así, se ha producido un aumento en la prevalencia de infección por el VHC en HSH, pasando del 0,8% en 2006 a un 14,6% en 2012 [11]. Recientemente se ha publicado un metaanálisis en el que se ha puesto de manifiesto que los HSH presentan un mayor riesgo de infectarse por el VHC [12]. El uso de drogas inyectables ha resultado ser un importante factor de riesgo para la transmisión del VHC en este grupo poblacional. Así, la prevalencia de infección por el VHC entre los HSH con antecedentes de uso de drogas parenterales es entre 10 y 20 veces mayor que en aquellos que no han hecho uso de éstas. De igual modo, la prevalencia de hepatitis C en los HSH que viven con el VIH es substancialmente mayor [6,3% (intervalo de confianza, IC, del 95%: 5,3-7,5)] que en HSH no infectados por el VIH [1,5% (IC del 95%: 1,0-2,1)] [12]. En este sentido, la coinfección por el VIH es una situación frecuente ya que ambos virus comparten mecanismos de transmisión. La prevalencia de infección por el VHC y el VIH varía considerablemente de una población específica a otra. Los usuarios de drogas por vía parenteral presentan con mayor frecuencia estas dos infecciones concomitantemente, estimándose una prevalencia del 80%-90% [13–15].

2.2 Situación de la infección por VHC en la era previa a la universalización de los antivirales de acción directa

2.2.1 Historia natural

Tras la infección aguda, el VHC es aclarado de forma espontánea en un porcentaje variable de casos, que se estima entre el 20%-40% de los casos, según la metodología usada en los diversos estudios [16]. Sin embargo, en una gran mayoría de los pacientes, la infección se cronifica. Los mecanismos responsables de la persistencia del virus no son del todo conocidos; se especula con que tanto factores relativos al huésped, como factores intrínsecos del virus podrían estar relacionados con la cronificación de la infección [17–19]. La infección por el VHC produce daño tisular, con necrosis hepatocelular y una respuesta inflamatoria, que incluye secreción de citoquinas proinflamatorias y estrés oxidativo que contribuyen al desarrollo de fibrosis hepática [20]. Estas alteraciones moleculares conllevan una remodelación de la arquitectura del hígado que se caracteriza por una remodelación sinusoidal (por depósito

de matriz extracelular y una capilarización de las sinusoides hepáticas) [21], formación de shunts intrahepáticos (debido a procesos de angiogénesis y pérdida de parénquima) [22,23] y una disfunción endotelial hepática [22]. La infección crónica por el VHC presenta una progresión lenta y silente en muchos pacientes, pudiendo no llegar a desembocar en una enfermedad hepática clínicamente aparente. Los factores implicados en la progresión de la enfermedad se conocen sólo parcialmente. Los más significativos serán tratados más adelante.

La cirrosis hepática es el último estadio de la infección crónica por el VHC. La estimación de la tasa de progresión de la enfermedad hepática hasta el desarrollo de una cirrosis es variable. Se ha apuntado que, una vez se ha desarrollado fibrosis avanzada, el riesgo de progresión a cirrosis aumenta en un 10% cada año [24]. Los resultados de un metaanálisis situaron la prevalencia de cirrosis hepática a los 20 años de la adquisición de la infección en torno al 16% (14%-19%) [25]. Otros estudios sin embargo apuntan a una mayor tasa de progresión, comprometiendo a más de un tercio de los pacientes a lo largo de seguimientos prolongados [26]. Típicamente, la cirrosis hepática presenta una fase asintomática, denominada “cirrosis compensada”, seguida de una fase rápidamente progresiva, denominada “cirrosis descompensada”, que se caracteriza por el desarrollo de las llamadas descompensaciones hepáticas. En la fase compensada, la presión portal puede ser normal o estar por debajo del nivel que discrimina la presencia de varices esofágicas (VE) o ascitis [hipertensión portal (HTP) clínicamente significativa] [27]. Se entiende por descompensación hepática el desarrollo de complicaciones derivadas del daño hepático subyacente a la infección por el VHC, que engloban: la descompensación ascítica, la encefalopatía hepática, la descompensación icterica, la hemorragia digestiva, la peritonitis bacteriana espontánea, el síndrome hepatorenal y el fallo hepático agudo sobre crónico. Prácticamente todos los pacientes que desarrollan este tipo de eventos hepáticos presentan hallazgos histológicos de cirrosis hepática; sin embargo, no todos los pacientes con cirrosis desarrollan descompensaciones hepáticas [28,29]. Se ha estimado que el riesgo anual de descompensación en pacientes con cirrosis compensada es del 6% (rango 4%-8%) [30].

El VHC contribuye a la hepatocarcinogénesis de manera directa e indirecta a través de procesos resultantes de la combinación de enfermedad hepática (inflamación, fibrogénesis hepática progresiva y formación de clones neoplásicos), así como de los cambios epigenéticos inducidos por el VHC [31]. La práctica totalidad de los casos de

HCC en pacientes infectados por VHC se desarrollan en pacientes con un daño hepático avanzado, ya sea fibrosis hepática avanzada o, habitualmente, cirrosis. Una vez que la cirrosis se ha establecido, el riesgo de desarrollar un HCC aumenta entre 1% y 4% por año [32]. En ausencia de tratamiento específico, la supervivencia de los pacientes con HCC es corta, independientemente del estadio en el momento del diagnóstico. En este contexto, la última opción terapéutica es el trasplante hepático. En pacientes con infección activa en el momento del trasplante, la reinfección se produce prácticamente siempre [16], y en estos casos la progresión a fibrosis y la aparición de complicaciones ocurre con mayor celeridad, aumenta el riesgo de mortalidad en un 20%, y en un 30% el riesgo de rechazo del injerto [33].

2.2.2 Factores predictores de progresión de la enfermedad hepática en el contexto de la infección por el VHC activa

2.2.2.1 Coinfección por el VIH

En pacientes con infección crónica por el VHC, la coinfección por el VIH se ha asociado a mayores tasas de morbimortalidad relacionadas con la enfermedad hepática [34–39]. Los individuos coinfectados por el VIH/VHC presentan unas tasas de progresión de la fibrosis hepática más elevadas que aquéllos únicamente infectados por el VHC [40–42]. Los mecanismos inmunopatogénicos causantes de esta progresión acelerada de la enfermedad hepática son diversos. Por un lado, se ha sugerido que la evolución de la fibrosis hepática puede estar relacionada con una respuesta inmune celular frente a los antígenos del VHC más débil, en pacientes infectados por el VIH. Es conocido que la infección por el VIH disminuye el recuento de células CD4 circulantes, a la vez que ocasiona un deterioro funcional de los linfocitos CD4 y CD8 y una disminución de la activación linfocitaria [43,44]. Además, se ha observado que los pacientes que presentan una disminución del recuento de linfocitos CD4, tienen una respuesta linfocitaria CD8 específica frente al HCV disminuida con más frecuencia [44]. Por otro lado, se ha sugerido que la activación crónica del sistema inmunológico, secundaria a la infección por el VIH, podría impactar negativamente sobre la progresión de la fibrosis hepática [45]. Esta activación crónica sería el resultado de unos niveles elevados de forma continuada de citoquinas pro-inflamatorias circulantes, secundarios a fenómenos de translocación microbiana que se producen por el daño de la mucosa

intestinal y la depleción de células CD4 en el tejido linfoide intestinal [46–48]. Otros estudios han puesto de manifiesto que, en individuos coinfectados por el VIH/VHC, existe una relación directa entre la activación inmunológica de CD4 y CD8, la sobreexpresión de interleukina-15 y la activación de las células estrelladas hepáticas, lo que ocasionaría un aumento en la producción de colágeno [49]. Por último, un estudio *in vitro* sugirió que algunas glicoproteínas del VIH (concretamente la gp 120) podían estimular la apoptosis de los hepatocitos a través de la sobreexpresión de la apoptosis inducida por el ligando “TRIAL” [50]. Este ligando se encuentra de por sí sobreexpresado en la infección activa por el VHC [51]. Por todo esto, los pacientes coinfectados por el VIH/VHC tendrían una menor predisposición a aclarar el VHC de forma espontánea [52], una progresión más rápida de la fibrosis hepática [40–42], un mayor riesgo de desarrollar descompensaciones hepáticas [36] y HCC [37,53], y presentarían una mayor mortalidad [38,54–56].

El papel del TAR altamente activo sobre la progresión de la fibrosis hepática y el riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas, en el contexto de la infección activa por el VHC ha sido motivo de controversia. Algunos estudios han demostrado que la supresión del VIH se asociaba a una menor progresión de la fibrosis hepática y de la morbimortalidad atribuible a la infección por el VHC [57–59]. Más específicamente, algunos estudios han sugerido que el empleo de TAR se asociaba a una menor actividad necroinflamatoria, que a su vez se relacionaba con grados de fibrosis menos elevados [60]. Sin embargo, otros estudios apuntan que la mejoría inducida por el TAR es incompleta, por lo que los pacientes coinfectados por el VIH/VHC en TAR siguen presentando un mayor riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas que aquéllos monoinfectados por VHC [61–63]. Además, muchos de los fármacos empleados en el TAR, en especial en décadas previas, eran potencialmente hepatotóxicos y podrían estar asociados a un mayor daño hepático y por consiguiente una mayor progresión de la fibrosis hepática [64–66]. Sin embargo, los datos relativos a este último aspecto son controvertidos.

En cualquier caso, la coinfección por el VIH supone una complicación adicional en el marco de la infección activa por el VHC, no sólo por el impacto negativo en la evolución natural de la hepatitis C, sino también por el gran número de personas afectadas y por la complejidad del manejo de estos pacientes, en los que pueden ser necesarios ajustes terapéuticos para evitar potenciales interacciones entre los fármacos

empleados para tratar cada una de las infecciones. Además, en la era del interferón, la coinfección por el VIH/VHC se asociaba de manera independiente a menores tasas de respuesta al tratamiento específico frente al VHC [67–69].

2.2.2.2 Rigidez hepática

En la evaluación de la fibrosis hepática, los parámetros bioquímicos convencionales considerados aisladamente no son útiles para determinar el grado de fibrosis, por lo que históricamente, el estadiaje histológico de la fibrosis a partir de una biopsia hepática ha sido el “gold standard”. Los principales inconvenientes de esta técnica son su carácter invasivo, su limitada aceptación los pacientes y que se puede asociar complicaciones graves [70,71]. Además, puede existir variabilidad inter- e intra-observador en la interpretación histológica de la pieza, dependiendo de la porción hepática biopsiada [72,73]. Por estos motivos, se han desarrollado numerosos marcadores subrogados no-invasivos.

