

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina



Evaluación a largo plazo de pacientes con hepatopatía crónica avanzada y respuesta virológica sostenida tras el tratamiento con antivirales de acción directa: impacto clínico y evolución de la fibrosis por métodos no invasivos

TESIS DOCTORAL

Paula Fernández Álvarez

Dña. Isabel Carmona Soria, Doctora en Medicina y facultativo especialista en Aparato Digestivo como directora,

D. Manuel Rodríguez Téllez, Doctor en Medicina y profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla como director y

D. Ángel Vilches Arenas, profesor titular del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Sevilla como tutor

CERTIFICAN

Que el trabajo de investigación que presenta Dña. Paula Fernández Álvarez, titulado “Evaluación a largo plazo de pacientes con hepatopatía crónica avanzada y respuesta virológica sostenida tras el tratamiento con antivirales de acción directa: impacto clínico y evolución de la fibrosis por métodos no invasivos” ha sido realizado bajo su dirección y consideran que reúne el contenido y rigor científico necesario para ser leído y defendido como Tesis para optar a grado de Doctora por la Universidad de Sevilla.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, expiden y firman la presente certificación en Sevilla, a 24 de noviembre de 2022.

Fdo. Isabel Carmona Soria
Directora

Fdo. Manuel Rodríguez Téllez
Director

Fdo. Ángel Vilches Arenas
Tutor

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y a mis abuelos por construir la persona que soy hoy, basada en la educación y los valores que me han dado. A mi madre por su dedicación constante y devoción por mí, por su apoyo incondicional pase lo que pase. A mi padre por su exigencia, perfeccionismo y paciencia conmigo. A los dos, por tener la solución para todos mis problemas, por estar siempre a mi lado, incluso a 800 km de distancia.

A Isabel Carmona por confiar en mí y darme la oportunidad de trabajar con ella. Por su inteligencia e implicación, por ser una fuente de conocimiento e inspiración para mí. Por fomentar en mí la pasión por la Hepatología, por transmitirme motivación para seguir trabajando día a día. Por su exigencia con el trabajo y la implicación constante, por todo el apoyo que me ha dado.

A Ángel Vilches por reestructurar todo el “caos numérico” y hacer que recobrará sentido este trabajo. Por transmitirme seguridad y confianza, aunque los resultados no salieran como yo esperaba. Por todo el tiempo dedicado, incluso a deshora.

A Manuel Rodríguez Téllez por tener siempre buenas palabras hacia mí, por transmitirme su aprecio y por resolver todas mis dudas y problemas burocráticos.

A María Fernanda Guerra por ser mi ejemplo a seguir, por enseñarme lo que es el esfuerzo y el trabajo constante, por darme todo sin esperar nada a cambio. Porque este trabajo no hubiera sido posible sin ella.

A Teresa Valdés por su recibimiento, por transmitirme la pasión por nuestra especialidad, por enseñarme todo lo que sabía cuando empecé este camino en Sevilla y por haberme seguido acompañando día a día. Por hacerme sentir bien aunque todo este “patas arriba”.

A Patricia Cordero por ser mi otro ejemplo a seguir. Por estar disponible siempre para mí, por sus consejos y sus enseñanzas.

A todo el servicio de Aparato Digestivo del Hospital Virgen Macarena por todo lo que me han aportado, y en especial a Belén Maldonado por estar siempre pendiente, cuidándome y preocupándose por mí.

RESUMEN

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública a nivel mundial. Durante los últimos años, se han producido grandes avances en el conocimiento y desarrollo de procedimientos diagnósticos para la evaluación de daño hepático, pero especialmente en el tratamiento de la infección con la aparición de los nuevos antivirales de acción directa (AAD). Los cortos períodos de seguimiento disponibles tras alcanzar la respuesta virológica sostenida (RVS) con estas terapias, no permiten hasta la fecha realizar consideraciones de su impacto a medio y largo plazo.

Objetivos

Los objetivos principales del estudio fueron la evaluación del riesgo de desarrollo de eventos hepáticos tras alcanzar la RVS en pacientes con hepatopatía crónica avanzada tratados con AAD, así como la utilidad de los marcadores serológicos tras la RVS en la estratificación de este riesgo.

Material y Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico, de cohorte histórica retrospectivo y unicéntrico. Se reclutaron todos aquellos pacientes con infección crónica por VHC que alcanzaron la RVS tras haber recibido tratamiento con AAD entre noviembre de 2014 y diciembre de 2017. Se seleccionaron aquellos pacientes que cumplieran criterios de hepatopatía crónica avanzada por ET (> 10 kPa). En los casos que no se disponía de estos valores, la inclusión de los mismos fue determinada por los marcadores serológicos (FIB-4 y APRI) o la presencia de criterios radiológicos y/o endoscópicos.

Resultados:

De los 573 pacientes reclutados, 321 cumplieron los criterios de inclusión. Un 13,7% desarrollaron complicaciones hepáticas (10% descompensación por hipertensión portal y 3,7% hepatocarcinoma) durante una mediana de seguimiento de 48 meses. El FIB-4 se mantuvo como un adecuado predictor de riesgo antes y después de la RVS para el desarrollo de descompensación por hipertensión portal. Un FIB-4 $\geq 2,03$ y $\geq 2,21$ al año y 2 años tras la RVS, respectivamente, se asoció a un riesgo alto de desarrollo de descompensaciones por hipertensión portal [1 año post-RVS: HR 6,19

(IC95% 2,28; 16,78)]; 2 años post-RVS: HR 9,26 (IC95% 3,10; 27,64)]. Los pacientes con un FIB-4 $\geq 2,42$ y $\geq 2,70$, al año y 2 años tras la RVS, respectivamente, presentaron un riesgo elevado de hepatocarcinoma [1 año post-RVS: HR 6,14 (IC95% 1,60; 23,57); 2 años post-RVS: HR 14,15 (IC95% 3,03; 66,0)].

Conclusiones:

En pacientes con hepatopatía crónica avanzada por VHC, el riesgo de presentar eventos hepáticos (descompensación por hipertensión portal y hepatocarcinoma) persiste tras alcanzar la RVS. La evaluación del índice serológico FIB-4 es un adecuado predictor de riesgo de estos eventos antes de la RVS y en mediciones sucesivas tras la RVS.

Palabras claves: virus de la hepatitis C; antivirales de acción directa; respuesta viral sostenida; descompensación hepática por hipertensión portal; hepatocarcinoma; fibrosis hepática; elastografía de transición; marcadores serológicos no invasivos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN:	1
1.1 Epidemiología	1
1.2 Familia, estructura genómica y variabilidad genética	3
1.3 Mecanismos de transmisión	6
1.4 Historia natural	9
1.4.1 Hepatitis aguda	10
1.4.2 Hepatitis crónica	11
1.4.3 Cirrosis hepática compensada	13
1.4.4 Cirrosis hepática descompensada	14
1.4.5 Carcinoma hepatocelular	15
1.5 Diagnóstico	17
1.5.1 Métodos diagnósticos de infección por VHC.....	17
1.5.1.1 Análisis serológico	17
1.5.1.2 Análisis molecular.....	17
1.5.2 Métodos diagnósticos de fibrosis hepática	18
1.5.2.1 Métodos invasivos de evaluación de fibrosis hepática	18
1.5.2.1.1 Estudio histológico	18
1.5.2.2 Métodos no invasivos de evaluación de fibrosis hepática	21
1.5.2.2.1 Biomarcadores séricos	21
1.5.2.2.2 Métodos físicos y de imagen.....	25
1.5.2.2.2.1 Elastografía basada en ultrasonidos.....	25
1.5.2.2.2.1.1 Elastografía en tiempo real	26
1.5.2.2.2.1.2 Técnicas de impulso de fuerza de radiación ascústica.....	27
1.5.2.2.2.1.3 Elastografía de transición	28
1.5.2.2.2.1.4 Elastografía de onda de corte (SWE).....	30
1.5.2.2.2.2. Elastografía basada en resonancia magnética.....	31
1.6 Tratamiento	33
1.6.1 Regímenes terapéuticos basados en Interferon.....	34
1.6.2 Regímenes terapéuticos basados en antivirales de acción directa.....	34
1.6.2.1 Dianas terapéuticas de los AAD	35
1.6.2.1.1 Inhibidores de la proteasa (IP)	35
1.6.2.1.2. Inhibidores de la fosfoproteína NS5A	36
1.6.2.1.3 Inhibidores de la ARN polimerasa NS5B	37
1.6.2.2 Regímenes combinados.....	38
1.6.2.2.1 Inhibidores NS3/4A y NS5B	38
1.6.2.2.2 Inhibidores NS3 y NS5A	39
1.6.2.2.3 Inhibidores NS5A y NS5B.....	39

1.6.2.3 Regímenes pangenotípicos.....	40
1.7 Impacto del tratamiento sobre la historia natural del VHC.....	42
1.7.1 Impacto de la RVS inducida por regímenes basados en IFN	43
1.7.2 Impacto de la RVS inducida por regímenes basados en AAD	44
1.7.2.1 Beneficio hepático en pacientes con fibrosis leve a moderada	44
1.7.2.2 Beneficio hepático en pacientes con cirrosis compensada.....	45
1.7.2.2.1 <i>Regresión en la fibrosis hepática</i>	45
1.7.2.2.2 <i>Efecto sobre la hipertensión portal</i>	45
1.7.2.2.3 <i>Efecto sobre el desarrollo de descompensaciones hepáticas</i>	46
1.7.2.2.4 <i>Efecto sobre el desarrollo de carcinoma hepatocelular</i>	46
1.7.2.2.5 <i>Efecto sobre la mortalidad</i>	47
1.7.2.3 Beneficio hepático en pacientes con cirrosis descompensada	47
2. JUSTIFICACIÓN.....	49
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	51
3.1 Hipótesis.....	51
3.2 Objetivos	51
3.2.1 Objetivos generales.....	51
3.2.2 Objetivos secundarios.....	52
4. PACIENTES Y MÉTODOS	53
4.1 Diseño del estudio.....	53
4.2 Ámbito del estudio	53
4.3 Período de estudio	53
4.4 Población y muestra.....	53
4.4.1 Criterios de elegibilidad.....	54
4.4.1.1 Criterios de inclusión	54
4.4.1.2 Criterios de exclusión.....	54
4.4.2 Tamaño muestral	54
4.5 Metodología empleada.....	55
4.5.1 Datos analíticos.....	55
4.5.1.1 Determinación de anticuerpos anti-VHC	55
4.5.1.2 Niveles de ARN-VHC séricos	55
4.5.2 Ecografía de abdomen	56
4.5.3 Endoscopia Digestiva Alta	56
4.5.4 Valoración no invasiva de fibrosis hepática	57
4.5.4.1 Elastografía de transición.....	57
4.5.4.2 Biomarcadores serológicos	57
4.6 Protocolo de Estudio	58

4.6.1	Identificación de los pacientes incluidos	58
4.6.2	Fuentes de información y recogida de datos	58
4.6.3	Aspectos éticos	58
4.7	Definición de los eventos clínicos analizados	59
4.7.1	Descompensación hepática.....	59
4.7.2	Carcinoma hepatocelular	59
4.7.3	Mortalidad por causa hepática y no hepática.....	59
4.7.4	Trasplante hepático.....	60
4.8	Variables del estudio.....	60
4.8.1	Variables basales	60
4.8.2	Variables durante el seguimiento	63
4.9	Análisis estadístico	65
4.9.1	Análisis exploratorio.....	65
4.9.2	Análisis descriptivo	65
4.9.3	Análisis inferencial bivariante.....	66
4.9.4	Análisis de supervivencia	66
4.9.5	Obtención de puntos de corte	67
5.	RESULTADOS	69
5.1	Caracterización de la población estudiada	69
5.2	Eventos hepáticos	72
5.2.1	Descompensación hepática por hipertensión portal	73
5.2.1.1	Factores predictores de descompensación hepática por hipertensión portal.....	76
5.2.2	Carcinoma hepatocelular	79
5.2.2.1	Factores predictores de CHC	81
5.2.3	Mortalidad	84
5.3	Evaluación de la fibrosis hepática a largo plazo tras la RVS valorada por métodos no invasivos.....	84
5.3.1	Elastografía de transición	84
5.3.2	Marcadores serológicos	87
5.3.3	Correlación entre los métodos no invasivos de estimación de fibrosis hepática.....	93
5.4	Desarrollo de eventos hepáticos según el grado de fibrosis inicial	94
5.5	Evolución de los marcadores serológicos tras la RVS en el desarrollo de eventos hepáticos.....	95
5.5.1	Obtención de puntos de corte de los marcadores serológicos para la predicción del riesgo de desarrollo de eventos hepáticos.....	102
5.5.2	Análisis de tiempo hasta el desarrollo de eventos hepáticos utilizando los puntos de corte obtenidos e inclusión en los modelos multivariados	107

5.6 Aplicabilidad de los resultados: Algoritmos de seguimiento tras la RVS en base a marcadores serológicos.....	113
6. DISCUSIÓN	116
6.1 Principales hallazgos de los resultados	117
6.1.1 Impacto de la RVS sobre la incidencia de eventos hepáticos.....	117
6.1.1.1 Factores de riesgo asociados al desarrollo de descompensaciones hepáticas por hipertensión portal tras la RVS	118
6.1.1.2 Factores de riesgo asociados al desarrollo de CHC tras la RVS.....	121
6.1.2 Impacto de la RVS a largo plazo sobre la fibrosis hepática evaluada mediante métodos no invasivos.....	122
6.1.3 Utilidad de los marcadores serológicos tras la RVS en la predicción de eventos hepáticos	126
6.2 Aplicabilidad de los resultados obtenidos.....	130
6.3 Limitaciones y fortalezas del estudio.....	131
7. CONCLUSIONES	133
8. BIBLIOGRAFÍA	134
9. ANEXOS.....	158
9.1 Anexo 1.....	158
9.2 Anexo 2.....	160

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sistema de puntuación histológica METAVIR	19
Tabla 2. Variables sociodemográficas	60
Tabla 3. Consumo de tóxicos y comorbilidades asociadas.....	61
Tabla 4. Variables asociadas al VHC, fibrosis y datos de función hepática antes del tratamiento	62
Tabla 5. Variables asociadas al tratamiento	63
Tabla 6. Variables en relación a la aparición de eventos hepáticos.....	64
Tabla 7. Variables asociadas a la estimación de fibrosis hepática	65
Tabla 8. Análisis descriptivo de la población a estudio, N = 321 (variables cualitativas)	71
Tabla 9. Análisis descriptivo de la población a estudio (variables cuantitativas).	72
Tabla 10. Incidencia de eventos hepáticos e intervalo de tiempo hasta su aparición....	73
Tabla 11. Caracterización de los pacientes según el desarrollo de descompensación hepática (variables cualitativas).....	75
Tabla 12. Caracterización de los pacientes según el desarrollo de descompensación hepática (variables cuantitativas).....	76
Tabla 13. Relación entre los hipotéticos factores de riesgo de descompensación hepática	77
Tabla 14. Modelo multivariado 1 para el desarrollo de descompensación por HTP.....	78
Tabla 15. Modelo multivariado 2 para el desarrollo de descompensación por HTP.....	78
Tabla 16. Modelo multivariado 3 para el desarrollo de descompensación por HTP.....	79
Tabla 17. Caracterización de los pacientes según el desarrollo de CHC (variables cualitativas).....	80
Tabla 18. Caracterización de los pacientes según el desarrollo de CHC (variables cuantitativas).....	81
Tabla 19. Relación entre los hipotéticos factores de riesgo de CHC	82
Tabla 20. Modelo multivariado 1 para el desarrollo de CHC.....	83
Tabla 21. Modelo multivariado 2 para el desarrollo de CHC.....	83
Tabla 22. Modelo multivariado 3 para el desarrollo de CHC.....	84
Tabla 23. Evolución y diferencias en las estimaciones de fibrosis mediante ET antes y después de la RVS.	85

Tabla 24. Análisis de las diferencias obtenidas en la evolución de la fibrosis hepática evaluada mediante ET tras alcanzar la RVS teniendo en cuenta el grado de fibrosis y función hepática previa al tratamiento antiviral	86
Tabla 25. Análisis de las diferencias obtenidas según la escala FIB-4 en los diferentes momentos evaluada a lo largo del seguimiento.....	88
Tabla 26. Análisis de las diferencias obtenidas en la escala FIB-4 a lo largo del seguimiento teniendo en cuenta el grado de fibrosis y función hepática previo al tratamiento antiviral.....	90
Tabla 27. Análisis de las diferencias obtenidas en el índice de APRI en los diferentes momentos evaluado a lo largo del seguimiento.....	91
Tabla 28. Análisis de las diferencias obtenidas en el índice de APRI a lo largo del seguimiento teniendo en cuenta el grado de fibrosis y función hepática previo al tratamiento antiviral.....	93
Tabla 29. Análisis de correlación (Rho de Spearman)	93
Tabla 30. Desarrollo de eventos hepáticos según estadio de fibrosis y función hepática basal	94
Tabla 31. Evolución y comparativa en los marcadores serológicos a lo largo del seguimiento entre los pacientes que presentaron descompensaciones por hipertensión portal frente a los que no	97
Tabla 32. Diferencias en el índice de FIB-4 a lo largo del seguimiento en los pacientes que desarrollaron descompensaciones secundarias a hipertensión portal y en los que no	98
Tabla 33. Diferencias en el índice de APRI a lo largo del seguimiento en los pacientes que desarrollaron descompensaciones secundarias a hipertensión portal y en los que no	98
Tabla 34. Evolución de los marcadores serológicos a lo largo del seguimiento en los pacientes que son diagnosticados de CHC durante el estudio frente a los que no	101
Tabla 35. Diferencias en el índice de FIB-4 a lo largo del seguimiento en los pacientes que desarrollaron CHC y en los que no	102
Tabla 36. Diferencias en el índice de APRI a lo largo del seguimiento en los pacientes que desarrollaron hepatocarcinoma y en los que no	102
Tabla 37. Puntos de corte de los marcadores serológicos tras alcanzar la RVS para predecir eventos hepáticos.....	106

Tabla 38. Relación bivariante entre los puntos de corte de FIB-4 establecidos y el riesgo de descompensación hepática.	108
Tabla 39. Modelo multivariado para predicción de descompensación hepática incluyendo el punto de corte óptimo de FIB-4 al año tras la RVS.....	109
Tabla 40. Modelo multivariado para predicción de descompensación hepática incluyendo el punto de corte óptimo de FIB-4 a los 2 años tras la RVS.....	109
Tabla 41. Relación bivariante entre los puntos de corte de FIB-4 establecidos y el riesgo de hepatocarcinoma	112
Tabla 42. Modelo multivariado para predicción de hepatocarcinoma incluyendo el punto de corte óptimo de FIB-4 al año tras la RVS.....	112
Tabla 43. Modelo multivariado para predicción de hepatocarcinoma incluyendo el punto de corte óptimo de FIB-4 a los 2 años tras la RVS	113

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de viremia por VHC en los países con modelos aprobados o estimados (A), prevalencia de viremia en todos los países (B) y personas infectadas por VHC a nivel mundial (C).....	2
Figura 2. Estructura genómica del VCH.	4
Figura 3. Distribución geográfica de los 6 genotipos de VHC más frecuentes a nivel mundial	6
Figura 4. Disminución de la infección por VHC postransfusional	7
Figura 5. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C	9
Figura 6. Historia natural de la cirrosis hepática, evolución clínica y probabilidades de progresión	15
Figura 7. Factores biológicos del desarrollo de CHC inducido por VHC	16
Figura 8. Estadios de fibrosis hepática según la clasificación METAVIR	20
Figura 9. La elastografía estática se basa en aplicar una compresión al tejido y extraer una “imagen de deformación” o elastograma generado de la diferencia entre la imagen de referencia y la imagen comprimida	26
Figura 10. Determinación de rigidez hepática por ET	29
Figura 11. Puntos de corte de los diferentes estadios de fibrosis propuestos para algunas de las etiologías de enfermedad hepática.	30
Figura 12. El sistema de elastografía por RM está formado por un controlador activo, un controlador pasivo aplicado sobre la pared torácica inferior derecha del paciente y un tubo elástico de plástico que conecta ambos controladores.	33
Figura 13. Cronograma de los tratamientos del VHC aprobados por la FDA.	34
Figura 14. Mecanismo de acción de los distintos antivirales de acción directa	35
Figura 15. Beneficios potenciales de alcanzar la RVS.....	42
Figura 16. Beneficio hepático de la RVS según el estadio de la enfermedad hepática..	43
Figura 17. Diagrama de pacientes incluidos en el estudio	70
Figura 18. Tipo de descompensación hepática secundaria a hipertensión desarrolladas durante el seguimiento	74
Figura 19. Evolución de las determinaciones de fibrosis estimada por ET.....	85
Figura 20. Evolución de la fibrosis hepática por ET tras RVS según el grado de fibrosis y función hepática inicial.....	86
Figura 21. Diferencias en la proporción de pacientes en los estadios de rigidez hepática determinados por ET antes y después de la RVS	87

Figura 22. Evolución de las determinaciones de fibrosis estimadas según el marcador FIB-4.....	87
Figura 23. Evolución del índice FIB-4 a lo largo del seguimiento teniendo en cuenta los diferentes estadios de fibrosis y función hepática basal	89
Figura 24. Evolución de las determinaciones de fibrosis estimada según el índice de APRI.....	91
Figura 25. Evolución del índice APRI a lo largo del seguimiento teniendo en cuenta los diferentes estadios de fibrosis y función hepática basal	92
Figura 26. Evolución y diferencias en las determinaciones de la fibrosis hepática estimada por marcadores serológicos, FIB-4 (superior) y APRI (inferior), durante el seguimiento entre los pacientes que desarrollan descompensaciones por hipertensión portal frente a los que no	96
Figura 27. Evolución y diferencias en las determinaciones de la fibrosis hepática estimada por marcadores serológicos, FIB-4 (superior) y APRI (inferior), durante el seguimiento entre los pacientes que desarrollaron CHC frente a los que no	100
Figura 28. Curvas ROC para los índices de FIB-4 y APRI un año tras la RVS en la predicción de descompensaciones por hipertensión portal.....	103
Figura 29. Curvas ROC para los índices FIB-4 y APRI a los 2 años tras la RVS en la predicción de descompensaciones por hipertensión portal.....	104
Figura 30. Curvas ROC para los índices de FIB-4 y APRI un año tras la RVS en la predicción de CHC	105
Figura 31. Curvas ROC para los índices FIB-4 y APRI a los 2 años tras la RVS en la predicción de CHC	106
Figura 32. Curva de supervivencia hasta el desarrollo de una descompensación por hipertensión portal según el punto de corte de FIB-4 al año de la RVS $< 2,03$ o $\geq 2,03$	107
Figura 33. Curva de supervivencia hasta el desarrollo de una descompensación por hipertensión portal según el punto de corte de FIB-4 a los 2 años de la RVS $< 2,21$ o $\geq 2,21$	108
Figura 34. Curva de supervivencia hasta el desarrollo de CHC según el punto de corte de FIB-4 al año $< 2,42$ o $\geq 2,42$	110
Figura 35. Curva de supervivencia hasta el desarrollo de CHC según el punto de corte de FIB-4 a los 2 años $< 2,70$ o $\geq 2,70$	111
Figura 36. Propuesta de seguimiento de la vigilancia de HTP tras la RVS	114

Figura 37. Propuesta de seguimiento de la vigilancia de CHC tras la RVS..... **115**

ABREVIATURAS

VHC: Virus de la hepatitis C

CHC: Carcinoma hepatocelular

OMS: Organización Mundial de la Salud

ECDC: Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades

UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral

HSH: Hombres que tiene sexo con otros hombres

ARN: Acido ribonucleico

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

ALT: Alanina aminotransferasa

LSN: Límite superior de la normalidad

VHB: Virus de la hepatitis B

MEC: Proteínas de la matriz extracelular

PBE: Peritonitis bacteriana espontánea

CP: Child-Pugh

EIA: Enzimoimmunoanálisis

ELISA: Enzimoimmunoensayo

EIA-3: Enzimoimmunoanálisis de tercera generación

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

TMA: Amplificación mediada por transcripción

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AST: Aspartato aminotransferasa

AUROC: Áreas bajo la curva ROC

S: Sensibilidad

E: Especificidad

FIB-4: Fibrosis-4

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

GGT: Glutamyltransferasa

PICP: Péptido carboxi-terminal de procolágeno tipo I

PIIINP: Péptido amino terminal de procolágeno tipo III

MMP: Metaloproteinasas de la MEC

TIMP: Inhibidor de metaloproteasas de tejido

TGF- α : Factor de crecimiento transformante alfa

TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

USE: Elastografía por ultrasonidos

RTE: Elastografía en tiempo real

ARFI: Impulso de fuerza de radiación acústica

ET: Elastografía de transición

EUS-RTE: Elastografía en tiempo real guiada por ecoendoscopia

ROI: Región de interés

ET-1D: Elastografía de transición unidimensional

IQR: Rango intercuartílico

SWE: Elastografía de onda de corte

pSWE: Elastografía de onda de corte puntual

2D-SWE: Elastografía de onda de corte bidimensional

3D-SWE: Elastografía de onda de corte tridimensional

kPa: Kilopascales

WFUMB: Federación Mundial para Ultrasonidos en Medicina y Biología

RM: Resonancia magnética

IMC: Índice de masa corporal

RVS: Respuesta virológica sostenida

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

IFN- α : Interferón alfa

RBV: Ribavirina

PEG: Polietilenglicol

AAD: Antivirales de acción directa

IP: Inhibidores de la proteasa

NPIs: Inhibidores de la polimerasa análogos de nucleósidos/nucleótidos

NNIPs: Inhibidores de la polimerasa los no análogos de nucleósidos

GPVH: Gradiente de presión venosa hepática

HPCS: Hipertensión portal clínicamente significativa

EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado

AASLD: Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas

IgG: Inmunoglobulina G

SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía

CEIC: Comité de Ética de Investigación Clínica

FRCV: Factor de riesgo cardiovascular

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

HR: Hazard ratio

HTA: Hipertensión arterial

DM: Diabetes mellitus

ALBI: Albumina-bilirrubina

EHGNA: Enfermedad de hígado graso no alcohólico

1. INTRODUCCIÓN:

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública a nivel mundial que constituye una de las principales causas de hepatitis crónica, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) y trasplante hepático.

El VHC no fue descrito hasta 1989, cuando Michel Houghton y su equipo aislaron una molécula de ARN en el plasma de pacientes infectados por la enfermedad conocida hasta el momento como “hepatitis no-A, no-B” (1).

1.1 Epidemiología

La evidencia disponible sobre la incidencia y prevalencia de la infección por VHC es muy limitada. Sin embargo, son evidentes tanto las diferencias en la infección a nivel geográfico como por grupos de riesgo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que aproximadamente 100 millones de personas en todo el mundo mostraban evidencia serológica de exposición al VHC, mientras que 71 millones tenían una infección crónica por VHC (prevalencia del 1%) (2). Estos datos, pertenecientes a finales de 2015, se basan en un estudio realizado por los colaboradores de “*Polaris Observatory*” (3). Datos posteriores publicados por la OMS informan de la reducción del número global de personas con infección crónica por VHC en 2019 a 58 millones (4).

Las áreas más afectadas son las regiones del Mediterráneo oriental con tasas de prevalencia del 2,3%. Europa y las regiones africanas presentan tasas de prevalencia moderadas, entre 1 y 2%. Finalmente, las áreas menos afectadas con tasas de prevalencia inferiores al 1% proceden del continente americano, del sudeste asiático y del Pacífico Occidental (2).

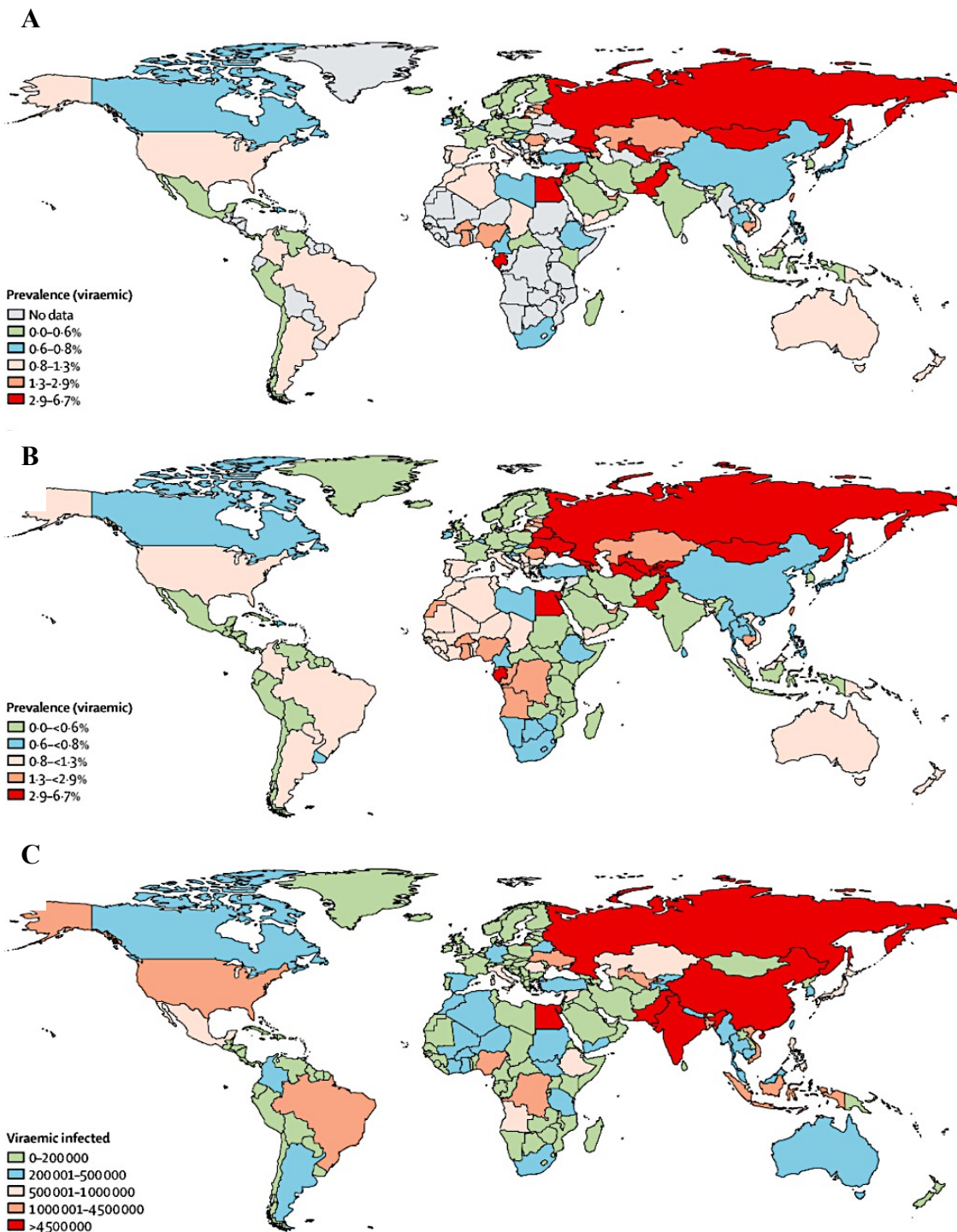


Figura 1. Prevalencia de viremia por VHC en los países con modelos aprobados o estimados (A), prevalencia de viremia en todos los países (B) y personas infectadas por VHC a nivel mundial (C).
Ref.: Polaris Observatory HCV Collaborators. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;3:161.

Uno de los países más afectados por el VHC es Egipto, con datos de incidencia y prevalencia elevados en todas sus regiones, estimándose una prevalencia media combinada del 11,9%. Se ha objetivado la presencia de anti-VHC en dos tercios de la población (66,7%) (5). Se ha comprobado, además, un baja diversidad de genotipos,

representando el genotipo 4 el 94,1% de todas las infecciones (5). La atención sanitaria sin las adecuadas medidas de higiene parece ser la principal fuente de infección en éste área.

Respecto a los datos a nivel nacional, el segundo estudio de seroprevalencia llevado a cabo en España entre 2017 y 2018 por el “grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España”, ofrece tasas de infección activa por VHC del 0,22% con una prevalencia de anticuerpos frente al virus del 0,85%, situando a nuestro país en un nivel de prevalencia bajo (6).

En Europa, se ha informado de una incidencia de VHC de 7,4 casos/100000 habitantes en 2016, según datos provenientes del Centro Europeo para la prevención y el control de las enfermedades (ECDC) (7). La infección fue más prevalente en hombres, con una proporción entre ambos sexos de 1,9:1 y encontrándose la población más afectada entre los 25 y 44 años (51,6% de todos los casos notificados en 2016) (7).

Teniendo en cuenta los principales grupos de riesgo de infección por VHC, se han demostrado tasas globales de exposición al virus en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) del 52,3% (8). Respecto a los hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), se han descrito cifras de prevalencia del VHC del 3,4% (9). Se analizan estos datos con más detalle en el apartado “*Mecanismos de Transmisión*”.

1.2 Familia, estructura genómica y variabilidad genética

El VHC pertenece a la familia *Flaviviridae* y es el único miembro del género Hepacivirus (10).

Su genoma está dotado de una molécula de ácido ribonucleico (ARN) de cadena simple y polaridad positiva con una longitud de 9,6 kb y aproximadamente 9500 nucleótidos. El genoma contiene un marco abierto de lectura (ORF) que codifica a una poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos y que es flanqueado por regiones no traducidas altamente conservadas, denominadas 5' y 3' UTR (11). A partir de la región N-terminal de la poliproteína, tras un procesamiento postraduccional por parte de proteasas virales y del propio huésped, se van a generar las proteínas estructurales; es decir, las proteínas que forman la cápside o nucleocápside, que

envuelve y protege el material genético y las glicoproteínas, E1 y E2 (12). Estas últimas se insertan en la membrana del virus, rodeando a las primeras (nucleocápside) y al genoma ARN, y van a ser responsables de la unión y entrada en la célula huésped. Por su parte, la región C-terminal de la poliproteína codifica las proteínas no estructurales, p7, NS2, NS3, NS4A, NS5A y NS5B (12). Estas proteínas con acción proteasa, helicasa y ARN polimerasa dependiente de ARN, entre otras, son esenciales para coordinar la replicación intracelular del virus, incluyendo la síntesis de ARN, la evasión/modulación de los sistemas de defensa de la célula huésped y el proceso de ensamblaje viral.

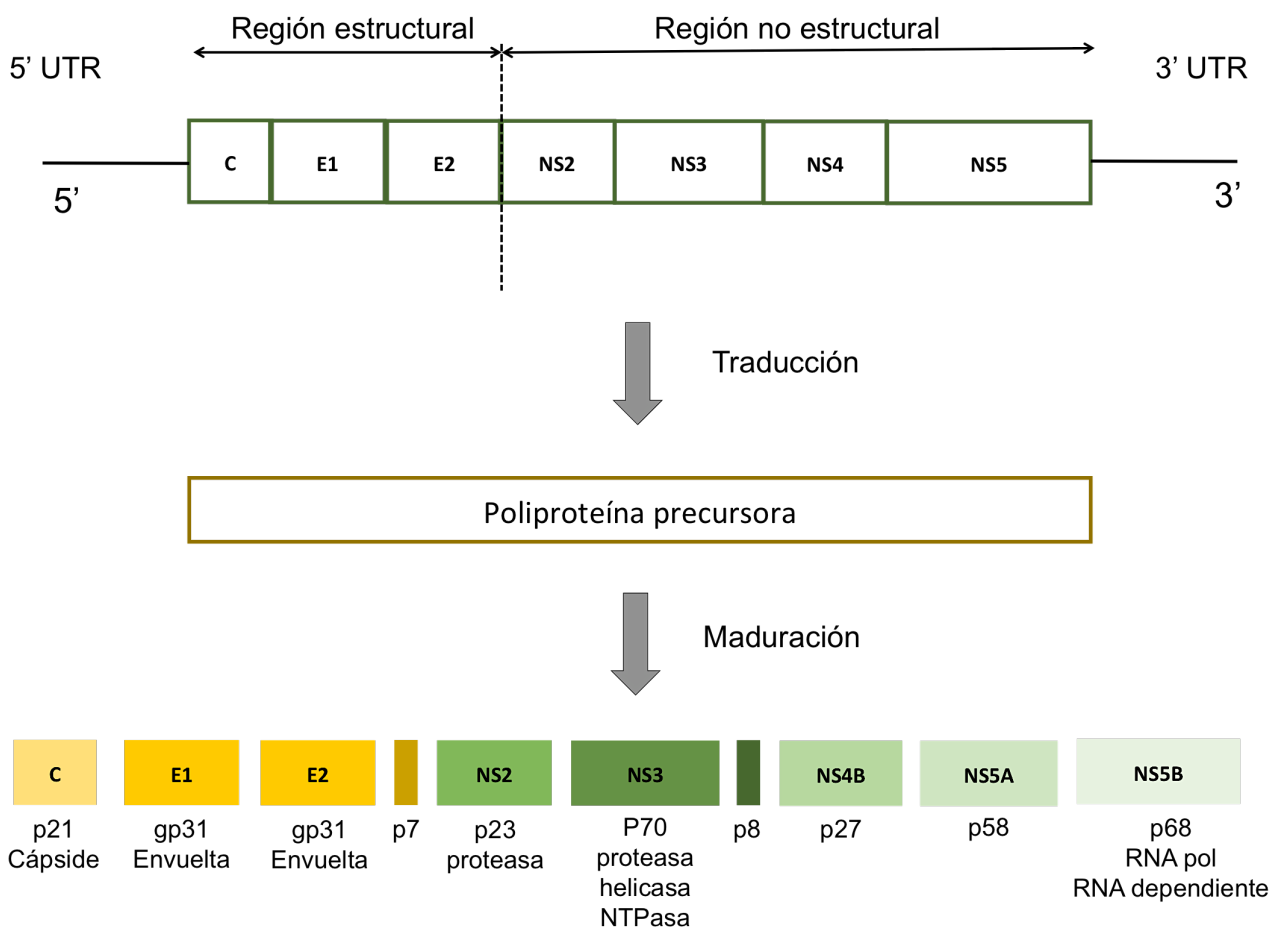


Figura 2. Estructura genómica del VCH.
Adaptado de: Kato N. Acta Med Okayama. 2001;55(3):133-159.

El genoma del virus presenta una gran heterogeneidad, que se refleja en la existencia de cuasiespecies, genotipos y subtipos. La alta tasa de mutaciones en el genoma de este virus se debe a la elevada cinética de replicación viral y a la alta frecuencia de error propia de las ARN polimerasa que otorga a esta enzima una baja fidelidad en el proceso de corrección de errores durante la replicación viral. Estos dos

factores, tienen implicaciones fundamentales en cuanto a la patogenicidad, diagnóstico y fenómenos de resistencia a los tratamientos (13). Esta diversidad genética, va a ser responsable de la variabilidad intragenómica que condiciona la aparición de cuasiespecies, y por otro lado, va a derivar en una variabilidad intergenoma, dando lugar a la aparición de genotipos y subtipos.

Las cuasiespecies son familias de cepas virales que se desarrollan dentro de un huésped infectado con una mezcla heterogénea de genomas muy relacionados entre sí y una homología superior al 98%. Esta capacidad permite al virus escapar del sistema inmune del huésped, favoreciendo la persistencia del virus ante la ausencia de inmunidad protectora.

Por otro lado, los genotipos presentan genomas cuyo grado de homología se encuentra entre el 66-69%. Dentro de estos, cuando el grado de homología se encuentra entre el 77-80% se habla de subtipos. Se conocen 7 genotipos y al menos 67 subtipos distintos (14). El genotipo 1 es el más frecuente a nivel mundial (46,2% de todos los casos de VHC), presentando un especial predominio en los países del este de Asia. Le siguen en orden decreciente de frecuencia el genotipo 3 responsable del 30,1% de los casos, los genotipos 2, 4 y 6 que comprenden un 22,8% de todos los casos y el genotipo 5 presente en menos del 1% de los casos (15).

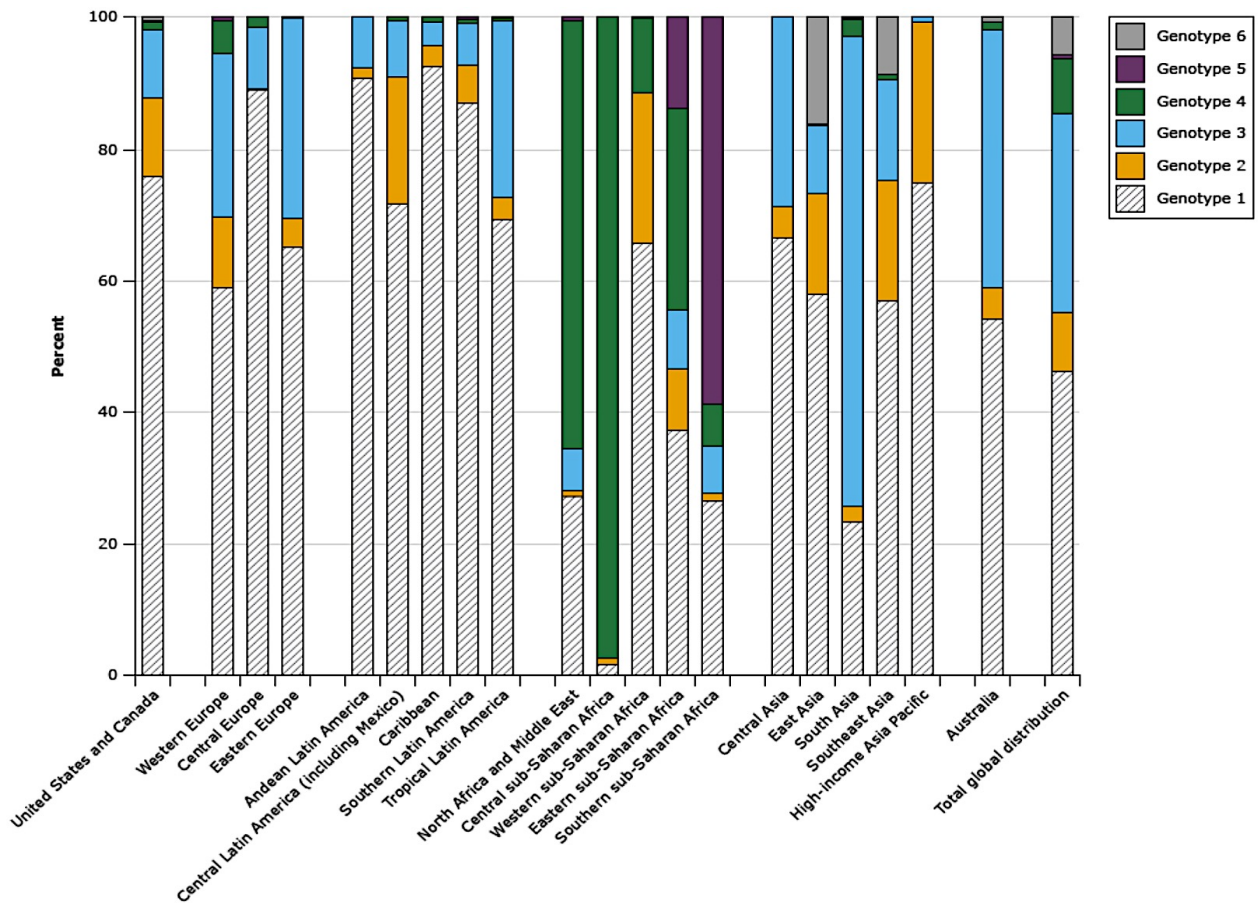


Figura 3. Distribución geográfica de los 6 genotipos de VHC más frecuentes a nivel mundial.
 Ref.: Messina JP, et al. Hepatology. 2015; 61:77.

Esta variabilidad intergenómica, ha supuesto un desafío para el desarrollo de tratamientos pangenotípicos. Hasta este momento, la determinación del genotipo era esencial en la selección de la estrategia terapéutica óptima, ya que condicionaba los regímenes utilizados, la dosificación y la duración del tratamiento.

1.3 Mecanismos de transmisión

La transmisión de VHC, en todo el mundo, se ha producido principalmente por vía parenteral. La transfusión sanguínea y el consumo de drogas por vía parenteral han sido los responsables de la mayoría de casos de infección por el virus hasta los primeros años de la década de los 90. La aparición en esta fecha, de las primeras pruebas de detección de anticuerpos contra el virus, y la posterior instauración del cribado de

donantes de sangre con sistema mejorados de detección de posible infección por VHC han detenido la transmisión del virus a través de hemoderivados (16), (17).

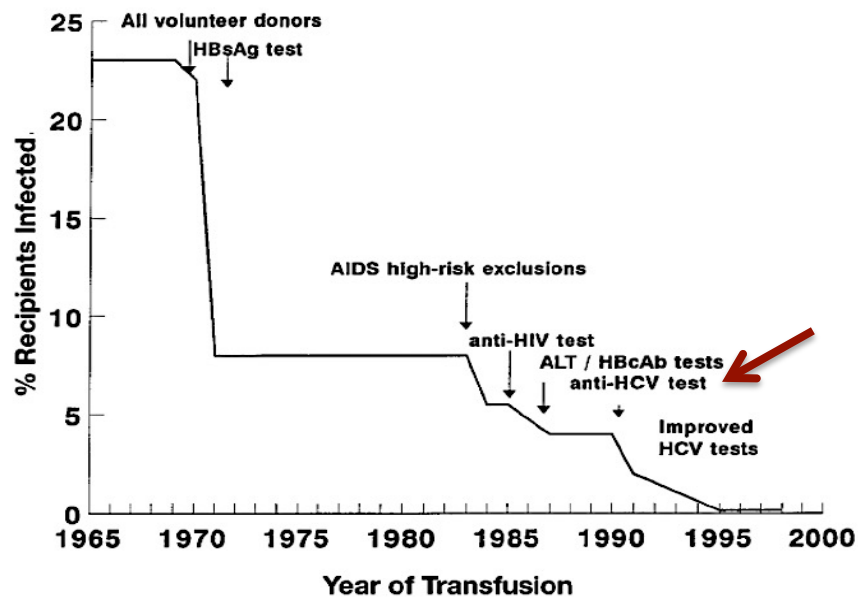


Figura 4. Disminución de la infección por VHC postransfusional. Adaptado de: MJ Alter, et al. Clin Chem. 1997; 43(8 Pt 2):1487-93.

El trasplante de órganos y la hemodiálisis son otras formas de transmisión del virus por vía parenteral.

Más de la mitad de todos los UDVP, en numerosas regiones del mundo, están infectados por el VHC (18). Se estima que 15,6 millones de personas en el mundo son UDVP, siendo las áreas con mayores tasas el sudeste asiático (4 millones), Europa del este (3 millones) y América del norte (2,6 millones) (8). En cuanto al género, se ha estimado una prevalencia mayor en hombres en prácticamente todas las poblaciones estudiadas, con datos globales de prevalencia de 0,52 en varones frente 0,13 en mujeres (8). Se considera que el 52,3% de los UDPV han estado expuestos al VHC, lo que supone que 8,2 millones de personas dentro de este colectivo tienen anticuerpos en plasma frente al virus (8).

La infección por VHC también se ha asociado con antecedentes de uso de drogas inhaladas. Para su transmisión es necesaria la presencia de sangre y partículas de ARN de VHC en las secreciones nasales de los consumidores infectados, así como la transferencia de estos elementos de la cavidad nasal a los utensilios utilizados para la inhalación de estas drogas que a menudo son compartidos entre sus usuarios (19).

Por otro lado, los tatuajes y los “*piercings*” sin esterilizar llevados a cabo en

entornos no adecuados también desempeñan un papel importante, en el riesgo de transmisión de la infección, especialmente entre los grupos de edad más jóvenes (20).

Los datos con respecto a la posibilidad de la transmisión sexual ofrecen una enorme variabilidad; no obstante, existen evidencias que establecen esta vía como un potencial mecanismo de transmisión (21). En general, el riesgo de infección de VHC siempre se ha considerado bajo, ofreciendo tasas de incidencia de 0,07% al año, equivalente a una 1 infección por 190000 contactos sexuales de riesgo entre parejas heterosexuales (22). Por tanto, el riesgo de transmisión sexual del virus entre parejas de diferente sexo que mantienen relaciones monógamas a largo plazo, es extremadamente bajo. Sin embargo, a partir de la segunda mitad de la década de los 2000 empezaron a informarse de los primeros casos de infección por VHC en HSH, encontrándose un riesgo aumentado de transmisión en este grupo (23). Además, en 2012 se publicó en Suiza el primer estudio a nivel nacional que informaba acerca de la incidencia de VHC en una población de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), mostrando un marcado incremento en las tasas de incidencia que alcanzaban el 4,09% en el grupo de HSH (24). Inicialmente, dado que estas nuevas infecciones se producían típicamente en HSH infectados por el VIH, se sugirió que este último podría ser un factor esencial para la transmisión sexual del VHC. Sin embargo, estudios posteriores informaron de la transmisibilidad del virus en HSH con negatividad para el VIH (25), (9). Por último, también se ha demostrado un mayor riesgo de transmisión en aquellos casos con antecedentes de múltiples parejas sexuales (23).

La transmisión vertical o perinatal del VHC, aunque no es muy frecuente, también es posible. Una de las revisiones sistemáticas y metaanálisis más recientes demostró un riesgo de transmisión vertical del 5,8% entre los niños nacidos de mujeres con anticuerpos frente al VHC y ARN del virus (26). El riesgo de los recién nacidos de madres con exposición al virus, pero sin detección de ARN viral en plasma fue insignificante. En este mismo metaanálisis, el riesgo de transmisión del VHC por esta vía alcanzó un 10,8% entre los niños de mujeres coinfectadas por el VIH (26). Por tanto, la presencia de carga viral elevada del VHC y la coinfección por el VIH son factores que se relacionan de forma directa con este tipo de transmisión.

1.4 Historia natural

El diseño de estudios a largo plazo que valoren eficazmente la historia natural de la infección por VHC ha constituido todo un desafío, debido a un inicio de la enfermedad generalmente silente y una progresión extremadamente lenta (27).

Tras la exposición e infección al VHC se va a producir un cuadro de hepatitis aguda que en la mayoría de los casos presenta un curso indolente (28). En un 20% de los individuos, la infección aguda va a condicionar la aparición de ictericia que puede ir acompañada o precedida de síntomas generales. Las formas fulminantes son excepcionales.

En general, los pacientes que adquieren el VHC no van a eliminarlo de forma espontánea, y aproximadamente entre el 55-85% de los casos desarrollarán una hepatitis crónica (29). Esta infección crónica presenta un curso impredecible, generalmente de progresión lenta, que condiciona la evolución hacia una cirrosis hepática en el 20-30% de los casos tras un período de aproximadamente entre 20 y 30 años.

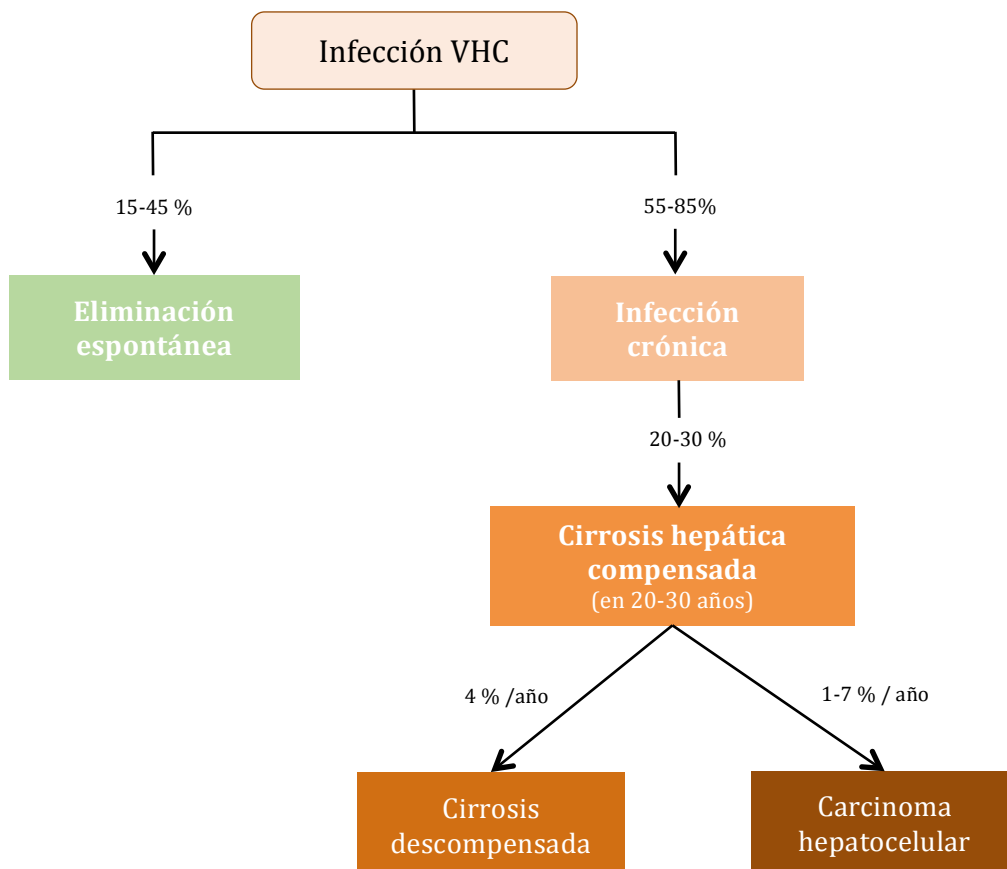


Figura 5. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C.

1.4.1 Hepatitis aguda

La infección aguda por VHC puede ocurrir entre dos y doce semanas tras haberse producido la exposición al virus. En la práctica clínica es poco frecuente su detección, ya que la mayoría de los casos son asintomáticos. Cuando cursa con síntomas, un 20-30% de los casos van a presentar ictericia y en un 10-20% aparecerán náuseas, dolor abdominal, astenia y fiebre. El desarrollo de hepatitis fulminante, en ausencia de coinfección es extremadamente infrecuente (30).

El apoyo para el diagnóstico de una infección aguda incluye la detección de ARN del VHC, que en la mayoría de los casos sucederá durante las dos primeras semanas tras la exposición. Posteriormente, hasta las doce semanas, pueden aparecer en plasma los anticuerpos anti-VHC (período ventana). En un estudio americano, *Cox et al*, estimaron una mediana de tiempo desde la viremia inicial hasta la seroconversión de 36 días (31). Por otro lado, la elevación de las enzimas de citolisis, específicamente de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), se va a producir durante las primeras 8-10 semanas, siendo su elevación 10 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) infrecuente. En el estudio anteriormente mencionado, los valores medios de ALT se elevaron 4 veces el LSN. La detección de carga viral precedió a la elevación de ALT en el 45% de los casos y a la elevación de bilirrubina total (≥ 2 LSN) en el 77% de los casos (31).

La infección aguda por VHC puede seguir tres cursos evolutivos. En primer lugar, puede producirse la normalización de las transaminasas hepáticas y la negativización del ARN del VHC, lo cual determina la erradicación espontánea del virus y la curación completa de la enfermedad. En segundo lugar, puede producirse una normalización de las transaminasas sin negativización del ARN del virus, lo cual va a condicionar una hepatitis crónica generalmente con mínima lesión hepática y, por tanto, una enfermedad de curso leve. En el último caso, las transaminasas pueden mantenerse elevadas con ARN positivo durante más de 6 meses, esto implica una evolución más agresiva hacia formas crónicas de la enfermedad (28).

Generalmente, si se produce la eliminación espontánea del virus ocurrirá durante los seis primeros meses tras la infección. Los primeros estudios estimaron tasas de resolución espontánea entre los pacientes que desarrollan hepatitis C en torno al 15-25% (32). Resultados similares fueron reportados posteriormente en una revisión

sistemática de estudios longitudinales que ofrecía tasas de aclaramiento viral espontáneo del 25% (33). Otra revisión sistemática posterior mostraba tasas más altas, entre el 20-50% (34), incluso un estudio recientemente publicado describe tasas del 58% (35). No está claro que pacientes experimentarán esta erradicación del virus, pero se ha notificado un aclaramiento superior en mujeres, pacientes en edad temprana al momento de la infección, población de raza blanca, ausencia de enfermedad renal crónica (35) y la presencia de ciertos polimorfismos en la región del gen IL28B (36).

1.4.2 Hepatitis crónica

La infección crónica se define por la detección en plasma de ARN del VHC durante más de 6 meses, generalmente, asociada a una alteración mantenida o fluctuante de las cifras de transaminasa hepáticas. Solo en un 20-30% de los sujetos con hepatitis crónica, las cifras de ALT permanecerán dentro de los parámetros de normalidad, hecho que parece asociarse con un curso de progresión de fibrosis hepática más enlentecido. Una vez establecida la infección crónica, el estado de inflamación permanente y prolongado al que es sometido el tejido hepático va a condicionar el daño celular. De este modo, el grado de actividad inflamatoria guiará la evolución hacia los diferentes estadios de fibrosis hepática, siendo la cirrosis su etapa final (37).

La mayoría de los pacientes con infección crónica son asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos (38). El cansancio es el síntoma más habitual y en menor frecuencia aparecerán náuseas, mialgia, artralgia, pérdida de peso, molestias musculoesqueléticas y dolor en hipocondrio derecho. Además, entre un 30-40% de los pacientes van a desarrollar manifestaciones extrahepáticas del VHC, entre otras, hematológicas, renales, dermatológicas y trastornos autoinmunes (38).

El riesgo de infección crónica tras la adquisición del virus es alto, ofreciendo la mayoría de los estudios, tasas de cronificación del 55-85% entre los pacientes infectados. Se desconoce el mecanismo responsable de esta elevada prevalencia de persistencia viral, sin embargo, parece que entre los condicionantes, se encuentran características dependientes del virus y del propio huésped, así como factores ambientales. Estos agentes, no solo se han asociado con mayores tasas de cronificación de la infección, sino que también tienen implicación en la progresión de la fibrosis hepática (39).

Respecto a los factores relacionados con el virus, destaca su gran variabilidad genética, que ya ha sido descrita en apartados anteriores. Esta propiedad confiere al virus una alta capacidad de evasión del sistema inmune del huésped. Por otro lado, también se ha demostrado que la coinfección con el VIH aumenta las tasas de infección crónica por VHC y se asocia a una progresión más rápida de la fibrosis, así como a un mayor riesgo de evolución a cirrosis (40). Este impacto negativo de la infección por VIH en la historia natural de la hepatitis C, a lo largo de la evolución, se ha fundamentado en un posible papel potenciador del VIH sobre la agresividad del VHC, así como en una menor tasa de respuesta al tratamiento viral en pacientes coinfectados. Igualmente, la coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) también ha demostrado un mayor riesgo de progresión de la enfermedad hepática en comparación con sujetos monoinfectados (41). Por su parte, la carga viral no ha demostrado correlación con el curso de la enfermedad, ni el daño histológico en la mayoría de los estudios (42).

Entre los factores propios del huésped, se encuentra la presencia de ciertos polimorfismos en la región del gen IL28B que codifican proteínas correspondientes a citoquinas antivirales encargadas de inhibir o controlar la replicación viral del VHC (43). En este sentido, la presencia del alelo de riesgo o desfavorable (T/T) se ha asociado con tasas de aclaramiento viral más bajas, entre un 16-20%, frente a tasas del 50-55% entre pacientes portadores del alelo protector (C/C) (36). En los individuos afroamericanos se han demostrado cifras de prevalencia del alelo protector inferiores, por ello la raza negra es otro factor de riesgo en la cronificación de la infección (44). La edad y el género juegan también un papel importante en la evolución del daño hepático. La edad avanzada en el momento de la infección se ha asociado con tasas incrementadas de progresión de la fibrosis (39). Este hecho, aunque no está claro, podría tener relación con las alteraciones del estado fisiológico y/o inmunológico relativas a la edad avanzada. El género femenino no solo ha demostrado una mayor tasa de eliminación espontánea del VHC, sino que también tiene implicaciones una vez establecida la infección crónica. Las mujeres tienen un menor riesgo de progresión a una enfermedad hepática avanzada, cirrosis y CHC. En estas diferencias de género, juegan un papel fundamental las hormonas sexuales. Parece que niveles más altos de testosterona sérica se asocian a una progresión más acelerada de la fibrosis hepática (45), mientras que los niveles de estrógeno podría desempeñar una función protectora (46).

Finalmente, entre los factores ambientales que han demostrado aumentar el riesgo de progresión de la enfermedad hepática se encuentran el consumo de alcohol y el consumo de cannabis (39). Por su parte, la cafeína podría tener efectos protectores en la evolución de la fibrosis hepática (39).

1.4.3 Cirrosis hepática compensada

El desarrollo de cirrosis hepática es un hito importante en la historia natural de la hepatitis C. Para alcanzar este estadio terminal en la evolución de la enfermedad hepática es fundamental el proceso de fibrogénesis (47). Este mecanismo, considerado una respuesta en forma de cicatrización al daño hepático mantenido en el tiempo, se debe a la acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular (MEC). Las células estrelladas hepáticas situadas en el espacio perisinusodal de Disse son el elemento clave en este proceso. La lesión hepática va a desencadenar la transformación de estas células, desde un estado inactivo, en miofibroblastos contráctiles con capacidad proliferativa que a su vez van a promover la producción de colágeno y otras proteínas de la MEC (47). Asimismo, este proceso trata de ser compensado por mecanismos de fibrinólisis que intentan destruir la matriz. Todo ello, que inicialmente se instaura como un mecanismo de defensa a un agente externo, se perpetúa en el tiempo y conduce a un desequilibrio entre la fibrinogénesis y la fibrinólisis, a favor de la primera, desencadenando una alteración de la arquitectura hepática (48).

El estadio final de la enfermedad hepática es la cirrosis hepática, que se caracteriza por la pérdida del parénquima hepático y la formación de septos fibrosos y nódulos de regeneración que causan la distorsión de la arquitectura y anatomía vascular normal. Su curso clínico no se conoce con exactitud debido a su carácter asintomático o paucisintomático (49).

Se estima que entre el 20-30% de los pacientes que han desarrollado una hepatitis crónica evolucionarán hacia una cirrosis al cabo de unos 20-30 años (39). Sin embargo, estas tasas varían según los criterios utilizados para definir la historia natural de la enfermedad, los cuales no están claramente establecidos debido a su prolongado curso, a las dificultades en las mediciones de tiempo precisas de los diferentes estadios de la enfermedad y a los factores que modifican su progresión. Por todo, las cifras estimadas van a estar sujetas al diseño y la metodología de los estudios. En un metaanálisis publicado en 2008, en el que se realizó una búsqueda bibliográfica

exhaustiva, la prevalencia de cirrosis a los 20 años para todos los estudios fue del 16%, para los estudios transversales/retrospectivos fue del 18%, para los estudios retrospectivos-prospectivos del 7%, para los estudios realizados sobre poblaciones clínicamente activas del 18% y para los estudios realizados entre poblaciones sin desarrollo de un curso clínico del 7% (50).

El grado de fibrosis ha demostrado ser un buen predictor de cirrosis, por lo que su seguimiento debería reflejar la evolución de la enfermedad. Un estudio prospectivo que analiza la progresión de fibrosis hepática por medio de biopsias hepáticas sugirió tasas de progresión general de 0,17 unidades por año según la escala histológica de Ishack (51). Sin embargo, la progresión de la fibrosis no es lineal, lo que sugiere que la infección por VHC podría volverse “más fibrogénica” con el avance de la edad y/o la aparición de otros factores condicionantes de la evolución de la enfermedad. Además, una vez que el sujeto ha desarrollado fibrosis hepática avanzada, el riesgo de progresión a cirrosis se incrementa en torno a un 10% al año (52).

La cirrosis hepática tiene una primera fase asintomática, denominada cirrosis compensada, en la que pueden aparecer signos de hipertensión portal (recuento bajo de plaquetas, esplenomegalia o presencia de varices) (49). La aparición de estos factores pronósticos, identifica a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones. Su aparición marca la transición a una cirrosis hepática descompensada, con tasas de desarrollo anuales entre 5-7% (53).

1.4.4 Cirrosis hepática descompensada

Una vez establecida la cirrosis hepática los pacientes corren el riesgo de desarrollar una descompensación hepática que incluye el desarrollo de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), hemorragia por varices y encefalopatía hepática. La aparición de cualquiera de estos eventos se asocia a mayores tasas de mortalidad y/o necesidad de trasplante hepático (53).

En una fase posterior del ensayo clínico prospectivo “*HALT-C*” que analizó el desarrollo de eventos hepáticos durante 8 años de seguimiento, se describen tasas anuales generales de descompensación hepática (incluyendo ascitis, PBE, hemorragia digestiva y encefalopatía hepática) del 3,9% entre pacientes con cirrosis hepática (52). Sin embargo, cuando la función hepática empeora con una puntuación según la

clasificación de Child-Pugh (CP) superior a 6, la tasa de incidencia anual se incrementa al 12,9%, siendo la descompensación hepática más frecuente el desarrollo de ascitis, seguida de la encefalopatía hepática y, finalmente, la hemorragia por varices. La tasa de mortalidad exclusivamente debida a causas hepáticas fue del 2,6% en el primer grupo, frente a un 8,7% en el segundo grupo ($CP \geq 7$) (52).

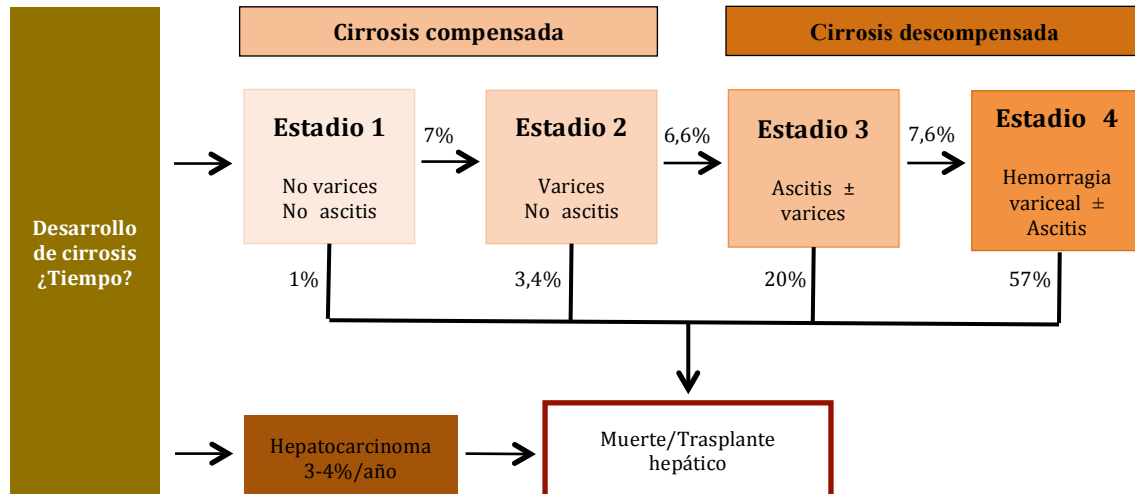


Figura 6. Historia natural de la cirrosis hepática, evolución clínica y probabilidades de progresión. Adaptado de: D'Amico G, et al. J Hepatol. 2006; 44(1):217-31.

1.4.5 Carcinoma hepatocelular

El CHC en pacientes con una infección crónica por VHC, a diferencia de lo que sucede en la infección por VHB, ocurre casi exclusivamente en aquellos que han desarrollado una cirrosis hepática. Esto es así, porque el VHB tiene la capacidad de integrarse en el genoma del huésped y provocar una posible actividad de carcinogénesis a través de mecanismos directos. Sin embargo, el VHC tiene una integración limitada de su material genético en el de la célula huésped, lo que sugiere un potencial efecto carcinogénico inducido por mecanismos indirectos (54).

Para el desarrollo del CHC inducido por VHC se va a desencadenar un proceso de hepatocarcinogénesis que puede prolongarse durante 20-40 años. Las fases de este proceso se describen en la figura 7 (54).

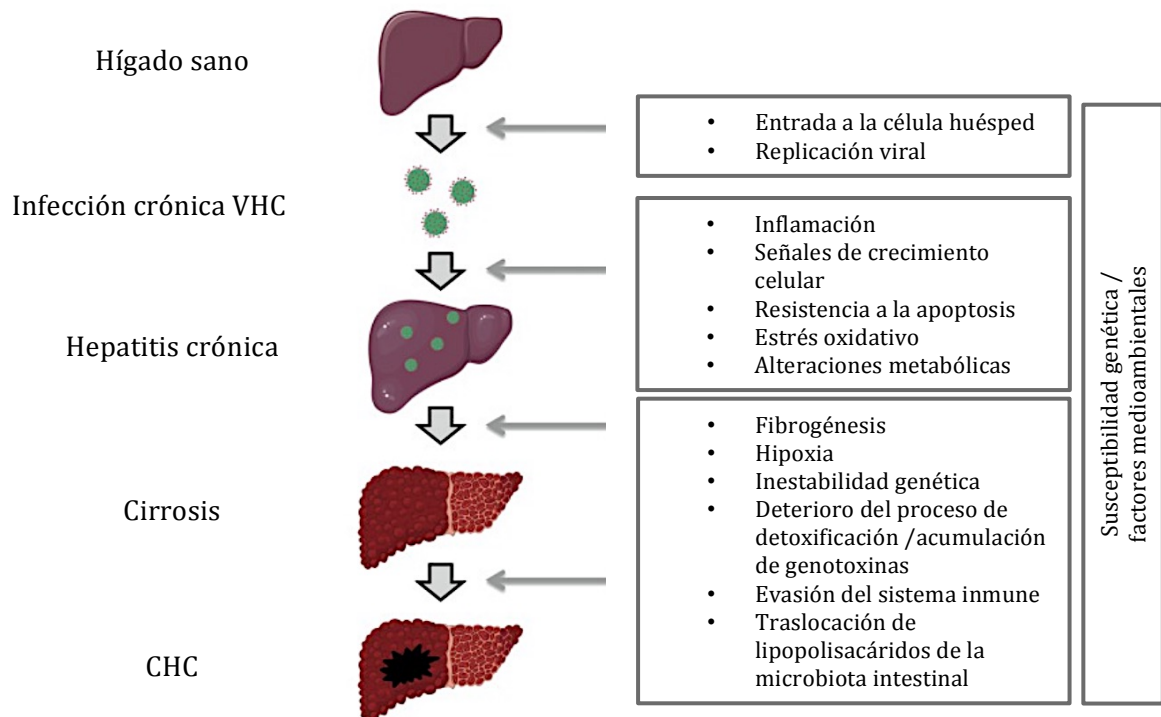


Figura 7. Factores biológicos del desarrollo de CHC inducido por VHC. Adaptado de: Goossens N, et al. Clin Mol Hepatol. 2015; 21(2):105–14.

Aunque los mecanismos moleculares de desarrollo del CHC no están claramente definidos, parece que el papel principal del VHC es la creación de un microambiente tisular cirrótico que actúa como un medio carcinogénico. En modelos experimentales, se han sugerido también posibles efectos cancerígenos directos derivados de la acción de proteínas del VHC que podrían actuar como impulsores adicionales en este complejo proceso (55).

Por tanto, el riesgo de CHC en la infección crónica va estar condicionado por el estadio de fibrosis. En un estudio de cohortes con una media de seguimiento de 3 años, los pacientes con fibrosis hepática determinada por ET > 25kPa presentaron un riesgo entre 1,8-2,7 veces mayor de CHC que aquellos valores de fibrosis hepática entre 10 y 25 kPa (56).

Las tasas de desarrollo de CHC entre pacientes con infección crónica por VHC se estiman entre 1-3% después de 30 años (57). En individuos cirróticos la incidencia global anual se eleva al 1-7% (58).

Dada la prevalencia de la infección, el VHC es una de las principales causas de CHC a nivel global, constituyendo junto al consumo enólico excesivo el primer factor de riesgo en Estados Unidos, Europa y Japón (59).

1.5 Diagnóstico

1.5.1 Métodos diagnósticos de infección por VHC

1.5.1.1 Análisis serológico

El análisis serológico permite la detección de anticuerpos frente al VHC (anti-VHC). Estos anticuerpos pueden ser detectados en suero o en plasma mediante inmunoensayos estándar llevados a cabo en laboratorios específicos o mediante inmunoensayos rápidos que se pueden realizar directamente en el punto de atención al paciente.

Las pruebas de última generación de enzimoimmunoanálisis (EIA) o enzimoimmunoensayo (ELISA) tienen una alta sensibilidad y especificidad. Estos EIA de tercera generación (EIA-3), detectan anticuerpos contra antígenos recombinantes del núcleo, así como las proteínas no estructurales NS3, NS4 y NS5 (60).

Los anti-VHC van a estar presentes en la mayoría de los pacientes con infección por VHC, sin embargo, en las fases de infección temprana y/o en pacientes con alto grado de inmunosupresión pueden ser indetectables. Después de la eliminación viral, ya sea espontánea o inducida por fármacos, los anticuerpos permanecen positivos en ausencia de ARN del VHC, aunque generalmente a títulos inferiores y en determinados casos, con el tiempo, pueden llegar a desaparecer (61). Por ello, los anticuerpos no son útiles para determinar la reinfección.