La elastografía hepática de transición con vibración controlada (ETVC), se basa en la medición de la propagación de ondas ecográficas que son aplicadas de forma mecánica, a través del tejido hepático. Esta técnica determina la elasticidad o su inversa, la rigidez hepática (RH). Varios estudios han demostrado que existe una correlación entre la RH medida por ETVC y la fibrosis hepática, tanto en pacientes mono infectados por el VHC [74,75], como en individuos coinfectados por el VIH/VHC [76,77]. En este sentido, se han identificado diversos puntos de corte capaces de discriminar la presencia de cirrosis [74,75,78–80], de fibrosis moderada y grave [81] e incluso la hipertensión portal clínicamente significativa [82,83]. Así pues, en el contexto de la infección por el VHC, se ha demostrado que un punto de corte de 9,5 kPa identifica a aquellos pacientes con fibrosis hepática avanzada [81] (escala F3 METAVIR), 14,6 KPa a los individuos con cirrosis hepática [78,80] (escala F4 METAVIR) y un valor igual o superior a 21 KPa predice la presencia de VE que requieren profilaxis primaria de sangrado [83]. Además, en el contexto de la infección por el VHC activa, la RH ha demostrado ser un predictor de la aparición de complicaciones hepáticas, así como de la mortalidad relacionada por la enfermedad hepática [84–87]. De la misma manera, en pacientes coinfectados por el VIH/VHC, la progresión de la RH también se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas [88].

2.2.2.3 Otros factores predictores

Se han descrito diversos factores que se asocian a la progresión de la fibrosis hepática. La duración de la infección por el VHC es uno de ellos [25,89]. Otros determinantes son el sexo masculino [89], la ingesta de alcohol [89], la obesidad [90,91], la insulino-resistencia [92], la diabetes mellitus tipo 2 [90], la infección por el VHC genotipo 3 [93], factores genéticos [94] y la coinfección por otros virus hepatotropos, especialmente el virus de la hepatitis B (VHB) [95]. La coinfección por el VHB es relativamente infrecuente, sin embargo, se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de HCC [96].

2.2.3 Seguimiento de los pacientes con infección activa

La eliminación del agente causal del daño hepático es la piedra angular del manejo de los pacientes con infección por el VHC. La evaluación de la gravedad de la lesión hepática es esencial, no sólo para la selección del tratamiento antiviral óptimo, sino también para la adecuación del seguimiento clínico de los pacientes. Como se ha descrito en apartados previos, los individuos con una lesión hepática en fase de cirrosis presentan un mayor riesgo de desarrollar eventos hepáticos y por tanto requieren un seguimiento clínico más estrecho [28–30]. Esta evaluación se realiza preferentemente con marcadores no-invasivos, como son los biomarcadores de fibrosis hepática por ejemplo la RH medida por elastografía hepática de transición. En el paciente con cirrosis hepática es obligado llevar a cabo vigilancia de la aparición de HCC. El objetivo de los programas de vigilancia del HCC es la detección precoz de los tumores hepáticos, idealmente en un estadio que permita el tratamiento curativo. Para ello, todas las guías coinciden en recomendar la realización de una ecografía abdominal semestral en todos los pacientes con cirrosis hepática (sensibilidad 58%-89%, especificidad >90%) [97–99]. La realización de ecografías abdominales de cribado está ampliamente aceptada puesto que se trata de una herramienta inocua para el paciente, tiene un coste relativamente bajo y además permite la detección simultánea de otras complicaciones derivadas de la cirrosis, como la ascitis subclínica y la trombosis venosa portal. Sin embargo, la sensibilidad de esta técnica para la detección de HCC disminuye si el tumor presenta un pequeño tamaño [100]. Además, la detección temprana de HCC depende en

gran medida de la experiencia del radiólogo que la realiza. Estas limitaciones pueden ser parcialmente paliadas combinando la realización de la ecografía con la determinación sérica de marcadores tumorales, como por ejemplo la alfa-fetoproteína (AFP). Este marcador es el más empleado en el diagnóstico de HCC. Es sabido que niveles de AFP permanentemente elevados aumentan el riesgo de desarrollar HCC. Sin embargo, la capacidad predictiva de la AFP ha sido evaluada para el diagnóstico y su valor como herramienta de cribado parece subóptimo, especialmente en pacientes con infección activa y para tumores de pequeño tamaño [101]. Por este motivo, las guías europeas no recomiendan la determinación rutinaria de AFP en combinación con la realización de ecografías abdominales para el cribado de HCC en este escenario [98]. Sin embargo, las guías americanas sí recomiendan la realización de ambas técnicas, ya que mejora la supervivencia global [97,102].

De la misma manera, en pacientes cirróticos con HTP clínicamente significativa debe descartarse la presencia de VE con riesgo de sangrado. La endoscopia digestiva alta (EDA) es la herramienta principal para la valoración de la presencia de VE y de varices gástricas, así como del riesgo de hemorragia digestiva por HTP. El estadiaje de las VE se realiza según diversos procedimientos, siendo uno de los más usados los criterios de la *Japanese Research Society for Portal Hypertension* [103]. De acuerdo con éstos, las VE se clasifican según su forma y su tamaño. Así pues, el estadio F0 corresponde a la ausencia de VE, el F1 a la presencia de VE pequeñas no tortuosas que desaparecen con la insuflación, el F2 a la presencia de VE de mediano calibre que no desaparecen con la insuflación y el F3 a la presencia de VE grandes y tortuosas que obstruyen la luz esofágica. De la misma manera, se considera la presencia de puntos rojos, como indicador de micro sangrado reciente. En los pacientes con varices esofágicas \geq F2 o F1 con puntos rojos o en estadio CPT C se debe hacer profilaxis primaria del sangrado, con betabloqueantes no selectivos o ligadura con bandas. Según el Consenso de Baveno VI [104] y la *American Association for the Study of Liver Diseases* [105], en los pacientes con una RH <20 KPa y un recuento de plaquetas ≥ 150.000 puede evitarse el cribado de VE mediante EDA con un valor predictivo negativo superior al 90% [104,106,107]. Con el fin de ahorrar una mayor proporción de EDA innecesarias, se propusieron los criterios de Baveno VI expandido (estatus favorable, RH < 25 KPa y recuento de plaquetas ≥ 110.000) [107]. Como se ha mencionado previamente, un punto de corte de 21 KPa identifica a los individuos con

VE de bajo riesgo de sangrado (F0 o F1 sin puntos rojos) [83]. Aquellos pacientes que cumplan estos dos últimos criterios, también pueden ser excluidos con fiabilidad del programa de cribado de VE. Por el contrario, en aquellos individuos que presenten criterios desfavorables, deberán someterse al cribado de VE cada 2-3 años, en el caso de no observarse VE en el screening inicial. En pacientes con hemorragias digestivas altas previas, se recomienda realizar profilaxis secundaria de sangrado de igual manera, con beta-bloqueantes no selectivos o ligadura endoscópica en banda. En pacientes con cirrosis descompensada las estrategias dirigidas a paliar las alteraciones del eje intestinal-hepático (administración de rifaximina) ha demostrado ser eficaz en la prevención de la progresión de la enfermedad hepática [108].

Los pacientes con un estadio *Child-Pugh-Turcotte* B ó C, o que han desarrollado una descompensación clínica con una puntuación del *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) al menos de 14, son potenciales candidatos a trasplante hepático. El trasplante también se considera una opción terapéutica en los pacientes con HCC y lesiones unicéntricas o tres o menos nódulos con un diámetro sumado inferior a 5 cm y sin datos de invasión macrovascular y de metástasis extrahepáticas [109].

2.2.4 Tratamientos basados en Interferón e implicación de la respuesta viral sostenida

El objetivo del tratamiento en pacientes con infección crónica por el VHC es alcanzar la respuesta viral sostenida (RVS), definida como la ausencia de ARN del VHC detectable en sangre, tras 12 ó 24 semanas de haber finalizado el tratamiento [110]. Clásicamente, el estándar de tratamiento para erradicar el VHC se basaba en interferón-pegilado (peg-INF) y ribavirina (RBV) durante 24 a 48 semanas, dependiendo del genotipo del VHC [111]. Estos regímenes conseguían una tasa de respuesta entre el 30% y 50%, para el genotipo 1, y alcanzaban el 70-80% para los genotipos 2 y 3 [112–114]. En el contexto de la coinfección por VIH, el tratamiento con peg-INF y RBV conseguía tasas de RVS más bajas que en mono infectados por el VHC [68,69,115]. El principal inconveniente de los regímenes basados en interferón (INF) es que presentaban un importante número de efectos secundarios, una baja tolerabilidad y una gran cantidad de contraindicaciones, por lo que su uso se veía muy limitado [116].

El tratamiento con regímenes terapéuticos basados en INF y la consecución de la RVS se han asociado a una disminución de la fibrosis hepática [117,118] y a una menor progresión de la enfermedad, especialmente en los individuos sin cirrosis hepática previa al tratamiento [119,120]. De la misma manera, la curación de la infección por VHC se ha correlacionado con un menor riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas [121–123] y extrahepáticas [124], HCC [125] y una menor mortalidad atribuible [122,123,126], independientemente de la coinfección por VIH.

2.3 La infección por el VHC en la era de los antivirales de acción directa

2.3.1 Introducción de los antivirales de acción directa, eficacia y seguridad

El descubrimiento de los antivirales de acción directa (AAD) hacia el año 2011, supuso un cambio en el paradigma terapéutico de la hepatitis C, así como en su pronóstico. Los AAD son fármacos más selectivos, que se dirigen contra algunas de las proteínas no estructurales del virus. Se clasifican en cuatro grupos, en función de la diana sobre la que actúen: los inhibidores de proteasa NS3/NS4A, de la ARN polimerasa (NS5B), análogos y no análogos de nucleósido y de la proteína NS5A. La introducción de los primeros AAD, y más específicamente de telaprevir y boceprevir permitió alcanzar tasas de RVS superiores del 60%-70% para el genotipo 1 del VHC. Hacia finales de 2013, se aprobaron los fármacos simeprevir y sofosbuvir y su uso en combinación permitió abrir las puertas a tratamientos libres de IFN activos, además, contra genotipos del VHC distintos al 1, con lo que se reducía el número de dosis diarias, la duración del tratamiento, así como los efectos adversos, mejorando la adherencia y aumentando las tasas de curación [127,128]. Sofosbuvir es uno de los pilares fundamentales del arsenal terapéutico frente al VHC debido a su carácter pangnotípico y su elevada barrera genética [129]. En combinación con otros AAD, con o sin RBV, los regímenes basados en sofosbuvir conseguían tasas de RVS superiores al 90% [130–132] en todos los genotipos, incluso en pacientes coinfectados por el VIH [133,134]. En el año 2015, se aprobó la combinación a dosis fija de sofosbuvir y ledipasvir, permitiendo alcanzar tasas de curación de en torno al 95% en pacientes con genotipo 1 y 4.

En España, hasta 2017, el tratamiento con AAD se priorizó para individuos con fibrosis hepática significativa y/o condiciones clínicas que comprometiesen la situación

de los pacientes en términos de gravedad y pronóstico [135]. A partir de junio de 2017, se extendió el tratamiento frente al VHC a todos los pacientes infectados por este virus, independientemente del grado de fibrosis hepática que presentasen. En los últimos años, se han desarrollado combinaciones de AAD pangenotípicas que consiguen tasas de RVS prácticamente del 100% incluso en los escenarios más complicados, como pueden ser los individuos en fase de cirrosis hepática, usuarios de drogas por vía parenteral y con menor adherencia al tratamiento [136–144].