1.5.1.2 Análisis molecular

El diagnóstico de infección por VHC crónica y adquirida recientemente se basa en la detección de ARN del VHC en suero o en plasma. Para ello se utilizan técnicas de análisis de ácidos nucleicos que tradicionalmente se han dividido en ensayos cualitativos y cuantitativos. Los primeros permiten confirmar la presencia o ausencia de infección y los segundos determinan la cantidad de ARN viral circulante.

Los métodos disponibles para la detección y medición del ARN del VHC son aquellos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la amplificación mediada por transcripción (TMA) y las pruebas de ácido desoxirribonucleico (ADN) ramificado. Dentro de estos, el más utilizado es la PCR. En concreto, los métodos de detección por PCR en tiempo real, con un límite de detección de 15 UI/ml, han reemplazado en gran medida a los métodos de PCR estándar (62).

Por otro lado, las pruebas de detección de antígeno constituyen otro marcador de replicación del VHC. Estos métodos que determinan la presencia de una proteína del núcleo del VHC, en general, son menos sensibles que los análisis de ARN (63).

1.5.2 Métodos diagnósticos de fibrosis hepática

En pacientes con infección por VHC crónica, la evaluación de la progresión de la fibrosis hepática es determinante para la toma de decisiones acerca del manejo terapéutico, realizar estimaciones aproximadas respecto al tiempo medio de evolución a cirrosis hepática e incluir a los pacientes en programas de cribado de detección de CHC.

1.5.2.1 Métodos invasivos de evaluación de fibrosis hepática

1.5.2.1.1 Estudio histológico

Históricamente, la biopsia hepática ha sido el estándar de oro para evaluar el estadio de fibrosis hepática y por consiguiente predecir el pronóstico de la enfermedad. A día de hoy, pese a la aparición de múltiples técnicas no invasivas de evaluación de rigidez hepática, el estudio histológico del hígado continúa siendo una herramienta fundamental en el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades hepáticas.

El examen histopatológico del tejido hepático puede proporcionar información cualitativa y cuantitativa sobre el tipo y grado de lesión y/o fibrosis. Pero además, permite evaluar y/o realizar el diagnóstico de anomalías focales o difusas descritas en estudios de imagen previos, enfermedades parenquimatosas del hígado y enfermedades hepáticas crónicas de etiología desconocida pese a estudios no invasivos exhaustivos (64); así como, excluir el diagnóstico de otras enfermedades y/o proporcionar información sobre procesos concomitantes que puedan agravar la evolución de la enfermedad hepática.

Existen varios sistemas de puntuación histológica para evaluar la fibrosis en las enfermedades hepáticas crónicas que permiten analizar el pronóstico de las mismas y guiar el manejo clínico y/o terapéutico. Por lo general, estos sistemas incluyen descripciones de la actividad necroinflamatoria y del grado de fibrosis, diferenciándose entre ellos en el número de etapas disponibles para su estadificación. Las clasificaciones histológicas más comunes son:

- Puntuación de Knodell o índice de actividad histológica: se basa en la evaluación histológica de la necrosis periportal y/o puente (puntuación de 0 a 10), degeneración intralobulillar y necrosis focal (de 0 a 4), inflamación portal (de 0 a 4) y fibrosis (de 0 a 4). La puntuación final varía de 0 a 22, obteniendo las enfermedades más avanzadas las puntuaciones más altas (65).
- Puntuación METAVIR: combina una puntuación de actividad necroinflamatoria con una puntuación de fibrosis (tabla 1 y figura 8). Este sistema de clasificación fue específicamente diseñado para pacientes con VHC (66).

Tabla 1. Sistema de puntuación histológica METAVIR.

Estadios de fibrosis		Actividad necroinflamatoria	
F0	Sin fibrosis	A0	Sin actividad
F1	Fibrosis portal sin septos	A1	Actividad leve
F2	Fibrosis portal con septos	A2	Actividad moderada
F3	Numerosos septos sin fibrosis	A3	Actividad grave
F4	Cirrosis		

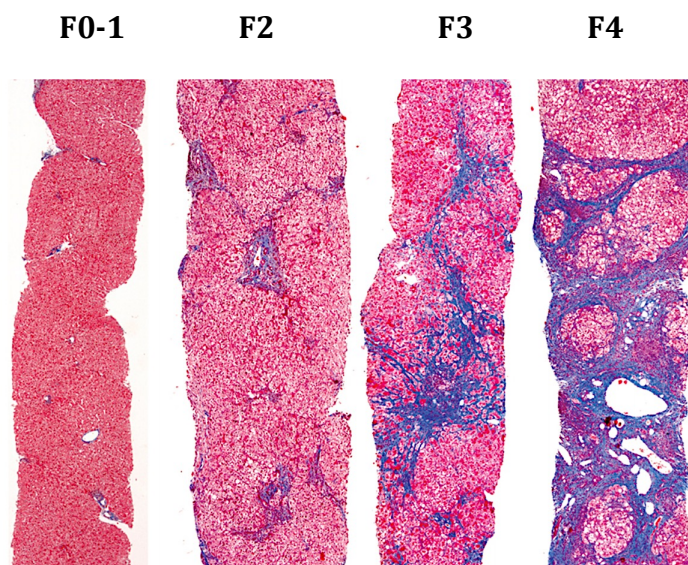


Figura 8. Estadios de fibrosis hepática según la clasificación METAVIR
 Ref.: Brau N. Clin Infect Dis. 56 (6), 853-860.

- Puntuación de Ishack: se trata de una modificación del sistema de Knodell que estadifica la fibrosis hepática en 6 etapas. Esto permite una mejor documentación de los pequeños cambios de fibrosis en comparación con el primero que constaba solo de 4 estadios. Al igual que en la puntuación METAVIR, la actividad necroinflamatoria se clasifica de forma independiente al grado de fibrosis. (67).

Otras clasificaciones histológicas son el sistema Scheuer (68), el sistema Batts-Ludwig y el sistema de estadificación Laennec (69).

El examen histológico basado en la biopsia hepática plantea varias limitaciones. Al tratarse de un procedimiento invasivo, implica una serie de posibles complicaciones, entre las que destaca por su frecuencia el dolor que ocurre en un 20% de los casos y el sangrado que aparece en un 0,5% de las ocasiones (70). Existen además errores de muestreo condicionados por la escasa porción de tejido hepático (1/50000) que se evalúa mediante la biopsia percutánea (71) y el hecho de que la enfermedad hepática no afecta de forma homogénea a todo el parénquima. Otra limitación importante es la calidad de las muestras. Se recomienda una biopsia de al menos 2-3 cm de longitud y la presencia al menos 11 espacios porta completos para poder realizar un adecuada valoración histológica (64). Se ha demostrado que un incremento en la longitud del fragmento biopsiado, disminuye el error de muestreo, por lo que un tamaño menor de 2 cm podría acarrear dificultades en su interpretación. Pero no solo la longitud de la aguja tiene implicaciones, sino también su grosor, siendo las

agujas de calibre 16 las más apropiadas para la obtención de una muestra de tamaño óptimo (72). Finalmente, el error interobservador derivado de la experiencia de cada patólogo y la variabilidad intraobservador condicionada por el sistema de puntuación histológico utilizado, son otras limitaciones a tener en cuenta.

1.5.2.2 Métodos no invasivos de evaluación de fibrosis hepática

La posibilidad de realizar estimaciones de la fibrosis por métodos no invasivos, inocuos y bien aceptados por el paciente, es una gran ventaja para el manejo de la enfermedad en la práctica clínica habitual. Por este motivo, en los últimos años se han desarrollado distintos métodos físicos y serológicos que permiten estimar el estadio de fibrosis obviando la realización de biopsias hepáticas.

Los métodos no invasivos dependen de dos propiedades o enfoques diferentes. En primer lugar, un aspecto “biológico” basado en la cuantificación de los biomarcadores séricos, y en segundo lugar, un aspecto “físico” basado en medidas de rigidez hepática. Ambos enfoques pueden ser complementarios (73).

1.5.2.2.1 Biomarcadores séricos

Se han propuesto varios modelos de biomarcadores séricos para el estadiaje de la fibrosis hepática. Entre sus ventajas destaca la alta aplicabilidad (> 95%), su buena reproducibilidad entre laboratorios y su disponibilidad generalizada. Por otro lado, cuenta con limitaciones derivadas de la ausencia de especificidad hepática, por lo que sus resultados pueden estar influenciados por cambios en el aclaramiento y excreción de cada parámetro (73).

A) Biomarcadores indirectos

- Relación aspartato aminotransferasa (AST)/ALT: en sujetos normales esta relación es aproximadamente 0,8. Una relación > 1 sugiere la presencia de cirrosis (74).
- Índice AST/recuento plaquetario o test de APRI: se basa en los valores de AST y el recuento de plaquetas, siendo fácilmente calculable. Un metaanálisis que incluyó 40 estudios, estableció áreas bajo la curva ROC (AUROC) de APRI para el diagnóstico de fibrosis significativa, avanzada y cirrosis de 0,77, 0,80 y 0,83, respectivamente (75). Para predecir fibrosis significativa, se obtuvo

una sensibilidad (S) del 77% y una especificidad (E) del 72% para un umbral de APRI de 0,7. Para la determinación de cirrosis, un límite de 1.0 en este índice, obtuvo una S del 76% y una E del 72% (75).

- Índice fibrosis-4 (FIB-4): combina valores bioquímicos, incluyendo el recuento plaquetario, ALT y AST, ajustados por la edad. Para un índice FIB-4 $<1,45$ se ha estimado un valor predictivo negativo (VPN) del 94% y una S del 74,3% para excluir fibrosis avanzada (F3-F4) (76). Para un índice FIB-4 $>3,25$ se han obtenido tasas de valor predictivo positivo (VPP) del 82% y una E del 98,2% para confirmar la existencia de fibrosis avanzada (76).
- FibroTest/FibroSure/ActiTest: las dos primeras son pruebas idénticas patentadas con diferentes nombres en Europa y en América, respectivamente. Se calculan combinando 5 marcadores bioquímicos que incluyen, alfa-2-macroglobulinemia, haptoglobina, gammaglobulina, apolipoproteína A1, glutamiltransferasa (GGT) y bilirrubina total, ajustados por la edad y el sexo. ActiTest es una modificación que incorpora ALT y parece mejorar la identificación de fibrosis avanzada asociada con inflamación histológica (77).
- Índice de Forns: combina la edad, GGT, colesterol y el recuento de plaquetas mediante una fórmula matemática. Se ha estimado que con una puntuación inferior a 4,2 podría excluirse con alta precisión (VPN 96%) la presencia de fibrosis significativa (F2-F4) (78).
- FibroIndex: se obtiene de la combinación del recuento plaquetario, niveles de AST y gammaglobulina. Para la predicción de fibrosis significativa se ha obtenido un AUROC de 0,83 con este índice (79).

B) Biomarcadores directos

Los marcadores séricos directos son reflejo de los cambios cualitativos y cuantitativos que sufre la MEC durante el proceso de fibrosis.

- Marcadores asociados con la deposición de la MEC:

- **Ácido hialurónico:** es un glucosaminoglucano de alto peso molecular sintetizado por células estrelladas hepáticas y degradado por las células sinusoidales del hígado. Su vida media es de 2,5 a 5,5 minutos y sus niveles oscilan entre 1 y 10 µg/dl. Niveles elevados de este polisacárido en pacientes con enfermedad hepática se han relacionado con un aumento de la fibrinogénesis (80).
- **Péptidos procolágenos:** incluyen el péptido carboxi-terminal de procolágeno tipo I (PICP) y el péptido amino terminal de procolágeno tipo III (PIIINP). Se ha demostrado que los niveles séricos elevados de PIIINP se correlacionan con la actividad histológica de inflamación y la fibrosis hepática (81), (82). Los niveles de PICP también se han estudiado en pacientes con VHC crónica. En un estudio realizado se objetivó que los valores de PICP estaban elevados en aproximadamente la mitad de los pacientes con hepatitis crónica activa y cirrosis hepática, mientras que los niveles permanecieron normales en aquellos sujetos con enfermedad hepática leve (83).
- **Colágeno tipo I y tipo IV:** se ha demostrado un aumento de 60 a 70 veces del colágeno tipo I en las células estrelladas hepáticas activadas de los pacientes con enfermedad hepática crónica (84). Por su parte, los niveles de colágeno tipo IV se encuentran en los espacios perisinusoidales y en las membranas basales de los vasos sanguíneos y linfáticos, los conductillos biliares y las fibras nerviosas. Se ha demostrado un aumento de esta proteína en pacientes con fibrosis hepática en comparación con sujetos control sin enfermedad (85).
- **Laminina:** es una glicoproteína no colágena sintetizada por las células estrelladas hepáticas. En la enfermedad hepática crónica, esta sustancia se deposita en los espacios porta y en los espacios perisinusoidales. Los niveles séricos elevados de laminina se correlacionan con la gravedad de la fibrosis y la

hepatitis, la puntuación de CTP, el gradiente de presión venosa y las complicaciones hepáticas (86), (87).

- YKL-40: la expresión de esta glicoproteína en ciertos tejidos como el hígado o el cartílago sugiere una remodelación de la MEC. Sus niveles séricos elevados se correlacionan significativamente con el grado de fibrosis hepática (88).
- Marcadores asociados a la degradación de la MEC:
 - Metaloproteinasas de la MEC (MMP): la identificación de MMP en la lesión hepática sugiere que la degradación de la MEC puede contribuir en la patogenia de la fibrosis hepática. Sin embargo, los estudios publicados ofrecen conclusiones variables, posicionando algunos de ellos a las MMP como predictores de fibrosis hepática (89), mientras que otros no han demostrado esta correlación (90).
 - Inhibidor de metaloproteasas de tejido (TIMP-1 y TIMP-2): inhiben la degradación de la MEC, hecho que puede promover la progresión de la fibrosis. En pacientes con hepatitis C crónica se ha demostrado que los niveles de TIMP-1 y 2 se correlacionan significativamente con el índice de actividad histológica y el grado de fibrosis (90).
- Citoquinas asociadas con la fibrosis hepática: se han identificado también un grupo de citoquinas que desempeñan un papel fundamental en la fibrogénesis hepática, algunos de los cuales se han considerado marcadores de fibrosis hepática. Entre ellos, se incluye el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α) y beta (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

C) Biomarcadores mixtos:

- Hepascore: constituye un modelo de cuatro marcadores serológicos, bilirrubina total, GGT, ácido hialurónico y macroglobulina, ajustados por la edad y el sexo. Este índice permite la predicción de fibrosis avanzada con una E del 74% y una S del 88% (91), (92).
- FibroSpect II: se basa en una combinación de los niveles de ácido hialurónico, TIMP-1 y alfa-2-macroglobulina. Este índice ha demostrado con gran fiabilidad diferenciar los pacientes con VHC

crónica con fibrosis avanzada de aquellos sin fibrosis o fibrosis leve (93).

- Marcador de fibrosis hepática mejorada (ELF Score): su determinación se basa en los niveles séricos de ácido hialurónico, TIMP-1 y PIIINP. Para la predicción de fibrosis avanzada se ha estimado una S del 69% y una E del 98% con un punto de corte de 9,8 y para la predicción de cirrosis, una S del 83% y una E del 97% con un punto de corte de 11,3 (94).

1.5.2.2.2 Métodos físicos y de imagen

Los métodos de imagen convencionales como la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética pueden determinar cambios en la morfología del hígado que son característicos de la cirrosis. Sin embargo, estos signos, a menudo solo se observan en etapas avanzadas de fibrosis hepática. La elastografía evalúa la elasticidad de los tejidos, es decir la tendencia de estos a resistir la deformación de una fuerza aplicada o a recuperar su forma original después de eliminar dicha fuerza. Por tanto, los métodos basados en esta propiedad se fundamentan en el cambio de elasticidad producido en los tejidos blandos como resultado de un proceso patológico o fisiológico específico. La asociación de técnicas de elastografía a las exploraciones morfológicas convencionales constituyen métodos no invasivos óptimos para la detección y estadificación de fibrosis hepática (95).

1.5.2.2.2.1 Elastografía basada en ultrasonidos

La técnica de elastografía por ultrasonidos (USE) se describió por primera vez en la década de los 90 (96), desde entonces se ha ido avanzando y perfeccionando cada vez más en este campo hasta obtener la amplia gama de modalidades con la que contamos a día de hoy. La obtención de imágenes de elasticidad a través de ultrasonidos proporciona información complementaria a la ecografía convencional, agregando la rigidez como otra propiedad medible mediante el uso de estas técnicas. Todas las técnicas de elastografía se basan en aplicar una fuerza externa al tejido estudiado y posteriormente seguir los movimientos resultantes. Dependiendo del medio de excitación utilizado para generar la fuerza externa, las técnicas de USE se pueden clasificar en dos grupos (97).

Por un lado, existen técnicas que utilizan métodos estáticos o cuasiestáticos, en los que se aplica una tensión constante al tejido examinado y posteriormente se estima el desplazamiento y la deformación generada. En la práctica, lo que obtenemos es un mapa de deformaciones denominado elastograma. Estos métodos, incluyen la elastografía en tiempo real (RTE) y las técnicas de imagen de impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI), (figura 9) (98).

Por otro lado, se han desarrollado métodos dinámicos que aplican una fuerza variable en el tiempo al tejido y se basan en la propagación de ondas de corte. Dentro de este grupo se encuentra la elastografía de transición (ET), la elastografía de onda de corte puntual (pSWE) y la elastografía de onda de corte bidimensional (2D-SWE) (98).

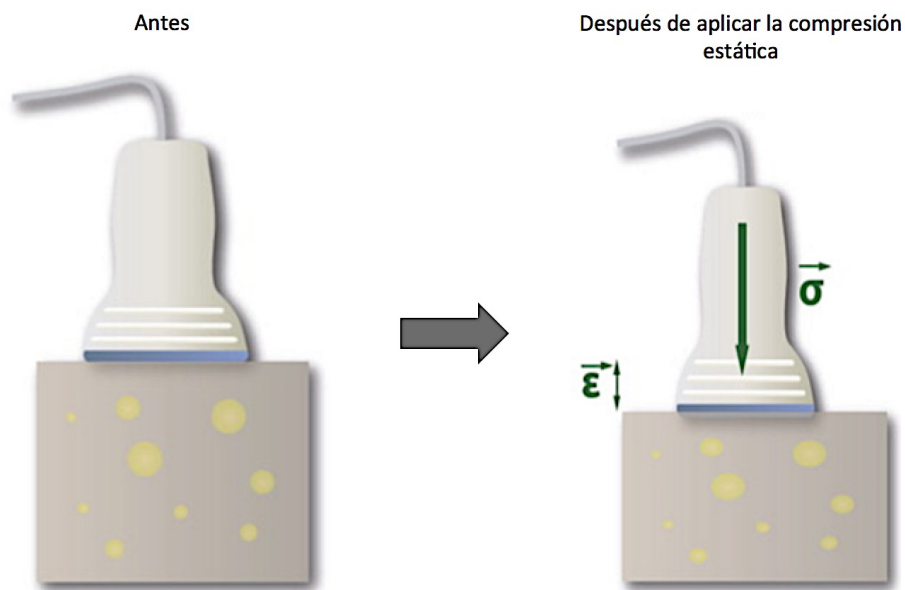


Figura 9. La elastografía estática se basa en aplicar una compresión al tejido y extraer una “imagen de deformación” o elastograma generado de la diferencia entre la imagen de referencia y la imagen comprimida.

Adaptado de: Gennisson JL, et al. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94(5):487-95.

1.5.2.2.2.1.1 Elastografía en tiempo real

Esta técnica, de naturaleza esencialmente cualitativa, permite mostrar la rigidez del tejido en una imagen color superpuesta a la imagen en modo B del ultrasonido estándar. Entre sus ventajas destaca su fácil aplicabilidad. Sin embargo, como principales limitaciones, incluye el control de la tensión aplicada que es operador dependiente y la ausencia de una evaluación cuantitativa, ya que solo hace estimaciones

de la deformación generada y se desconoce la fuerza aplicada (99). En un metaanálisis que incluyó 15 estudios, donde se evaluaba la precisión diagnóstica de la RTE, concluyeron que esta técnica parece no ser muy precisa en la estadificación de la fibrosis hepática (100). Al comparar sus resultados con los metaanálisis previos de ET y ARFI, la RTE resultó ser comparable a estas técnicas en la evaluación de fibrosis significativa, pero menos precisa en la evaluación de cirrosis (100).

Prestando atención a los últimos avances, se ha publicado recientemente un estudio prospectivo que analizó el uso de RTE guiada por ecoendoscopia (EUS-RTE) en el que se demostró que este procedimiento podría ser un método potencialmente eficaz para la evaluación de fibrosis hepática especialmente en pacientes obesos (101). Parece razonable pensar que la EUS-RTE sea más sensible que la RTE transabdominal para evaluar el estadio de fibrosis hepática debido a la menor profundidad de penetración de las ondas para alcanzar el tejido diana con el abordaje endoscópico (grosor de pared gástrica frente a grosor de pared abdominal) (102).

1.5.2.2.2.1.2 Técnicas de impulso de fuerza de radiación acústica

La generación de imágenes de ARFI es un método desarrollado por el equipo estadounidense de *Kathy Nightingale* (103). Esta técnica constituye un enfoque alternativo para medir la deformación. Utiliza una onda de corta duración y alta intensidad acústica (fuerza de radiación acústica) para desplazar el tejido en la dirección normal, es decir, perpendicular a la superficie. A continuación, ese desplazamiento en una región de interés (ROI) específica se mide mediante los mismos métodos que en las RTE, existiendo también la posibilidad de ser representado como un elastograma superpuesto en la imagen en modo B (104).

En un metaanálisis que incluyó 13 estudios, la técnica ARFI mostró tasas de sensibilidad y especificidad, tanto para la detección de fibrosis significativa como para el diagnóstico de cirrosis, comparables a las de la ET (105). Otro estudio prospectivo recientemente publicado, que analizaba específicamente valores de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica tras la erradicación viral mediante el empleo de ARFI, ofreció resultados prometedores comparables a los datos histológicos obtenidos por biopsia hepática (106).

1.5.2.2.2.1.3 Elastografía de transición

La sonda de elastografía de transición unidimensional (ET-1D) fue desarrollada por primera vez en el *Institut Langevin* en 1995 por *Catheline et al* (107). La ET mide la velocidad de propagación de una onda elástica de baja frecuencia (entre 10 y 500 Hz). Para ello, se emite un estímulo mecánico que es indoloro para el paciente, generando de este modo una onda que se propaga al interior de los tejidos. A continuación, mediante el uso de un transductor de ultrasonidos se registra el tiempo que tarda la onda inicialmente generada en recorrer una distancia predeterminada, es decir, se calcula la velocidad de propagación de la onda. Este parámetro, va a ser directamente proporcional a la rigidez del tejido evaluado, es decir, a mayor velocidad de propagación de la onda elástica, más rígido será el tejido (108).

En 2001, la empresa Echosens comercializó esta técnica de ET-1D bajo el nombre de FibroScan. Este dispositivo permite cuantificar la fibrosis o rigidez hepática a través de la medición de la velocidad de propagación de una onda elástica con una frecuencia determinada (50 Hz), sobre un volumen de parénquima hepático de 10 mm de ancho y 40 mm de largo (más de 100 veces el volumen promedio de una biopsia hepática) con una ventana de profundidad entre 25 y 65 mm por debajo de la superficie cutánea (figura 10). El examinador tomará mediciones repetidas, considerándose válido un resultado final que cumpla los siguientes criterios: 1) al menos 10 disparos válidos; 2) una tasa de éxito igual o superior al 60% (relación de disparos válidos respecto al número total de disparos); 3) un rango intercuartílico (IQR), que refleja la variabilidad de las mediciones, menor del 30% de la mediana de las mediciones de rigidez hepática ($IQR/M \leq 30\%$). (109).

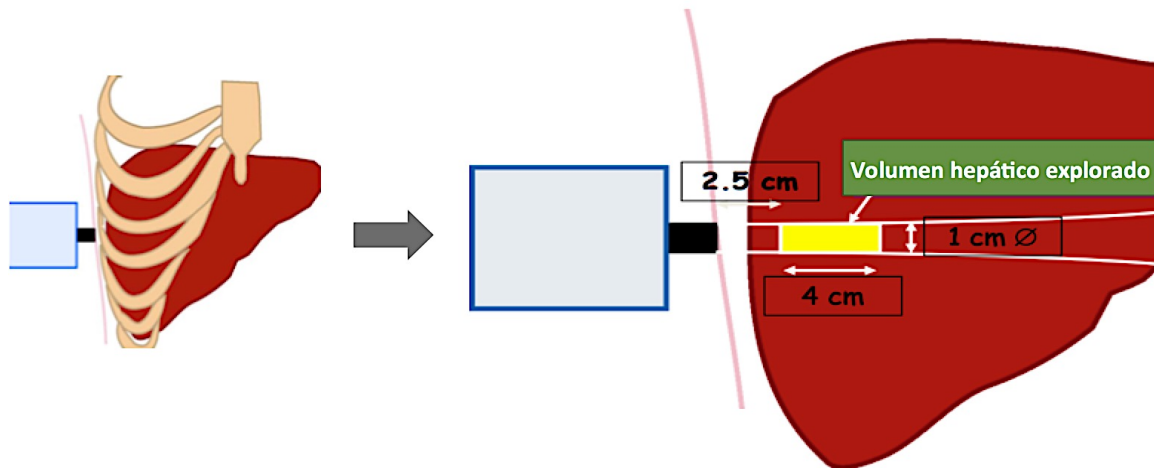


Figura 10. Determinación de rigidez hepática por ET.
Adaptado de: Castera L, et al. J Hepatol. 2008;48(5):835-47.

La técnica recomendada para la realización de la prueba se hace colocando al paciente en decúbito supino con el brazo derecho en extensión máxima, facilitando de este modo el acceso al lóbulo hepático derecho. Se lleva a cabo mediante un abordaje intercostal, posicionando la punta de la sonda entre el 9º y 11º espacio intercostal en contacto con la piel y el gel de acoplamiento.

La mayoría de los estudios confirman que la ET tiene una adecuada precisión en el diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis, independientemente del agente causal. Específicamente, en pacientes con infección crónica por VHC, en un estudio que evaluó la fiabilidad de la ET en comparación con la biopsia hepática, se obtuvieron valores de AUROC para fibrosis significativa, fibrosis avanzada y cirrosis de 0,91, 0,99 y 0,98, respectivamente (110). En otro estudio multicéntrico más reciente que comparaba también ET con biopsia hepática e incluía pacientes con VHC y VHB, en ambos grupos de pacientes se confirmaron los buenos resultados obtenidos en los trabajos previos (111). En general, la controversia que ofrece la ET viene derivada de los valores de corte óptimos para el diagnóstico de los diferentes estadios de fibrosis y cirrosis, que varían según la etiología subyacente de la enfermedad hepática (112).

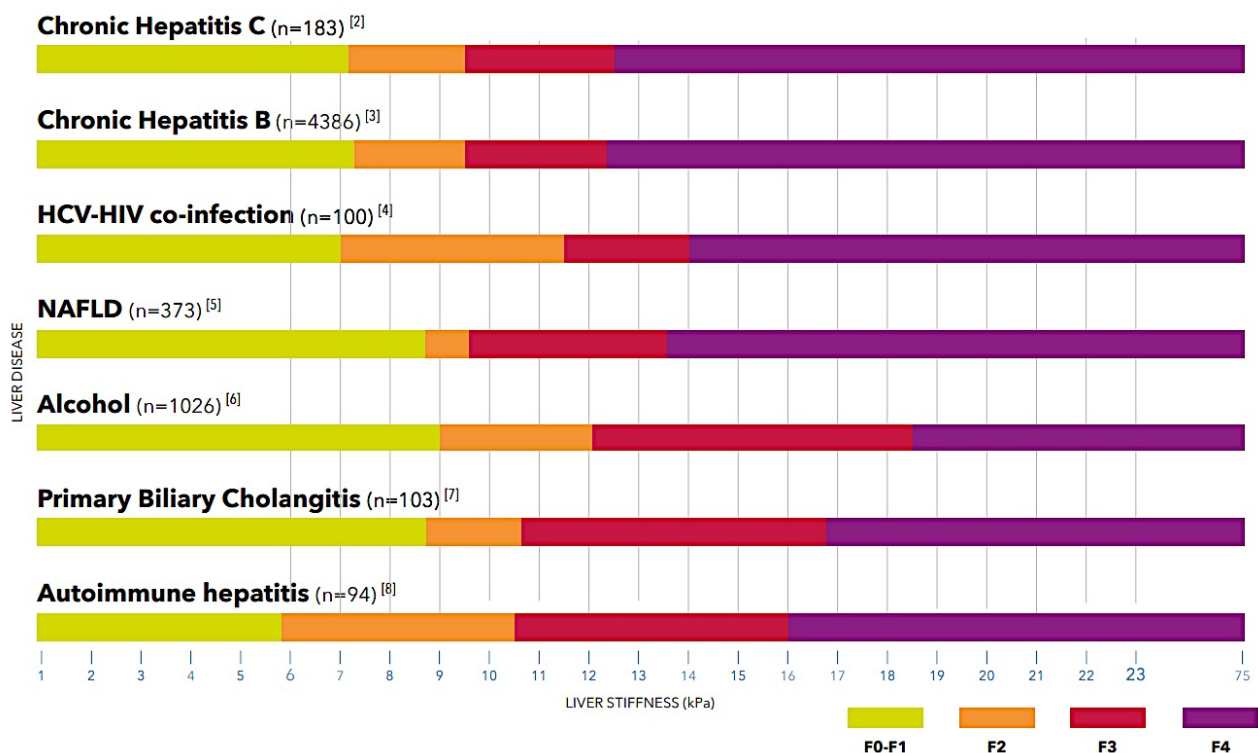


Figura 11. Puntos de corte de los diferentes estadios de fibrosis propuestos para algunas de las etiologías de enfermedad hepática. Ref.: Echosens. Liver stiffness measurement (LSM), liver fibrosis assessment: Interpretation guide. Echosens eLibrary. Disponible en: https://www.fibroscan.com/images/fibroscan/fibroscan_interpretation_guide_EN_web.pdf

1.5.2.2.2.1.4 Elastografía de onda de corte (SWE)

Esta técnica, creada a partir de la combinación de ARFI con la generación de ondas de corte fue originada por Armen Sarvazyan, considerado el precursor de los métodos actuales con su técnica “*Shear wave elasticity Imaging*” (113). De este modo, a diferencia de la ET donde las ondas de corte eran generadas por la aplicación de un estímulo mecánico al tejido, en este caso se crean a partir de técnicas ARFI.

Dentro de las técnicas SWE, se encuentra la elastografía de onda de corte puntual (pSWE) y multidimensional (2D-SWE y 3D-SWE).

En la pSWE la velocidad de onda de corte, expresada en metros/segundo (m/s), se mide en una ROI predefinida de menores dimensiones que en la ET (10 mm de largo y 6 mm de ancho) y que es elegido por el operador mientras realiza la ecografía en modo B. El resultado puede ser expresado en m/s o en kilopascuales (kPa). La colocación del paciente es similar a las recomendaciones establecidas para la ET, pero además en este caso se deberá solicitar al sujeto

examinado que evite la inspiración o espiración profunda. El transductor debe posicionarse perpendicularmente a la cápsula hepática y la ROI sobre el lóbulo hepático derecho, evitando los grandes vasos y la vesícula y con una profundidad mínima de 1 cm por debajo de la cápsula hepática (114). En comparación con la ET, la técnica pSWE, además de ofrecer la opción de poder seleccionar un área uniforme del parénquima hepático utilizando la ecografía en modo B, no se ve limitada por la presencia de ascitis y/o obesidad, dado que sus ondas se originan localmente en el área de tejido hepático seleccionado (115). Se han publicado varios estudios sobre el rendimiento del pSWE en la evaluación de la enfermedad hepática en pacientes con VHC, que proponen diferentes puntos de corte para definir los estadios de fibrosis. Sin embargo, de acuerdo con la Federación Mundial para Ultrasonidos en Medicina y Biología (WFUMB) se ha establecido un rango de puntos corte variable entre 1,13 - 1,55 m/s para un grado de fibrosis F2 o mayor; entre 1,43 - 1,81 m/s para F3 o mayor y entre 1,36 - 2,13 m/s para F4 (115).

Por otro lado, la SWE multidimensional, es una herramienta relativamente reciente que permite una valoración cualitativa y cuantitativa de la elasticidad de un área tisular, a diferencia de la evaluación sobre un punto localizado como la pSWE. Su aplicación se basa en la creación de un tren de impulsos acústicos que producen múltiples ondas de corte focalizadas a diferentes profundidades en el tejido y que son detectadas y registradas en tiempo real a través de un transductor capaz de detectar miles de imágenes por segundo. Se obtiene de este modo, un mapa en color de la elasticidad del área examinada superpuesto sobre la imagen ecográfica en modo B. Se ha demostrado una adecuada correlación entre los valores de fibrosis hepática obtenidos con esta técnica en el lóbulo hepático derecho con los datos de fibrosis histológica (116). En este mismo estudio las AUROC obtenidas en el grupo de pacientes con VHC en la diferenciación de fibrosis en estadio F2 o mayor, F3 o mayor y F4 fueron 0,80 (IC del 95%: 0,67 - 0,92), 0,82 (IC del 95%: 0,70 - 0,95) y 0,89 (IC del 95%: 0,73 - 1,0), respectivamente (116).

1.5.2.2.2. Elastografía basada en resonancia magnética

La elastografía por resonancia magnética (RM) es una herramienta que combina imágenes de RM con ondas de corte para crear un mapa visual que muestra la rigidez de los tejidos. Para su realización, las ondas de corte son generadas por un controlador activo, generalmente ubicado fuera de la sala principal. Las ondas se

transmiten a través de un tubo a un controlador pasivo no metálico con forma de disco de 19 cm de diámetro. Este dispositivo cuenta con una membrana que vibra y se coloca sobre la pared torácica inferior derecha, lo más próximo posible al hígado. A través de la membrana, las vibraciones son transmitidas al cuerpo del paciente generando ondas de corte que se propagan por el tejido hepático. Finalmente, la RM utiliza una secuencia de imágenes sensible al movimiento (“*phase-contrast*”) transformada mediante un software específico, para determinar el desplazamiento del tejido, midiendo la velocidad de las ondas de corte a través del hígado y generando así un mapa de rigidez (117), (figura 12).

La gran ventaja que ofrece esta técnica es su capacidad para analizar prácticamente todo el parénquima hepático y su adecuada aplicabilidad en pacientes con obesidad y ascitis.

En general, los estudios que evalúan su fiabilidad aportan resultados prometedores. Un metaanálisis que incluía 12 estudios, concluyó que la elastografía basada en RM ofrece un alta precisión para el diagnóstico de fibrosis significativa, fibrosis avanzada y cirrosis, independientemente de la etiología de la enfermedad hepática y del índice de masa corporal (IMC) (118). En este mismo trabajo establecieron un punto de corte óptimo de 3,45 kPa (S 73%, E 79%) para un estadio de fibrosis \geq F1; 3,66 kPa (S 79%, E 81%) para fibrosis significativa (\geq F2); 4,11 kPa (S 85%, E 85%) para fibrosis avanzada (\geq F3) y 4,71 kPa (S 91%, E 81%) para la detección de cirrosis (\geq F4) (118). Se ha comparado también esta técnica con la ET, mostrando la RM un excelente rendimiento diagnóstico para la predicción de fibrosis en comparación con la primera (119).