2.3.2 Implicación de la respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa

La curación de la infección por el VHC con AAD está asociada a una marcada mejoría de los marcadores no invasivos de fibrosis hepática, independientemente de la coinfección por el VIH [145–147]. De forma similar, los pacientes que alcanzan la RVS con AAD, coinfectados por el VIH o no, experimentan una mejoría de la función sintética (albúmina, tiempo de protrombina) y purificadora (bilirrubina) del hígado [148–150]. Además, se ha puesto de manifiesto que tras la curación con AAD, disminuye el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) [151], con lo que se previene el desarrollo de VE de novo [152]. En consecuencia, en los individuos con infección por el VHC, que consiguen RVS con AAD, se produce una disminución en la incidencia de complicaciones hepáticas [153–156], incluido el HCC [157–160], tanto en pacientes monoinfectados por el VHC, como en individuos coinfectados por el VIH/VHC. De igual modo, en los pacientes en esta situación disminuye la mortalidad global y la atribuible a enfermedad hepática [155,161].

A pesar de que la curación de la infección por el VHC conlleva una reducción de la morbimortalidad asociada a la enfermedad hepática, persiste aún un riesgo residual de desarrollar complicaciones hepáticas, especialmente HCC, incluso bastantes años tras la RVS [162–164]. Estas complicaciones suelen aparecer en pacientes con cirrosis hepática o fibrosis hepática avanzada previa al tratamiento. Se ha demostrado que tras la RVS existe un riesgo potencial de progresión de la HTP, especialmente en individuos con cierto grado de HTP previa a la curación [165], lo que justifica que, en un pequeño porcentaje de pacientes, el riesgo de desarrollar descompensaciones hepáticas dependientes de la hipertensión portal perdure [166].

2.3.3 Manejo de los pacientes después de la respuesta viral sostenida

Las guías clínicas actuales no ofrecen recomendaciones específicas acerca del manejo específico de los pacientes cirróticos que logran la RVS. Hasta la fecha, todas las principales guías de manejo de pacientes infectados por el VHC recomiendan que, en pacientes con cirrosis hepática, se mantengan las medidas de cribado y vigilancia de complicaciones hepáticas de por vida, independientemente de haber alcanzado la RVS o no [97]. Además, de acuerdo con algunos expertos, los individuos con un estadio F3 según la escala METAVIR de fibrosis hepática también estarían sujetos a estas mismas recomendaciones [167,168]. La situación de los pacientes con fibrosis F3 es más compleja ya que se especula con que la evaluación de la fibrosis avanzada podría no ser exacta en numerosos casos, lo que conllevaría un alto riesgo de clasificación errónea y de infradiagnóstico de la cirrosis. Además, a pesar de la eliminación del virus, en pacientes con ciertas comorbilidades, el riesgo de progresión a cirrosis y de desarrollar complicaciones hepáticas después de la RVS podría estar aumentado [164]. En general, la diferencia entre la fibrosis avanzada y la cirrosis es muy pequeña, y el hecho de no reconocer la transición entre estos dos estadios lleva a la exclusión de algunos pacientes de los programas de vigilancia. Por todo esto, y a la espera de futuros estudios con tiempos de seguimiento más largos tras la RVS, una opción propuesta por algunos, pero con muchas opiniones en contra, es mantener a todos los pacientes con F3 en programas de vigilancia y cribado de HCC [169].

Como ya se ha comentado, el objetivo de los programas de vigilancia del HCC es la detección precoz de los tumores hepáticos. El principal procedimiento estándar para el cribado del HCC es la ecografía abdominal realizada de forma semestral en pacientes cirróticos. En estudios recientes se ha puesto de manifiesto que en individuos coinfectados por el VIH/VHC la capacidad de la ecografía realizada semestralmente para identificar lesiones neoplásicas de forma temprana era más baja, sugiriendo que en este contexto el intervalo de cribado debería ser menor [170]. Por otra parte, la vigilancia de los marcadores tumorales podría ser informativa: un aumento de esos marcadores podría hacer sospechar la aparición de un HCC y llevar a profundizar en su evaluación mediante otras técnicas de imagen. En el contexto de la curación de la

infección por el VHC, el valor diagnóstico de la AFP sérica aumenta de forma significativa [171].

Con respecto al cribado de VE, tras la RVS, la probabilidad de desarrollar HTP y VE de novo, o de progresión de la HTP y de las VE es baja, incluso a largo plazo [151,152,172,173], como se ha comentado anteriormente. Recientemente, se ha validado la capacidad predictiva de los criterios de Baveno VI (RH <20 kPa y un recuento de plaquetas >150.000/ml) para identificar a los pacientes con bajo riesgo de VE subsidiarias de recibir profilaxis primaria de sangrado. De forma global, en pacientes cirróticos compensados sin antecedentes de VE y sin causas coexistentes de lesión hepática después de la RVS (consumo excesivo de alcohol o síndrome metabólico), podría no ser necesario el cribado endoscópico de VE.

Los pacientes con cirrosis descompensada, en lista para trasplante hepático, en los que producen descompensación y se observa una disminución de la puntuación MELD por debajo de 15 tras la RVS, se eliminados de la lista de candidatos a trasplante hepático.

2.3.4 Justificación del estudio

Con los nuevos regímenes libres de IFN, la práctica totalidad de los pacientes con infección crónica por el VHC consiguen RVS. Como se ha descrito anteriormente, la consecución de la RVS conlleva una disminución del riesgo de desarrollar descompensaciones hepáticas y HCC tras la curación. Por ello, es esperable que la gran mayoría de estos pacientes no desarrollen eventos hepáticos post-RVS. Sin embargo, existe un riesgo residual, especialmente en individuos con cirrosis hepática previa al tratamiento con AAD. Actualmente, el cribado y la vigilancia de estos eventos hepáticos se realizan a partir de criterios validados en estudios en los que se incluyeron pacientes con infección activa por VHC. Sin embargo, no todos los pacientes con fibrosis hepática avanzada o cirrosis que logran RVS tienen el mismo riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas. La aplicación universal de esos programas de vigilancia podría no ser coste-efectiva, en particular para aquellos pacientes con fibrosis F3 que han logrado la RVS. Las estrategias de cribado de HCC con ecografías secuenciales tan solo parecen coste-eficaces en pacientes que presenten un riesgo de desarrollar este

evento superior al 1,5% anual. Debido a esto último, es primordial determinar los factores que permiten identificar a los individuos sin riesgo o con bajo riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas después de la RVS tras AAD, con el fin de no llevar a cabo en ellos programas de vigilancia y, de ese modo, optimizar su manejo tras la curación. En este sentido, se desconoce el impacto de la coinfección por el VIH sobre el riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas tras la RVS, así como el valor predictivo de la RH una vez alcanzada la RVS con AAD. Así, no se sabe si los programas de cribado post-RVS deben ser iguales en pacientes coinfectados o no por VHC o en todos, independientemente del nivel de rigidez hepática que quede tras la erradicación del VHC.

Por un lado, dado el efecto negativo de la coinfección por el VIH sobre la enfermedad hepática en el contexto de la infección activa por el VHC, es razonable pensar que también podría modificar la historia natural tras la RVS, aumentando el riesgo de eventos hepáticos en esta población. De hecho, la infección por el VIH asocia una activación crónica del sistema inmune, así como una inmunosenescencia temprana [45] que podrían afectar a la regresión de la fibrosis hepática, mantener los fenómenos inflamatorios intrahepáticos e incrementar el riesgo de aparición de HCC. En cualquier caso, hay escasa información acerca del impacto de la coinfección por el VIH sobre el desarrollo de complicaciones hepáticas tras la curación de la infección por el VHC.

Por otro lado, la RH se correlaciona con el GPVH [174], que a su vez predice el desarrollo de complicaciones derivadas de la cirrosis hepática [175,176], en el contexto de la infección activa por el VHC. Además, recientes estudios han demostrado que, tras la RVS, la RH también se correlaciona con el GPVH [177]. Por este motivo, puede especularse que la RH podría predecir el riesgo de emergencia de estos eventos hepáticos tras la curación de la infección. De ser así, la ETVC podría emplearse como herramienta para identificar a aquellos pacientes con una menor probabilidad de desarrollar complicaciones hepáticas en este contexto específico, que sería potencialmente candidatos a abandonar los programas de cribado y vigilancia. Sin embargo, hay pocos datos sobre el valor predictivo de la RH, medida por ETVC, tras la RVS. Algunos estudios en los que se incluía una pequeña proporción de individuos que habían alcanzado la RVS, mayoritariamente con regímenes terapéuticos basados en peg-IFN [85,178], demostraron que la RH constituía un factor predictor de la evolución

clínica. En cualquier caso, no se han diseñado estudios con ese propósito específico en el escenario del tratamiento con AAD.

Por último, existe escasa información sobre la adecuación de los criterios actuales relativos al cribado y vigilancia de las VE por HTP en pacientes con cirrosis hepática por VHC tras la RVS. Recientemente, en un estudio llevado a cabo en la cohorte francesa ANRS CO12 CirVir, el valor clínico del criterio de Baveno VI fue validado en pacientes con cirrosis hepática, tras la curación de la infección [165]. Sin embargo, esta cohorte solo contaba con un pequeño porcentaje de pacientes coinfectados por el VIH/VHC. Precisamente en el contexto de la coinfección por VIH/VHC, los criterios HEPAVIR (estatus favorable: RH <21 KPa) y VIH/cirrosis (estatus favorable: RH < 30 KPa y plaquetas > 110.000) han demostrado identificar con precisión a los individuos sin riesgo de presentar sangrado de VE [179,180]. Por este motivo, tras la RVS, estos dos criterios podrían presentar un mejor rendimiento en esta población.

III. OBJETIVOS

Objetivos

El objetivo general de esta Tesis Doctoral es contribuir al conocimiento sobre la historia natural de la infección crónica por el VHC, una vez alcanzada la RVS con los nuevos regímenes terapéuticos basados en AAD. Los objetivos específicos de cada uno de los trabajos presentados son los que se detallan a continuación:

- Objetivo 1: Evaluar el impacto de la coinfección por VIH sobre el riesgo de desarrollar eventos hepáticos en pacientes con infección crónica por el VHC con fibrosis avanzada, que alcanzan RVS con regímenes basados en AAD. Este objetivo se abordó en el trabajo “**HIV infection does not increase the risk of liver complications in hepatitis C virus-infected patient with advanced fibrosis, after sustained virological response with direct-acting antivirals**”. AIDS 2019, 33:1167-74.
- Objetivo 2: Determinar el valor predictivo de la rigidez hepática, medida por ETVC, en el momento de la RVS, de la aparición de complicaciones hepáticas en pacientes con infección por VIH e infección crónica por VHC tratados con AAD. Este objetivo se abordó en el trabajo “**Liver Stiffness at the time of sustained virological response predicts the clinical outcome in people living with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus with advanced fibrosis treated with direct-acting antivirals**”. Clinical Infectious Diseases 2020, 71(9): 2354-62.
- Objetivo 3: Validar los marcadores actuales basados en la rigidez hepática, en el momento de la RVS, para predecir los sangrados digestivos por varices esofágicas en pacientes con infección crónica por VHC en fase de cirrosis hepática, coinfectados o no por VIH, que alcanzan la RVS con regímenes basados en AAD. Este objetivo se abordó en el trabajo “**Liver stiffness-based strategies predict absence of variceal bleeding in cirrhotic HCV-infected patients with and**

without HIV-coinfection after sustained virological response”.

Clinical Infectious Diseases 2021; 72 (5): e96-e102.