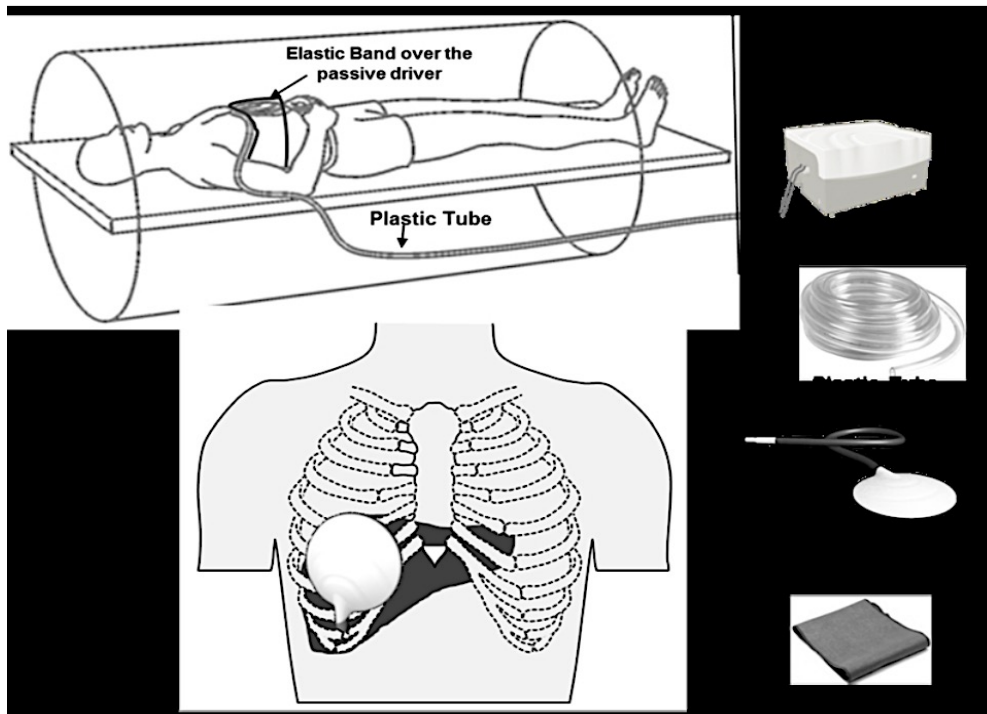


Figura 12. El sistema de elastografía por RM está formado por un controlador activo, un controlador pasivo aplicado sobre la pared torácica inferior derecha del paciente y un tubo elástico de plástico que conecta ambos controladores.
 Ref: Hoodshenas, et al. Top Magn Reson Imaging. 2018;27(5):319-33.

1.6 Tratamiento

El objetivo de la terapia es curar la infección por VHC, con el fin de prevenir la evolución de la enfermedad hepática y sus complicaciones, así como el desarrollo de enfermedades extrahepáticas asociada a la infección. Pero también, mejorar la calidad de vida, eliminar estigmas de la enfermedad, y finalmente, prevenir la transmisión del VHC (120). La respuesta de los distintos tratamientos utilizados para erradicar la infección se alcanza cuando el ARN-VHC a las 12 o 24 semanas tras finalizar la terapia es indetectable, concepto que es definido como respuesta virológica sostenida (RVS12 o RVS24) (120).

En la figura 13 se ilustra el cronograma del desarrollo y la evolución de los tratamientos del VHC con las estrategias combinadas que han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos en Estados Unidos (FDA) (121).

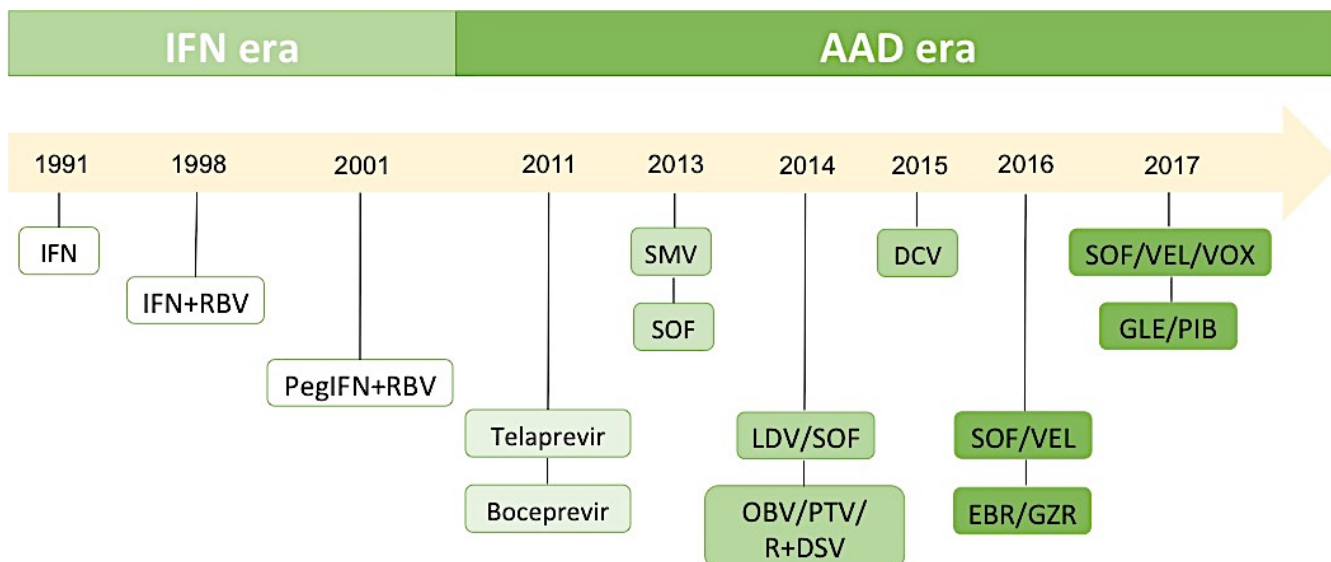


Figura 13. Cronograma de los tratamientos del VHC aprobados por la FDA. IFN: Interferón; AAD: Antivirales de Acción Directa; RBV: Ribavirina; SMV: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; DSV: Dasabuvir; VEL: Velpatasvir; EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir; VOX: Voxilaprevir; GLE: Glecaprevir; PIB: Pibrentasvir. Adaptado de: Martinez MA, et al. Discovery and Development of Antiviral Therapies for Chronic Hepatitis C Virus Infection. En: Liu X, et al, editores. Antiviral Drug Discovery and Development. Singapore: Springer Singapore; 2021. p 139-57.

1.6.1 Regímenes terapéuticos basados en Interferon

En 1991, la FDA aprobó el primer interferón alfa (IFN- α) para el tratamiento de la hepatitis C, basándose en los estudios previos que demostraban la capacidad de este fármaco para interferir en la replicación del virus (122). Sin embargo, la variabilidad en las tasas de RVS alcanzadas entre los diferentes genotipos existentes y la mala tolerancia al tratamiento pronto se establecieron como arduos inconvenientes. Posteriormente, el tratamiento concomitante de IFN- α con ribavirina (RBV) logró mejoras en las tasas de RVS (123). A continuación, se desarrolló el IFN- α modificado con polietilenglicol (PEG), demostrando mejoras en la vida media, la farmacocinética y la eficacia, alcanzando tasas de RVS en torno al 50% en los principales genotipos, pero sin evidenciar una clara disminución de los efectos adversos (124), (125).

1.6.2 Regímenes terapéuticos basados en antivirales de acción directa

Durante la última década, una mayor comprensión del VHC, basada en los avances en biología estructural de alta resolución de varias proteínas codificadas por el virus, ha permitido el desarrollo de nuevos agentes antivirales de acción directa (AAD). Estos fármacos están constituidos por moléculas pequeñas que al unirse de forma selectiva a proteínas codificadas por el VHC anulan su función. Estas proteínas virales

incluyen: NS3/A4 (inhibidores de proteasa), NS5A (inhibidores de fosfoproteína) y NS5B (inhibidores de polimerasa). Con estos regímenes terapéuticos se han alcanzado tasas de RVS del 90% con una reducción significativa en la duración del tratamiento y una mejor tolerabilidad (126).

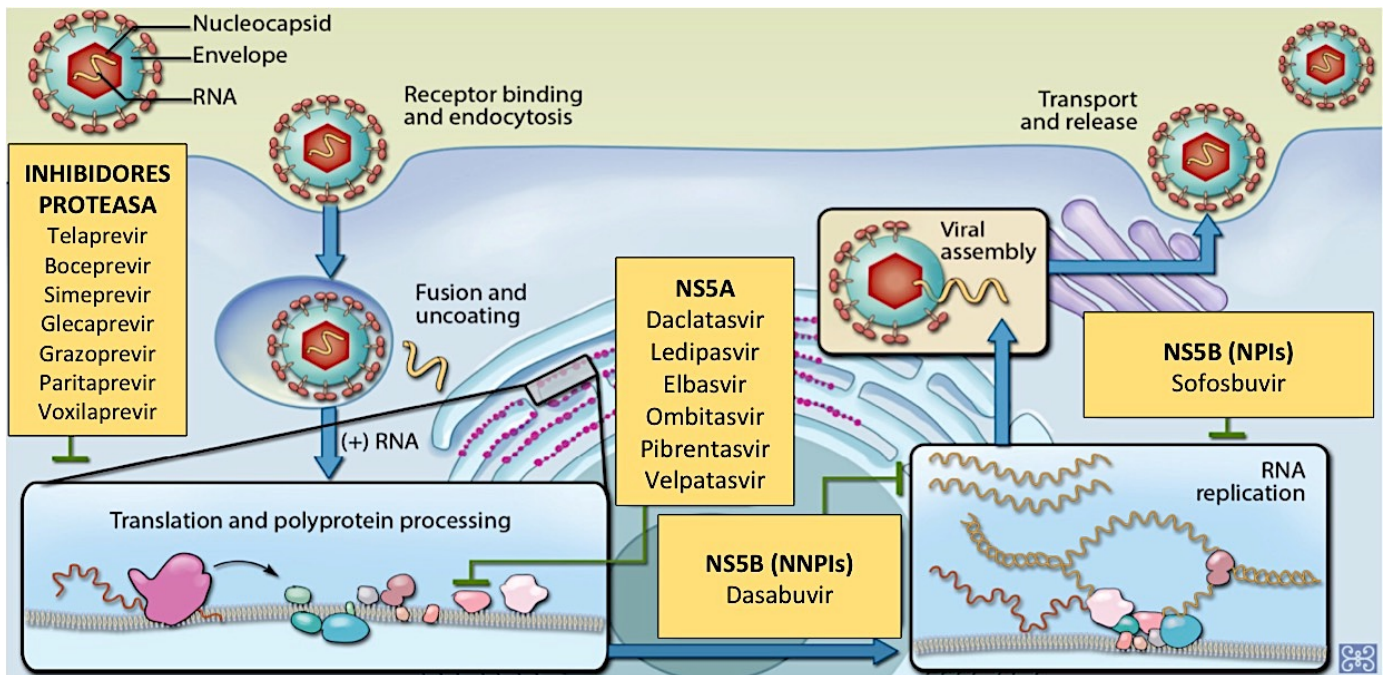


Figura 14. Mecanismo de acción de los distintos antivirales de acción directa. NS5A: proteína no estructural 5A; NS5B: proteína no estructural 5B; NPIs: inhibidores de la polimerasa análogos de los nucleósidos ; NNPIs: inhibidor de la polimerasa no análogo de los nucleósidos.

Adaptada de: Au J, et al. Clin Pharmacol Ther. 2014;95(1):78-88.

1.6.2.1 Dianas terapéuticas de los AAD

1.6.2.1.1 Inhibidores de la proteasa (IP)

Los IP son inhibidores de la proteasa NS3 que constituye una enzima involucrada en el procesamiento postraduccional y la replicación del VHC. NS3 forma un complejo heterodímero con NS4A que es una proteína de membrana y actúa como cofactor. Los IP alteran o interrumpen el ciclo viral del VHC bloqueando el sitio catalítico NS3 o la interacción NS3/NS4A (127).

En 2011, la FDA aprobó los primeros AAD para el tratamiento del VHC, Boceprevir y Telaprevir (128), (129). Estos fármacos pertenecen al grupo de los inhibidores de la proteasa NS3/4 de primera generación. Históricamente, los AAD se han administrado en combinación con PEG-IFN +/- RBV. De este modo, se instauró la

triple terapia (IP con PEG-IFN + RBV), alcanzando tasas de RVS del 75% (130). Sin embargo, esta mayor potencia terapéutica se vio limitada por una mayor toxicidad (anemia, reacciones cutáneas, empeoramiento de la función renal, disgeusia). Se reportaron tasas de interrupción del tratamiento por aparición de efectos adversos en ensayos clínicos, entre el 10-12% y de desarrollo de anemia (< 10 gr/dl) entre 36-45% (131), (132). Además de las limitaciones derivadas de su toxicidad, el uso de estos fármacos también se restringió significativamente por la compleja pauta posológica, su barrera de resistencia baja y las interacciones farmacológicas.

Posteriormente, en 2014 fue aprobado por la FDA Simeprevir, convirtiéndose en el primer inhibidor de proteasa de segunda generación disponible. La autorización de su comercialización se basó en los resultados de tres ensayos clínicos de fase III. El ensayo “*QUEST-1*”, dirigido por *Jacobson et al* y que incluyó pacientes *naïve* con VHC de genotipo 1, mostró tasas de RVS del 80 % en el grupo de pacientes tratados con Simeprevir durante 12 semanas y PEG/RBV durante 24 o 48 semanas, lográndose la RVS en el 91% de los pacientes en la semana 12 de tratamiento (133). El ensayo “*QUEST-2*” evaluó la eficacia y seguridad de una dosis de 150 mg de Simeprevir al día durante 12 semanas en combinación con PEG/RBV 24 o 48 semanas, ofreciendo tasas generales de RVS12 del 81% y del 65% en grupo de pacientes con cirrosis hepática establecida (134). El ensayo “*ASPIRE*”, con un diseño similar a los estudios QUEST, pero incluyendo pacientes que habían fracasado al tratamiento previo, ofreció tasas de RVS24 significativamente superiores en el grupo que recibió Simeprevir en comparación con el grupo placebo (61-80% frente 23%, respectivamente) (135).

Progresivamente, fueron apareciendo IP de generaciones posteriores, con esquemas de dosificación mejorados y efectos adversos menos frecuentes y de menor gravedad, entre los que se encuentran: glecaprevir, grazoprevir, paritaprevir y voxilaprevir.

1.6.2.1.2. Inhibidores de la fosfoproteína NS5A

La enzima NS5A participa en la replicación viral y el ensamblaje del VHC (136). Sin embargo, el mecanismo de acción exacto de los inhibidores de la NS5A es incierto.

En general, son agentes potentes y eficaces en todos los genotipos, aunque presentan una barrera baja a la resistencia y perfiles de seguridad variables. Inicialmente, se demostró que reducían significativamente el ARN del VHC y mejoraban las tasas de RVS alcanzada cuando se administraban junto PEG-IFN y RBV (137).

Daclatasvir fue el primer inhibidor de NS5A investigado en ensayos clínicos. Su eficacia ha sido evaluada en combinación con PEG y RVB, en un ensayo de fase III que incluía pacientes *naïve* con VCH genotipo 4. Los resultados de este estudio mostraron tasas de RVS del 82% en el grupo que recibió tratamiento frente a tasas del 42% en el grupo control (138).

Otros agentes pertenecientes a este grupo, disponibles solo en combinación con otros AAD son: Ledipasvir, Elbasvir, Ombitasvir, Pibrentasvir, Velpatasvir.

1.6.2.1.3 Inhibidores de la ARN polimerasa NS5B

La enzima NS5B es una polimerasa dependiente de ARN que participa en el procesamiento postraduccional necesario para la replicación del VHC. Su estructura está altamente conservada en todos los genotipo de VHC, lo que otorga a los agentes inhibidores de NS5B eficacia frente a los 6 genotipos (127).

Existen dos clases de inhibidores de la polimerasa: los análogos de nucleósidos/nucleótidos (NPIs) y los no análogos de nucleósidos (NNIPs).

Sofosbuvir, aprobado por la FDA a finales de 2013, fue el primer NPIs en estar disponible. Se dispone de un total de 22 estudios del desarrollo farmacológico clínico de este agente; 13 estudios en fase I, 5 estudios en fase II y 4 estudios en fase III (139). Entre estos últimos, el ensayo “*NEUTRINO*” que incluyó pacientes con genotipos 1, 4, 5 y 6, presentó tasas de RVS12 del 90% en que aquellos que habían recibido Sofosbuvir 400 mg al día con PEG/RBV (140). Por otro lado, el ensayo “*FISSION*”, que reclutó pacientes con genotipo 2 y 3 mostró la no inferioridad de los regímenes que empleaban Sofosbuvir (141). Ambos estudios demostraron que la respuesta al tratamiento fue independiente del genotipo del VHC, la etnia, el genotipo IL28 o la presencia de cirrosis. En general, la combinación de Sofosbuvir con PEG-IFN y RBV durante 12 semanas ofreció datos de RVS superiores al 90% (142). Apareció de

este modo, un nuevo agente con una amplia cobertura de genotipos del VHC y que proporcionó una opción terapéutica a aquellos pacientes que ya habían desarrollado una cirrosis o que no eran respondedores a otras terapias existentes.

Los NNIPs son menos potentes y específicos del genotipo (tienden a ser eficaces solo en el genotipo 1), tienen una barrera de resistencia de baja a moderada y perfiles de seguridad variables (143). En consecuencia estos fármacos se han estudiado principalmente como complemento de agentes más potentes. Dasabuvir pertenece a este grupo, pero su uso fue autorizado solo en combinación con otros fármacos activos frente al VHC (144).

1.6.2.2 Regímenes combinados

Pese a los avances alcanzados, la mala tolerancia a los tratamientos con IFN seguía constituyendo una gran limitación que pronto puso de manifiesto la necesidad de crear regímenes libres de IFN. Se desarrollaron de este modo múltiples estudios para evaluar la eficacia de los AAD orales sin IFN. Uno de los primeros en llevarse a cabo fue el ensayo clínico “*INFORM-1*” que evaluó la eficacia de Danoprevir (un inhibidor de la proteasa NS3/4A) y RG7128 (un inhibidor de la nucleósido polimerasa) durante 14 días en pacientes con infección por VHC con genotipo 1, alcanzando tasas de RVS del 87,5% en pacientes *naïve* (145). Tras estos primeros ensayos favorables, en los que se combinaban diferentes estrategias terapéuticas sin IFN, la administración combinada de inhibidores de la proteasa NS3/4A, de la fosfoproteína NS5A y de la polimerasa NS5B fue promovida.

1.6.2.2.1 Inhibidores NS3/4A y NS5B

El estudio “*COSMOS*”, desarrollado en 2014 por *Lawitz et al*, evaluó el tratamiento combinado de Simeprevir con Sofosbuvir +/- RBV, alcanzando tasas de RVS tras 12 y 24 semanas de tratamiento del 92% en pacientes con genotipo 1 (146). Posteriormente, se llevaron a cabo dos ensayos clínicos en fase III que evaluaban el mismo tratamiento combinado durante 12 semanas, “*OPTIMIS-1*” (en pacientes no cirróticos) (147) y “*OPTIMIST-2*” (en pacientes cirróticos) (148), logrando tasas inferiores de RVS, en torno al 83%.

En 2013, la combinación Paritaprevir y Dasabuvir mostró tasas de RVS superiores al 90% en pacientes con genotipo 1 del VHC (149).

1.6.2.2.2 Inhibidores NS3 y NS5A

El ensayo “PEARL-1”, evaluó en 2015 la eficacia de la combinación Ombitasvir + Paritaprevir y Ritonavir en pacientes infectados por el genotipo 4 del VHC. En asociación con RBV este tratamiento demostró tasas de RVS del 100%, frente a un 90,9% en los regímenes sin RBV (150). En el ensayo “PEARL-3”, las tasas de RVS12 fueron del 99% en pacientes *naïve* sin cirrosis infectados con el subtipo 1b que recibieron la combinación triple de Paritaprevir, Ombitasvir y Ritonavir potenciados con Dasabuvir durante 12 semanas (151).

En el ensayo clínico en fase II “C-WORTHY”, un alto porcentaje de pacientes con genotipo 1, entre el 95 y 97%, alcanzaron RVS con Grazoprevir y Elbasvir, independientemente del uso de RBV (152). El ensayo “C-EDGE-TN”, mostró tasas de RVS12 del 100% en pacientes con genotipo 4 que no habían recibido tratamiento previamente (153). Esta combinación no ha demostrado eficacia en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) (154). Por otro lado, no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (incluidos pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal). Hasta la aparición de los tratamientos pangenotípicos, el tratamiento combinado Grazoprevir y Elbasvir era una opción terapéutica a considerar en pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) infectados por el genotipo 1a (y ARN del VHC \leq 800.000 UI/ml) y 1b o pacientes *naïve* con genotipo 4 (y ARN del VHC \leq 800.000 UI/ml) (155). En pacientes con genotipo 1b, este régimen no pangenotípico, Grazoprevir (100mg) y Elbasvir (50 mg), sigue siendo una opción terapéutica a considerar en ausencia de cirrosis o en cirrosis compensada (120).

1.6.2.2.3 Inhibidores NS5A y NS5B

El estudio “ION-I”, valoró la eficacia de la combinación de Ledipasvir con Sofosbuvir, demostrando tasas de RVS del 93-98% tras un tratamiento de 12 a 24 semanas en pacientes *naïve* con genotipo 1 (156). En la continuación de este estudio “ION-II”, el 95% de los paciente sin cirrosis alcanzaron RVS. Al analizar el grupo de pacientes con cirrosis establecida, un 86% presentaron RVS tras 12 semanas de tratamiento, incrementándose esta cifra al 99% tras 24 semanas de tratamiento (157). El ensayo “SINERGY” evaluó la eficacia y seguridad de Sofosbuvir y Ledipasvir en paciente con genotipo 4, alcanzando tasas de RVS12 del 95% (158). Un ensayo en fase

II, que incluyó pacientes con genotipo 5 del VHC con y sin cirrosis tratados con este régimen logró tasas de RVS12 del 95% (159). También en pacientes infectados por el genotipo 6 que han recibido este tratamiento, se han alcanzado cifras de RVS del 96% (160). Esta combinación no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, pero actualmente no se puede dar una recomendación para pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular $< 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$) o en etapa terminal. Hasta la aparición de los tratamientos pangenotípicos, el tratamiento combinado Sofosbuvir y Ledipasvir era una opción terapéutica a considerar en pacientes *naïve* sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) e infección por los genotipos 1 (subtipos 1a y 1b), 4, 5 y 6, además de paciente no *naïve* e infección por el genotipo 1b (155).

1.6.2.3 Regímenes pangenotípicos

Los regímenes pangenotípicos contra el VHC incluyen Sofosbuvir/Velpatasvir, Glecaprevir/Pibrentasvir y Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. Uno de los beneficios de estas nuevas terapias es que permiten tratar pacientes infectados sin necesidad de identificar el genotipo y subtipo del VHC. Su eficacia virológica, facilidad de uso, seguridad y tolerabilidad han posicionado a estos regímenes basados en AAD pangenotípicos sin IFN ni RBV como las opciones terapéuticas óptimas recomendadas en las últimas guías nacionales e internacionales (120). El resto de tratamientos previamente aprobados siguen siendo aceptables en áreas de bajo nivel socioeconómico donde los regímenes pangenotípicos aún no están disponibles.

En 2015, *Feld et al*, llevaron a cabo el ensayo clínico en Fase III “*ASTRAL*” que valoraba la eficacia pangenotípica de Velpatasvir y Sofosbuvir. Este estudio, fue dividido en tres partes. “*ASTRAL 1 y 2*” evaluaron los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6, mostrando tasas de RVS del 99% (161). Los pacientes con infección por el VHC de genotipo 3 se evaluaron en el estudio “*ASTRAL-3*” que informó de tasas de RVS del 95% (162). Este tratamiento combinado ha demostrado ser eficaz en cualquier grado de insuficiencia hepática, incluyendo pacientes con cirrosis compensada y descompensada (163), así como en etapas terminales de la enfermedad renal (164). Este agente terapéutico está disponible en una combinación de dosis fija que contiene 400 mg de Sofosbuvir y 100 mg de Velpatasvir. La pauta posológica recomendada es 1 comprimido al día con o sin alimentos.

Ensayos clínicos recientes para evaluar la eficacia de la combinación Glecaprevir y Pibrentasvir, han demostrado tasas de RVS superiores al 95% con una actividad pangénotípica. El ensayo clínico en fase II “*SURVEYOR-I y II*” demostró tras 12 semanas de tratamiento en pacientes sin cirrosis y *naïve* una RVS entre 92-100%, independientemente del genotipo (165). El mismo ensayo “*SURVEYOR-II, (parte 4)*” informó de tasas de RVS pangénóticas entre el 93-100% tras 8 semanas de tratamiento (166). En el ensayo de fase III “*ENDURANCE-3*”, la RVS12 se logró en el 95% de los pacientes *naïve* sin cirrosis infectados por el genotipo 3 tras haber recibido el tratamiento durante 8 semanas (167). Otro ensayo en fase III “*VOYAGE-1*”, que incluyó pacientes con genotipos de 1 a 6, mostró una tasa global de RVS12 del 97% tras 8 semanas de tratamiento (168). Ha sido también probado en pacientes sometidos a hemodiálisis con buenos resultados, por lo que puede ser recomendado en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (169). En 2017, fue aprobado por la FDA como un tratamiento pangénotípico de 8 semanas para la infección crónica por VHC en pacientes sin o con cirrosis compensada. Sin embargo, el uso de inhibidores de la proteasa está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada o con episodios previos de descompensación, debido a un aumento de los niveles de exposición al fármaco y su consecuente aumento del riesgo de toxicidad (170). Por este motivo, Sofosbuvir/Velpatasvir es el tratamiento de elección en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) y episodios previos de descompensación. Glecaprevir/Pibrentasvir está disponible en una combinación de dosis fija que contiene 100 mg de Glecaprevir y 40 mg de Pibrentasvir. La dosis recomendada son 3 comprimidos al día con alimentos, debido a que su exposición plasmática aumenta en presencia de estos.

Los ensayos en fase III “*POLARIS-1*” y “*POLARIS-4*”, que evaluaron la combinación de Voxilaprevir, Velpatasvir y Sofosbuvir demostraron una RVS12 pangénotípica del 96% y 98%, respectivamente, tras 12 semanas de tratamiento (171). En “*POLARIS-2*” se alcanzaron tasas de RVS12 del 99% tras 8 semanas de tratamiento en pacientes infectados por el genotipo 3 (172). En “*POLARIS-III*”, la tasa de RV12 fue del 96% en pacientes *naïve* y en aquellos que ya habían fracasado a un tratamiento previo. Esta triple terapia combinada está limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) (172). Este agente terapéutico está disponible en una combinación de dosis fija que contiene 400 mg de Sofosbuvir, 100

mg de Velpatasvir y 100 mg de Voxilaprevir. La dosis recomendada es de 1 comprimido al día con alimentos, dado que la exposición plasmática y la concentración máxima de Voxilaprevir aumenta en presencia de estos (173).

1.7 Impacto del tratamiento sobre la historia natural del VHC

El logro de la RVS se asocia con beneficios clínicos significativos; incluyendo un riesgo reducido de progresión de la fibrosis hepática, complicaciones relacionadas con el hígado y manifestaciones extrahepáticas, así como una mejora en la calidad de vida de los pacientes. Todo ello, se traduce en una reducción de la morbilidad y mortalidad de causa hepática y no hepática.

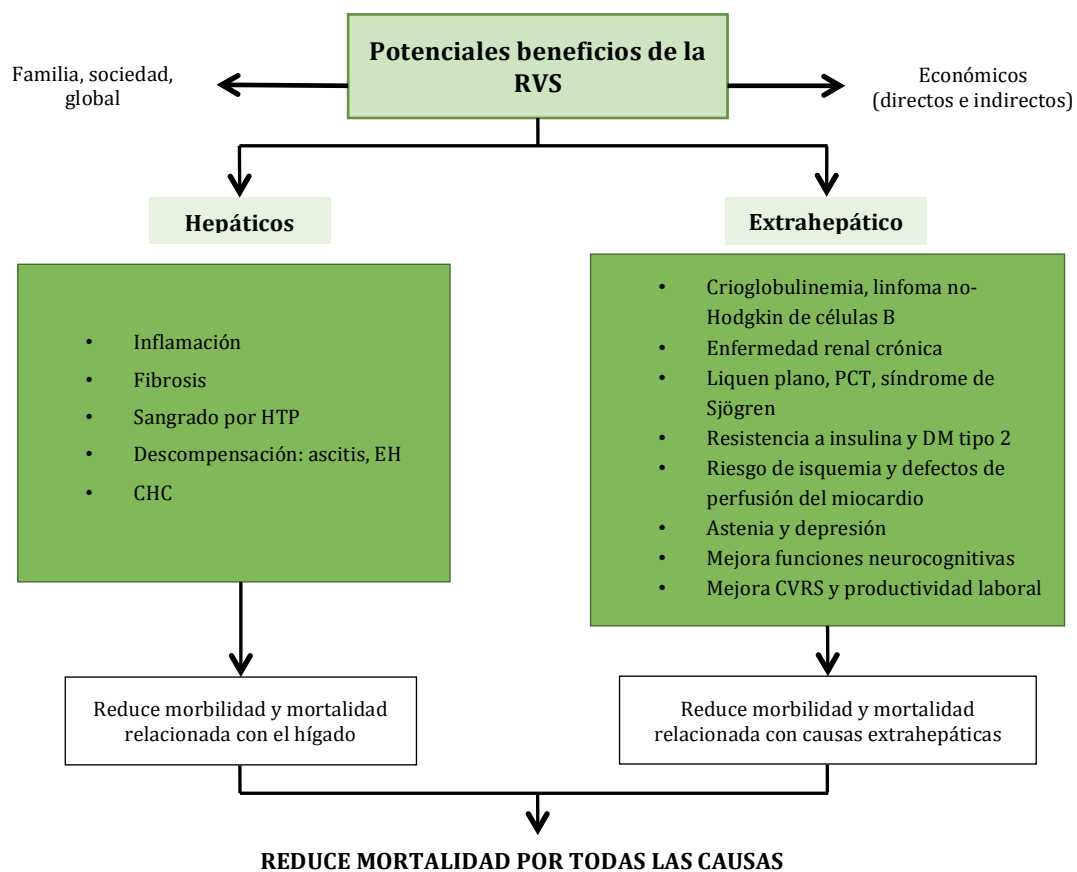


Figura 15. Beneficios potenciales de alcanzar la RVS. RVS: Respuesta viral sostenida; HTP: hipertensión portal; EH: encefalopatía hepática; CHC: carcinoma hepatocelular; PCT: porfiria cutánea tarda; DM: diabetes mellitus; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud. Adaptado de: Terrault NA, Tet al. J Hepatol. 2016;65(1):S120-9.

En general, el aclaramiento del VHC parece que conduce a mejores resultados en todas las etapas de la enfermedad hepática, siendo el beneficio máximo en los estadios precoces (174). Sin embargo, se necesitan estudios adicionales con seguimientos a más largo plazo de grandes cohortes para confirmar el impacto de la RVS entre las diversas poblaciones infectadas por el VHC.

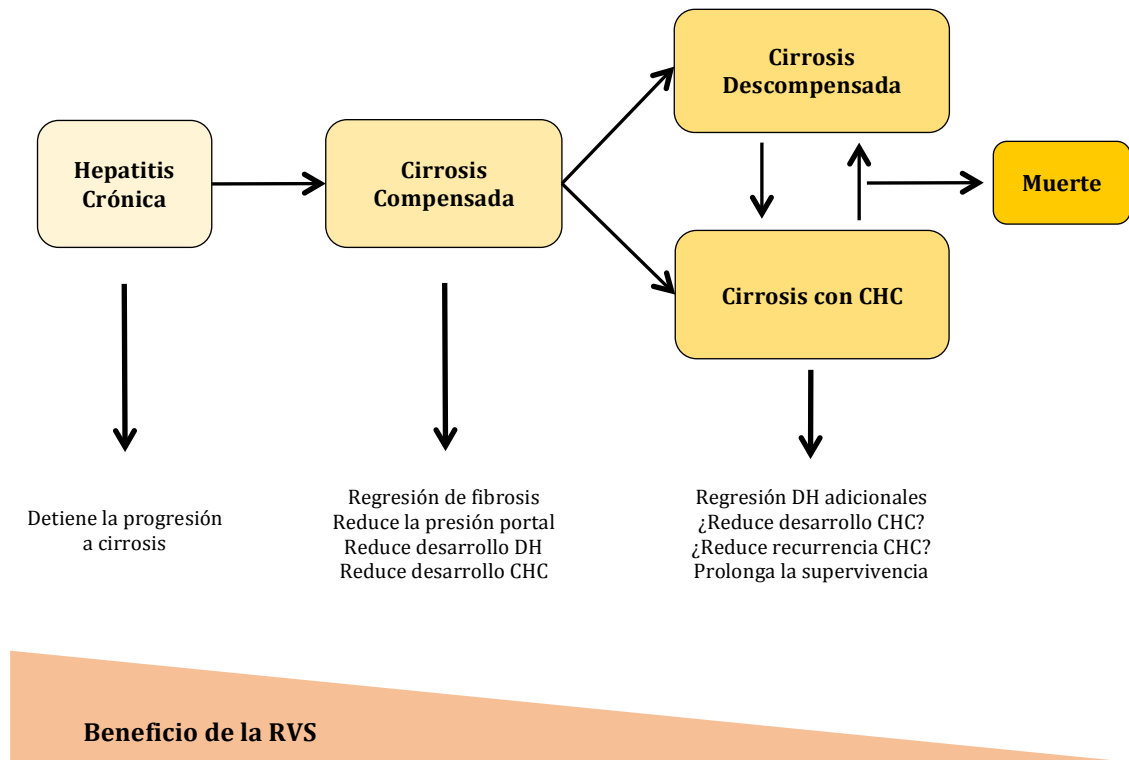


Figura 16. Beneficio hepático de la RVS según el estadio de la enfermedad hepática. Adaptado de: Calvaruso V, et al. J Hepatol. 2020;73(6):1548-1556.

1.7.1 Impacto de la RVS inducida por regímenes basados en IFN

La mayoría de los estudios que avalan o demuestran estos beneficios en la evolución natural de la enfermedad hepática tras la curación del VHC pertenecen a la era del IFN.

Las terapias basadas en IFN han demostrado que la fibrosis hepática puede regresar en pacientes que alcanzan la RVS. En 2012, *D'Ambrosio et al*, demostraron una regresión de la fibrosis hepática evaluada mediante biopsia hepática de F4 a estadios menores del 61% tras 5 años de seguimiento medio después de alcanzar la RVS (175).

Se ha demostrado una reducción significativa en las tasas de descompensación hepática *de novo*, CHC y muerte en estudios prospectivos de pacientes con infección por VHC y cirrosis compensada que lograron la RVS con regímenes basados en IFN y fueron seguidos al menos durante 5 años (176), (177).

Aunque también se ha demostrado que la curación del VHC reduce de forma significativa el riesgo de desarrollo de CHC, las tasas de incidencia anual siguen siendo considerables, lo que justifica la vigilancia en pacientes de alto riesgo como aquellos que ya han desarrollado una cirrosis (178).

En un estudio internacional, multicéntrico, con un seguimiento medio a largo plazo de 8,4 años, la RVS tras terapias con IFN se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas, relacionadas o no con la enfermedad hepática (179).

1.7.2 Impacto de la RVS inducida por regímenes basados en AAD

En la era actual de las terapias con AAD se puede lograr una RVS en la gran mayoría de los pacientes infectados por VHC. Sin embargo, y aunque existen numerosos estudios que evalúan el aclaramiento del VHC en la enfermedad hepática avanzada, el impacto de alcanzar la RVS todavía no está bien establecido y no disponemos de datos sólidos para definir el “punto de no retorno” en estos pacientes. Se necesita una evaluación adicional de los beneficios clínicos de los AAD, especialmente a largo plazo (174).

1.7.2.1 Beneficio hepático en pacientes con fibrosis leve a moderada

El objetivo principal de alcanzar la RVS en este grupo de pacientes sin enfermedad hepática avanzada, es evitar la progresión de la fibrosis, y en última instancia, prevenir las complicaciones potencialmente mortales derivadas de la misma. Pero éste no es el único objetivo, sino también eliminar el riesgo de transmisión del VHC (180).

La tendencia a evitar la evaluación histológica de fibrosis mediante la biopsia hepática ha limitado los datos de evidencia clínica acerca de la regresión de fibrosis en este grupo de pacientes. Respecto a la evaluación no invasiva, la evidencia también es escasa en estos pacientes. En un estudio prospectivo, en el que se analizó de forma estratificada la evolución de la rigidez hepática mediante ET, se obtuvieron

valores antes del tratamiento y 24 semanas tras haberlo finalizado de 5,3 kPa frente a 5,2 kPa en pacientes con fibrosis leve (F0-F1) y 8,9 kPa frente a 8,8 kPa en fibrosis significativa y/o avanzada (F2-F3), respectivamente (181).

En lo referente al ámbito clínico, en un estudio presentado por *Backus et al*, en el que incluyeron pacientes de un registro de veteranos mono infectados por VHC sin enfermedad hepática avanzada, se evaluó el impacto de la RVS alcanzado con AAD sobre la mortalidad por todas las causas. Se objetivó que en pacientes con FIB-4 < 1,45 y entre 1,45-3,25 las tasas de mortalidad se redujeron un 46% y 63,2%, respectivamente, frente a los pacientes que no alcanzaron la RVS y un 66,7% y 70,6%, respectivamente, en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento (182).

1.7.2.2 Beneficio hepático en pacientes con cirrosis compensada

1.7.2.2.1 Regresión en la fibrosis hepática

La estadificación de la fibrosis previa al tratamiento con AAD es fundamental ya que influye en las decisiones del manejo y va a determinar la necesidad de seguimiento después de alcanzar la RVS. Como alternativa a la biopsia hepática, cada vez menos utilizada, los métodos no invasivos de evaluación de fibrosis están validados para llevar a cabo esta estratificación previa al tratamiento. Sin embargo, los datos escasean en pacientes infectados por VHC después de alcanzar RVS.

Bachofner et al, demostraron una regresión significativa de la fibrosis tras 18 meses de seguimiento evaluada mediante ET, ofreciendo valores medios de 12,65 kPa previo al tratamiento con AAD que disminuyeron a 8,55 kPa tras el mismo. Del mismo modo, los valores medios de FIB-4 y APRI disminuyeron significativamente de 2,54 y 1,10 a 1,80 y 0,43, respectivamente (183). Otro estudio español que evaluó la progresión de la rigidez hepática en 500 pacientes con cirrosis hepática compensada, objetivó una disminución de casi el 30% de los valores medios al año de seguimiento (184).

1.7.2.2.2 Efecto sobre la hipertensión portal

En 2016 se publicó el primer estudio que demostró un impacto de la RVS sobre el gradiente de presión venosa hepática (GPVH). *Mandorfer et al*, analizaron 60 pacientes tratados con regímenes libres de interferón, demostrando una disminución significativa del GPVH en todos los pacientes estratificados según el GPVH basal (6-9

mmHg, 10-15 mmHg y ≥ 16 mmHg), siendo menos probable en el grupo de pacientes con disfunción hepática más avanzada (185).

Posteriormente, un estudio prospectivo multicéntrico español analizó 226 pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS). El GPVH disminuyó de forma significativa a las 24 semanas del tratamiento, sin embargo en el 78% de los pacientes persistía una HPCS, indicando un riesgo de descompensación pese haber alcanzado la RVS (186).

1.7.2.2.3 Efecto sobre el desarrollo de descompensaciones hepáticas

Dada la aparición relativamente reciente de los AAD y el consecuente seguimiento a corto plazo disponible, son pocos los estudios que han evaluado las tasas de descompensación hepática *de novo* en pacientes con cirrosis compensada.

Un estudio escocés en vida real, informó de una reducción del 86% en el riesgo de descompensación en pacientes con enfermedad hepática avanzada compensada (187). Por otro lado, en el estudio japonés de *Ogasawara et al*, ninguno de 457 paciente Child-Pugh A desarrolló una descompensación hepática 10 años después de alcanzar la RVS (188). En una cohorte internacional de gran tamaño, *Park et al*, ofrecieron tasas de incidencia de descompensación hepática de 3,2/100 pacientes-año (189). En el estudio español de *Pons et al*, esta tasa fue de 0,31/100 pacientes-año (184). Finalmente, en un estudio multicéntrico prospectivo que incluyó a 1760 pacientes con un seguimiento medio de 26,2 meses, la RVS se asoció con una menor incidencia de descompensación hepática (Hazard Ratio 0,3; IC 95%, 01-0,8; p = 0,016) (190).

1.7.2.2.4 Efecto sobre el desarrollo de carcinoma hepatocelular

Existen más datos sobre el impacto de la RVS en el CHC. Los primeros estudios sugirieron un efecto pro-oncogénico paradójico de los AAD, informando de un mayor riesgo de CHC recurrente (191). Esta gran controversia y alerta inicial fue abordada por varios metaanálisis que no apoyaron esta relación. De este modo, *Waziry et al*, demostraron que el tratamiento con AAD no se asoció con una mayor ocurrencia o recurrencia de CHC con respecto a terapias basadas en IFN, confirmando así el papel beneficioso de la RVS (192).

Estudios de cohortes amplias como el llevado a cabo por *Kanwal et al*, demostraron un riesgo significativamente reducido en aquellos pacientes que habían

alcanzado la RVS frente a los que no (0,90 vs 3,45/100 pacientes-año) (193). El estudio prospectivo de *Carrat et al*, que incluyó a 7344 pacientes con un seguimiento medio de 33,4 meses, también confirmó que la RVS se asoció a una disminución del riesgo de CHC (194). La incidencia de CHC, objetivada por *Park et al*, fue de 1,7/100 pacientes-año. Estos datos fueron similares a los de *Pons et al*, que informaron de una tasa de incidencia de 1,5/100 pacientes-año (184). Discretamente más baja fue la tasa reportada por *Alonso et al*, de 0,94/100 pacientes-año (195).

1.7.2.2.5 Efecto sobre la mortalidad

Hay varios estudios que evalúan el beneficio en la supervivencia asociado a la RVS en pacientes con cirrosis compensada. En la cohorte prospectiva francesa *ANRS CO22 Hepather*, los pacientes con RVS mostraron una incidencia anual de mortalidad relacionada con el hígado en pacientes con cirrosis compensada, de 0,64% frente a 1,57% en pacientes sin RVS (194). Esta reducción del riesgo fue aun más pronunciada en el estudio escocés (187).

1.7.2.3 Beneficio hepático en pacientes con cirrosis descompensada

Desde la aparición de los AAD con capacidad potencial para conseguir la curación del VHC en pacientes con insuficiencia hepática avanzada, una cuestión interesante es dilucidar si el tratamiento antiviral en estos pacientes aporta beneficios o por el contrario el daño hepático ya ha alcanzado un “punto de no retorno”.

Los resultados del ensayo “*ASTRAL-4*” mostraron que en torno al 50% de los pacientes descompensados tratados con Sofosbuvir-Velpatasvir experimentaron una mejora en las escalas Child-Pugh y MELD (196). En un análisis retrospectivo de 409 pacientes con cirrosis descompensada tras un seguimiento de 6 meses, *Foster et al*, mostraron una mejoría de la puntuación MELD en los pacientes que alcanzaron RVS (cambio medio - 0,85) y un empeoramiento en los no tratados (cambio medio + 0,75) (197). *Cheung et al*, evaluaron sobre esa misma cohorte la ocurrencia de eventos hepáticos durante 15 meses en los pacientes que alcanzaron RVS. En comparación con los primeros 6 meses desde el inicio del tratamiento y con los pacientes no tratados, se produjo una reducción en la incidencia de descompensaciones, 7% entre los meses 6-15 y 18% entre los meses 0-6 en pacientes con RVS frente a 28% en pacientes no tratados. Respecto a la incidencia de CHC no se encontraron diferencias (198).

El-Sherif et al, realizaron un análisis retrospectivo agrupado de los 4 ensayos basados en la terapia con Sofosbuvir en cirrosis descompensada, donde objetivaron una mejoría de la función hepática en la mayoría de los pacientes, salvo en aquellos con insuficiencia hepática grave al inicio del tratamiento. Los pacientes con encefalopatía o ascitis, albumina < 3,5 g/dL o ALT < 60 e IMC > 25 se asociaron con un mayor riesgo de no lograr una reducción de la puntuación Child-Pugh a la clase A. Teniendo en cuenta estos datos, desarrollaron un sistema de puntuación predictivo denominado BE3A que propusieron como una herramienta de ayuda en la toma de decisiones, cuantificando los beneficios potenciales de la terapia con AAD en estos pacientes (199).

En general, el impacto a largo plazo del tratamiento del VHC en pacientes con cirrosis descompensada aun está por determinar y se necesitan más estudios para validar el nivel funcional hepático por encima del cual el aclaramiento viral no ofrece beneficios.

2. JUSTIFICACIÓN

El virus de la hepatitis C representa un problema de salud pública a nivel mundial. Durante las últimas décadas se han producido incontables avances que han conducido al descubrimiento del virus, a la enfermedad crónica que éste desencadena y, más recientemente, a la curación del mismo.

A pesar de ello, y aunque en los años futuros se espera alcanzar la eliminación completa del virus, aún son muchos los pacientes que deben recibir tratamiento. Se ha demostrado que el riesgo de complicaciones y mortalidad, independientemente del grado de fibrosis hepática, es menor en pacientes que alcanzan la RVS con terapias basadas en IFN (200), cuyas tasas han mejorado con los AAD. Sin embargo, el corto seguimiento de los pacientes tratados con AAD imposibilita obtener conclusiones robustas en este sentido.

La evaluación de la gravedad de la enfermedad hepática es necesaria antes del inicio de la terapia, ya que condiciona la elección del régimen terapéutico y el pronóstico de los pacientes. Además, el estadio de fibrosis inicial va a determinar el seguimiento postratamiento. Las guías de práctica clínica recomiendan que la valoración inicial del grado de fibrosis hepática se lleve a cabo mediante métodos no invasivos, reservando los procedimientos invasivos, como la biopsia hepática, para aquellos casos en los que existen dudas acerca de la presencia de etiologías mixtas (120). Sin embargo, la utilidad de los métodos no invasivos, como son los biomarcadores serológicos, en la valoración de la fibrosis hepática después de las terapias erradicadoras no está establecida, por lo que actualmente no se recomienda su uso rutinario para evaluar la regresión de la fibrosis tras la RVS (201).

Las guías internacionales recomiendan de forma unánime mantener la vigilancia en aquellos pacientes con cirrosis establecida (F4) tras lograr la RVS para despistaje de CHC mediante ecografías cada 6 meses y endoscopia si las varices esofágicas estaban presentes antes del tratamiento del VHC (120), (202). Por otro lado, los pacientes con estadios de fibrosis más bajos (F0 - F2), en ausencia de otras comorbilidades, pueden ser dados de alta de los sistemas de atención especializada tras alcanzar la RVS (120), (202). Sin embargo, el seguimiento de los pacientes con fibrosis avanzada (F3) es controvertido. Las guías de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) abogan por extender el manejo de los pacientes cirróticos a este subgrupo de pacientes

(120); mientras que las guías de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) se muestran a favor de una valoración individualizada del riesgo en estos sujetos (202).

En este sentido, planteamos este estudio con el objetivo de determinar factores que nos ayudaran a seleccionar pacientes con mayor riesgo de presentar eventos hepáticos y, por tanto, ser subsidiarios de mantener la vigilancia pese haber conseguido la eliminación del VHC. Dadas las dificultades en el establecimiento de recomendaciones de consenso, también nos planteamos valorar la utilidad de los biomarcadores serológicos para predecir el riesgo de complicaciones a largo plazo en los pacientes que alcanzan la RVS.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

1. A) Hipótesis nula: La mejoría de la lesión hepática tras alcanzar la RVS con AAD no disminuye el riesgo de presentar complicaciones en pacientes con VHC y hepatopatía crónica avanzada.

1. B) Hipótesis alternativa: La mejoría de la lesión hepática tras alcanzar la RVS con AAD disminuye el riesgo de presentar complicaciones en pacientes con VHC y hepatopatía crónica avanzada.

2. A) Hipótesis nula: Los marcadores serológicos evaluados tras la RVS no son útiles en la estratificación del riesgo residual de desarrollo de complicaciones hepáticas, en pacientes con VHC y hepatopatía crónica avanzada previa a la terapia antiviral.

2. B) Hipótesis alternativa: Los marcadores serológicos evaluados tras la RVS son útiles en la estratificación del riesgo residual de desarrollo de complicaciones hepáticas, en pacientes con VHC y hepatopatía crónica avanzada previa a la terapia antiviral.

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivos generales

1. Evaluar el impacto clínico de la RVS en pacientes con hepatopatía crónica avanzada tratados con AAD, en base a la incidencia de descompensaciones hepáticas secundarias a hipertensión portal, CHC, mortalidad y trasplante hepático.

2. Determinar la utilidad de los marcadores serológicos tras alcanzar la RVS en la estratificación del riesgo residual de desarrollo de eventos hepáticos (descompensaciones secundarias a hipertensión portal y CHC) en pacientes con hepatopatía crónica avanzada tratados con AAD.

3.2.2 Objetivos secundarios

1. Determinar factores predictores de riesgo de desarrollo de eventos hepáticos en pacientes con hepatopatía crónica avanzada que alcanzan la RVS con AAD.
2. Evaluar el impacto de la RVS sobre la evolución de la fibrosis hepática a largo plazo valorada mediante métodos no invasivos (físicos y serológicos) en pacientes con hepatopatía crónica avanzada tratados con AAD.
3. Determinar puntos de corte de los marcadores serológicos tras la RVS que permitan una vigilancia individualizada de los pacientes con hepatopatía crónica avanzada tratados con AAD.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, analítico, de cohorte histórica retrospectivo y unicéntrico.

4.2 Ámbito del estudio

Población de referencia del área hospitalaria de la Unidad de Hepatología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España.

4.3 Período de estudio

El estudio fue realizado en el período comprendido entre noviembre de 2014 hasta diciembre de 2020.

4.4 Población y muestra

Se incluyeron pacientes con infección crónica por VHC y hepatopatía crónica avanzada. Todos ellos alcanzaron la RVS tras haber recibido tratamiento con AAD en la Unidad de Hepatología del Hospital Virgen Macarena de Sevilla, entre el 1 de noviembre de 2014 y el 1 de diciembre de 2017. El seguimiento tras alcanzar la RVS se realizó hasta diciembre de 2020.

Los datos demográficos, clínicos y analíticos fueron recogidos de forma retrospectiva en la historia clínica digital.

Para seleccionar pacientes con fibrosis avanzada establecimos un valor de rigidez hepática evaluado por ET > 10 kPa. En caso de que los pacientes no dispusieran de valores de rigidez hepática previo al inicio de la terapia antiviral, utilizamos los puntos de corte definidos según los marcadores serológicos (FIB-4 $> 3,25$ y/o APRI $> 1,5$) para la inclusión de los mismos. Estos valores fueron definidos según el consenso de Baveno VI (203) y las recomendaciones de las guías europeas acerca del empleo de los

biomarcadores serológicos en la evaluación de fibrosis hepática (73). Por otro lado, definimos como cirrosis hepática aquellos pacientes con ET > 12.5 kPa y/o la existencia de criterios radiológicos o endoscópicos compatibles (datos ecográficos de cirrosis hepática o de hipertensión portal y/o hallazgos endoscópicos de varices esófago-gástricas o gastropatía de la hipertensión portal) previo al inicio de la terapia. También incluimos un grupo minoritario de pacientes con mínimo grado de disfunción hepática según la clasificación de Child-Pugh (\leq B8) y/o historia previa de descompensación hepática, que en el momento de la inclusión estaba resuelta.

4.4.1 Criterios de elegibilidad

4.4.1.1 Criterios de inclusión

- Infección crónica por VHC.
- Presencia de hepatopatía crónica avanzada diagnosticada por métodos no invasivos o cirrosis compensada (Child-Pugh \leq B8) previo al inicio del tratamiento antiviral.
- Edad \geq 18 años < 80 años.
- Confirmación de la RVS tras haber recibido tratamiento con AAD entre el 1 de noviembre de 2014 y el 1 de diciembre de 2017.

4.4.1.2 Criterios de exclusión

- No respuesta al tratamiento y/o alcanzar RVS con regímenes terapéuticos basados en IFN.
- Diagnóstico de CHC en los 5 años previos al inicio del tratamiento o desarrollo del mismo durante la terapia antiviral.
- Trasplantados hepáticos.
- Coinfección concomitante por el VHB o VIH.

4.4.2 Tamaño muestral

Se incluyeron todos los pacientes con infección por VHC y hepatopatía crónica avanzada que alcanzaron la RVS tras recibir tratamiento con AAD en las fechas establecidas y que cumplían con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

4.5 Metodología empleada

4.5.1 Datos analíticos

4.5.1.1 Determinación de anticuerpos anti-VHC

Para la determinación cualitativa de anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) frente al VHC en suero o en plasma se utilizó una prueba de diagnóstico in vitro con el sistema Elecsys Anti-HCV II Cobas®. Se trata de un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia tipo sándwich que utiliza péptidos y proteínas recombinantes que representan el núcleo de VHC, los antígenos NS3 y NS4 para la determinación de anticuerpos anti-VHC. Las muestras con índice de corte $< 0,9$ se consideran no reactivas, mientras que un valor $\geq 1,0$ se consideran reactivas. El valor es indeterminado cuando el resultado es $\geq 0,9$ y $< 1,0$. Todas las muestras inicialmente reactivas o el límite alto (valor indeterminado) deben volver a determinarse por duplicado utilizando el ensayo Elecsys Anti-HCV II. Si en ambos casos los valores no están en rango de reactividad, la muestra se considera negativa para anti-VHC. Si el resultado de cualquiera de las dos nuevas mediciones es reactivo o en el límite alto, la muestra se considera reactiva y debe ser investigada mediante métodos complementarios (detección de ARN del VHC). Si una o ambas mediciones permanecen en el límite alto, se recomienda el análisis de una nueva muestra de seguimiento.

4.5.1.2 Niveles de ARN-VHC séricos

Para la determinación cuantitativa de ARN del VHC en plasma o suero humano se utilizó la prueba Cobas® AmpliPrep/Cobas® TaqMan®. Se basa en la amplificación in vitro del ácido nucleico en el instrumento Cobas® AmpliPrep para el procesamiento automatizado de la muestra y el analizador Cobas® TaqMan® o el analizador Cobas® TaqMan® 48 para la amplificación y detección automatizadas. La amplificación de ácidos nucleicos por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) proporciona una medida de la viremia activa, determinando concentraciones superiores a 15 UI/mL e inferiores a 69 millones UI/mL. Durante el procedimiento existen tres procesos principales:

1. Preparación de la muestra para extraer el ARN del VHC.

2. Transcripción reversa del ARN objetivo para generar ADN complementario (ADNc).
3. Amplificación mediante PCR del ADNc objetivo y detección simultánea (PCR en tiempo real) con una sonda de detección oligonucleótida doblemente marcada y escindida específica del objetivo.

4.5.2 Ecografía de abdomen

El sistema de diagnóstico por ultrasonidos utilizado fue Hitachi Aloka ARIETTA 70.

Previo al inicio de la terapia con AAD se evaluó la presencia de signos ecográficos de cirrosis hepáticas (anomalías en la ecoestructura del parénquima y contorno hepático) o hipertensión portal (circulación colateral, esplenomegalia, ascitis, recanalización de la vena umbilical, dilatación de la vena porta o disminución de la velocidad del flujo portal). Mediante el estudio ecográfico también se llevó a cabo el cribado de CHC previo al tratamiento y, posteriormente, de forma semestral.

4.5.3 Endoscopia Digestiva Alta

Los procedimientos endoscópicos se realizaron utilizando el procesador EVIS EXERA III de la serie 190 (GIF-H190, Olympus®).

Previo al inicio de la terapia, todos aquellos pacientes que presentaban una rigidez hepática valorada por ET > 20 kPa y un recuento plaquetario < 150000, contaban con estudios endoscópicos para descartar la presencia de varices gastroesofágicas. Del mismo modo, siguiendo las recomendaciones del informe de consenso de Baveno VI, se llevaron a cabo las endoscopias de vigilancia (203).

Se realizaron endoscopias digestivas altas de urgencia a aquellos pacientes que eran derivados al servicio de Urgencias por sospecha de hemorragia digestiva. De este modo, se confirmaba el origen variceal del sangrado y se realizaba terapéutica endoscópica sobre las varices si estaba indicado.

4.5.4 Valoración no invasiva de fibrosis hepática

4.3.4.1 Elastografía de transición

Para realizar el estadiaje de la fibrosis hepática desde un enfoque “físico”, basado en medidas de rigidez hepática, se utilizó la ET empleando el FibroScan® (Echosens, Paris, Francia). Esta herramienta mide la velocidad de propagación de una onda elástica de baja frecuencia (50Hz) a través del hígado.

La técnica era realizada tras un ayuno de 3 horas, en posición de decúbito supino y elevando el brazo derecho para facilitar el acceso al lóbulo hepático derecho. El operador posiciona la sonda entre el noveno y undécimo espacio intercostal y guiado por una imagen tiempo-movimiento localiza un área hepática al menos a 6 cm de profundidad y libre de estructuras vasculares. De esta forma, se obtiene un valor expresado en kilopascales (kPa) que resulta del cálculo de la mediana de 10 determinaciones válidas que corresponde con la rigidez hepática del volumen de hígado seleccionado (aproximadamente 1 cm de ancho y 4 cm de largo). Este valor es proporcional al grado de fibrosis hepática. La calidad del estudio es definida por los siguientes criterios: 1) se obtienen al menos 10 mediciones válidas; 2) una tasa de éxito (relación de mediciones válidas respecto al número total de mediciones) por encima de 60%; y 3) un rango intercuartílico (IQR) que representa la variabilidad de las medidas, menor de 30% de la mediana (M) de las mediciones ($IQR/M \leq 30\%$) (73). Todas las determinaciones fueron realizadas por un único especialista con experiencia y previamente entrenado para la realización del procedimiento.

Se recogieron valores de rigidez hepática evaluados mediante ET en el momento basal, considerando todas aquellas determinaciones realizadas dentro del período de 60 días previo al inicio del tratamiento antiviral.

4.5.4.2 Biomarcadores serológicos

Para la evaluación de fibrosis hepática mediante el uso de biomarcadores serológicos, es decir, basado en parámetros analíticos y clínicos, se han empleado el índice FIB-4 y APRI que es la razón o ratio entre el valor de AST y la cifra de plaquetas. Ambos índices fueron calculados en el momento basal, definido como un período de hasta 60 días previo al inicio del tratamiento antiviral. Posteriormente, se realizaron hasta dos determinaciones durante el seguimiento; al año, y a los dos años tras haber

alcanzado la RVS. Las fórmulas para calcular estos índices se exponen a continuación (73):

$$\text{FIB-4} = [\text{Edad (años)} \times \text{AST (U/L)}] / [\text{plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \text{ALT}^{1/2} \text{ (U/L)}]$$

$$\text{APRI} = [\text{AST (U/L)} / \text{Límite superior de la normalidad}] / \text{recuento de plaquetas} \times 100$$

4.6 Protocolo de Estudio

4.6.1 Identificación de los pacientes incluidos

Se revisaron a través de las bases de datos de Farmacia Hospitalaria los pacientes que habían recibido tratamiento con AAD durante el periodo comprendido entre 1 de noviembre de 2014 y el 1 de diciembre de 2017.

Tras analizar la historia clínica digital, se identificaron los pacientes que cumplían los criterios de selección, que tras ser informados otorgaron su consentimiento para ser incluidos en el estudio (anexo 1).

4.6.2 Fuentes de información y recogida de datos

Toda la información de este estudio se ha obtenido a partir de datos de historias clínicas digitalizadas de DIRAYA del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

4.6.3 Aspectos éticos

Este estudio ha sido realizado siguiendo rigurosamente las recomendaciones y principio éticos internacionales para la investigación recogidos en la Declaración de Helsinki (revisión de fortaleza Brasil Octubre de 2013) de 1964 y sus sucesivas actualizaciones.

Los datos de carácter personal fueron tratados conforme al Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE

(Reglamento General de Protección de Datos) y a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. También se adoptaron las medidas necesarias para garantizar la seguridad de los datos personales tratados.

El proyecto de investigación en el que se enmarca este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío con código FIS-ANT-2021-01 y fecha 25 de marzo de 2021, considerando que cumplía los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajustaba a los principios éticos aplicables a este tipo de investigación (anexo 2).

4.7 Definición de los eventos clínicos analizados

4.7.1 Descompensación hepática

Se registró en cada sujeto el primer evento de descompensación hepática tras el inicio del tratamiento, ya fuera la presencia de ascitis, sangrado por varices gastroesofágicas, encefalopatía hepática o PBE.

En pacientes que ya contaban con historia de descompensación hepática en el pasado, se registró el primer nuevo evento hepático o recaída que presentara el paciente durante el seguimiento.

4.7.2 Carcinoma hepatocelular

A todos los pacientes se les realizaron ecografías cada 6 meses para el cribado de CHC. Se reportaron todos los CHC confirmados mediante un estudio de imagen dinámico (tomografía computarizada y/o resonancia magnética nuclear).

4.7.3 Mortalidad por causa hepática y no hepática

Se registraron las defunciones por todas las causas, relacionadas con su enfermedad hepática o no.

4.7.4 Trasplante hepático

Se registraron los casos que requirieron trasplante de hígado, ya fuera por insuficiencia hepática o como tratamiento del CHC.

4.8 Variables del estudio

Se detallan a continuación las variables recogidas durante el estudio.

4.8.1 Variables basales

Se muestran en este apartado, desde las tabla 2 a 5, las variables recogidas previas al inicio del tratamiento antiviral. En la tabla 2 se incluyen las variables sociodemográficas de los pacientes.

Tabla 2. Variables sociodemográficas.		
VARIABLES	Descripción conceptual	Descripción operativa
Edad	Período que comprende desde el nacimiento del paciente hasta la fecha inicial del estudio.	Variable cuantitativa continua (años).
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 1 = Hombre; 2 = Mujer

En la tabla 3 se recogen las variables en relación con el consumo de tóxicos y la presencia de comorbilidades.

Tabla 3. Consumo de tóxicos y comorbilidades asociadas.		
VARIABLES	Descripción conceptual	Descripción operativa
Consumo de alcohol	Ingesta enólica	Variable cualitativa nominal: 0 = No consumo; 1 = consumo activo; 2 = Exconsumo.
Usuarios de droga por vía parenteral	Consumo activo o durante el pasado de drogas por vía parenteral	Variable cualitativa nominal: 0 = No consumo; 1 = consumo activo; 2 = Exconsumo.
Hipertensión arterial	Patología crónica considerada un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) que consiste en la elevación sostenida de la tensión arterial sistólica (≥ 130 mmHg) o diastólica (≥ 80 mmHg) en reposo.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0 = No; 1 = Si
Diabetes Mellitus	Patología crónica considerada un FRCV producida por la secreción anómala de insulina y/o a grados variables de resistencia periférica a la insulina.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0 = No; 1 = Si
Dislipemia	Trastorno en la concentración de lípidos (colesterol, triglicéridos o ambos). También se considera un FRCV.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0 = No; 1 = Si
Enfermedad renal crónica	Deterioro progresivo y a largo plazo de la función renal.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0 = No; 1 = Si
Enfermedad cardiovascular	Conjunto de patologías y trastornos del aparato cardiocirculatorio.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0 = No; 1 = Si

En la tabla 4 se recogen las variables en relación al VHC, datos de estimación de fibrosis por métodos no invasivos y datos de función hepática al inicio del estudio.

Tabla 4. Variables asociadas al VHC, fibrosis y datos de función hepática antes del tratamiento.		
VARIABLES	Descripción conceptual	Descripción operativa
Genotipo VHC	División en grupos de cepas de VHC atendiendo a la similitud genética, es decir, al grado de homología existente entre sus genomas.	Variable cualitativa nominal:
Carga viral	Determinación cuantitativa de ARN del VHC en plasma o suero del paciente	Variable cuantitativa continua (UI/mL).
Elastografía de transición pre-tratamiento	Valor de rigidez hepática evaluado mediante ET en un período de 60 días previo al inicio del tratamiento.	Variable cuantitativa continua (kPa).
FIB-4 pre-tratamiento	$(\text{Edad} \times \text{AST}) / (\text{plaquetas} \times \sqrt{\text{ALT}})$	Variable cuantitativa continua
APRI pre-tratamiento	$[\text{AST (U/L)} / 35 (\text{LSN})^1] / \text{plaquetas} \times 100$	Variable cuantitativa continua
Fibrosis avanzada	ET > 10 kPa, APRI > 1.5 y/o FIB-4 > 3.25) y cirrosis hepática.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0 = No; 1 = Si
Cirrosis hepática	ET > 12,5 kPa y/o criterios endoscópicos y ecográficos.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0 = No; 1 = Si
Child-Pugh	Sistema de estadificación para evaluar el pronóstico de las enfermedades hepáticas crónicas, específicamente en fase de cirrosis. Evalúa los siguientes parámetros: bilirrubina, albumina, tiempo de protrombina, ascitis y encefalopatía hepática.	Variable cualitativa nominal: 1 = A5 ;2 = A6; 3 = B7; 4 = B8.
MELD	Sistema de puntuación para medir la gravedad de la enfermedad hepática crónica. Determina el pronóstico y prioriza a los pacientes en lista de espera de trasplante hepático. *MELD = $9,6 \text{ Log}^2 [\text{Creatinina (mg/dl)}] + 3,8 \text{ Log} [\text{Bilirrubina (mg/dl)}] + 11,2 \text{ Log (INR)} + 6,43$	Variable cuantitativa continua
Descompensación hepática previa	Historia previa en el último año o durante la terapia erradicadora de ascitis, PBE, HD de origen varicoso, EH o necesidad de tratamiento para manejo de cualquiera de estas complicaciones.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0 = No; 1 = Si

¹ Se estima en 35 el límite superior de la normalidad (LSN) de AST; ²Log = Logaritmo.

VHC: Virus Hepatitis C; ARN: Ácido ribonucleico; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; ET: elastografía de transición; INR: ratio internacional normalizado; PBE: peritonitis bacteriana espontánea; HD: hemorragia digestiva.

En la tabla 5 se incluyen las variables en relación al tratamiento antiviral realizado.

Tabla 5. Variables asociadas al tratamiento.		
VARIABLES	Descripción conceptual	Descripción operativa
Tratamiento VHC	Regímenes de tratamiento recibidos por los pacientes para conseguir la eliminación del VHC.	Variable cualitativa nominal: 1 = Sofosbuvir + Daclatasvir; 2 = Simeprevir + Sofosbuvir; 3 = Sofosbuvir/Ledipasvir; 4 = Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir; 5 = Sofosbuvir/Velpatasvir; 6 = Elbasvir/Grazoprevir; 7 = Glecaprevir/Pibrentasvir; 8 = Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir;

4.8.2 Variables durante el seguimiento

Se detallan a continuación, en las tablas 6 y 7, las variables recogidas a lo largo del seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio, tras haber alcanzado la RVS con el tratamiento antiviral.

Tabla 6. Variables en relación a la aparición de eventos hepáticos.		
VARIABLES	Descripción conceptual	Descripción operativa
CHC	Desarrollo de CHC en el período de tiempo comprendido entre la RVS y el fin de seguimiento del estudio.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0 = No ; 1 = Si
Tiempo hasta el CHC	Período de tiempo desde la RVS hasta el desarrollo de CHC.	Variable cuantitativa continua (meses).
Descompensación hepática	Presencia de ascitis, PBE, HD de origen varicoso o EH en el período de tiempo comprendido entre la RVS y el fin de seguimiento del estudio.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0 = No ; 1 = Si
Tiempo hasta la descompensación hepática	Período de tiempo desde la RVS hasta el desarrollo de la descompensación hepática.	Variable cuantitativa continua (meses).
Éxito	Fallecimiento del paciente.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0 = No ; 1 = Si
Causa del éxito	Motivo del fallecimiento, secundario a causa hepática (insuficiencia hepática) o a otros motivos.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 1 = Causa hepática; 2 = causa no hepática
Tiempo hasta el éxito	Período de tiempo desde la RVS hasta la fecha del fallecimiento.	Variable cuantitativa continua (meses).
Trasplante hepático	Terapia sustitutiva en los casos de insuficiencia hepática grave aguda o crónica o CHC que cumpla criterios.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0 = No; 1 = Si

CHC: Carcinoma Hepatoceleular; RVS: respuesta viral sostenida; PBE: peritonitis bacteriana espontánea; HD: hemorragia digestiva; EH: encefalopatía hepática.

Tabla 7. Variables asociadas a la estimación de fibrosis hepática.

VARIABLES	Descripción conceptual	Descripción operativa
Elastografía de transición postratamiento (1 año)	Valor de rigidez hepática evaluado mediante ET 1 año de la RVS.	Variable cuantitativa continua (kPa).
FIB-4 postratamiento (1 año)	Valor de FIB-4 al año de haber alcanzado RVS. *Fórmula = (Edad x AST) / (plaquetas x $\sqrt{\text{ALT}}$)	Variable cuantitativa continua
APRI postratamiento (1 año)	Valor de APRI al año de haber alcanzado RVS. *Fórmula = [AST (U/L) / 35 (LSN) ¹] / plaquetas x 100	Variable cuantitativa continua
FIB-4 postratamiento (2 año)	Valor de FIB-4 a los 2 años de haber alcanzado RVS. *Fórmula = (Edad x AST) / (plaquetas x $\sqrt{\text{ALT}}$)	Variable cuantitativa continua
APRI postratamiento (2 año)	Valor de APRI a los 2 años de haber alcanzado RVS. *Fórmula = [AST (U/L) / 35 (LSN) ¹] / plaquetas x 100	Variable cuantitativa continua

¹ Se estima en 35 el límite superior de la normalidad (LSN) de AST.

ET: elastografía de transición; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa.

4.9 Análisis estadístico

Con la definición operativa de las variables se creó una base de datos en el paquete estadístico IBM *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) estadístico 26 con el que se ha efectuado el análisis de datos.

4.9.1 Análisis exploratorio

Se realizó un análisis exploratorio de datos para identificar valores atípicos o aberrantes. Este análisis se ha efectuado para toda la muestra estudiada así como para los diferentes subgrupos generados (descompensación hepática si/no, CHC si/no).

4.9.2 Análisis descriptivo

Para describir las variables cualitativas (sexo, consumo de tóxicos, presencia de comorbilidades, genotipo VHC, tratamiento antiviral recibido, historia previa de descompensación hepática, Child-Pugh) se realizaron tablas de distribución de frecuencias (n) y porcentajes (%).

Para el análisis de las variables cuantitativas (escala MELD, valores de ET, índice FIB-4 y APRI) se utilizaron medidas de centralización y de dispersión. Aquellas que mostraron una distribución simétrica utilizaron la media y la desviación típica, mientras que en aquellas con una distribución asimétrica, se calculó la mediana y el rango intercuartílico (P_{25} ; P_{75}).

La distribución de la muestra se completa con distintas representaciones gráficas según el tipo de información (numérico/no numérico). Se han calculado intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para los distintos estadísticos obtenidos.

4.9.3 Análisis inferencial bivariante

Para analizar la relación entre una variable cualitativa dicotómica y una cuantitativa se realizó el test de la t de Student una vez validados los requisitos de aleatoriedad, independencia, normalidad e igualdad de varianzas. En el caso de no cumplirse el requisito de igualdad de varianzas (test de Levene) se realizó la t de Student con la corrección de Welch. En el caso de no cumplirse el requisito de normalidad (test de Shapiro-Wilk) se realizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. En el caso de detectarse diferencias significativas, se determinaron intervalos de confianza para diferencias de medias al 95% que cuantifiquen dichas diferencias.

Para valorar la relación entre dos variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia y se aplicó el test Chi-cuadrado de Pearson, Chi-cuadrado con corrección de continuidad o test de la probabilidad exacta de Fisher (para tablas 2x2 poco pobladas), según criterios de aplicación. Los resultados significativos de estas pruebas de hipótesis se representan con IC 95% para diferencias de proporciones.

4.9.4 Análisis de supervivencia

Se efectuó un análisis de supervivencia univariado mediante curvas de Kaplan-Meier en el que la variable dependiente (tiempo hasta la descompensación hepática o tiempo hasta la aparición de CHC) se trata de predecir a través de las variables independientes del estudio (edad, sexo, consumo de tóxicos, presencia de comorbilidades, genotipo VHC, historia previa de descompensación hepática, Child-Pugh, MELD, valores de ET, FIB-4 y APRI). Se obtuvieron las probabilidades de supervivencia, la mediana de supervivencia y los cuartiles generando estadísticos

separados por grupos de estudio y representando las funciones de supervivencia para cada uno de estos grupos. El test de Log-Rank se utilizó para comparar la igualdad de distribución del tiempo de supervivencia entre los distintos subgrupos.

La regresión de Cox se utilizó para crear modelos de tiempos hasta el desarrollo de una descompensación hepática secundaria a la hipertensión portal o hasta la aparición de un CHC, incluyendo hipotéticas variables predictoras (consumo enólico, dislipemia, diabetes mellitus, historia de descompensación hepática previa, Child-Pugh, MELD, valores de ET y las diferentes determinaciones de los marcadores serológicos obtenidos en distintos momentos del seguimiento) tanto categóricas como continuas. Se han construido modelos de regresión de Cox de riesgos proporcionales una vez validados los requisitos de aplicación. Para ellos, inicialmente se realizó un análisis univariante previo que identificó las variables relacionadas con el tiempo hasta la aparición de descompensación hepática o hasta la aparición de CHC con un nivel de significación de 0,15. Posteriormente, se efectuó un análisis multivariante para la selección del modelo final, de forma que se pueda valorar la relación entre el tiempo hasta la aparición de la descompensación hepática o del desarrollo de CHC y cada variable incluida en el modelo controlando por el resto de variables. Para las variables seleccionadas por el mismo se ha calculado la Hazard Ratio (HR) y el intervalo de confianza al 95% una vez validados los requisitos de aplicación.