IV. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS

En el primer artículo que compone la presente Tesis Doctoral, “*HIV infection does not increase the risk of liver complications in hepatitis C virus-infected patient with advanced fibrosis, after sustained virological response with direct-acting antivirals*”, 717 pacientes fueron incluidos en la cohorte, 507 (71%) de ellos coinfectados por el VIH. Cuatrocientos cuarenta y cuatro (62%) individuos presentaban cirrosis hepática, de los que 412 (57%) estaban en fase de cirrosis compensada. Durante un tiempo mediano (Q1-Q3) de seguimiento de 21 (14-25) meses, 15 (2,1%) pacientes desarrollaron algún evento hepático, 5 (2,4%) individuos monoinfectados por el VHC y 10 (2,0%) coinfectados por el VIH/VHC ($p=0,648$). De la misma manera, de forma global 15 (2,1%) pacientes fallecieron, 3 (1,4%) monoinfectados y 12 (2,4%) coinfectados ($p=0,528$).

En el análisis multivariante, la coinfección por el VIH no se asoció a un mayor riesgo de desarrollar eventos hepáticos en individuos con fibrosis avanzada que alcanzaron la RVS con regímenes libres de IFN [sHR=0,24 95% Intervalo de confianza (95% IC 0,03-1,93), $p=0,181$].

En el segundo artículo de la presente Tesis Doctoral, “*Liver Stiffness at the Time of Sustained Virological Response Predicts the Clinical Outcome in People Living with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus with Advanced Fibrosis Treated with Direct-acting Antivirals*”, se analizó más específicamente el valor predictivo de la RH, evaluado en el momento de la RVS, de desarrollo de eventos clínicos en individuos coinfectados por el VIH/VHC. En este estudio, se incluyeron 640 pacientes. En el momento de la RVS, todos ellos recibían TAR, en 602 de ellos (94%) la carga viral del VIH era indetectable, y la mediana (Q1-Q3) del recuento de CD4 era de 580 (367-809) células/mL. La mediana (Q1-Q3) de la RH antes del tratamiento fue de 17 (11,8-27) KPa, mientras que en el momento de la RVS fue de 11,8 (8,4-19,5) KPa. Tras un tiempo mediano (Q1-Q3) de seguimiento de 31,6 (22,7-36,6) meses, 19 (0,3%) pacientes desarrollaron algún evento hepático, lo que supuso una tasa de incidencia (95% IC) de complicaciones hepáticas en el periodo de estudio de 1,2 (0,7-1,9) por 100 personas-año. Más específicamente, en los pacientes que mostraron una $RH \geq 14$ KPa en RVS, las tasas de incidencia (95% IC) de descompensaciones hepáticas y de HCC fueron de 0,76 (0,25-1,75) y 1,97 (1,05-3,34) por 100 personas-año,

respectivamente. Ninguno de los individuos con una RH en el momento de la RVS por debajo de 14 KPa desarrolló ningún evento hepático durante el seguimiento, obteniéndose un valor predictivo negativo (VPN) para este punto de corte del 100%. El área bajo la curva (95% IC) de la RH en RVS fue de 0,87 (0,81-0,92).

En el análisis multivariante, la RH en el momento de la RVS fue un predictor de complicaciones hepáticas en pacientes curados con AAD [sHR=1,05 (95% IC 1,02-1,08) por cada incremento de 1 KPa; p=0,002]. Además, la RH en RVS también fue un factor predictor de muerte por cualquier causa en el análisis multivariante mediante regresión de Cox [HR=1,04 (95% IC 1,02-1,07) por cada incremento de 1 KPa; p=0,001).

En el último artículo que forma parte de esta Tesis Doctoral, *“Liver stiffness-based strategies predict absence of variceal bleeding in cirrhotic HCV-infected patients with and without HIV-coinfection after sustained virological response”*, se evaluó el valor predictivo de los criterios actuales basado en la RH, de sangrado de varices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática. En este estudio se incluyeron 435 pacientes con cirrosis hepática en el momento de la RVS, 284 (65%) coinfectados por el VIH. Durante un tiempo mediano (Q1-Q3) de seguimiento de 44 (30-49) meses, 10 (2,3%) pacientes desarrollaron una hemorragia digestiva. Trece (0,7%) pacientes también habían presentado este evento antes de la RVS. De los 7 individuos que desarrollaron un primer episodio de sangrado, 6 (1,4%) estaban coinfectados por el VIH. La tasa de incidencia (95% IC) de sangrado de VE en individuos sin episodios de sangrado previos fue por lo tanto de 0,6 (0,3-1,2) por 100 personas-año. En este contexto, los criterios de HEPAVIR, Baveno VI expandido y VIH/cirrosis obtuvieron VPN (95% IC) de 99,5% (97,1%-99,0%), 100% (97,8%-100%) y 100% (98,0%-100%), respectivamente. La aplicación de los criterios HEPAVIR y VIH/cirrosis hubiese permitido una reducción del 13,2% y del 11,3% de EDA de cribado de VE, respectivamente, frente al uso de Baveno VI expandido. Considerando la coinfección por VIH, en pacientes monoinfectados por el VHC, los 3 criterios mencionados clasificaron correctamente a todos los individuos, por lo que mantuvieron un VPN de eventos hemorrágicos del 100%. Aplicando el criterio de HEPAVIR o el de VIH/cirrosis, podrían haberse evitado el 12,7% de las EDA realizadas para el screening de VE. Por último, considerando el total de la población de estudio, el VPN (95% IC)

de episodios de sangrado de VE tras la RVS de los criterios HEPAVIR, Baveno VI expandido y VIH/cirrosis fue de 98,5% (95,6%-99,7%), 100% (97,8%-100%), 100% (98,1%-100%). En este contexto, la aplicación de HEPAVIR y de VIH/cirrosis hubiera ahorrado un 14,1% y un 11,7%, respectivamente, de las EDA de cribado de VE.

HIV infection does not increase the risk of liver complications in hepatitis C virus-infected patient with advanced fibrosis, after sustained virological response with direct-acting antivirals

Corma-Gómez A. et al. AIDS. 2019; 33: 1167–74

Liver Stiffness at the Time of Sustained Virological Response Predicts the Clinical Outcome in People Living with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus with Advanced Fibrosis Treated with Direct-acting Antivirals

Corma-Gómez A. et al. Clin Infect Dis 2020; 71: 2354–62.

Liver stiffness-based strategies predict absence of variceal bleeding in cirrhotic HCV-infected patients with and without HIV-coinfection after sustained virological response

Corma-Gómez A. et al. Clin Infect Dis 2021; 72 (5): e96-e102.

V. DISCUSIÓN GLOBAL

Discusión

La presente Tesis Doctoral aporta, esencialmente, datos sobre tres aspectos relativos al conocimiento de la historia natural de la enfermedad hepática por VHC, una vez alcanzada la RVS. En primer lugar, se ha puesto de manifiesto que, al contrario de lo que ocurre durante la infección por VHC activa, la coinfección por el VIH no tiene un impacto negativo en la progresión de la enfermedad hepática, en pacientes con infección crónica por VHC y fibrosis hepática avanzada, que alcanzan la RVS con AAD. En segundo lugar, se ha demostrado que la RH, evaluada por ETVC en el momento de la curación, es capaz de identificar por sí sola a aquellos pacientes coinfectados por el VIH/VHC y con fibrosis avanzada con un bajo riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas tras la RVS. Estos individuos podrían ser potencialmente excluidos de los programas de cribado de complicaciones hepáticas de forma segura, después de la RVS. Además, la RH en RVS también ha resultado ser un factor predictor de muerte por cualquier causa en estos individuos. En tercer lugar, se ha probado que las estrategias de cribado de VE basadas en la RH que previamente habían sido validadas durante la infección activa por VHC también presentan un buen rendimiento después de la consecución de la RVS, en pacientes con cirrosis hepática por este virus. Los criterios HEPAVIR, VIH/cirrosis y BAVENO VI expandido evaluados en el momento de la RVS son de gran utilidad para identificar a aquellos individuos cirróticos con bajo riesgo de presentar un sangrado por VE tras la curación de la infección por VHC. Concretamente, el criterio VIH/cirrosis es capaz de identificar al máximo número de pacientes en los que podrían detenerse las medidas de vigilancia de VE, sin que se produzcan eventos hemorrágicos en individuos no cribados.

La consecución de la RVS conlleva una serie de cambios fisiopatológicos hepáticos que se traducen en una menor incidencia de eventos clínicos atribuibles a la infección crónica por VHC, como se ha comentado previamente. Así pues, la eliminación del VHC promueve cierto grado de regresión de la fibrosis hepática, repoblación hepatocitaria y remodelación de la microvasculatura [23,181]. De la misma manera, la RVS tras AAD disminuye la inflamación hepática [151,182]. Como consecuencia, los pacientes con infección crónica por VHC que alcanzan la RVS, coinfectados por el VIH o no, experimentan una disminución de la RH, del GPVH y una franca mejoría de la función hepática [145–149,177,183]. Así pues, la probabilidad de

desarrollar eventos hepáticos disminuye tras la RVS y aumenta la supervivencia global de estos individuos [153–161]. Sin embargo, no se sabe con certeza si la erradicación del VHC y la regresión de la fibrosis hepática asociada son los únicos factores relacionados con la aparición de HCC y de otras complicaciones hepáticas. Por este motivo, a pesar de la disminución de la incidencia de eventos clínicos, existe un riesgo residual de desarrollar HCC y otras complicaciones hepáticas, incluso bastantes años después de alcanzar la RVS [184]. Esto podría deberse en parte a que los cambios epigenéticos inducidos por el VHC, las alteraciones arquitecturales y la vascularización aberrante persisten tras la curación de la infección [23,31]. Igualmente, en individuos con cierto grado de HTP previo al tratamiento, podría perdurar una HTP clínicamente significativa tras la RVS [165]. El principal problema es que no se dispone de información precisa sobre cuál es la mejor estrategia de cribado de estas complicaciones hepáticas tras la RVS, con objeto de identificar a estos individuos. Como consecuencia de esto último, en la práctica clínica real, todos los pacientes con cirrosis hepática previa al tratamiento erradicador deben someterse al cribado de complicaciones hepáticas y, algunos de ellos, recibir profilaxis farmacológica, de por vida. Así pues, estos individuos deben realizarse ecografías abdominales semestrales junto con determinaciones séricas de AFP para el cribado de HCC. De igual modo, en aquellos pacientes con una RH \geq 21 KPa antes de la RVS, deben además llevarse a cabo EDA de cribado de VE. Los individuos con VE de alto riesgo de sangrado, reciben profilaxis primaria de hemorragia por rotura de VE con beta-bloqueantes. Estos fármacos también son empleados en la profilaxis secundaria de esta descompensación hepática. Finalmente, aquellos pacientes con cirrosis hepática que hayan presentado un episodio de encefalopatía hepática inician profilaxis con rifaximina para la prevención secundaria de nuevos episodios de encefalopatía hepática.

Actualmente, gracias al desarrollo y a la amplia distribución de los nuevos AAD, la gran mayoría de los pacientes con infección crónica por VHC están alcanzando la curación. Por este motivo, es prioritario desarrollar modelos predictivos que sean capaces de estratificar a estos pacientes según su riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas y así individualizar su manejo tras la RVS. En este sentido, el principal inconveniente de los modelos basados en métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis hepática es que son imprecisos y pueden arrojar medidas indeterminadas. Además, pueden existir multiplicidad de puntos de corte, lo que dificulta aún más la

evaluación de la fibrosis hepática. En cualquier caso, dado que la fibrosis hepática disminuye tras la RVS, su determinación previa al tratamiento puede no reflejar la situación hepática real tras la curación del VHC. De la misma manera, las principales guías clínicas de manejo del paciente con infección crónica por VHC establecen que los programas de cribado de HCC basados en ecografías son coste-efectivos cuando la incidencia de este evento es $\geq 1,5\%$. Sin embargo, en el contexto de la RVS, en el que la incidencia de HCC cae drásticamente, este punto de corte podría ser inexacto. Algunos estudios sugieren que los programas de vigilancia de HCC seguirían siendo coste-efectivos para una incidencia de HCC en torno al 0,5% en este escenario [185]. Por todo esto, es necesaria información sobre los factores predictores de eventos clínicos tras la RVS, que sean de utilidad para estratificar a los pacientes infectados por el VHC según su riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas. De esta forma, podrían diseñarse programas de cribado acordes a la situación actual de estos individuos.

Como se ha descrito previamente, los pacientes coinfectados por el VIH/VHC presentan una progresión más rápida de la enfermedad hepática, lo que podría explicarse por la desregulación inmune y activación crónica causadas por el VIH, la interacción del virus con las células hepáticas y la translocación microbiana [43,45,46,48]. Se ha demostrado que la consecución de la RVS conlleva una drástica reducción de la activación inmune, de la inflamación, así como de los marcadores de translocación microbiana [186]. Sin embargo, a pesar de la curación, el efecto del VHC sobre la inflamación crónica, la activación del sistema inmune y la inmunosenescencia puede persistir [187]. Además, tras la RVS, los efectos del VIH sobre el sistema inmune y los hepatocitos se mantienen. Por todo esto, puede especularse que la coinfección por el VIH podría continuar teniendo un impacto negativo sobre la enfermedad hepática tras la RVS.

Al inicio de la presente Tesis Doctoral, ningún estudio había profundizado específicamente sobre estos aspectos. Algunos trabajos se habían aproximado a aspectos relativos a este tema. Así, Lledó et al. demostraron que tanto los pacientes mono infectados por el VHC, como aquéllos coinfectados por el VIH/VHC experimentaban una caída similar de los marcadores no-invasivos de fibrosis hepática tras la RVS [145]. De la misma manera, se demostró que la recuperación de la función hepática tras la RVS, medida por parámetros biológicos, era similar en unos y otros pacientes [149]. Más recientemente, Salmon-Ceron et al. evaluaron el riesgo de

desarrollar eventos hepáticos en pacientes con cirrosis por VHC, coinfectados por el VIH o no, la gran mayoría con RVS [156]. Concluyeron que una proporción mayor de individuos mono infectados por el VHC desarrollaron HCC durante el seguimiento. Más específicamente, observaron que la incidencia acumulada de HCC a los 5 años fue mayor en mono infectados por el VHC (13.2%) que en coinfectados por el VIH/VHC (8.5%), sin que se alcanzase el nivel de significación estadística. La principal limitación de este estudio fue que la proporción de individuos coinfectados por el VIH/VHC era relativamente pequeña (tan sólo un 12,3%) y por tanto el estudio podría haber carecido de la potencia suficiente como para detectar diferencias estadísticamente significativas. Además, la población no era homogénea puesto que también se incluían pacientes con infección por VHC activa. De forma paralela a esta tesis doctoral, se llevó a cabo un estudio cuyo objetivo fue profundizar en estas diferencias, evaluando el impacto de la infección por VIH sobre la probabilidad de aparición de un HCC tras la RVS. En este trabajo se demostró que los pacientes coinfectados por el VIH/VHC con fibrosis avanzada que alcanzaban la RVS con regímenes basados en AAD presentaban un menor riesgo de desarrollar un HCC que aquéllos mono infectados por el VHC [188]. El mecanismo que explicaría estos resultados no es conocido. Es posible que el TAR pudiera estar ejerciendo un papel importante en este sentido. Concretamente, en algunos estudios de cohortes recientes, el tenofovir disoproxil fumarato (TDF) se ha asociado a un menor riesgo de emergencia de HCC en individuos infectados por el VHB [189,190], aunque esto no se ha confirmado en otros estudios [191]. El efecto anticancerígeno del TDF se ejercería a través de la estimulación de la producción de IFN lambda-3 [192], que ha demostrado tener una potente actividad antitumoral en modelos funcionales hepáticos [193]. Por otro lado, dado el potencial genotóxico de los análogos de los nucleós(t)idos, el TDF podría modificar la transcripción del DNA alterado por el VHC. Se ha demostrado que los cambios epigenéticos en los hepatocitos inducidos por el VHC se asocian al desarrollo de un HCC, incluso tras la RVS, por lo que la administración de TDF redundaría en una disminución del riesgo de desarrollo de HCC. La rilpivirina también ha demostrado disminuir la inflamación hepática y la progresión de la fibrosis en modelos funcionales y animales [194]. Este efecto se consigue mediante la inducción selectiva de la apoptosis de las células estrelladas hepáticas y la regeneración del hígado a través de las vías STAT1 y JAK-STAT3. Queda patente, por lo tanto, que el potencial efecto protector del TAR sobre el desarrollo de un HCC merece la pena ser investigado con más profundidad.

En el contexto de la infección activa por VHC, la RH, medida por ETVC, ha demostrado ser un predictor de eventos clínicos, como se ha descrito anteriormente. Al inicio de esta Tesis Doctoral, la información acerca del valor predictivo de la RH sobre el riesgo de desarrollo de complicaciones hepáticas después de alcanzar la curación era escasa. De forma indirecta, se había demostrado que la RH también se relacionaba con el GPVH en pacientes que conseguían la RVS [177]. Concretamente, una RH < 12,5 KPa mostró un VPN del 100% de valores de GPVH >10 mmHg. Igualmente, la RH evaluada mediante elastografía de onda de corte se correlacionó con el riesgo de desarrollar un HCC tras la RVS [195]. Sin embargo, en un estudio de Lens et al. sólo se halló una correlación moderada entre la RH y el GPVH, de forma que, una gran proporción de los pacientes que tenían valores de RH < 14 KPa presentaban HTP clínicamente significativa [196]. En nuestro estudio, la RH en el momento de la RVS se asoció con el riesgo de desarrollar eventos clínicos en pacientes coinfectados por el VIH/VHC. De hecho, ningún paciente con una RH menor de 14 KPa en RVS presentó alguna complicación hepática durante el seguimiento, lo que sugiere que la incidencia de eventos hepáticos, y más específicamente de HCC, en esta población estaría lejos del nivel para el cual se considera que el cribado de HCC es coste-efectivo. Lo que resulta más interesante es que una RH < 14KPa previa al tratamiento no consiguió clasificar correctamente a todos los individuos según el riesgo de aparición de complicaciones hepáticas, existiendo un paciente que, pese a tener una RH por debajo de ese punto de corte, desarrolló una descompensación hidrópica. Esto apoyaría la teoría de que la RH en el momento de la RVS reflejaría con más precisión la situación de los pacientes desde el punto de vista hepático. Además, según los datos de nuestro estudio, teniendo en cuenta a los individuos con una $RH \geq 14$ KPa previa al tratamiento, en 393 (61%) pacientes deberían realizarse medidas de cribado de complicaciones hepáticas. Por el contrario, si el cribado de HCC se realizara basándose en una $RH \geq 14$ KPa en RVS, 266 (42%) individuos deberían beneficiarse de estos programas de vigilancia de complicaciones hepáticas, por lo que, aplicando este último punto de corte, 127 (32%) individuos podrían haber interrumpido las medidas de vigilancia de forma segura. A pesar de que el valor predictivo de este punto de corte se haya validado en el contexto de la coinfección por el VIH, dado que el VIH no impacta de forma negativa sobre los resultados clínicos tras la RVS [156,197], es razonable pensar que estos resultados puedan ser extrapolados a todos los pacientes infectados por el VHC. En cualquier caso, siendo la RH una expresión combinada al menos de la fibrosis, la inflamación y el

GPVH, es concebible que esta medida tenga un mayor valor predictivo de eventos clínicos que cualquiera de estos factores por separado. Por este motivo, la medida de la RH por sí sola o incluso combinada con otros marcadores puede ser una herramienta de enorme utilidad para identificar a aquellos pacientes con bajo riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas tras la RVS, y en los que podrían interrumpirse las medidas de cribado. En un trabajo desarrollado por Pons et al. se puso de manifiesto que, en pacientes mono infectados por el VHC, con cirrosis hepática compensada, la combinación de la medida de la RH y el nivel de albúmina sérica, evaluadas un año después de la curación, permite detectar a aquéllos en los que el riesgo de aparición de un HCC tras la RVS es muy bajo [198]. Así pues, en pacientes con una RH < 10 KPa ó entre 10 y 20 KPa junto con un nivel de albúmina en sangre >4,4 g/dL la incidencia de HCC fue inferior al 1%. Más recientemente, en otro estudio llevado a cabo en nuestro país, se ha demostrado que la incorporación de los cambios dinámicos de la RH a los modelos predictivos de aparición de HCC consiguen un VPN para este evento clínico del 100%, en pacientes mono infectados por el VHC, tras un seguimiento de 3 años después de alcanzar la RVS [199]. Por todo esto, la RH evaluada por ETVC, podría ser uno de los pilares fundamentales en la estratificación del riesgo de complicaciones hepáticas de los pacientes que logran la curación, si bien serán necesarios futuros estudios que evalúen su valor predictivo a más largo plazo, así como modelos que presenten un buen rendimiento diagnóstico en escenarios como el de la coinfección por el VIH/VHC.

La RH también ha mostrado ser una herramienta clave en el cribado de VE con riesgo de sangrado. Como ya se ha descrito, la RH se correlaciona con el GPVH por lo que identifica la presencia de HTP clínicamente significativa, así como predice la presencia de VE que necesitan profilaxis primaria de sangrado [83,166,177,200,201]. Por este motivo, en el contexto de la infección activa por VHC, se han validado diferentes criterios para identificar a los pacientes candidatos a adherirse al programa de cribado de VE. Habitualmente, el criterio más empleado es el de Baveno VI, que ha sido validado en individuos con cirrosis hepática compensada de diferentes etiologías. Sin embargo, éste es relativamente conservador puesto que el número de EDA que permite ahorrar es bajo. Por este motivo, numerosos estudios sugieren que el uso del criterio de Baveno VI expandido resolvería este problema, manteniendo una proporción de fallos inferior al 5%. La disyuntiva principal es determinar cuál es la tasa de fallos “aceptable”

para un evento clínico con un potencial desenlace rápidamente fatal. Es por esto que el criterio de Baveno VI expandido genera alguna controversia ya que puede clasificar incorrectamente a una proporción no desdeñable de pacientes que desarrollan más adelante algún evento hemorrágico [107,202,203]. Hasta ahora, estos dos criterios únicamente habían sido validados en el contexto de la mono infección por el VHC. Recientemente, su rendimiento diagnóstico también ha sido demostrado en individuos infectados por el VIH, con cirrosis hepática compensada [204]. En la última década, el criterio utilizado en la gran mayoría de hospitales de Andalucía, y en muchos otros en España, ha sido el criterio HEPAVIR, evaluado antes de la RVS. Por ello, lo que es más interesante es que, en el contexto de la RVS, se ha puesto de manifiesto que el criterio HEPAVIR y especialmente el nuevo criterio VIH/cirrosis tienen una mayor capacidad para clasificar a los pacientes correctamente según su riesgo de sangrado y, por tanto, también permiten ahorrar un mayor número de EDA de cribado. En cualquier caso, al inicio de la presente Tesis Doctoral no disponíamos de información sobre el valor predictivo de sangrado de VE de estos criterios una vez alcanzada la curación de la infección por VHC.