4.9.5 Obtención de puntos de corte

Para valorar la capacidad discriminante del modelo se han obtenido curvas ROC que nos permiten clasificar a los individuos en uno de los dos grupos (desarrollo de descompensación hepática por hipertensión portal, si o no; y desarrollo de CHC, si o no). Se proporciona como estadístico el área bajo la curva ROC (AUC) y los puntos de coordenadas de dicha curva (falsos positivo y la sensibilidad), pudiendo así deducirse un punto de corte para la clasificación de los pacientes.

Se ha tenido en cuenta un nivel de confianza del 95%, por lo que el p-valor experimental se ha comparado con un nivel de significación del 5%.

El análisis estadístico se ha realizado utilizando el paquete estadístico IBM SPSS 26.

En todos los contrastes de hipótesis se ha considerado un nivel de significación de 0,05.

5. RESULTADOS

5.1 Caracterización de la población estudiada

Entre el 1 de noviembre de 2014 y el 1 de diciembre de 2017, un total de 573 pacientes infectados por el VHC en seguimiento en la Unidad de Hepatología del Hospital Universitario Virgen Macarena, recibieron tratamiento con AAD. Dentro de este grupo de pacientes 346 presentaban una hepatopatía crónica avanzada, de los cuales 336 alcanzaron la RVS. Finalmente, se incluyeron en el estudio 321 pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

Dentro de la cohorte analizada, el 25,54% de los pacientes presentaban un estadio de fibrosis avanzada (F3) previo al inicio del tratamiento ($ET \geq 10$ kPa; o en su defecto, $FIB-4 > 3,25$ y/o $APRI > 1,5$), el 61,37% presentaban un grado F4 y/o cirrosis compensada Child-Pugh A ($ET > 12,5$ kPa y/o cumplían criterios radiológicos o endoscópicos) y el 11,21% eran pacientes con disfunción hepática según la clasificación de Child-Pugh (puntuación B 7-8) y/o con historia de descompensación hepática en el pasado.

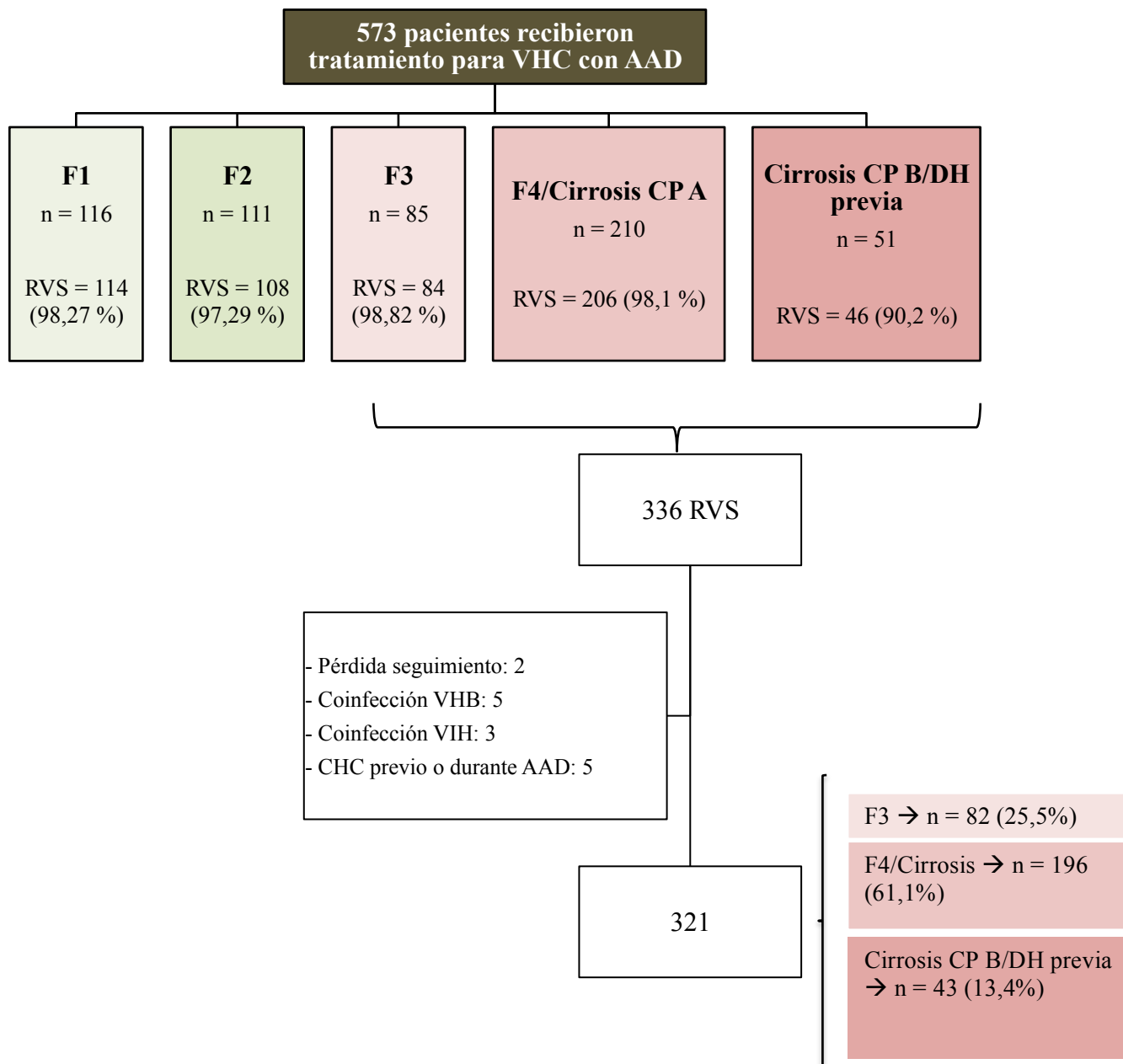


Figura 17. Diagrama de pacientes incluidos en el estudio. CP: Child-Pugh; DH: descompensación hepática; RVS: respuesta virológica sostenida.

Las características sociodemográficas y clínicas del total de la población estudiada se describen en la tabla 8 y 9. La media de edad de la población estudiada fue de 59,1 (10,6) años y el 68,8% (n = 221) eran varones. Entre los factores de riesgo cardiovascular, más de un tercio de los pacientes (39,9%) sufrían hipertensión arterial (HTA) y cerca de la cuarta parte (21,5%) estaban diagnosticados de diabetes mellitus (DM). El genotipo predominante del VHC fue el 1 (77,6%). La gran mayoría (88,5%) presentaban una función hepática óptima (Child-Pugh A) y solo un 10% presentaban historia de descompensación hepática previa.

Respecto a los métodos de valoración no invasiva de fibrosis, la mediana de los valores obtenidos antes del inicio del tratamiento mediante ET fue de 15,4 kPa (12,0; 23,0), de FIB-4 2,9 (1,8; 5,3) y de APRI 1,25 (0,66; 2,29). Es destacable, que solo 252 pacientes disponían de ET previo a la terapia. La inclusión de los pacientes restantes fue determinada por los marcadores serológicos (FIB-4 y APRI) o criterios radiológicos y/o endoscópicos.

Tabla 8. Análisis descriptivo de la población a estudio, N = 321 (variables cualitativas).			
VARIABLES		N (%)	IC (95%)
Sexo	<i>Masculino</i>	221 (68,8)	63,8; 73,9
	<i>Femenino</i>	100 (31,2)	26,1; 36,3
Consumo enólico	<i>Si</i>	48 (15,0)	11,1; 19,0
	<i>Ex</i>	73 (22,9)	18,3; 27,5
UDVP	<i>Si</i>	5 (1,6)	0,2; 3,0
	<i>Ex-UDVP</i>	77 (24,3)	19,5; 29,0
Hipertensión arterial	<i>Si</i>	126 (39,3)	33,9; 44,6
Diabetes Mellitus	<i>Si</i>	69 (21,5)	17,0; 26,0
Dislipemia	<i>Si</i>	21 (6,5)	3,8; 9,3
Enfermedad renal crónica	<i>Si</i>	14 (4,4)	2,1; 6,6
Enfermedad cardiovascular	<i>Si</i>	43 (13,4)	9,7; 17,1
Genotipo VHC	1	249 (77,6)	73,0; 82,2
	2	4 (1,2)	0,03; 2,5
	3	44 (13,7)	9,9; 17,5
	4	24 (7,5)	4,6; 10,4
Child-Pugh	<i>A5</i>	262 (83,7)	79,6; 87,8
	<i>A6</i>	15 (4,8)	2,4; 7,2
	<i>B7</i>	28 (8,9)	5,8; 12,1
	<i>B8</i>	8 (2,6)	0,8; 4,3
Tratamiento antiviral	1. Sofosbuvir+Daclatasvir	19 (7,6)	4,3; 10,9
	2. Simeprevir +Sofosbuvir	30 (12,0)	7,9; 16,1
	3. Sofosbuvir/Ledipasvir	144 (57,6)	51,4; 63,8
	4. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir +Dasabuvir	24 (9,6)	5,9; 13,3
	5. Sofosbuvir/Veltapasvir	9 (3,6)	1,3; 5,9
	6. Elbasvir/Grazoprevir	23 (9,2)	5,6; 12,8
	7. Glecaprevir/Pibrentasvir	1 (0,4)	0; 1,2
	8. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	0	0
Descompensación hepática previa	<i>Si</i>	32 (10,0)	7; 14

UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral; VHC: Virus hepatitis C.

Tabla 9. Análisis descriptivo de la población a estudio (variables cuantitativas).				
VARIABLES	n	Min.	Máx.	Me (P₂₅; P₇₅)
MELD	321	6	66	7 (7; 8)
ET (kPa)¹	252	10	75,0	15,4 (12,0; 23,0)
FIB-4	321	0,4	19,5	2,9 (1,8; 5,3)
APRI	321	0,2	8,9	1,2 (0,7; 2,3)

Min.: mínimo; Máx.: máximo; ET: Elastografía de transición.

5.2 Eventos hepáticos

La mediana de seguimiento del estudio fue de 48 (37; 56,0) meses.

En la tabla 10, se representa la tasa global de complicaciones hepáticas (13,70%), incluyendo bajo este concepto el desarrollo de descompensaciones por hipertensión portal (10%) y la aparición de CHC (3,70%), así como los intervalos de tiempo hasta su aparición. La incidencia de las descompensaciones secundarias a hipertensión portal fue superior, mostrando una tasa del 2,30/100 pacientes-año. La tasa de incidencia de CHC fue de 0,86/100 pacientes-año.

Durante este periodo fallecieron 22 pacientes (6,85%) y 4 pacientes (1,25%) necesitaron un trasplante hepático.

Tabla 10. Incidencia de eventos hepáticos e intervalo de tiempo hasta su aparición.				
	N (%)	Min.	Máx.	Me (P₂₅; P₇₅)
Tiempo de seguimiento	321 (100%)	6	63	48 (37,0; 56,0)
Tiempo DH por HTP	32 (10%)	6	63	48 (35,3; 56,8)
Tiempo CHC	12 (3,70%)	13	54	31 (16,5; 37,0)
Tiempo mortalidad	22(6,85%)	6	51	30 (17,5; 41,0)
- Causa Hepática	10 (3,11%)	6	46	31 (12,8; 41,5)
- No hepática	12 (3,74%)	12	51	28 (18,3; 39,8)
Tiempo trasplante hepático	4 (1,25%)	11	61	22 (11,3; 53,8)

Min.: mínimo; Máx.: máximo; DH: descompensación hepática; HTP: hipertensión portal; CHC: carcinoma hepatocelular

5.2.1 Descompensación hepática por hipertensión portal

La descompensación hepática secundaria a hipertensión portal se desarrolló en 32 pacientes (10%). La mediana del tiempo de seguimiento hasta su aparición tras el tratamiento antiviral fue de 48 (35,3; 56,8) meses (tabla 10).

En la figura 18, se representan los tipos y la frecuencia de las descompensaciones hepáticas desarrolladas durante el seguimiento. La ascitis fue la más frecuente (72%), seguida de la hemorragia digestiva por varices gastroesofágicas (16%) y la encefalopatía hepática (12%).

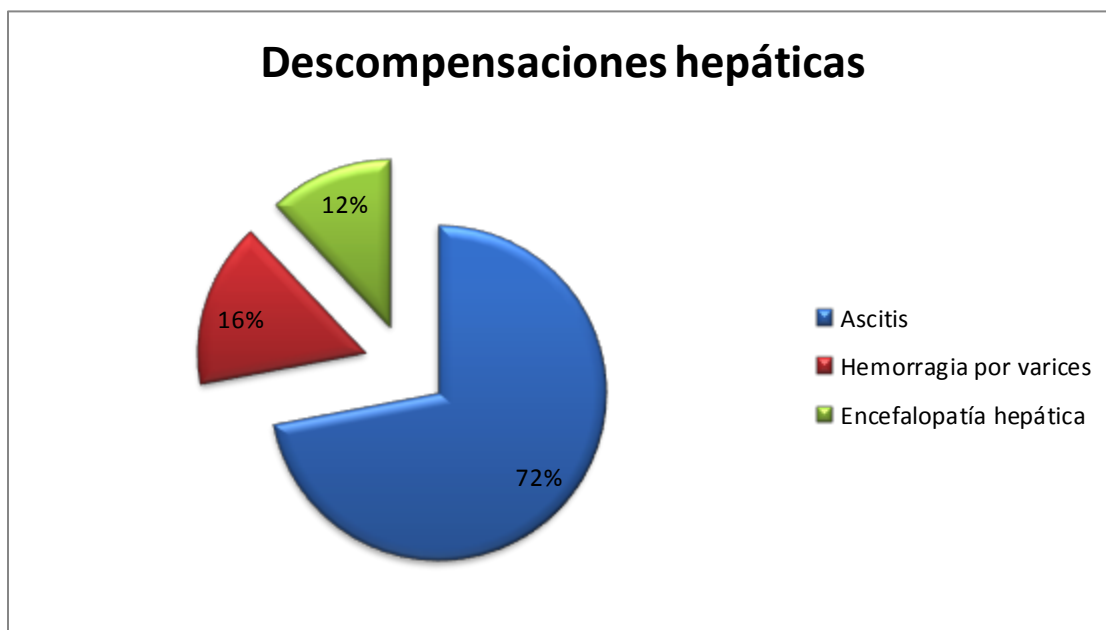


Figura 18. Tipo de descompensación hepática secundaria a hipertensión desarrolladas durante el seguimiento.

En las tablas 11 y 12 se presentan las principales características de los pacientes atendiendo al desarrollo de complicaciones por hipertensión portal. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, edad, factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM o dislipemia), ni respecto al consumo de tóxicos previo al inicio de la terapia antiviral.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grado de afectación hepática según la clasificación de Child-Pugh y la escala MELD. Así mismo, el 40,9% [(IC95%: 23; 59) $p = <0,001$] de los pacientes que desarrollaron descompensaciones hepáticas durante el seguimiento habían presentado algún episodio previo de descompensación al inicio del tratamiento antiviral (tabla 11).

Tabla 11. Caracterización de los pacientes según el desarrollo de descompensación hepática (variables cualitativas).

VARIABLES		NO DESCOMPENSACIÓN POR HTP n = 289 (90%)		DESCOMPENSACIÓN POR HTP n = 32 (10%)		p
		N (%)	IC (95%)	N (%)	IC (95%)	
Sexo	<i>Masculino</i>	199 (68,9)	63,4; 74,2	22 (68,8)	51,8; 85,7	0,567
	<i>Femenino</i>	90 (31,1)	25,8; 36,5	10 (31,3)	14,3; 48,2	
Consumo enólico	<i>Si</i>	42 (14,6)	10,5; 18,8	6 (18,8)	4,5; 33,1	0,157
	<i>Ex</i>	62 (21,6)	16,8; 26,4	11 (34,4)	17,0; 51,8	
UDVP	<i>Si</i>	5 (1,8)	0,2; 3,3	0 (0)	-	0,696
	<i>Ex-UDVP</i>	70 (24,6)	19,5; 29,6	7 (21,9)	6,7; 37,0	
Hipertensión arterial	<i>Si</i>	114 (39,4)	33,8; 45,1	12 (37,5)	19,8; 55,2	0,495
Diabetes Mellitus	<i>Si</i>	61 (21,1)	16,4; 25,8	8 (25,0)	9,1; 40,9	0,377
Dislipemia	<i>Si</i>	21 (7,3)	4,3; 10,3	0 (0)	-	0,102
Enfermedad renal crónica	<i>Si</i>	12 (4,2)	1,8; 6,5	2 (6,3)	0; 15,1	0,416
Enfermedad cardiovascular	<i>Si</i>	37 (12,8)	8,9; 16,7	6 (18,8)	4,5; 33,1	0,244
Genotipo VHC	<i>1</i>	228 (78,9)	74,2; 83,6	21 (65,6)	48,2; 83,0	0,752
	<i>2</i>	4 (1,4)	0; 2,7	0	-	
	<i>3</i>	37 (12,8)	8,9; 16,7	7 (21,9)	6,7; 37,0	
	<i>4</i>	20 (6,9)	4,0; 9,9	4 (12,5)	0,4; 24,6	
Child-Pugh	<i>A5</i>	248 (87,9)	84,1; 91,8	15 (46,9)	26,6; 63,7	<0,001
	<i>A6</i>	11 (3,9)	1,6; 6,2	4 (12,5)	0,4; 25,4	
	<i>B7</i>	17 (6,0)	3,2; 8,8	11 (34,4)	17,6; 53,3	
	<i>B8</i>	6 (2,1)	0,4; 3,8	2 (6,3)	0; 15,6	
	<i>A</i>	259 (91,8)	88,6; 95,1	19 (59,4)	39,7; 76,5	<0,001
<i>B</i>	23 (8,2)	4,5-11,4	13 (40,6)	23,5; 60,3		
DH previa	<i>Si</i>	20 (6,9)	4; 10	13 (40,9)	23; 59	<0,001

HTP: Hipertensión portal; UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral; VHC: Virus hepatitis C, DH: descompensación hepática.

Los pacientes que presentaron una descompensación hepática durante el seguimiento tuvieron una fibrosis estimada por métodos no invasivos significativamente mayor que los que permanecieron compensados. Esto se cumplió tanto en las estimaciones realizadas por ET [25 (17,7; 36,7) frente 15,1 (11,8; 22,3); $p < 0,001$], como por marcadores serológicos, FIB-4 [6,1 (4,3; 10,1) frente 2,6 (1,7; 4,8); $p < 0,001$] y APRI [2,2 (1,4; 4,3) frente 1,13 (0,6; 2,2); $p < 0,001$] (tabla 12).

Tabla 12. Caracterización de los pacientes según el desarrollo de descompensación hepática (variables cuantitativas).

VARIABLES	NO DESCOMPENSACIÓN POR HTP				DESCOMPENSACIÓN POR HTP				p
	n	Min.	Máx.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	n	Min.	Max.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	
MELD	289	6	29	7 (7; 7)	32	6	22	8 (7; 10,8)	<0,001
ET basal (kPa)	238	10	75,0	15,1 (11,8; 22,3)	14	12,5	46,4	25 (17,7;36,7)	0,003
FIB-4 basal	289	0,4	19,5	2,6 (1,7; 4,8)	32	2,9	16,9	6,1 (4,3; 10,1)	<0,001
APRI basal	289	0,2	7,9	1,13 (0,6; 2,2)	32	0,7	8,9	2,2 (1,4; 4,3)	<0,001

HTP: Hipertensión portal; Min.: mínimo; Máx.: máximo; ET: Elastografía de transición.

5.2.1.1 Factores predictores de descompensación hepática por hipertensión portal

En la tabla 13 se presenta el análisis univariante de los hipotéticos factores de riesgo para el desarrollo de descompensaciones hepáticas secundarias a hipertensión portal en pacientes que han alcanzado la RVS.

Se identificaron las siguientes variables que se relacionaron con el desarrollo de complicaciones hepáticas secundarias a hipertensión portal: Child-Pugh, haber presentado un episodio de descompensación hepática previo al inicio del tratamiento antiviral, FIB-4 pre-tratamiento (basal), al año y a los 2 años tras la RVS y APRI pre-tratamiento y a los 2 años de haber alcanzado la RVS.

De este modo, podemos afirmar que los pacientes que presentan un Child-Pugh B tienen 7,52 veces más posibilidades de descompensarse, en cualquier instante del seguimiento, que los que presentan un Child-Pugh A [IC95%: (3,66; 15,46); p < 0,001].

Igualmente, los pacientes que cuentan con el antecedente de un episodio de descompensación hepática previo al inicio del tratamiento antiviral, tienen 8,36 veces más riesgo de desarrollar una nueva descompensación tras alcanzar la RVS, en cualquier momento del seguimiento, frente a aquellos que nunca se han descompensado [IC95%: (4,11; 16,99); p < 0,001].

En cuanto a los marcadores serológicos, podemos afirmar que por cada punto de incremento del FIB-4 basal, al año y a los 2 años del seguimiento, el riesgo de descompensación aumenta en un 12% [IC95%: (1,07; 1,17); $p < 0,001$], 44% [IC95%: (1,29; 1,59); $p < 0,001$] y 51% [IC95%: (1,33; 1,71); $p < 0,001$], respectivamente, en cualquier instante del seguimiento.

Del mismo modo, por cada punto de incremento del APRI basal, el riesgo de que un paciente sufra una descompensación hepática aumenta en un 20% [IC95%: (1,09; 1,31); $p = < 0,001$], en cualquier momento del estudio. Así mismo, por cada punto de incremento del APRI a los 2 años tras la RVS, el riesgo de descompensación hepática aumenta 4,17 [IC95%: (2,82; 6,17); $p < 0,001$] veces en cualquier instante del seguimiento. El APRI al año de la RVS solo alcanzó el límite de la significación estadística ($p = 0,053$).

		DESCOMPENSACIÓN POR HTP		
Variable		Hazard Ratio (HR)	IC (95%)	p
Consumo enólico	No	1	0,57; 3,41	0,459
	Si	1,40		
Dislipemia	No	1	0,00; 21,45	0,324
	Si	0,45		
Child-Pugh	A	1	3,66; 15,46	< 0,001
	B	7,52		
DH previa	No	1	4,11; 16,99	< 0,001
	Si	8,36		
MELD		1,04	0,99; 1,07	0,057
ET basal (kPa)		1,03	0,99; 1,06	0,097
FIB-4 (basal)		1,12	1,07; 1,17	< 0,001
APRI (basal)		1,20	1,09; 1,31	< 0,001
FIB-4 (1 año)		1,44	1,29; 1,59	< 0,001
APRI (1 año)		1,09	0,99; 1,19	0,053
FIB-4 (2 años)		1,51	1,33; 1,71	< 0,001
APRI (2 años)		4,17	2,82; 6,17	< 0,001

HTP: Hipertensión portal; DH: descompensación hepática; ET: elastografía de transición

En las tablas 14, 15 y 16 se representan los modelos de regresión de Cox multivariantes finales para los factores asociados al riesgo de desarrollar una descompensación hepática tras alcanzar la RVS.

En el modelo 1, se demuestra que, ajustado por la función hepática según el Child-Pugh, por cada punto de incremento del FIB-4 basal el riesgo de descompensación aumenta en un 12% [IC95% (1,03; 1,21); p = 0,006], en cualquier instante del seguimiento.

Tabla 14. Modelo multivariado 1 para el desarrollo de descompensación por HTP.

		DESCOMPENSACIÓN POR HTP		
Variable		Hazard Ratio (HR)	IC (95%)	p
Child-Pugh	A	1	1,74; 9,81	< 0,001
	B	4,13		
FIB-4 (basal)		1,12	1,03; 1,21	0,006

HTP: Hipertensión portal.

Del mismo modo, en el modelo 2, ajustado por la clasificación de Child-Pugh, por cada punto de incremento de FIB-4 al año tras haber alcanzado la RVS, las probabilidades de volver a descompensarse tras la eliminación del VHC, se incrementa en un 31% [IC95% (1,15; 1,48); p < 0,001], en cualquier momento del seguimiento.

Tabla 15. Modelo multivariado 2 para el desarrollo de descompensación por HTP.

		DESCOMPENSACIÓN POR HTP		
Variable		Hazard Ratio (HR)	IC (95%)	p
Child-Pugh	A	1	1,24; 7,94	0,016
	B	3,14		
FIB-4 (1 año)		1,31	1,15; 1,48	< 0,001

HTP: Hipertensión portal.

Igualmente, en el modelo 3, ajustado por el Child-Pugh, por cada punto de incremento del FIB-4 a los 2 años tras la RVS, el riesgo de desarrollo de descompensaciones hepáticas aumenta en un 42% [IC95% (1,23; 1,64); p < 0,001], en cualquier instante de estudio.

Tabla 16. Modelo multivariado 3 para el desarrollo de descompensación por HTP.				
		DESCOMPENSACIÓN POR HTP		
Variable		Hazard Ratio (HR)	IC (95%)	p
Child-Pugh	A	1	1,16; 6,95	0,023
	B	2,84		
FIB-4 (2 años)		1,42	1,23; 1,64	< 0,001

HTP: Hipertensión portal.

5.2.2 Carcinoma hepatocelular

El CHC fue desarrollado por 12 pacientes (3,7%). La mediana del tiempo de seguimiento hasta su aparición tras la terapia antiviral fue de 31 (16,5; 37,0) meses (tabla 10).

En las tablas 17 y 18, se presenta la caracterización de los pacientes del estudio atendiendo al desarrollo de CHC. No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo, consumo de tóxicos, ni comorbilidades como HTA, dislipemia o enfermedad renal crónica.

Se evidenciaron diferencias significativas en cuanto a la edad, siendo más avanzada en los pacientes que desarrollan CHC frente a los que no [67,7 (9,5) frente 58,7 (10,6); $p = 0,005$] y la presencia de comorbilidad por DM, presente en el 50% de los pacientes con CHC. También se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en cuanto al genotipo del VHC [GT 3 41,7% (IC 95%: 9,0-74,4) $p = 0,032$] y el grado de afectación hepática evaluada mediante la clasificación de Child-Pugh. No se apreciaron estas diferencias en la escala MELD y tampoco en cuanto a la existencia de un episodio previo de descompensación hepática (tabla 17).

Tabla 17. Caracterización de los pacientes según el desarrollo de CHC (variables cualitativas).						
		NO HEPATOCARCINOMA n = 309 (96,3%)		HEPATOCARCINOMA n = 12 (3,7%)		
VARIABLES		N (%)	IC (95%)	N (%)	IC (95%)	p
Sexo	<i>Masculino</i>	212 (68,6)	63,4; 73,8	9 (75,0)	46,3; 100	0,455
	<i>Femenino</i>	97 (31,4)	26,2; 36,6	3 (25,0)	0; 53,7	
Consumo enólico	<i>Si</i>	46 (15,0)	11,0; 19,0	2 (16,7)	0; 41,4	0,635
	<i>Ex</i>	69 (22,5)	17,8; 27,2	4 (33,3)	2,1; 64,6	
UDVP	<i>Si</i>	5 (1,6)	0,2; 3,1	0	-	0,364
	<i>Ex-UDVP</i>	76 (24,9)	20,0; 29,8	1 (8,3)	0; 26,7	
Hipertensión arterial	<i>Si</i>	122 (39,5)	34,0; 45,0	4 (33,3)	2,1; 64,6	0,458
Diabetes Mellitus	<i>Si</i>	63 (20,5)	15,9; 24,9	6 (50,0)	16,8; 83,2	0,025
Dislipemia	<i>Si</i>	20 (6,5)	3,7; 9,2	1 (8,3)	0; 26,7	0,562
Enfermedad renal crónica	<i>Si</i>	14 (4,5)	2,2; 6,9	0 (0)	-	0,580
Enfermedad cardiovascular	<i>Si</i>	41 (13,4)	9,5; 17,1	2 (16,8)	0; 41,4	0,495
Genotipo VHC	<i>1</i>	242 (78,3)	73,7; 82,9	7 (58,3)	25,6; 91,1	0,032
	<i>2</i>	4 (1,3)	0,03; 2,6	0	-	
	<i>3</i>	39 (12,6)	8,9; 16,3	5 (41,7)	9,0; 74,4	
	<i>4</i>	24 (7,8)	4,8-10,8	0	-	
Child-Pugh	<i>A5</i>	257 (85,1)	81,1; 89,1	6 (50,0)	10,4; 80,5	<0,001
	<i>A6</i>	15 (5,0)	2,5; 7,4	0	-	
	<i>B7</i>	24 (7,9)	4,9; 11,0	4 (33,3)	2,5; 70,3	
	<i>B8</i>	6 (2,0)	0,4; 3,6	2 (16,7)	0; 45,4	
Child-Pugh	<i>A</i>	272 (90,1)	86,7; 93,5	6 (50,0)	10,4; 80,5	<0,001
	<i>B</i>	30 (9,9)	6,5; 13,3	6 (50,0)	19,5; 89,6	
DH previa	<i>Si</i>	29 (9,4)	6; 13	2 (16,7)	2; 65	0,340

CHC: carcinoma hepatocelular; UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral; VHC: Virus hepatitis C, DH: descompensación hepática.

Respecto al estadio de fibrosis estimado por los marcadores serológicos, también se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los valores de FIB-4 previo al inicio del tratamiento antiviral [5,4 (3,4; 9,6) frente 2,8 (1,7; 5,3); p = 0,011]. En cuanto al índice de APRI, aunque existen diferencias clínicamente relevantes, estas no fueron estadísticamente significativas (tabla 18).

Tabla 18. Caracterización de los pacientes según el desarrollo de CHC (variables cuantitativas).							
	NO HEPATOCARCINOMA n = 309 (96,3%)			HEPATOCARCINOMA n = 12 (3,7%)			
VARIABLES	Min.	Max.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	Min.	Max.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	p
MELD	6	29	7 (7; 7,5)	6	20	7,5 (7,0; 12,8)	0,097
FIB-4 basal	0,4	19,5	2,8 (1,7; 5,3)	2,5	17,8	5,4 (3,4; 9,6)	0,011
APRI basal	0,2	8,8	1,3 (0,6; 2,2)	0,6	7,0	2,1 (0,8; 5,2)	0,152

5.2.1.1 Factores predictores de CHC

Del mismo modo que para las descompensaciones hepáticas, en la tabla 19 se representa el análisis univariante llevado a cabo para determinar la relación entre los hipotéticos factores estudiados con respecto al desarrollo de CHC.

Se han identificado las siguientes variables relacionadas con el desarrollo de CHC: genotipo del VHC, DM, Child-Pugh, FIB-4 basal, al año y a los 2 años tras la RVS y APRI a los 2 años de la RVS.

De este modo, los pacientes que presentan un genotipo 3 del VHC tienen 5,75 veces más riesgo de desarrollar un CHC, en cualquier instante del seguimiento, frente a las infecciones por otros genotipos del VHC [IC95%: (1,78; 18,64); p = 0,003].

Así mismo, los pacientes con DM tienen 3,89 veces más probabilidades de ser diagnosticados de un CHC, en cualquier momento del estudio, que los pacientes no diabéticos [IC95%: (1,25; 12,08); p = 0,019].

Respecto a los valores de función hepática, aquellos con Child-Pugh B tienen 12,65 veces más riesgo de aparición de CHC, en cualquier instante del seguimiento, que aquellos con Child-Pugh A [IC95%: (3,83; 41,79); p < 0,001].

En cuanto a los marcadores serológicos, se ha evidenciado que por cada punto de incremento del FIB-4 basal, al año y a los 2 años tras la RVS, el riesgo de CHC se incrementa en un 12% [IC95%: (1,04; 1,21); p = 0,003], 29% [IC95%: (1,07; 1,56); p < 0,008] y 40% [IC95%: (1,18; 1,65); p < 0,001], respectivamente, en cualquier instante del estudio.

Igualmente, por cada punto de incremento del APRI a los 2 años tras alcanzar la RVS, el riesgo de desarrollar un CHC se eleva 2,61 [IC95%: (1,50; 4,53); $p = 0,001$] veces, en cualquier momento del seguimiento. El índice de APRI evaluado en el momento basal alcanzó el límite de la significación estadística ($p = 0,05$).

Tabla 19. Relación entre los hipotéticos factores de riesgo de CHC.

		HEPATOCARCINOMA		
Variable		Hazard Ratio (HR)	IC (95%)	p
Edad (años)		1,06	0,99; 1,11	0,055
Genotipo	Otros GT GT 3	1 5,75	1,78; 18,64	0,003
Diabetes Mellitus	No Si	1 3,89	1,25; 12,08	0,019
Child-Pugh	A B	1 12,65	3,83; 41,79	< 0,001
MELD		1,04	0,99; 1,09	0,158
FIB-4 (basal)		1,12	1,04; 1,21	0,003
APRI (basal)		1,18	1,00; 1,39	0,050
FIB-4 (1 año)		1,29	1,07; 1,56	0,008
APRI (1 año)		1,06	0,86; 1,31	0,605
FIB-4 (2 años)		1,40	1,18; 1,65	<0,001
APRI (2 años)		2,61	1,50; 4,53	0,001

CHC: carcinoma hepatocelular; GT: genotipo.

En la tabla 20, 21 y 22 se representan los modelos de regresión de Cox multivariantes finales para los factores asociados al riesgo de desarrollar un CHC tras la eliminación del VHC en la población estudiada.

En el modelo 1, se demuestra que ajustado por la edad, la DM y el FIB-4 basal, los pacientes afectados por el genotipo 3 del VHC tienen 33,18 [IC95% (6,24; 176,50); $p < 0,001$] veces más posibilidades de aparición de CHC, en cualquier momento del seguimiento, que los que padecieron una infección por otros genotipos.

En el mismo modelo, ajustado por el resto de variables, los pacientes con DM tienen 4,92 [IC95% (1,26; 19,22); $p < 0,001$] veces más riesgo de desarrollar un CHC en cualquier instante del tiempo que los no tienen DM.

Respecto a los índices serológicos de estimación de fibrosis, solo el FIB-4 en cualquiera de los momentos evaluados (basal, al año y a los 2 años de la RVS) se mantuvo como un potencial factor de riesgo, ajustado por el resto de variables, para el desarrollo del CHC. De tal forma que en el modelo 1, por cada punto de incremento del FIB-4 basal, ajustado por el resto de variables, el riesgo de CHC aumenta un 15% [IC95% (1,1,044; 1,269); p = 0,005], en cualquier momento del seguimiento.

Tabla 20. Modelo multivariado 1 para el desarrollo de CHC.

		HEPATOCARCINOMA		
Variable		Hazard Ratio (HR)	IC (95%)	p
Edad (años)		1,13	1,05; 1,22	0,001
Genotipo	Otros GT GT 3	1 33,18	6,24; 176,50	< 0,001
Diabetes Mellitus	No Si	1 4,92	1,26; 19,22	0,022
FIB-4 (basal)		1,15	1,04; 1,27	0,005

CHC: carcinoma hepatocelular; GT: genotipo.

En el modelo 2, ajustado por la edad, la presencia de DM y el genotipo 3 por cada punto de incremento del FIB-4 evaluado al año de alcanzar la RVS, el riesgo de CHC aumenta un 38% [IC95% (1,09; 1,75); p = 0,026], en cualquier momento del seguimiento.

Tabla 21. Modelo multivariado 2 para el desarrollo de CHC.

		HEPATOCARCINOMA		
Variable		Hazard Ratio (HR)	IC (95%)	p
Edad (años)		1,14	1,06; 1,23	0,001
Genotipo	Otros GT GT 3	1 34,86	6,29; 193,15	< 0,001
Diabetes Mellitus	No Si	1 4,89	1,21; 19,78	0,026
FIB-4 (1 año)		1,38	1,09; 1,75	0,026

CHC: carcinoma hepatocelular; GT: genotipo.

Igualmente, en el modelo 3, ajustado por la edad, la presencia de DM y el genotipo 3, por cada punto de incremento del FIB-4 evaluado a los 2 años tras la RVS,

el riesgo de CHC aumenta un 53% [IC95% (1,21; 1,95); $p < 0,001$], en cualquier momento del seguimiento.

Tabla 22. Modelo multivariado 3 para el desarrollo de CHC.

		HEPATOCARCINOMA		
Variable		Hazard Ratio (HR)	IC (95%)	p
Edad (años)		1,10	1,02; 1,18	0,010
Genotipo	Otros GT GT 3	1 36,69	6,73; 199,90	< 0,001
Diabetes Mellitus	No Sí	1 6,84	1,59; 29,33	0,010
FIB-4 (2 años)		1,53	1,21; 1,95	< 0,001

CHC: carcinoma hepatocelular; GT: genotipo.

5.2.3 Mortalidad

La tasa de mortalidad global fue del 6,85% ($n = 22$), debiéndose el 45,45% ($n = 10$) de los fallecimientos a una causa hepática (tabla 10). Entre el resto de muertes (54,54%), destacó la causa tumoral no hepática (2 adenocarcinomas de pulmón, 1 adenocarcinoma de páncreas y 1 carcinoma urotelial) y la patología cardíaca (2 síndromes coronarios agudos y 2 insuficiencias cardíacas). La mediana de tiempo hasta la muerte fue de 30 (17,5; 41,0) meses.

5.3 Evaluación de la fibrosis hepática a largo plazo tras la RVS valorada por métodos no invasivos

5.3.1 Elastografía de transición

En la figura 19 y la tabla 23 se representan los valores de ET de los pacientes que disponían de estas mediciones antes y después de la eliminación del VHC, con una mediana de tiempo tras la RVS de 28,5 (19,5; 38,0) meses. Estos valores disminuyeron de 14,2 (11,4; 20,4) kPa previo a la terapia antiviral a 7,9 (5,6; 11,6) kPa a los 2,4 años de haber alcanzado la RVS.

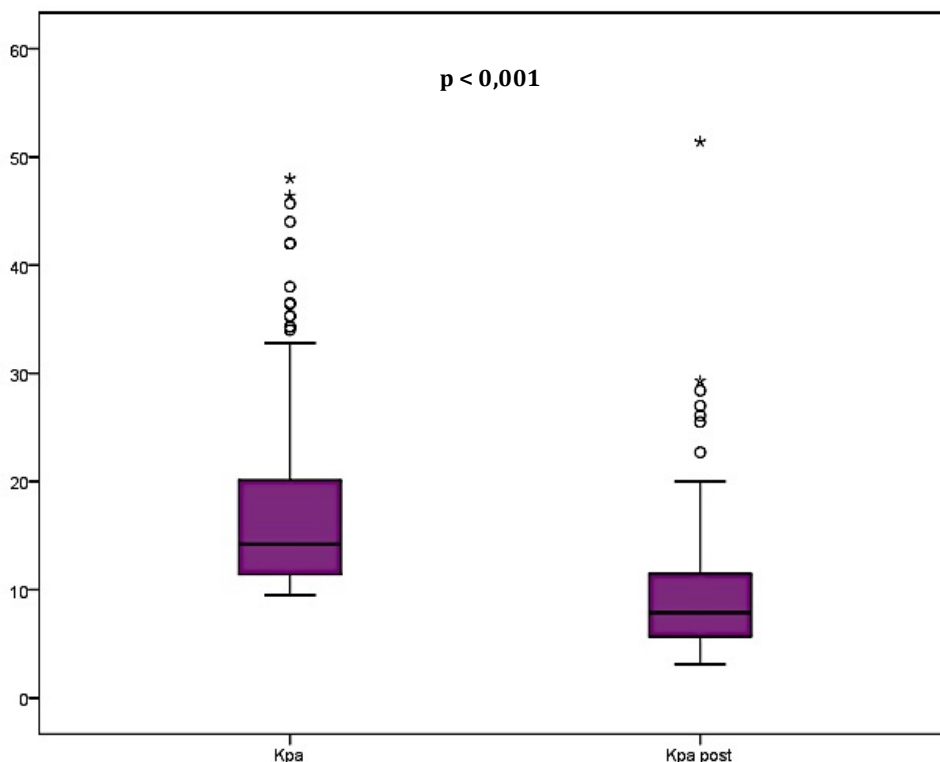


Figura 19. Evolución de las determinaciones de fibrosis estimadas por ET.

En la tabla 23, además, se muestran las diferencias obtenidas entre los dos momentos en los que se determinaron los valores de ET, antes y después de la RVS, resultando estadísticamente significativas.

Tabla 23. Evolución y diferencias en las estimaciones de fibrosis mediante ET antes y después de la RVS.					
	N	Min.	Max.	Me (P₂₅; P₇₅)	p
<i>ET basal (kPa)</i>	116	10	48,0	14,2 (11,4; 20,4)	< 0,001
<i>ET postratamiento (kPa)</i>		3,1	51,4	7,9 (5,6; 11,6)	
<i>Dif. ET basal – ET post</i>		- 6,2	33,7	6,2 (4,1; 9,50)	

ET: elastografía de transición; RVS: respuesta viral sostenida; Min.: mínimo; Max.: máximo; Dif.: diferencias.

En la figura 20 y tabla 24 se comparan los valores de rigidez hepática obtenidos por ET antes y después de alcanzar la RVS en los dos grupos establecidos según el estadio inicial de fibrosis. En ambos grupos las diferencias fueron estadísticamente significativas, objetivándose un descenso de 11,1 kPa (10,3;11,8) a 6,1 kPa (4,7; 8,4) en los pacientes con fibrosis avanzada (F3) y de 17,5 kPa (14,8; 26,3) a 9,4 kPa (6,8; 13,5) en los pacientes con cirrosis hepática (F4/Child-Pugh A y B).

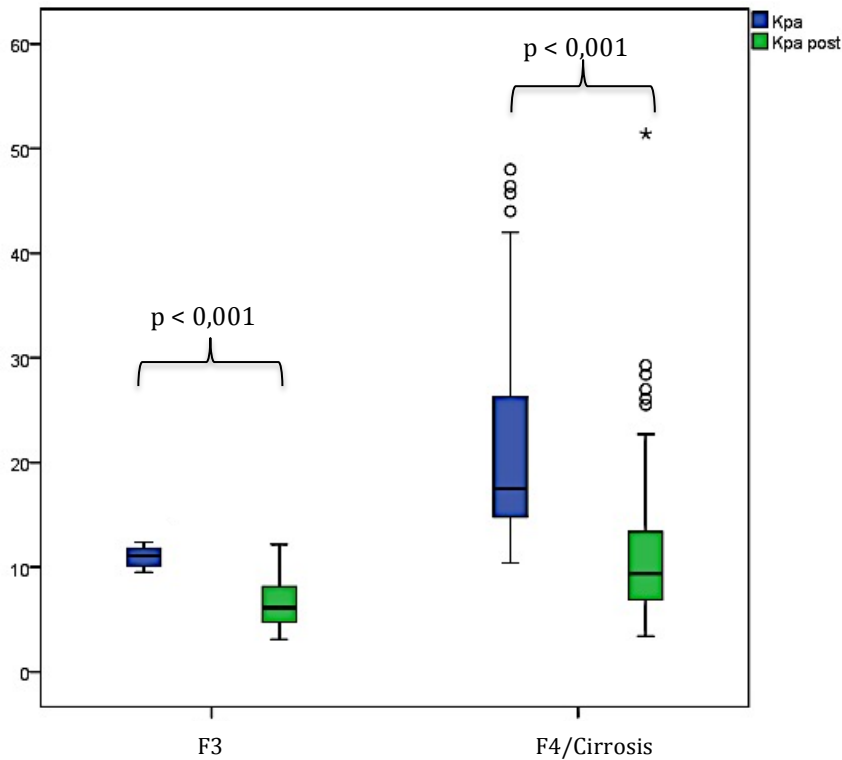


Figura 20. Evolución de la fibrosis hepática por ET tras RVS según el grado de fibrosis y función hepática inicial.

Tabla 24. Análisis de las diferencias obtenidas en la evolución de la fibrosis hepática evaluada mediante ET tras alcanzar la RVS teniendo en cuenta el grado de fibrosis y función hepática previa al tratamiento antiviral.

		N	Min.	Max.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	p
F3	<i>kPa basal</i>	43	10	12,4	11,1 (10,3; 11,8)	< 0,001
	<i>kPa post</i>		3,1	12,2	6,1 (4,7; 8,4)	
	<i>Dif. Kpa basal - post</i>		- 1,0	9,10	5,06 (2,60; 6,0)	
F4/Cirrosis	<i>kPa basal</i>	73	10,4	48	17,5 (14,6; 26,3)	< 0,001
	<i>kPa post</i>		3,4	51,4	9,4 (6,8; 13,5)	
	<i>Dif. Kpa basal - post</i>		- 6,20	33,70	8,80 (5,30; 12,90)	

ET: elastografía de transición; RVS: respuesta viral sostenida; Min.: mínimo; Max.: máximo; Dif.: diferencia.

En la figura 21, se refleja como a los 2,4 años tras alcanzar la RVS [mediana 28,5 (19,5; 38,0) meses], más de un 60% de los pacientes a los que se les realizó ET disminuyeron sus valores de rigidez hepática alcanzando valores estimados de fibrosis en estadios no avanzados (< 10 kPa).

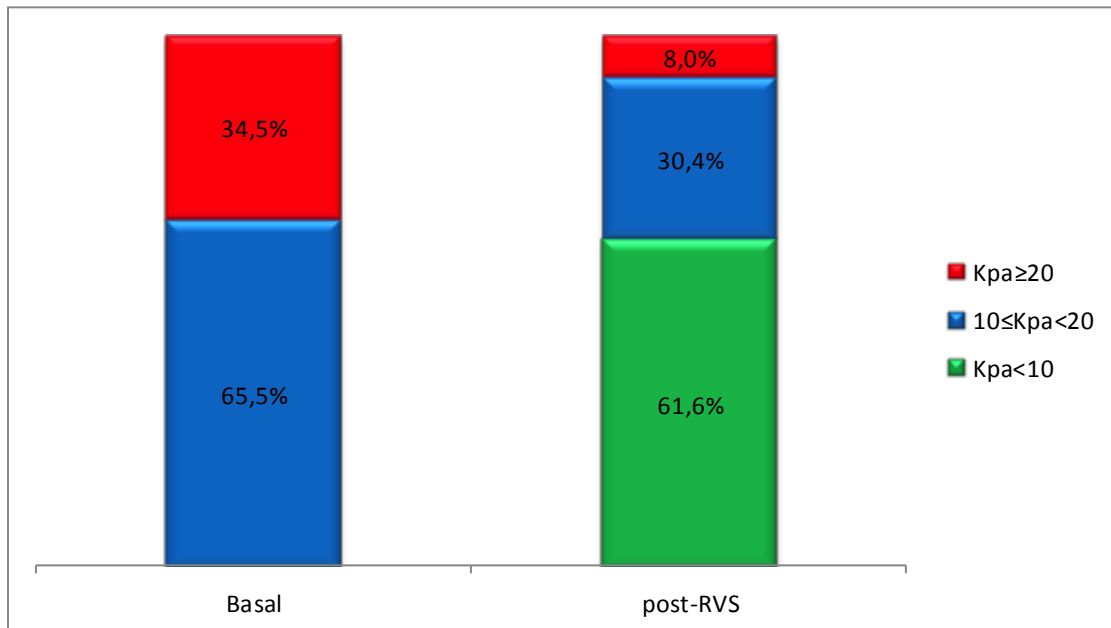


Figura 21. Diferencias en la proporción de pacientes en los estadios de rigidez hepática determinados por ET antes y después de la RVS.

5.3.2. Marcadores serológicos

En la figura 22 se representan los valores de FIB-4 previo a la terapia antiviral [2,9 (1,8; 5,3)] y tras alcanzar la RVS; apreciándose una reducción de los mismos al año [1,6 (1,1; 2,8)] y manteniéndose posteriormente estables a los 2 años [1,6 (1,1; 2,7)] del seguimiento.

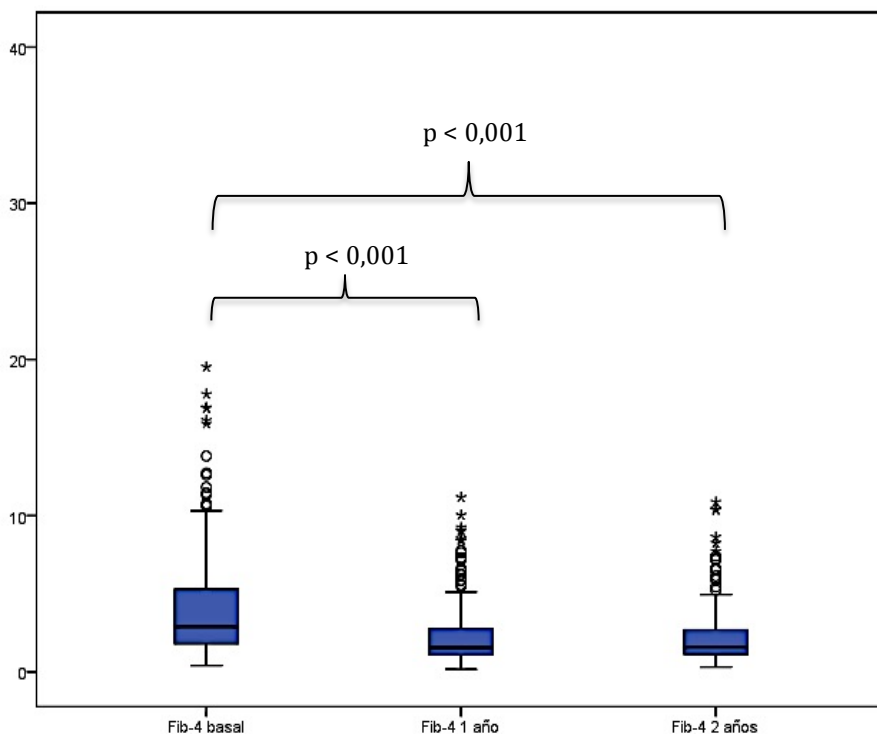


Figura 22. Evolución de las determinaciones de fibrosis estimadas según el marcador FIB-4.

En la tabla 25 se demuestra que existen diferencias estadísticamente significativas en las variaciones del índice FIB-4 entre en el momento basal (previo a la terapia antiviral) y tras alcanzar la RVS. Sin embargo, no hay diferencias en los cambios ocasionados tras la RVS, entre el año y los 2 años del seguimiento.

Tabla 25. Análisis de las diferencias obtenidas según la escala FIB-4 en los diferentes momentos evaluada a lo largo del seguimiento.

	N	Min.	Max.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	p
<i>FIB-4 basal – FIB-4 (1año)</i>	316	- 8,92	15,16	1,11 (0,30; 2,56)	< 0,001
<i>FIB-4 basal – FIB-4 (2año)</i>	290	-3,35	15,07	1,15 (0,33; 2,69)	< 0,001
<i>FIB-4 (1año) – FIB-4 (2año)</i>	290	- 6,70	9,49	0,00 (-3,33; 0,38)	0,999

Min.: mínimo; Max.: máximo.

En la figura 23 se aprecia la mejoría de los valores de FIB-4 tras alcanzar la RVS atendiendo a los diferentes estadios de fibrosis y función hepática inicial. En el grupo de fibrosis avanzada los valores se redujeron de 1,9 (1,3; 2,8) en el momento basal a 1,2 (0,9; 1,6) al año tras la RVS. Del mismo modo, en los pacientes con cirrosis (F4/cirrosis Child-Pugh A) las cifras de FIB-4 se modificaron de 3,1 (2,0; 5,3) inicialmente a 1,6 (1,2; 2,9) al año de la eliminación del VHC. En aquellos sujetos con función hepática Child-Pugh B y/o episodios de descompensación hepática en el pasado la mediana de 6,4 (4,4; 10,4) previo al inicio de la terapia se redujo a 4,0 (2,1; 6,3) al año de la RVS. Las determinaciones se mantuvieron estables en todos los grupos a los 2 años del seguimiento.

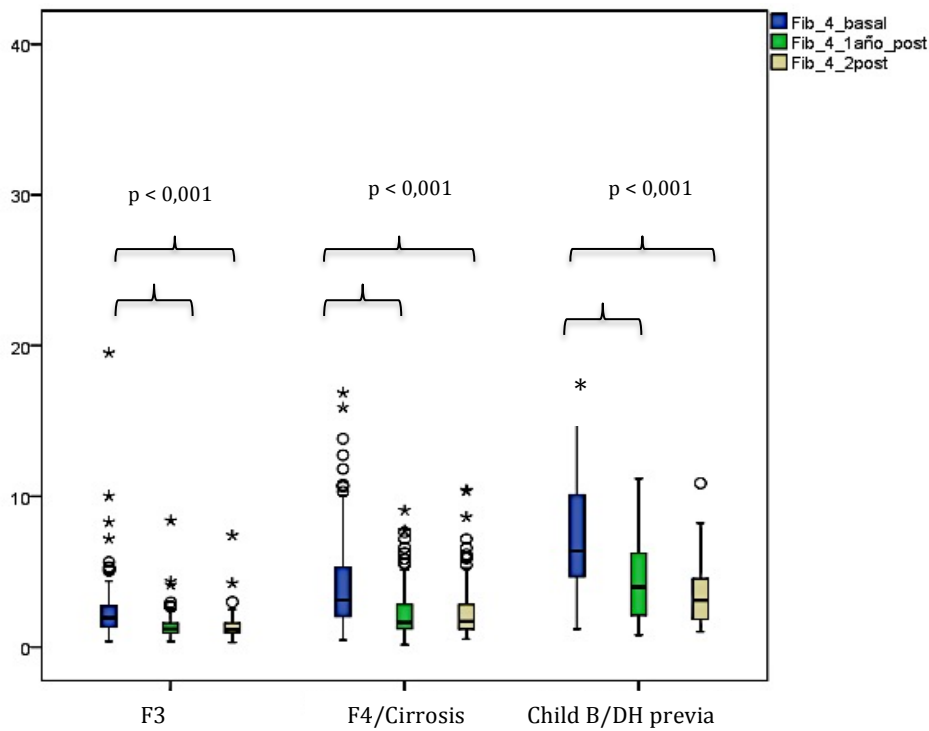


Figura 23. Evolución del índice FIB-4 a lo largo del seguimiento teniendo en cuenta los diferentes estadios de fibrosis y función hepática basal.

En la tabla 26 se analizan, en cada uno de los grupos distribuidos por el grado estimado de fibrosis y la función hepática inicial, las modificaciones del índice FIB-4 entre los 3 momentos en que fue calculado durante el seguimiento. Se aprecia como en todos los casos, existen diferencias estadísticamente significativas en las variaciones obtenidas entre el momento basal y tras la RVS, al año y a los 2 años del seguimiento. Sin embargo, estas diferencias no se encontraron en las modificaciones del índice tras la RVS. Además, se aprecia como la caída del FIB-4 es numéricamente mayor en aquellos pacientes con peor función hepática.

Tabla 26. Análisis de las diferencias obtenidas en la escala FIB-4 a lo largo del seguimiento teniendo en cuenta el grado de fibrosis y función hepática previo al tratamiento antiviral.

		N	Min.	Max.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	p
F3	<i>FIB-4 basal – FIB-4 (1año)</i>	79	- 1,20	15,16	0,59 (0,09; 1,63)	< 0,001
	<i>FIB-4 basal – FIB-4 (2año)</i>	79	- 1,89	12,11	0,60 (0,16; 1,54)	< 0,001
	<i>FIB-4 (1año) – FIB-4 (2año)</i>	79	- 3,05	5,40	- 0,02 (- 0,24; - 0,19)	0,999
F4/Cirrosis CP A	<i>FIB-4 basal – FIB-4 (1año)</i>	194	- 3,33	12,64	1,16 (0,44; 2,61)	< 0,001
	<i>FIB-4 basal – FIB-4 (2año)</i>	177	- 3,35	11,64	1,24 (0,43; 2,74)	< 0,001
	<i>FIB-4 (1año) – FIB-4 (2año)</i>	177	- 6,70	4,66	0,2 (- 0,37; 0,39)	0,999
CP B/DH previa	<i>FIB-4 basal – FIB-4 (1año)</i>	43	- 8,92	13,97	2,51 (0,44; 4,24)	< 0,001
	<i>FIB-4 basal – FIB-4 (2año)</i>	33	- 3,17	15,07	2,99 (1,48; 5,16)	< 0,001
	<i>FIB-4 (1año) – FIB-4 (2año)</i>	33	- 5,52	9,49	0,16 (- 0,47; 1,10)	0,999

Min.: mínimo; Max.: máximo; CP: Child-Pugh; DH: descompensación hepática.

Del mismo modo, en la figura 24 se presenta la evolución en las estimaciones de fibrosis evaluada mediante el índice de APRI. La mediana de los valores antes del tratamiento fue de 1,3 (0,6; 2,3). Tras la RVS, estas cifras descendieron a 0,3 (0,2; 0,6) al año, manteniéndose en el mismo valor a los 2 años.

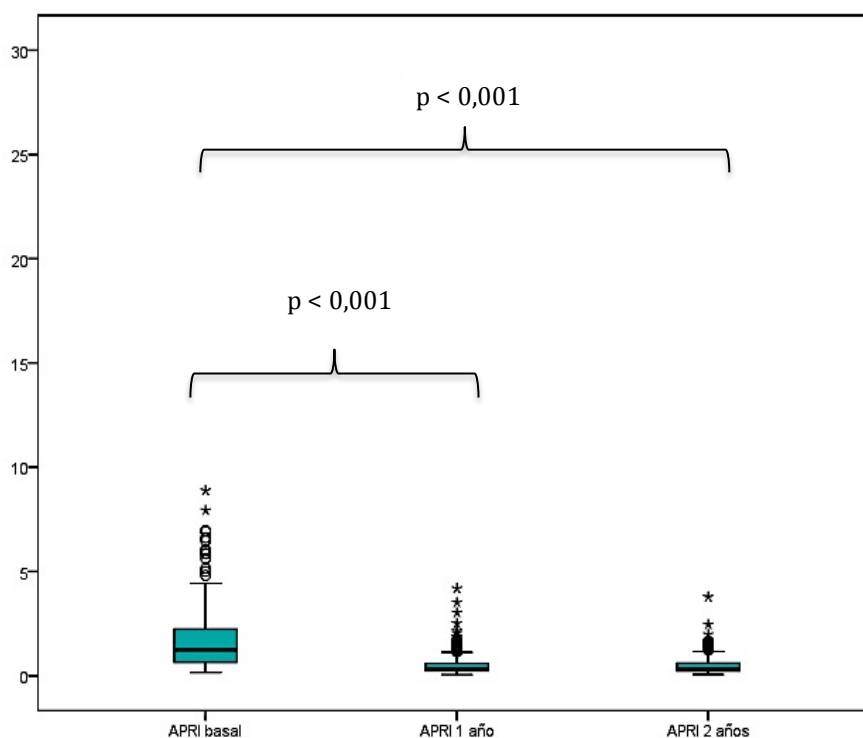


Figura 24. Evolución de las determinaciones de fibrosis estimadas según el índice APRI.

A continuación, en la tabla 27, se analizan las diferencias obtenidas entre los tres momentos en los que se evalúa el índice de APRI durante el estudio. De esta forma, se comprueba que estas diferencias son estadísticamente significativas al analizar la variación en las determinaciones entre el momento basal y tras alcanzar la RVS, tanto al año como a los dos años. Sin embargo, no existen diferencias al evaluar las modificaciones obtenidas en el índice entre las mediciones repetidas tras la RVS.

Tabla 27. Análisis de las diferencias obtenidas en el índice de APRI en los diferentes momentos evaluado a lo largo del seguimiento.

	N	Min.	Max.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	p
<i>APRI basal – APRI (1año)</i>	316	- 1,22	7,03	0,84 (0,29; 1,67)	< 0,001
<i>APRI basal – APRI (2año)</i>	290	- 0,92	7,25	0,83 (0,29; 1,72)	< 0,001
<i>APRI (1año) – APRI (2año)</i>	290	- 1,53	3,29	0,01 (- 0,07; 0,09)	0,592

Min.: mínimo; Max.: máximo.

Las determinaciones del índice de APRI, antes y después de la RVS, según el estadio de fibrosis y función hepática inicial se reflejan en la figura 25.

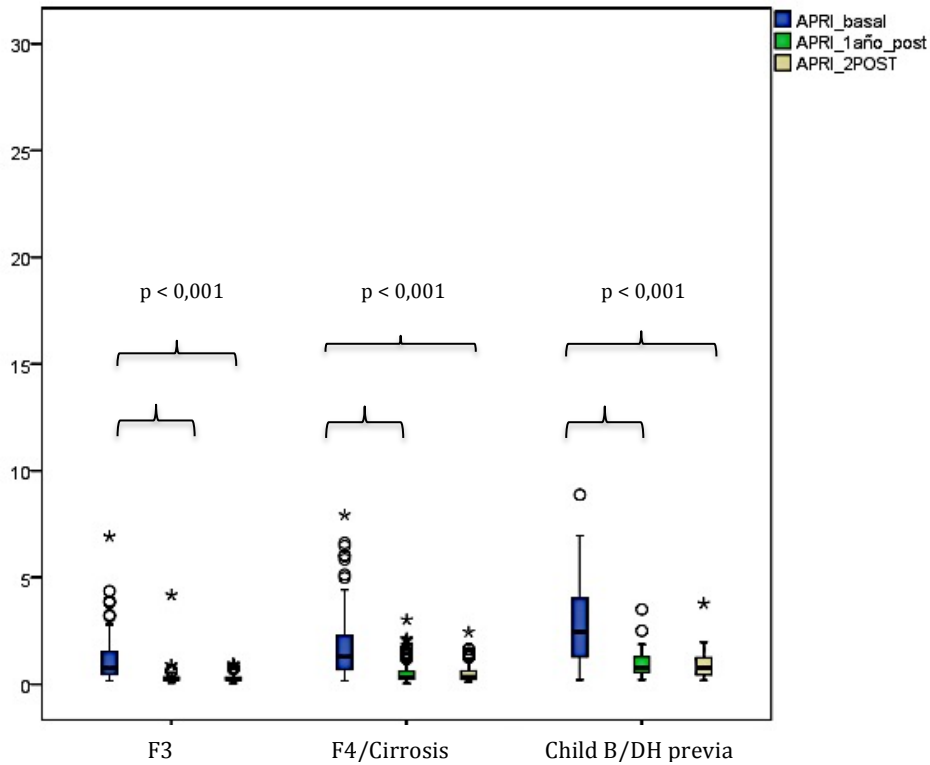


Figura 25. Evolución del índice APRI a lo largo del seguimiento teniendo en cuenta los diferentes estadios de fibrosis y función hepática basal.

En la tabla 28 se representan las diferencias obtenidas entre los tres momentos del estudio en los que se evalúa el índice de APRI en cada uno de los grupos distribuidos según el grado estimado de fibrosis y la función hepática inicial. Del mismo modo, en todos los grupos, las diferencias son estadísticamente significativas al analizar las variaciones en las determinaciones del índice entre el momento previo al inicio de la terapia antiviral y tras la RVS, al año y a los 2 años. Tampoco se encontraron estas diferencias en las variaciones entre las sucesivas determinaciones realizadas tras la eliminación del VHC. Tal y como sucedía con el FIB-4, la mejoría del índice de APRI es superior a medida que la fibrosis y la disfunción hepática basal es más avanzada.

Tabla 28. Análisis de las diferencias obtenidas en el índice de APRI a lo largo del seguimiento teniendo en cuenta el grado de fibrosis y función hepática previo al tratamiento antiviral.

		N	Min.	Max.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	p
F3	<i>APRI basal – APRI (1año)</i>	79	- 0,21	3,86	0,43 (0,18; 1,42)	< 0,001
	<i>APRI basal – APRI (2año)</i>	79	- 0,53	6,03	0,40 (0,20; 1,35)	< 0,001
	<i>APRI (1año – APRI (2año)</i>	79	- 0,51	3,29	0,00 (- 0,05; 0,06)	0,999
F4/Cirrosis CP A	<i>APRI basal – APRI (1año)</i>	194	-1,19	7,03	0,89 (0,31; 1,60)	< 0,001
	<i>APRI basal – APRI (2año)</i>	177	- 0,70	7,25	0,86 (0,34; 1,63)	< 0,001
	<i>APRI (1año – APRI (2año)</i>	177	- 1,53	1,87	0,02 (- 0,06; 0,10)	0,477
CP B/DH previa	<i>APRI basal – APRI (1año)</i>	43	- 1,22	6,89	1,60 (0,60; 2,81)	< 0,001
	<i>APRI basal – APRI (2año)</i>	33	- 0,92	6,55	1,65 (0,94; 3,05)	< 0,001
	<i>APRI (1año – APRI (2año)</i>	33	- 1,01	1,26	0,03 (- 0,16; 0,26)	0,999

Min.: mínimo; Max.: máximo; CP: Child-Pugh; DH: descompensación hepática.

5.3.3 Correlación entre los métodos no invasivos de estimación de fibrosis hepática

En la tabla 29, se representa la correlación entre las estimaciones de fibrosis valoradas por ET y los marcadores serológicos (FIB-4 y APRI). Cabe resaltar la correlación positiva existente entre APRI y FIB-4, de forma que al aumentar el FIB-4 aumenta el APRI ($r = 0,867$; $p < 0,001$). El 75% de la variabilidad del FIB-4 se puede explicar por la variabilidad del APRI.

Tabla 29. Análisis de correlación (Rho de Spearman).

Variables	r	p
ET (kPa)/ FIB-4	0,465	< 0,001
ET (kPa)/ APRI	0,421	< 0,001
FIB-4/APRI	0,867	< 0,001

ET: elastografía de transición.

5.4 Desarrollo de eventos hepáticos según el grado de fibrosis inicial

En la tabla 30 se representa el desarrollo de eventos hepáticos atendiendo al grado de fibrosis estimado inicial, así como a los datos de función hepática previo al inicio de la terapia antiviral. Entre los pacientes con estadio de fibrosis F4 y/o cirrosis hepática (Child-Pugh A), 17 desarrollaron una descompensación por hipertensión portal y 6 un CHC. Respecto al grupo de pacientes con cirrosis hepática (Child-Pugh B) y/o historia previa de descompensación hepática antes de la inclusión en el estudio, 15 sufrieron un nuevo episodio de complicación hepática por hipertensión portal y 6 desarrollaron un CHC. Ninguno de los pacientes F3 presentaron descompensaciones secundarias a la hipertensión portal, ni fueron diagnosticados de CHC durante el seguimiento.

Se encontró una relación entre la función hepática inicial y el desarrollo de la descompensación hepática por hipertensión portal ($p < 0,001$), de forma que el 8,7 % de los que presentaban un Child-Pugh A basal presentaron un episodio de descompensación durante el seguimiento; frente a un 34,9 % de los que tenían un estadio B en la clasificación de Child-Pugh o habían tenido historia previa de descompensación hepática en el pasado.

Por otro lado, los 12 pacientes que fueron diagnosticados de CHC tras la RVS eran F4. Ningún paciente con fibrosis avanzada (F3) lo desarrolló.

Tabla 30. Desarrollo de eventos hepáticos según estadio de fibrosis y función hepática basal.							
		F3		F4/Child-Pugh A		Child-Pugh B/ DH previa	
		N (%)	IC 95%	N (%)	IC 95%	N (%)	IC 95%
Descompensación hepática	NO	82	-	179 (91,3)	(86,8; 94,7)	28 (65,1%)	(50,3; 78)
	SI	0	-	17 (8,7)	(5,3; 13,2)	15 (34,9)	(22,0; 49,7)
Hepatocarcinoma	NO	82	-	190 (96,9)	(93,8; 98,7)	37 (86,0)	(73,5; 94)
	SI	0	-	6 (3,1%)	(1,3; 6,2)	6 (14,0)	(6,0; 26,5)

DH: descompensación hepática; IC: intervalo de confianza.

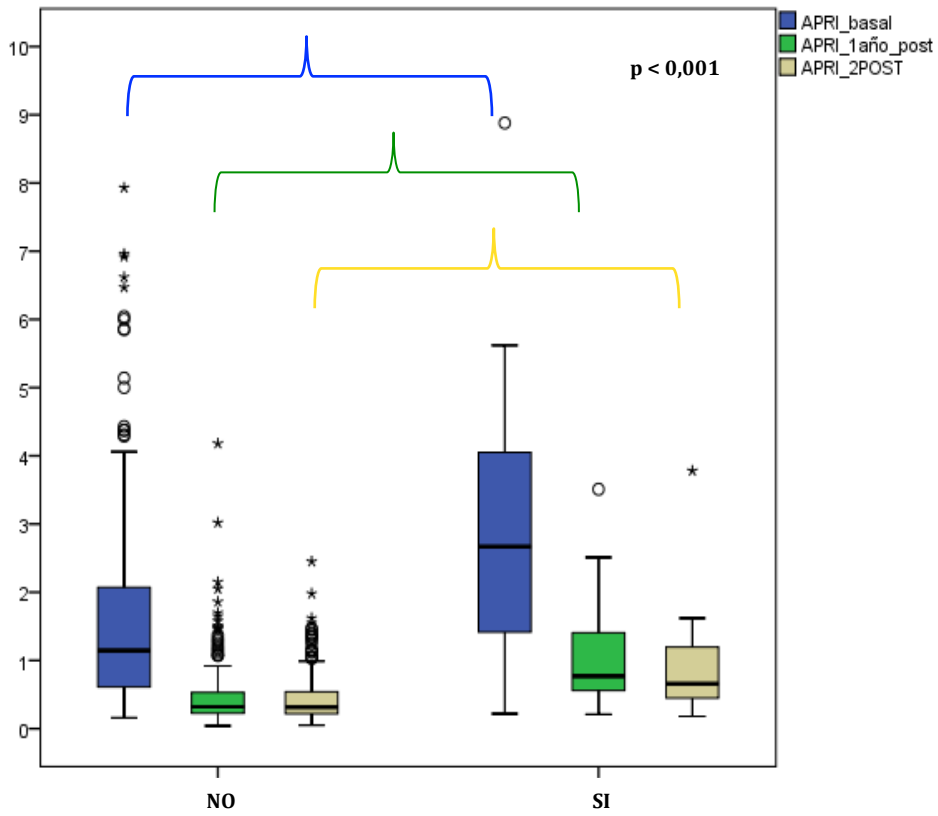
5.5 Evolución de los marcadores serológicos tras la RVS en el desarrollo de eventos hepáticos

En la figura 26 y en la tabla 31 se representan las diferencias en los índices serológicos (FIB-4 y APRI) en cada uno de los momentos en los que se determinaron a lo largo del seguimiento entre los pacientes que desarrollaron complicaciones hepáticas por hipertensión portal y en los que no.

Anteriormente, en la tabla 12, atendiendo a la caracterización de los pacientes según el desarrollo de descompensaciones hepáticas por hipertensión portal, ya se había hecho referencia a la existencia de diferencias estadísticamente significativas en la evaluación de ambos marcadores serológicos en el momento basal del estudio. Objetivamos que estas diferencias se mantienen durante el seguimiento, al año y a los 2 años tras haber alcanzado la RVS, entre los pacientes que se descompensan frente a los que no.

Aunque las mediciones mejoraron tras alcanzar la RVS en ambos grupos, los valores de FIB-4 y APRI son más elevados en los pacientes descompensados.

Descompensación por HTP



Descompensación por HTP

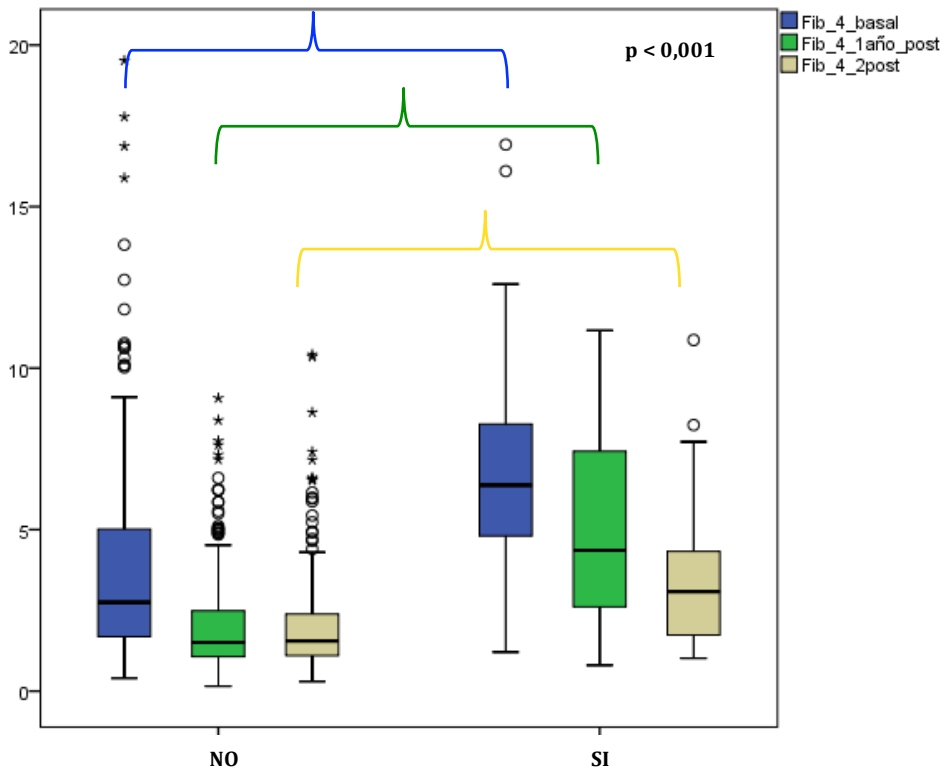


Figura 26. Evolución y diferencias en las determinaciones de la fibrosis hepática estimada por marcadores serológicos, FIB-4 (superior) y APRI (inferior), durante el seguimiento entre los pacientes que desarrollaron descompensaciones por hipertensión portal frente a los que no.