Las recomendaciones de vigilancia y cribado de VE tras la RVS no están del todo establecidas y se basan fundamentalmente en opiniones de expertos. Dado que la consecución de la RVS reduce la HTP [205,206] y previene la aparición de VE de novo [152], es esperable que en una gran proporción de pacientes ya no sea necesario el cribado de esta complicación. Por este motivo, es razonable pensar que la evaluación de estos criterios en el momento de la RVS aporte una información más precisa. En este sentido, en un trabajo publicado recientemente, Thabut et al. demostraron que el criterio de Baveno VI era capaz de identificar a los individuos con una escasa probabilidad de presentar VE de alto riesgo tras la supresión viral, en una cohorte de pacientes con cirrosis hepática por VHB y/o VHC. Lo que fue más relevante es que, de los individuos que presentaban un estatus favorable en el momento de la supresión viral, ninguno mostró progresión de la HTP. De la misma manera, aquellos individuos que pasaron de un estatus no favorable a favorable, tampoco presentaron un incremento de la HTP durante el seguimiento. En nuestro estudio, tanto el criterio Baveno VI expandido, como HEPAVIR, y VIH/cirrosis presentaron un buen rendimiento diagnóstico, con VPN del 100% o cercano a ese valor, manteniendo una proporción de fallos muy por debajo del 5%. En este trabajo, el criterio VIH/cirrosis fue el que más EDA permitió ahorrar,

conservando un VPN del 100%. Además, lo que resulta muy interesante es que la aplicación de este criterio también mostró unos excelentes resultados en el contexto de la monoinfección por VHC, incluso en escenarios de pacientes con cirrosis hepática descompensada y episodios hemorrágicos previos. Por tanto, en aquellos individuos con una RH <30 KPa junto con un recuento plaquetario superior a 110.000 en el momento de la RVS pueden interrumpirse las medidas de cribado de VE. En nuestro estudio, la aplicación de este criterio hubiese permitido que en 186 (44%) pacientes se detuvieran las medidas de vigilancia de VE. Aun así, dada la baja incidencia de este tipo de eventos en nuestra cohorte, serán necesarios futuros estudios, con un tiempo de seguimiento más largo, que confirmen estos resultados.

VI. CONCLUSIONES

Conclusiones

1. La coinfección por el VIH no se asocia a una mayor incidencia de eventos hepáticos en pacientes infectados por el VHC, con fibrosis avanzada, que alcanzan la RVS con AAD. Por consiguiente, el manejo de la enfermedad hepática en individuos monoinfectados por el VHC y coinfectados por el VIH/VHC no debe ser diferente, una vez se alcanza la curación de la infección por el VHC.

2. En individuos coinfectados por el VIH/VHC con fibrosis hepática avanzada que reciben AAD, la RH evaluada mediante ETVC en el momento de la RVS predice el riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas durante el seguimiento, por lo que podría ser utilizada en la práctica clínica para identificar a los pacientes con bajo riesgo de desarrollar estos eventos. En este sentido, los individuos con una RH <14 KPa en el momento de la RVS, que no presenten otras causas de daño hepático, son candidatos a abandonar de forma segura los programas de cribado de HCC, especialmente en contextos con limitados recursos. De considerarse esta medida, alrededor de un tercio de los pacientes con cirrosis hepática previa al tratamiento se beneficiaría de ella.

3. Tras la RVS, las estrategias basadas en la RH para identificar pacientes cirróticos con riesgo de sangrado de VE presentan un buen rendimiento diagnóstico, al igual que durante la infección activa por VHC. El criterio de VIH/cirrosis consigue identificar a un mayor número de pacientes en los que las EDA de vigilancia de VE podrían interrumpirse con seguridad, con un alto potencial para predecir la ausencia de sangrado. De esta manera, aquellos pacientes con RH <30 KPa y un recuento plaquetario > 110.000 presentan un escaso riesgo de desarrollar rotura de VE. De aplicarse esta medida, podrían ahorrarse las EDA de vigilancia de VE en el 44% de los cirróticos con RVS, sin que se produzca ningún episodio hemorrágico en individuos no cribados.

VII. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

- [1] Thomas DL. Global control of hepatitis C: Where challenge meets opportunity. *Nat Med* 2013;19:850–8.
- [2] Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H, Wedemeyer H, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61:S45-57.
- [3] Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161–76.
- [4] WHO. World Health Organization. Hepatitis C: Who fact sheet 2020. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (accessed December 26, 2020).
- [5] Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016;388:1081–8.
- [6] Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat* 2014;21 Suppl 1:34–59.
- [7] Portal Estadístico, Área de Inteligencia de Gestión. RAE-CMD. Gob España, Minist Sanid n.d. <https://peestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/C/rae-cmbd/serie-historica/diagnosticos-principales-incluye-sector-privado/diagnosticos-principales-incluye-sector-privado> (accessed December 26, 2020).
- [8] Donahue JG, Muñoz A, Ness PM, Brown DE, Yawn DH, McAllister HA, et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992;327:369–73.
- [9] Sanchez-Quijano A, Lissen E, Diaz-Torres MA, Rivera F, Pineda JA, Leal M, et al. PREVENTION OF POST-TRANSFUSION NON-A, NON-B HEPATITIS

- BY NON-SPECIFIC IMMUNOGLOBULIN IN HEART SURGERY PATIENTS. *Lancet* 1988;331:1245–9.
- [10] Chan J, Chak E, Talal AH, Sherman KE, Schiff ER, Saab S, et al. Hepatitis C. *Dis Mon* 2014;60:201–12.
- [11] European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C surveillance in Europe 2012. Stockholm: 2014. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/hepatitis-b-c-surveillance-europe-2012-july-2014.pdf> (accessed December 26, 2020)
- [12] Jin F, Dore GJ, Matthews G, Luhmann N, Macdonald V, Bajis S, et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;6:39–56.
- [13] Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic 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;34:831–7.
- [14] Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol* 2008;48:353–67.
- [15] Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:797–808.
- [16] Westbrook RH, Dusheiko G, Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST, et al. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61:S58-68.
- [17] Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, Ohuigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798–801.
- [18] Montes-Cano MA, García-Lozano JR, Abad-Molina C, Romero-Gómez M, Barroso N, Aguilar-Reina J, et al. Interleukin-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. *Hepatology* 2010;52:33–7.
- [19] Farci P, Shimoda A, Coiana A, Diaz G, Peddis G, Melpolder JC, et al. The

- outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* (80-) 2000;288:339–44.
- [20] Khatun M, Ray RB. Mechanisms Underlying Hepatitis C Virus-Associated Hepatic Fibrosis. *Cells*. 2019 Oct 14;8(10):1249.
- [21] Baiocchini A, Nonno F Del, Taibi C, Visco-Comandini U, D’Offizi G, Piacentini M, et al. Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) modifications in patients with chronic hepatitis C. *Sci Rep* 2019;9.
- [22] Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009;50:604–20.
- [23] Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Jenny Heathcote E, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: Possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995;21:1238–47.
- [24] Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Kim HY, et al. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011;54:396–405.
- [25] Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418–31.
- [26] Forns X, Ampurdanès S, Sanchez-Tapias JM, Guilera M, Sans M, Sánchez-Fueyo A, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis c in patients diagnosed at a tertiary-care center. *J Hepatol* 2001;35:265–71.
- [27] Franchis R de. Updating consensus in portal hypertension: Report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846–52.
- [28] Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463–72. 0.
- [29] Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus- related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology* 1999;29:1311–6.

- [30] Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303–10.
- [31] Hamdane N, Jühling F, Crouchet E, El Saghire H, Thumann C, Oudot MA, et al. HCV-Induced Epigenetic Changes Associated With Liver Cancer Risk Persist After Sustained Virologic Response. *Gastroenterology* 2019;156:2313–2329.
- [32] Axley P, Ahmed Z, Ravi S, Singal AK. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: A narrative review. *J Clin Transl Hepatol* 2018;6:79–84.
- [33] Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR, Gane E, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889–96.
- [34] Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J. Hepatol.*, vol. 44, *J Hepatol*; 2006.
- [35] Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, Girón-González JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:779–89.
- [36] Macías J, Márquez M, Téllez F, Merino D, Jiménez-Aguilar P, López-Cortés LF, et al. Risk of liver decompensation among HIV/Hepatitis C virus-coinfected individuals with advanced fibrosis: Implications for the timing of therapy. *Clin Infect Dis* 2013;57:1401–8.
- [37] Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, Jover F, Delgado-Fernández M, Galindo MJ, et al. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. *Clin Infect Dis* 2013;56:143–50.
- [38] Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006;20:49–57.
- [39] Pineda JA, Aguilar-Guisado M, Rivero A, Girón-González JA, Ruiz-Morales J, Merino D, et al. Natural History of Compensated Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2009;49:1274–82.

- [40] 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;21:2209–16.
- [41] 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;50:1056–63.
- [42] Konerman MA, Mehta SH, Sutcliffe CG, Vu T, Higgins Y, Torbenson MS, et al. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting adults: Prospective analysis of 435 liver biopsy pairs. *Hepatology* 2014;59:767–75.
- [43] 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;194:391–400.
- [44] Kim AY, Lauer GM, Ouchi K, Addo MM, Lucas M, Zur Wiesch JS, 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;105:1170–8.
- [45] Paiardini M, Müller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *Immunol Rev* 2013;254:78–101.
- [46] 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;12:1365–71.
- [47] 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;135:226–33.
- [48] Chew KW, Bhattacharya D. Virologic and immunologic aspects of HIV-hepatitis C virus coinfection. *AIDS* 2016;30:2395–404.
- [49] 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;200:619–23.
- [50] Babu CK, Suwansrinon K, Bren GD, Badley AD, Rizza SA. HIV induces TRAIL sensitivity in hepatocytes. *PLoS One* 2009;4.
- [51] Volkmann X, Fischer U, Bahr MJ, Ott M, Lehner F, MacFarlane M, et al. Increased hepatotoxicity of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in diseased human liver. *Hepatology* 2007;46:1498–508.
- [52] Danta M, Semmo N, Fabris P, Brown D, Pybus OG, Sabin CA, et al. Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2008;197:1558–66.
- [53] Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, Bouteloup V, May T, Burty C, et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalité 2005 study. *J Hepatol* 2009;50:736–45.
- [54] Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492–7.
- [55] Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, Girón-González JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:779–89.
- [56] Chen T, Ding EL, Seage III GR, Kim AY. Meta-Analysis: Increased Mortality Associated with Hepatitis C in HIV-Infected Persons Is Unrelated to HIV Disease Progression. *Clin Infect Dis* 2009;49:1605–15.
- [57] Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins YM, Torbenson MS, Brinkley SC, et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *JAMA - J Am Med Assoc* 2012;308:370–8.
- [58] Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: The swiss HIV cohort

- study. *Lancet* 2000;356:1800–5.
- [59] Anderson JP, Tchetgen Tchetgen EJ, Lo Re V, Tate JP, Williams PL, Seage GR, et al. Antiretroviral therapy reduces the rate of hepatic decompensation among HIV-and hepatitis C virus-coinfected veterans. *Clin Infect Dis* 2014;58:719–27.
- [60] Pascual-Pareja JF, Caminoa A, Larrauri J, González-García J, Montes ML, Díez J, et al. HAART is associated with lower hepatic necroinflammatory activity in HIV-hepatitis C virus- coinfected patients with CD4 cell count of more than 350 cells/ μ l at the time of liver biopsy. *AIDS* 2009;23:971–5.
- [61] Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: A meta-analysis. *AIDS* 2008;22:1979–91.
- [62] Re V Lo, Kallan MJ, Tate JP, Localio AR, Lim JK, Goetz MB, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: A cohort study. *Ann Intern Med* 2014;160:369–79.
- [63] Klein MB, Althoff KN, Jing Y, Lau B, Kitahata M, Lo Re V, et al. Risk of End-Stage Liver Disease in HIV-Viral Hepatitis Coinfected Persons in North America from the Early to Modern Antiretroviral Therapy Eras. *Clin Infect Dis* 2016;63:1160–7.
- [64] Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *J Am Med Assoc* 2000;283:74–80.
- [65] Macías J, Castellano V, Merchante N, Palacios RB, Mira JA, Sáez C, et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: Harmful impact of nevirapine. *AIDS* 2004;18:767–74.
- [66] Foca E, Fabbiani M, Prosperi M, Roldan EQ, Castelli F, Maggiolo F, et al. Liver fibrosis progression and clinical outcomes are intertwined: Role of CD4+ T-cell count and NRTI exposure from a large cohort of HIV/HCVcoinfected patients with detectable HCV-RNA A MASTER cohort study. *Med* 2016;95:4091.

- [67] Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients. *N Engl J Med* 2004;351:438–50.
- [68] Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin versus Interferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C in HIV-Coinfected Persons. *N Engl J Med* 2004;351:451–9.
- [69] Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004;292:2839–48.
- [70] Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: Results of a prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000;32:477–81.
- [71] Van Thiel DH, Gavalier JS, Wright H, Tzakis A. Liver biopsy: Its safety and complications as seen at a liver transplant center. *Transplantation* 1993;55:1087–90.
- [72] 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;97:2614–8.
- [73] Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling Variability of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–57.
- [74] Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser 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.
- [75] Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48–54.
- [76] Vergara S, Macías J, Rivero A, Gutiérrez-Valencia A, González-Serrano M, Merino D, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2007;45:969–

74.

- [77] Kirk GD, Astemborski J, Mehta SH, Spoler C, Fisher C, Allen D, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV-Hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2009;48:963–72.
- [78] Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650–9.
- [79] Poynard T, Vergniol J, Ngo Y, Foucher J, Munteanu M, Merrouche W, et al. Staging chronic hepatitis C in seven categories using fibrosis biomarker (FibroTest™) and transient elastography (FibroScan®). *J Hepatol* 2014;60:706–14.
- [80] Perez-Latorre L, Sanchez-Conde M, Rincon D, Miralles P, Aldamiz-Echevarria T, Carrero A, et al. Prediction of Liver Complications in Patients With Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis With and Without HIV Coinfection: Comparison of Hepatic Venous Pressure Gradient and Transient Elastography. *Clin Infect Dis* 2014;58:713–8.
- [81] Macías J, Recio E, Vispo E, Rivero A, López-Cortés LF, Ríos MJ, et al. Application of transient elastometry to differentiate mild from moderate to severe liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol* 2008;49:916–22..
- [82] Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290–7.
- [83] Pineda JA, Recio E, Camacho Á, Macías J, Almodóvar C, González-Serrano M, et al. Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:445–9.
- [84] Gomez-Moreno AZ, Pineda-Tenor D, Jimenez-Sousa MA, Sánchez-Ruano JJ, Artaza-Varasa T, Saura-Montalban J, et al. Liver stiffness measurement predicts liver-related events in patients with chronic hepatitis C: A retrospective study. *PLoS One* 2017;12.

- [85] 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;56:228–38.
- [86] Macías J, Camacho A, Von Wichmann MA, López-Cortés LF, Ortega E, Tural C, et al. Liver stiffness measurement versus liver biopsy to predict survival and decompensations of cirrhosis among HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS* 2013;27:2541–9.
- [87] 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;11:1573–1584.e2.
- [88] Merchante N, Téllez F, Rivero-Juárez A, Ríos-Villegas MJ, Merino D, Márquez-Solero M, et al. Progression of liver stiffness predicts clinical events in HIV/HCV-coinfected patients with compensated cirrhosis. *BMC Infect Dis* 2015;15.
- [89] de Torres M, Poynard T. Risk factors for liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol Off J Mex Assoc Hepatol* 2003;2:5–11.
- [90] Ratziu V, Trabut JB, Poynard T. Fat, diabetes, and liver injury in chronic hepatitis C. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:22–9.
- [91] Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2408–14.
- [92] Patel S, Jinjuvadia R, Patel R, Liangpunsakul S. Insulin Resistance is Associated with Significant Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:80–4.
- [93] De Nicola S, Aghemo A, Rumi MG, Colombo M. HCV genotype 3: An independent predictor of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009;51:964–6.
- [94] Núñez-Torres R, Macías J, Mancebo M, Frías M, Dolci G, Téllez F, et al. The

- PNPLA3 genetic variant rs738409 influences the progression to cirrhosis in HIV/Hepatitis C virus coinfecting patients. *PLoS One* 2016;11.
- [95] Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61:S58–68.
- [96] Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: Epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol* 2015;28:221–8.
- [97] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68:723–50.
- [98] Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma q. 2018.
- [99] Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:1076–84.
- [100] Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706–1718.e1.
- [101] Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: Results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005;43:434–41.
- [102] Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early Detection, Curative Treatment, and Survival Rates for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001624.
- [103] Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, et al. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2ND EDITION). *Dig Endosc* 2010;22:1–9.
- [104] De Franchis R, Abraldes JG, Bajaj J, Berzigotti A, Bosch J, Burroughs AK, et al.

- Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;743–52.
- [105] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Shuhart MC, Davis GL, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922–38.
- [106] Maurice JB, Brodtkin E, Arnold F, Navaratnam A, Paine H, Khawar S, et al. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *J Hepatol* 2016;65:899–905.
- [107] Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology* 2017;66:1980–8.
- [108] Kang SH, Lee YB, Lee JH, Nam JY, Chang Y, Cho H, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:845–55.
- [109] Agüero F, Forner A, Manzardo C, Valdivieso A, Blanes M, Barcena R, et al. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2016;63:488–98.
- [110] Mutimer D, Aghemo A, Diepolder H, Negro F, Robaeys G, Ryder S, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392–420.
- [111] Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436:967–72.
- [112] Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai M-Y, Gane E, et al. Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666–72.
- [113] Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WGE, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis C and Cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673–80.

- [114] 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* 2001;358:958–65.
- [115] Glud LL, Marchesini E, Iorio A. Peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2335–41.
- [116] Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: Efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350–9.
- [117] Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303–13.
- [118] Poynard T, McHutchison J, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:1131–7.
- [119] Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, Cammà C, Bellobuono A, Hopf U, et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. *Gut* 2004;53:1504–8.
- [120] Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Sakamoto S, Yasui K, Sakamoto M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: A retrospective study in 1148 patients. *J Hepatol* 1999;30:653–9.
- [121] Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnù L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon- α is with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579–87.
- [122] Mira JA, Rivero-Juárez A, López-Cortés LF, Girón-González JA, Téllez F, Santos-Gil I de los, 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;56:1646–53.
- [123] Berenguer J, Álvarez-Pellicer J, Martín PM, López-Aldeguer J, Von-Wichmann

- MA, Quereda C, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;50:407–13.
- [124] Rossi C, Jeong D, Wong S, McKee G, Butt ZA, Buxton J, et al. Sustained virological response from interferon-based hepatitis C regimens is associated with reduced risk of extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 2019;71:1116–25.
- [125] Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giuly N, Castelnau C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: Incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010;52:652–7.
- [126] 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;308:2584.
- [127] Kim DY, Ahn SH, Han KH. Emerging therapies for hepatitis C. *Gut Liver* 2014;8:471–9.
- [128] Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: The COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756–65.
- [129] Eltahla AA, Luciani F, White PA, Lloyd AR, Bull RA. Inhibitors of the hepatitis C virus polymerase; mode of action and resistance. *Viruses* 2015;7:5206–24.
- [130] Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C a systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc* 2014;312:631–40.
- [131] Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for Hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:34–44.
- [132] Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley K V., Yoshida EM, Rodriguez-Torres M,

- Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *N Engl J Med* 2013;368:1867–77.
- [133] Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA - J Am Med Assoc* 2014;312:353–61.
- [134] Hawkins C, Grant J, Ammerman LR, Palella F, Mclaughlin M, Green R, et al. High rates of hepatitis C virus (HCV) cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfected patients: a real-world perspective. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2642–5.
- [135] Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Secretaría General de Sanidad y Consumo. Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. 2015. Disponible en https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf (accessed 6, Dec 2020).
- [136] Macías J, Morano LE, Téllez F, Granados R, Rivero-Juárez A, Palacios R, et al. Response to direct-acting antiviral therapy among ongoing drug users and people receiving opioid substitution therapy. *J Hepatol* 2019;71:45–51.
- [137] Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggmann P, Hajarizadeh B, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:153–61.
- [138] Cunningham EB, Amin J, Feld JJ, Bruneau J, Dalgard O, Powis J, et al. Adherence to sofosbuvir and velpatasvir among people with chronic HCV infection and recent injection drug use: The SIMPLIFY study. *Int J Drug Policy* 2018;62:14–23.
- [139] Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hézode C, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and past direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology* 2018;67:1253–60.
- [140] Wyles D, Braü N, Kottlilil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected

- with Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis* 2017;65:6–12.
- [141] Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med* 2017;376:2134–46.
- [142] Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. *Clin Infect Dis* 2018;67:1010–7.
- [143] Sikavi C, Chen PH, Lee AD, Saab EG, Choi G, Saab S. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection in the era of direct-acting antiviral agents: No longer a difficult-to-treat population. *Hepatology* 2018;67:847–57.
- [144] Pol S, Parlati L. Treatment of hepatitis C: the use of the new pangenotypic direct-acting antivirals in “special populations.” *Liver Int* 2018;38:28–33.
- [145] Lledó GM, Carrasco I, Benítez-Gutiérrez LM, Arias A, Royuela A, Requena S, et al. Regression of liver fibrosis after curing chronic hepatitis C with oral antivirals in patients with and without HIV coinfection. *AIDS* 2018;32:2347–52.
- [146] Malin JJ, Boesecke C, Schwarze-Zander C, Wasmuth JC, Schlabe S, Trebicka J, et al. Liver stiffness regression after successful Hepatitis C treatment is independent of HIV coinfection. *HIV Med* 2019;20:230–6.
- [147] Rial-Crestelo D, Sepúlveda MA, González-Gasca FJ, Geijo-Martínez P, Martínez-Alfaro E, Barberá JR, et al. Does fibrosis really regress in HIV/hepatitis C virus co-infected patients after treatment with direct antiviral agents? *AIDS* 2020;34:427–32.
- [148] Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224–31.
- [149] Macías J, Granados R, Téllez F, Merino D, Pérez M, Morano LE, et al. Similar recovery of liver function after response to all-oral HCV therapy in patients with cirrhosis with and without HIV coinfection. *J Viral Hepat* 2019;26:16–24.

- [150] Verna EC, Morelli G, Terrault NA, Lok AS, Lim JK, Di Bisceglie AM, et al. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort. *J Hepatol* 2020;73:540–8.
- [151] Schwabl P, Mandorfer M, Steiner S, Scheiner B, Chromy D, Herac M, et al. Interferon-free regimens improve portal hypertension and histological necroinflammation in HIV/HCV patients with advanced liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:139–49.
- [152] Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, child-pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010;51:2069–76.
- [153] van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, Almasio PL, Calvaruso V, Fernández-Rodríguez CM, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol* 2017;66:485–93.
- [154] Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology* 2017;152:142–156.
- [155] Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;393:1453–64.
- [156] Salmon-Ceron D, Nahon P, Layese R, Bourcier V, Sogni P, Bani-Sadr F, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus (HCV) Co-infected Patients With Cirrhosis Are No Longer at Higher Risk for Hepatocellular Carcinoma or End-Stage Liver Disease as Compared to HCV Mono-infected Patients. *Hepatology* 2019;70:939–54.
- [157] Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: Systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17:46.

- [158] Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Bellia A, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 2018;155:411–421.
- [159] Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;68:25–32.
- [160] Merchante N, Rodríguez-Arrondo F, Revollo B, Merino E, Ibarra S, Galindo MJ, et al. Hepatocellular carcinoma after sustained virological response with interferon-free regimens in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS* 2018;32:1423–30.
- [161] Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Impact of Sustained Virologic Response with Direct-Acting Antiviral Treatment on Mortality in Patients with Advanced Liver Disease. *Hepatology* 2019;69:487–97.
- [162] Merchante N, Merino E, Rodríguez-Arrondo F, Tural C, Muñoz J, Delgado-Fernández M, et al. HIV/hepatitis C virus-coinfected patients who achieved sustained virological response are still at risk of developing hepatocellular carcinoma. *AIDS* 2014;28:41–7.
- [163] Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 2017;153:996–1005.
- [164] Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatology* 2020;71:44–55.
- [165] Thabut D, Bureau C, Layese R, Bourcier V, Hammouche M, Cagnot C, et al. Validation of Baveno VI Criteria for Screening and Surveillance of Esophageal Varices in Patients With Compensated Cirrhosis and a Sustained Response to Antiviral Therapy. *Gastroenterology* 2019;156:997–1009.
- [166] Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, Londoño MC, Llop E, Martínez J, et al. Effects of All-Oral Anti-Viral Therapy on HVPg and Systemic Hemodynamics in Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cirrhosis. *Gastroenterology*

- 2017;153:1273–1283.
- [167] Terrault NA, Hassanein TI. Management of the patient with SVR. *J Hepatol* 2016;65:S120–9.
- [168] Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461–511.
- [169] Nahon P, Ganne-Carrié N. Management of patients with pre-therapeutic advanced liver fibrosis following HCV eradication. *JHEP Reports* 2019;1:480–9.
- [170] Merchante N, Figueruela B, Rodríguez-Fernández M, Rodríguez-Arrondo F, Revollo B, Ibarra S, et al. Low performance of ultrasound surveillance for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *AIDS* 2019;33:269–78.
- [171] Shim JJ, Kim JW, Lee CK, Jang JY, Kim BH. Oral antiviral therapy improves the diagnostic accuracy of alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1699–705.
- [172] Yuri Y, Nishikawa H, Enomoto H, Yoh K, Iwata Y, Sakai Y, et al. Impact of Sustained Virological Response for Gastroesophageal Varices in Hepatitis-C-Virus-Related Liver Cirrhosis. *J Clin Med* 2019;9:95.
- [173] Di Marco V, Calvaruso V, Ferraro D, Bavetta MG, Cabibbo G, Conte E, et al. Effects of Eradicating Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Differ With Stage of Portal Hypertension. *Gastroenterology* 2016;151:130–139.
- [174] Roccarina D, Rosselli M, Genesca J, Tsochatzis EA. Elastography methods for the non-invasive assessment of portal hypertension. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12:155–64.
- [175] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481–8.
- [176] Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009;50:923–8.

- [177] Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, Freissmuth C, Schwarzer R, Stern R, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol* 2016;65:692–9.
- [178] Shili-Masmoudi S, Sogni P, de Ledinghen V, Esterle L, Valantin M-A, Poizot-Martin I, et al. Increased liver stiffness is associated with mortality in HIV/HCV coinfecting subjects: The French nationwide ANRS CO13 HEPAVIH cohort study. *PLoS One* 2019;14:e0211286.
- [179] Pineda JA, Recio E, Camacho Á, Macías J, Almodóvar C, González-Serrano M, et al. Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:445–9.
- [180] Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, Ríos-Villegas MJ, Ojeda-Burgos G, et al. Liver stiffness predicts variceal bleeding in HIV/HCV-coinfecting patients with compensated cirrhosis. *AIDS* 2017;31:493–500.
- [181] Sun M, Kisseleva T. Reversibility of liver fibrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:S60–3.
- [182] Celli R, Saffo S, Kamili S, Wiese N, Hayden T, Taddei T, et al. Liver Pathologic Changes After Direct-Acting Antiviral Agent Therapy and Sustained Virologic Response in the Setting of Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Arch Pathol Lab Med* 2020. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0008-oa>.
- [183] Everson GT, Shiffman ML, Hoefs JC, Morgan TR, Sterling RK, Wagner DA, et al. Quantitative tests of liver function measure hepatic improvement after sustained virological response: Results from the HALT-C trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:589–601.
- [184] Ioannou GN, Beste LA, Green PK, Singal AG, Tapper EB, Waljee AK, et al. Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. *Gastroenterology* 2019;157:1264–1278.
- [185] Farhang Zangneh H, Wong WWL, Sander B, Bell CM, Mumtaz K, Kowgier M, et al. Cost Effectiveness of Hepatocellular Carcinoma Surveillance After a Sustained Virologic Response to Therapy in Patients With Hepatitis C Virus

- Infection and Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1840–1849.
- [186] López-Cortés LF, Trujillo-Rodríguez M, Báez-Palomo A, Benmarzouk-Hidalgo OJ, Dominguez-Molina B, Milanés-Guisado Y, et al. Eradication of Hepatitis C Virus (HCV) Reduces Immune Activation, Microbial Translocation, and the HIV DNA Level in HIV/HCV-Coinfected Patients. *J Infect Dis* 2018;218:624–32.
- [187] Naggie S. Hepatitis C Virus, Inflammation, and Cellular Aging: Turning Back Time. *Top Antivir Med* 2017;25:3–6.
- [188] Corma-Gómez A, Macías J, Lacalle-Remigio JR, Téllez F, Morano L, Rivero A, et al. HIV infection is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response to direct-acting antivirals in hepatitis C infected-patients with advanced fibrosis. *Clin Infect Dis* 2020.
- [189] Choi J, Kim HJ, Lee J, Cho S, Ko MJ, Lim YS. Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients Treated with Entecavir vs Tenofovir for Chronic Hepatitis B: A Korean Nationwide Cohort Study. *JAMA Oncol* 2019;5:30–6.
- [190] Yip TC-F, Wong VW-S, Chan HL-Y, Tse Y-K, Lui GC-Y, Wong GL-H. Tenofovir Is Associated With Lower Risk of Hepatocellular Carcinoma Than Entecavir in Patients With Chronic HBV Infection in China. *Gastroenterology* 2020 Jan;158(1):215-225.
- [191] Kim SU, Seo YS, Lee HA, Kim MN, Lee YR, Lee HW, et al. A multicenter study of entecavir vs. tenofovir on prognosis of treatment-naïve chronic hepatitis B in South Korea. *J Hepatol* 2019;71:456–64.
- [192] Murata K, Asano M, Matsumoto A, Sugiyama M, Nishida N, Tanaka E, et al. Induction of IFN- λ 3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: A new potential target for HBV infection. *Gut* 2018;67:362–71.
- [193] Abushahba W, Balan M, Castaneda I, Yuan Y, Reuhl K, Raveche E, et al. Antitumor activity of Type I and Type III interferons in BNL hepatoma model. *Cancer Immunol Immunother* 2010;59:1059–71.
- [194] Martí-Rodrigo A, Alegre F, Moragrega ÁB, García-García F, Martí-Rodrigo P, Fernández-Iglesias A, et al. Rilpivirine attenuates liver fibrosis through selective

- STAT1-mediated apoptosis in hepatic stellate cells. *Gut* 2019;gutjnl-2019-318372.
- [195] Hamada K, Saitoh S, Nishino N, Fukushima D, Horikawa Y, Nishida S, et al. Shear wave elastography predicts hepatocellular carcinoma risk in hepatitis C patients after sustained virological response. *PLoS One* 2018;13:e0195173.
- [196] Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, Londoño MC, Llop E, Martínez J, et al. Effects of All-Oral Anti-Viral Therapy on HVPG and Systemic Hemodynamics in Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2017;153:1273–1283.
- [197] Corma-Gómez A, Morano L, Téllez F, Rivero-Juárez A, Real LM, Alados JC, et al. HIV infection does not increase the risk of liver complications in hepatitis C virus-infected patient with advanced fibrosis, after sustained virological response with direct-acting antivirals. *AIDS* 2019;33:1167–74.
- [198] Pons M, Rodríguez-Tajes S, Esteban JI, Mariño Z, Vargas V, Lens S, et al. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *J Hepatol* 2020;72:472–80.
- [199] Alonso López S, Manzano ML, Gea F, Gutiérrez ML, Ahumada AM, Devesa MJ, et al. A Model Based on Noninvasive Markers Predicts Very Low Hepatocellular Carcinoma Risk After Viral Response in Hepatitis C Virus–Advanced Fibrosis. *Hepatology* 2020;72:1924–34.
- [200] Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, Chromy D, Semmler G, Stättermayer AF, et al. Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Predict Hepatic Decompensation in Patients Who Achieved Sustained Virologic Response to Interferon-Free Therapy. *Hepatology* 2020;71:1023–36.
- [201] Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1261–8.
- [202] Bae J, Sinn DH, Kang W, Gwak GY, Choi MS, Paik YH, et al. Validation of the Baveno VI and the expanded Baveno VI criteria to identify patients who could

- avoid screening endoscopy. *Liver Int* 2018;38:1442–8.
- [203] Protopapas AA, Mylopoulou T, Papadopoulos VP, Vogiatzi K, Goulis I, Mimidis K. Validating and expanding the baveno vi criteria for esophageal varices in patients with advanced liver disease: A multicenter study. *Ann Gastroenterol* 2020;33:87–94.
- [204] Merchante N, Saroli Palumbo C, Mazzola G, Pineda JA, Téllez F, Rivero-Juárez A, et al. Prediction of Esophageal Varices by Liver Stiffness and Platelets in Persons With Human Immunodeficiency Virus Infection and Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *Clin Infect Dis* 2019.
- [205] Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londoño MC, Hernández-Gea V, Ruiz P, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2018;67:1683–94.
- [206] Schwabl P, Mandorfer M, Steiner S, Scheiner B, Chromy D, Herac M, et al. Interferon-free regimens improve portal hypertension and histological necroinflammation in HIV/HCV patients with advanced liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:139–49.