Tabla 31. Evolución y comparativa en los marcadores serológicos a lo largo del seguimiento entre los pacientes que presentaron descompensaciones por hipertensión portal frente a los que no.

VARIABLES	NO DESCOMPENSACIÓN POR HTP n = 289 (90%)				DESCOMPENSACIÓN POR HTP n = 32 (10%)				p
	n	Min.	Max.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	n	Min.	Max.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	
FIB-4 basal	289	0,4	19,5	2,6 (1,7; 4,8)	32	2,9	16,9	6,1 (4,3; 10,1)	<0,001
APRI basal	289	0,2	7,9	1,1 (0,6; 2,2)	32	0,7	8,9	2,2 (1,4; 4,3)	<0,001
FIB-4 (1 año)	286	0,2	11,2	1,5 (1,1; 2,4)	31	0,8	13,3	3,9 (2,8; 6,5)	<0,001
APRI (1 año)	286	0,1	4,2	0,3 (0,2; 0,5)	31	0,1	3,5	0,8 (0,6; 1,7)	<0,001
FIB-4 (2 años)	264	0,3	8,6	1,5 (1,1; 2,3)	27	0,7	10,9	3,8 (2,5; 4,5)	<0,001
APRI (2 años)	264	0,1	1,9	0,3 (0,2; 0,5)	27	0,1	3,8	0,9 (0,6; 1,3)	<0,001

Min: mínimo; Max.: máximo; DH: descompensación hepática

En las tablas 32 y 33, se representan las diferencias obtenidas en las variaciones de los índices serológicos a lo largo del seguimiento, en el grupo de pacientes que sufrieron descompensaciones por hipertensión portal y en el que no las desarrollaron. En ambos casos se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las modificaciones ocasionadas entre las determinaciones realizadas antes y después de la RVS (al año y a los 2 años). No se encontraron estas diferencias en ninguno de los dos grupos, en las variaciones tras la RVS.

Tabla 32. Diferencias en el índice de FIB-4 a lo largo del seguimiento en los pacientes que desarrollaron descompensaciones secundarias a hipertensión portal y en los que no.

		N	Min.	Max.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	p
No desarrollo DH	<i>FIB-4 basal – FIB-4 (1año)</i>	289	- 3,00	15,16	1,03 (0,30; 2,37)	0,003
	<i>FIB-4 basal – FIB-4 (2año)</i>	264	- 2,77	15,07	1,08 (0,33; 2,66)	0,008
	<i>FIB-4 (1año) – FIB-4 (2año)</i>	264	- 4,59	9,49	0,00 (- 0,30; - 0,33)	0,999
Desarrollo DH	<i>FIB-4 basal – FIB-4 (1año)</i>	31	- 8,92	11,99	2,27 (0,08; 3,52)	< 0,001
	<i>FIB-4 basal – FIB-4 (2año)</i>	27	- 3,35	9,74	2,20 (- 0,53; 5,25)	< 0,001
	<i>FIB-4 (1año) – FIB-4 (2año)</i>	27	- 6,70	5,90	0,00 (- 0,92; 0,85)	0,999

Min.: mínimo; Max.: máximo; DH: descompensación hepática.

Tabla 33. Diferencias en el índice de APRI a lo largo del seguimiento en los pacientes que desarrollaron descompensaciones secundarias a hipertensión portal y en los que no.

		N	Min.	Max.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	p
No desarrollo DH	<i>APRI basal – APRI (1año)</i>	289	- 0,52	7,03	0,78 (0,28; 1,60)	< 0,001
	<i>APRI basal – APRI (2año)</i>	264	- 0,92	7,25	0,78 (0,28; 1,67)	< 0,001
	<i>APRI (1año) – APRI (2año)</i>	264	- 0,88	3,29	0,01 (- 0,06; 0,08)	0,570
Desarrollo DH	<i>APRI basal – APRI (1año)</i>	31	- 1,22	5,87	1,30 (0,44; 3,11)	< 0,001
	<i>APRI basal – APRI (2año)</i>	27	- 0,67	5,70	1,03 (0,33; 3,70)	< 0,001
	<i>APRI (1año) – APRI (2año)</i>	27	- 1,53	1,87	0,01 (- 0,32; 0,31)	0,999

Min.: mínimo; Max.: máximo; DH: descompensación hepática.

Del mismo modo, en la figura 27 y tabla 34, se representan las diferencias en las determinaciones de los índices serológicos evaluadas en el momento basal, al año y a los dos años tras la RVS, entre los pacientes que fueron diagnosticados de CHC durante el seguimiento frente a los que no.

Como ya se había comentado, en la tabla 18, atendiendo a la caracterización de los pacientes según el desarrollo de CHC; existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las mediciones de FIB-4 en el momento basal, mientras que las diferencias obtenidas en el índice de APRI en este instante no resultaron significativas. Al analizar las determinaciones obtenidas durante el seguimiento (al año

y a los 2 años de la RVS), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos índices serológicos entre los pacientes que desarrollaron CHC y los que no en todos los momentos evaluados.

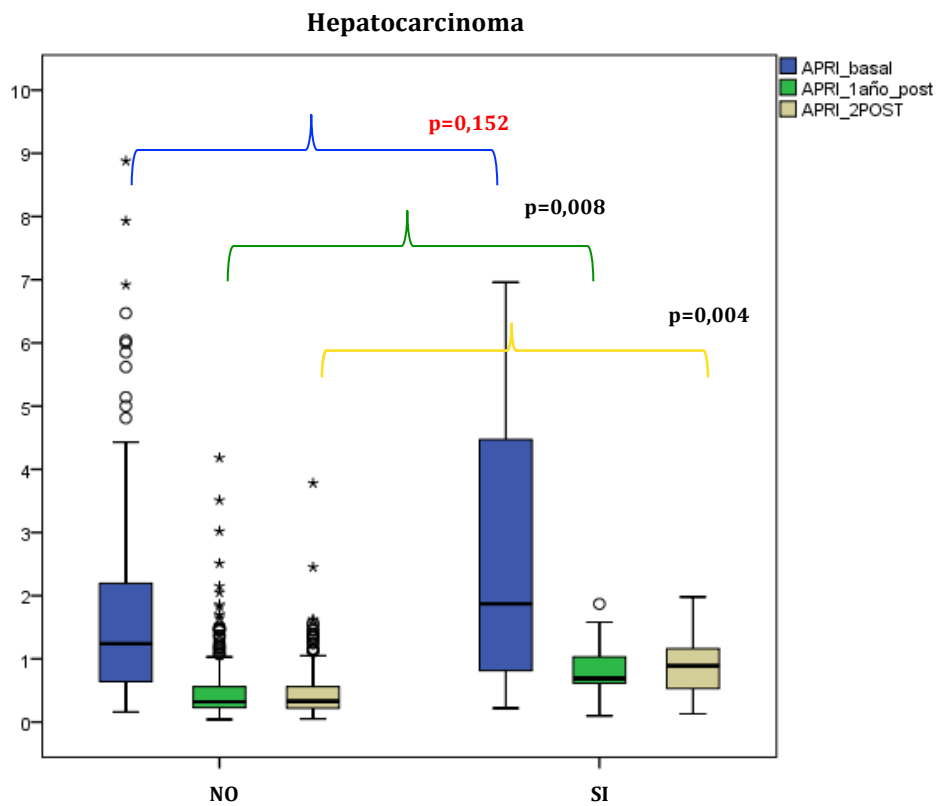
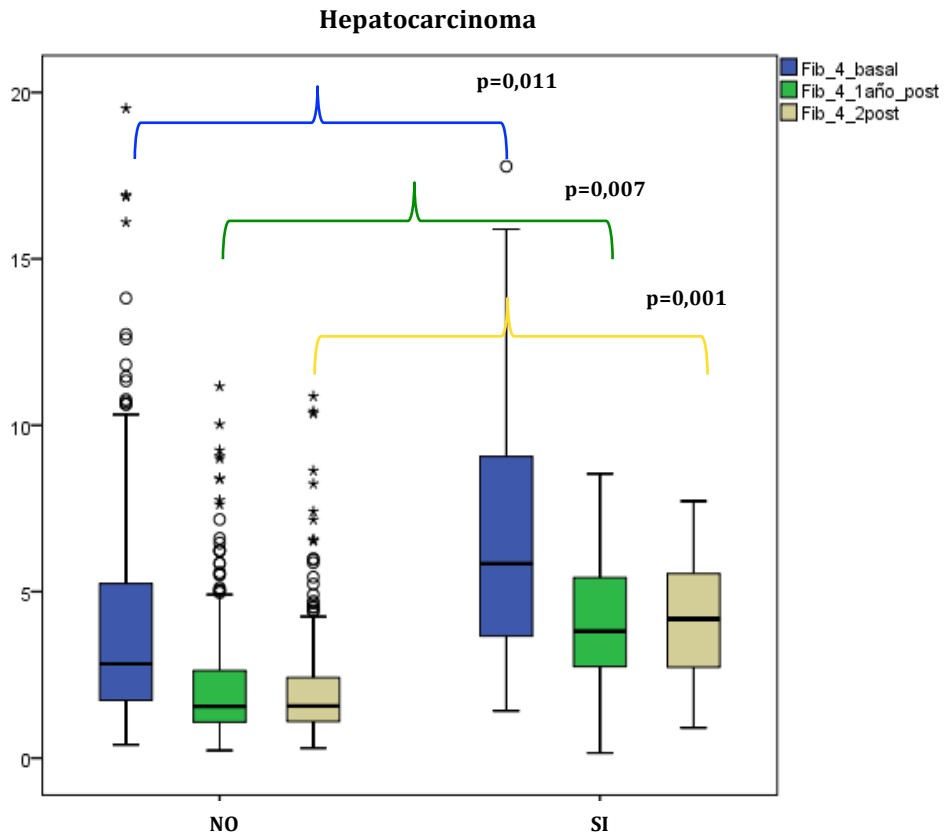


Figura 27. Evolución y diferencias en las determinaciones de la fibrosis hepática estimada por marcadores serológicos, FIB-4 (superior) y APRI (inferior), durante el seguimiento entre los pacientes que desarrollaron CHC frente a los que no.

Tabla 34. Evolución de los marcadores serológicos a lo largo del seguimiento en los pacientes que son diagnosticados de CHC durante el estudio frente a los que no.

VARIABLES	NO HEPATOCARCINOMA n = 309 (96,3%)				HEPATOCARCINOMA n = 12 (3,7%)				p
	n	Min.	Max.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	n	Min.	Max.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	
FIB-4 basal	309	0,4	19,5	2,8 (1,7; 5,3)	12	2,5	17,8	5,4 (3,4; 9,6)	0,011
APRI basal	309	0,2	8,9	1,3 (0,7; 2,2)	12	0,6	7,0	2,1 (0,8; 5,2)	0,152
FIB-4 (1 año)	305	0,2	13,3	1,56 (1,1; 2,6)	12	0,2	8,5	3,47 (1,9; 5,6)	0,007
APRI (1 año)	305	0,1	4,2	0,3 (0,2; 0,6)	12	0,1	1,9	0,7 (0,6; 1,2)	0,008
FIB-4 (2 años)	279	0,3	10,9	1,6 (1,1; 2,5)	9	0,9	7,7	4,2 (2,7; 6,5)	0,001
APRI (2 años)	279	0,1	3,8	0,3 (0,2; 0,6)	9	0,1	2,0	0,9 (0,4; 1,4)	0,004

Min.: mínimo; Max.: máximo.

En la tabla 35 y 36, se representan las diferencias obtenidas en las modificaciones de los índices a lo largo del seguimiento en el grupo de pacientes que fueron diagnosticados de CHC durante el estudio y en los que no. En el grupo de pacientes que no desarrollaron un CHC, se encontraron diferencias estadísticamente significativas comparando las variaciones entre las determinaciones obtenidas en ambos índices antes y después de la RVS (al año y a los 2 años). No hubo diferencias al comparar los cambios en las mediciones sucesivas de estos índices tras la RVS.

En el grupo de pacientes que desarrollaron un CHC, aunque existieron diferencias clínicamente relevantes en las modificaciones de FIB-4 al comparar las determinaciones antes de la terapia viral y en cualquier momento tras la RVS, éstas no alcanzaron la significación estadística. Incluso se produjo un incremento en los valores entre el año y los 2 años tras la RVS. Las diferencias en las modificaciones del índice de APRI antes y después de la RVS, sí resultaron estadísticamente significativas.

Tabla 35. Diferencias en el índice de FIB-4 a lo largo del seguimiento en los pacientes que desarrollaron CHC y en los que no.

		N	Min.	Max.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	p
No CHC	<i>FIB-4 basal – FIB-4 (1año)</i>	305	- 8,92	15,16	1,10 (0,31; 2,52)	< 0,001
	<i>FIB-4 basal – FIB-4 (2año)</i>	279	- 3,35	14,26	1,15 (0,34; 2,69)	< 0,001
	<i>FIB-4 (1año) – FIB-4 (2año)</i>	279	- 6,70	9,49	0,00 (- 0,31; - 0,36)	0,999
CHC	<i>FIB-4 basal – FIB-4 (1año)</i>	12	- 1,09	13,97	2,35 (- 0,31; 3,51)	0,205
	<i>FIB-4 basal – FIB-4 (2año)</i>	9	- 3,17	15,07	1,24 (- 0,18; 3,69)	
	<i>FIB-4 (1año) – FIB-4 (2año)</i>	9	- 5,52	1,10	0,11 (- 1,33; 0,81)	

Min.: mínimo; Max.: máximo; CHC: carcinoma hepatocelular.

Tabla 36. Diferencias en el índice de APRI a lo largo del seguimiento en los pacientes que desarrollaron CHC y en los que no.

		N	Min.	Máx.	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	p
No CHC	<i>APRI basal – APRI (1año)</i>	289	- 1,22	7,03	0,84 (0,29; 1,64)	< 0,001
	<i>APRI basal – APRI (2año)</i>	264	- 0,70	7,25	0,81 (0,29; 1,71)	< 0,001
	<i>APRI (1año) – APRI (2año)</i>	264	- 1,53	3,29	0,02 (- 0,06; 0,08)	0,446
CHC	<i>APRI basal – APRI (1año)</i>	12	- 0,52	5,87	0,92 (0,34; 3,78)	0,007
	<i>APRI basal – APRI (2año)</i>	9	- 0,92	5,93	1,02 (0,30; 3,83)	0,043
	<i>APRI (1año) – APRI (2año)</i>	9	- 1,01	0,58	- 0,12 (- 0,36; 0,20)	0,999

Min.: mínimo; Max.: máximo; CHC: carcinoma hepatocelular.

5.5.1 Obtención de puntos de corte de los marcadores serológicos para la predicción del riesgo de desarrollo de eventos hepáticos

Se determinaron las áreas bajo las curvas ROC (AUC) para obtener los puntos de corte óptimos de los marcadores serológicos en mediciones sucesivas tras alcanzar la RVS con el objetivo de optimizar la selección de pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos hepáticos.

Para la discriminación de pacientes a riesgo de descompensaciones por hipertensión portal al año de la RVS, un FIB-4 < 2,03 (AUC 0,824; IC 95% 0,754; 0,903) y un APRI < 0,545 (AUC 0,819; IC 95% 0,744; 0,894) se asociaron a un riesgo bajo de estas complicaciones con un VPN del 97,5% (IC 95% 94,3; 98,9) y del 97,7% (IC 95% 94,8; 99,0), respectivamente (figura 28, tabla 37).

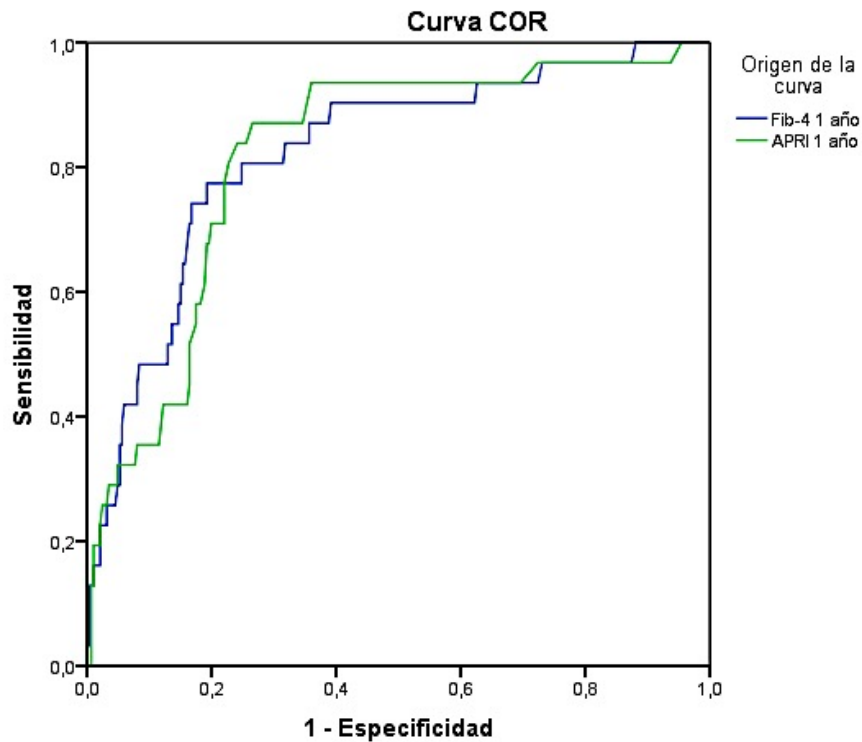


Figura 28. Curvas ROC para los índices de FIB-4 y APRI un año tras la RVS en la predicción de descompensación por hipertensión portal.

En la figura 29, se muestran las AUC de los índices serológicos evaluados a los 2 años tras la RVS en la predicción de complicaciones secundarias a hipertensión portal. Un FIB-4 < 2,21 (AUC 0,819; IC 95% 0,733; 0,905) y un APRI < 0,47 (AUC 0,706; IC 95% 0,58; 0,83), mostraron un VPN del 97,9% (IC 95% 94,8; 99,2) y del 98,0% (IC 95% 94,9; 99,2), respectivamente, para la detección de descompensaciones por hipertensión portal (tabla 37).

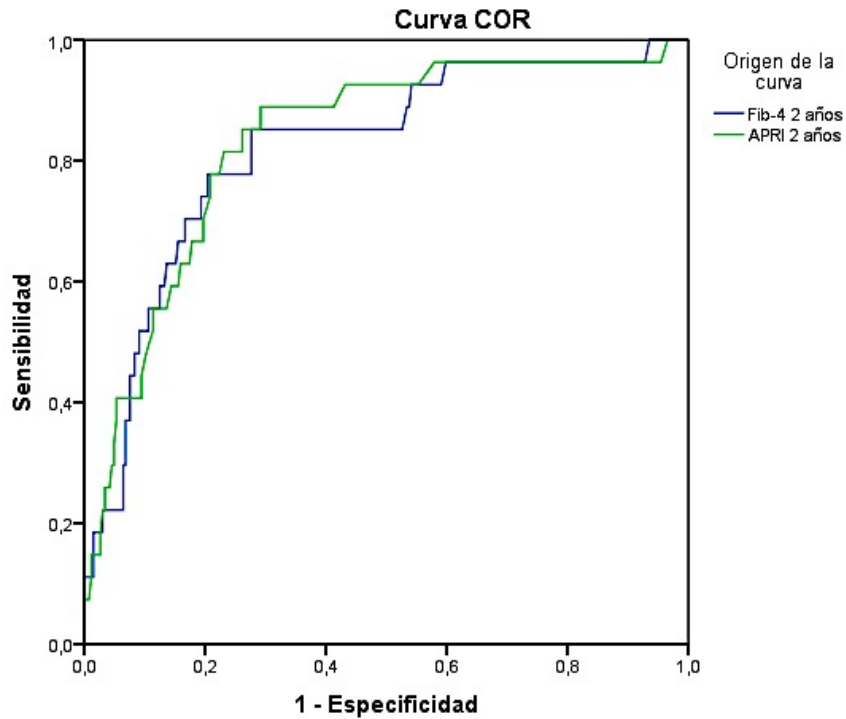


Figura 29. Curvas ROC para los índices FIB-4 y APRI a los 2 años tras la RVS en la predicción de descompensaciones por hipertensión portal.

Del mismo modo, en la figura 30 se representan las AUC para las determinaciones de los marcadores serológicos un año tras la RVS en la predicción de CHC. Un FIB-4 < 2,42 (AUC 0,732; IC 95% 0,577; 0,886) y un APRI < 0,57 (AUC 0,724; IC 95% 0,574; 0,874) mostraron un VPN del 98,6% (IC 95% 96,1; 99,6) y del 98,7% (IC 95% 96,2; 99,6), respectivamente, para la detección de CHC (tabla 37).

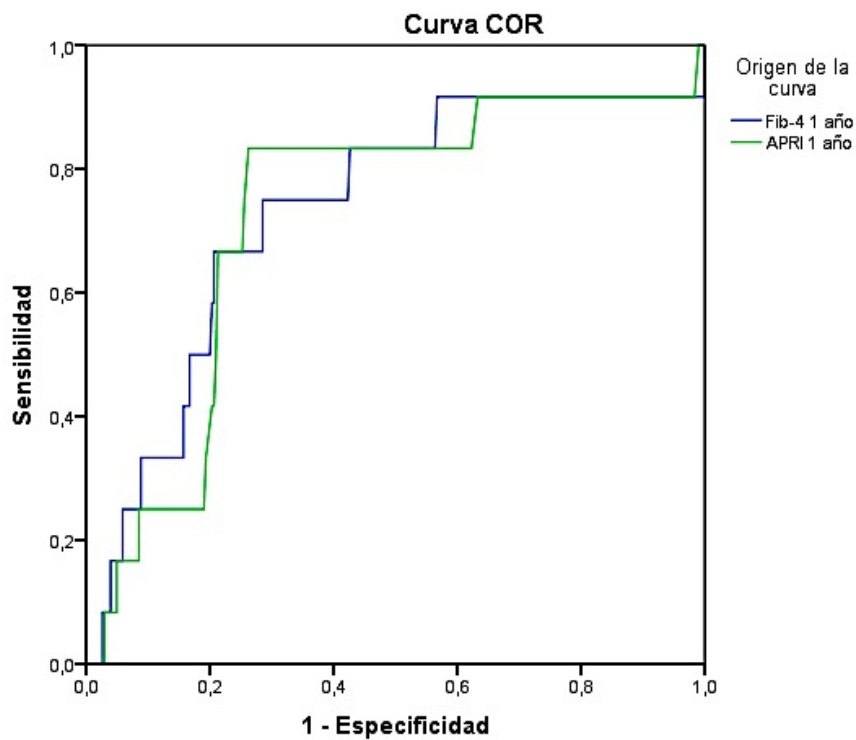


Figura 30. Curvas ROC para los índices FIB-4 y APRI un año tras la RVS en la predicción de CHC.

Por último, en la figura 31 se representan las AUC de las mediciones de ambos índices serológicos dos años tras la RVS en la predicción de CHC. Un FIB-4 < 2,70 (AUC 0,811; IC 95% 0,671; 0,951) y un APRI < 0,43 a los 2 años (AUC 0,771; IC 95% 0,609; 0,933) se asociaron a un riesgo bajo de desarrollo de CHC con un VPN del 99,1% (IC 95% 96,7; 99,7) y del 98,9% (IC 95% 96,2; 99,7), respectivamente (tabla 37).

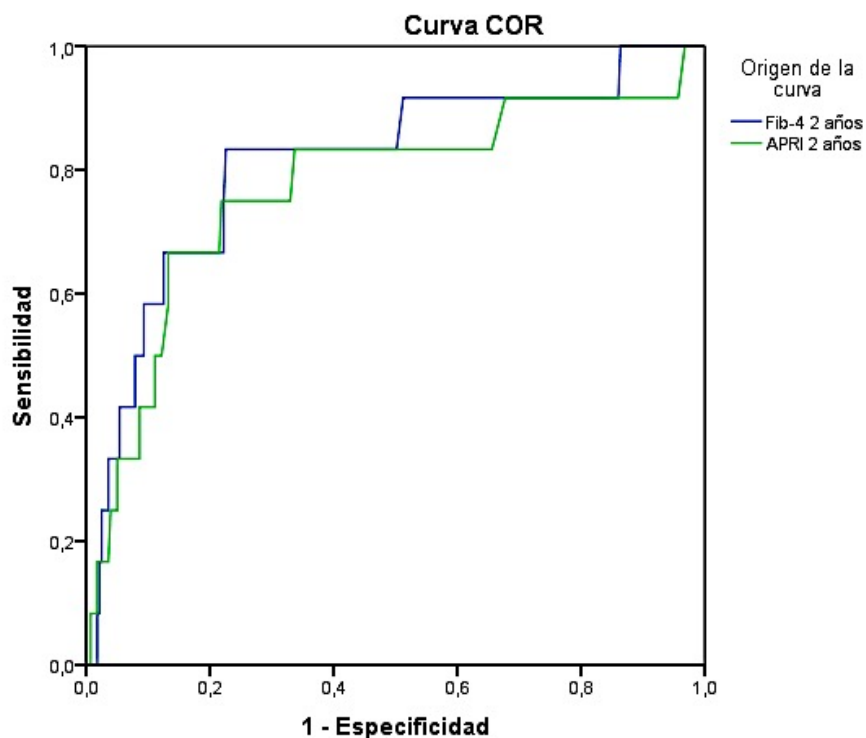


Figura 31. Curvas ROC para los índices FIB-4 y APRI a los 2 años tras la RVS en la predicción de CHC.

Tabla 37. Puntos de corte de los marcadores serológicos tras alcanzar la RVS para predecir eventos hepáticos.								
	DESCOMPENSACIÓN POR HPT				HEPATOCARCINOMA			
	1 año		2 años		1 año		2 años	
	FIB-4	APRI	FIB-4	APRI	FIB-4	APRI	FIB-4	APRI
Punto corte	2,03	0,55	2,21	0,47	2,42	0,57	2,70	0,43
AUC IC95%	0,824 (0,74; 0,90)	0,819 (0,74; 0,89)	0,819 (0,73; 0,90)	0,832 (0,75; 0,91)	0,732 (0,58; 0,89)	0,724 (0,57; 0,87)	0,811 (0,67; 0,95)	0,771 (0,61; 0,93)
S IC95%	83,9 (67,4; 92,9)	83,9 (67,4; 92,9)	85,2 (67,5; 94,1)	85,2 (67,5; 94,1)	75,0 (46,8; 91,1)	75,0 (46,8; 91,1)	83,3 (55,2; 95,3)	83,3 (55,2; 95,3)
E IC95%	68,2 (62,6; 73,3)	75,9 (70,6; 80,5)	72,3 (66,7; 77,4)	73,9 (68,2; 78,8)	71,5 (66,2; 76,3)	74,4 (69,2; 79,0)	77,4 (72,2; 81,9)	66,3 (60,6; 71,6)
VPP IC95%	22,2 (15,6; 30,6)	27,4 (19,4; 37,1)	24,0 (16,5; 33,4)	25,0 (17,3; 34,7)	9,4 (5,0; 16,9)	10,3 (5,5; 18,5)	13,7 (7,6; 23,4)	9,6 (5,3; 16,8)
VPN IC95%	97,5 (94,3; 98,9)	97,7 (94,8; 99,0)	97,9 (94,8; 99,2)	98,0 (94,9; 99,2)	98,6 (96,1; 99,5)	98,7 (96,2; 99,6)	99,1 (96,7; 99,7)	98,9 (96,2; 99,7)

HPT: hipertensión portal; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

5.5.2 Análisis de tiempo hasta el desarrollo de eventos hepáticos utilizando los puntos de corte obtenidos e inclusión en los modelos multivariados

Mediante curvas de supervivencia analizamos el tiempo hasta el desarrollo de eventos hepáticos atendiendo a los puntos de corte obtenidos en el índice FIB-4. Nos basamos en este marcador serológico por ser el que mayor capacidad predictiva alcanzó en el análisis multivariante, independientemente del momento en que fuera evaluado.

En la figura 32, se aprecia como aquellos pacientes con un FIB-4 $\geq 2,03$ al año de haber alcanzado la RVS presentan descompensaciones por hipertensión portal de forma mas precoz en comparación con aquellos que presentan cifras de FIB-4 por debajo de este valor, alcanzando estas diferencias la significación estadística ($p < 0,001$). Del mismo modo, en la figura 33, se muestra como aquellos pacientes con FIB-4 $\geq 2,21$ a los 2 años de la RVS sufren antes descompensaciones hepática de forma igualmente significativa ($p < 0,001$).

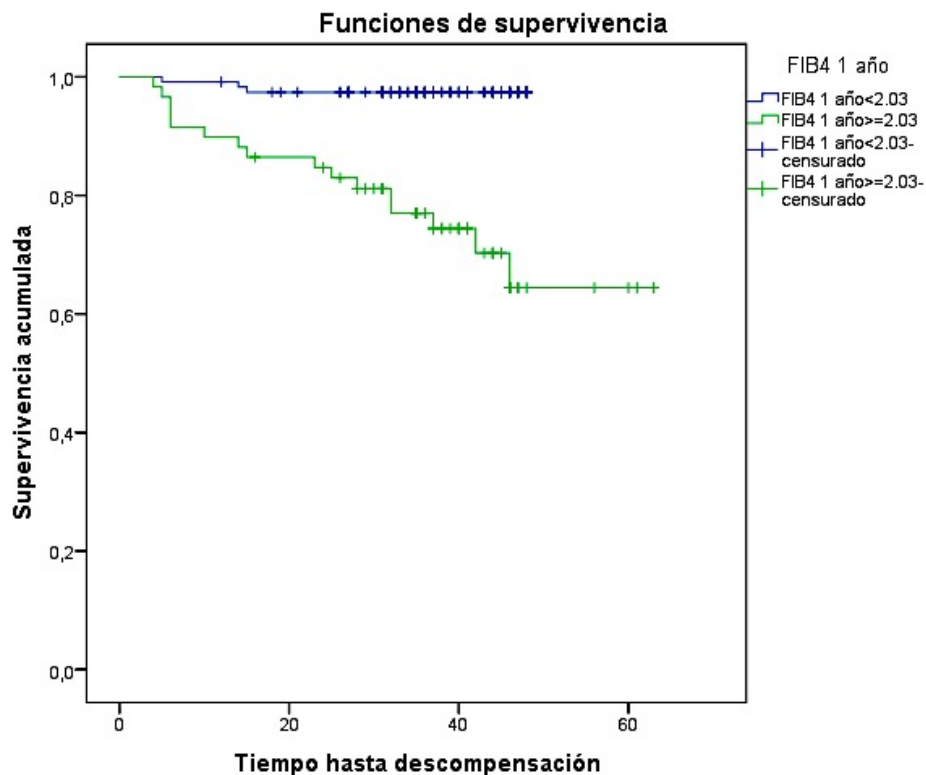


Figura 32. Curva de supervivencia hasta el desarrollo de una descompensación por hipertensión portal según el punto de corte de FIB-4 al año de la RVS $< 2,03$ o $\geq 2,03$.

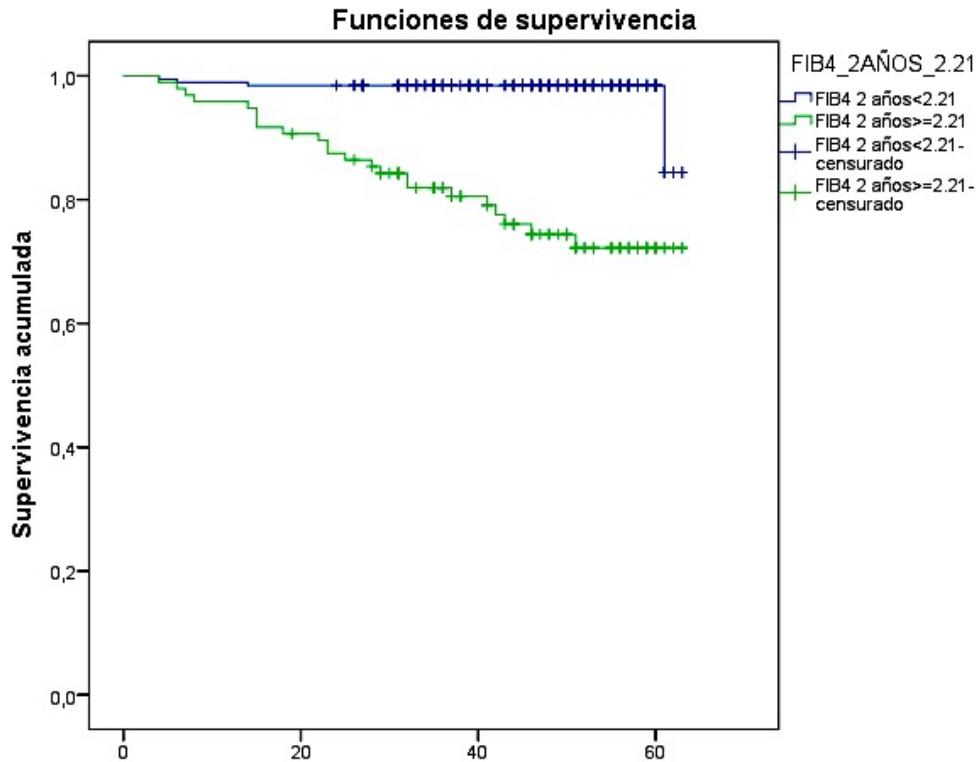


Figura 33. Curva de supervivencia hasta el desarrollo de una descompensación por hipertensión portal según el punto de corte de FIB-4 los 2 años de la RVS < 2,21 o $\geq 2,21$.

En la tabla 38 se presenta el análisis univariante, pudiendo afirmar que aquellos pacientes con un FIB-4 $\geq 2,03$ al año de alcanzar la RVS, tienen 9,18 [IC95%: (3,52; 23,94); $p = < 0,001$] veces más riesgo de sufrir un evento de descompensación por hipertensión portal, en cualquier momento del seguimiento, que aquellos con determinaciones inferiores a este valor. Del mismo modo, aquellos pacientes con un FIB-4 $\geq 2,21$ a los 2 años de la RVS tienen 3,76 [IC95%: (1,66; 8,53); $p = < 0,001$] veces más posibilidades de descompensarse, en cualquier instante del seguimiento, que aquellos que cuentan con mediciones por debajo de este umbral.

Tabla 38. Relación bivariante entre los puntos de corte de FIB-4 establecidos y el riesgo de descompensación hepática.

Variable		DESCOMPENSACIÓN POR HTP		
		Hazard Ratio (HR)	IC (95%)	p
FIB-4 1 año $\geq 2,03$	No	1	3,52; 23,94	< 0,001
	Si	9,18		
FIB-4 2 años $\geq 2,21$	No	1	1,66; 8,53	< 0,001
	Si	3,76		

HTP: hipertensión portal.

En la tabla 39 y 40, se representan nuevamente los modelos de regresión de Cox multivariantes, incluyendo los valores de los puntos de corte óptimos de FIB-4 en los momentos evaluados. De este modo, se demuestra que ajustado por el Child-Pugh, los pacientes con un FIB-4 $\geq 2,03$ al año de la RVS tienen 6,19 [IC95%: (2,28; 16,78); $p = < 0,001$] veces más riesgo de descompensación hepática por hipertensión portal, en cualquier momento del seguimiento, que aquellos con determinaciones inferiores (tabla 39).

Tabla 39. Modelo multivariado para predicción de descompensación hepática incluyendo el punto de corte óptimo de FIB-4 al año tras la RVS.				
		DESCOMPENSACIÓN POR HTP		
Variable		Hazard Ratio (HR)	IC (95%)	p
Child-Pugh	<i>A</i>	1	2,06; 9,31	< 0,001
	<i>B</i>	4,38		
FIB-4 1 año $\geq 2,03$		6,19	2,28; 16,78	< 0,001

HTP: hipertensión portal.

Igualmente, ajustado por el Child-Pugh, los pacientes con un FIB-4 $\geq 2,21$ a los 2 años de la RVS tienen 9,26 [IC95%: (3,10; 27,64); $p = < 0,001$] veces más posibilidades de sufrir un episodio de descompensación por hipertensión portal, en cualquier instante del seguimiento, que aquellos con valores más bajos (tabla 40).

Tabla 40. Modelo multivariado para predicción de descompensación hepática incluyendo el punto de corte óptimo de FIB-4 a los 2 años tras la RVS.				
		DESCOMPENSACIÓN POR HTP		
Variable		Hazard Ratio (HR)	IC (95%)	p
Child-Pugh	<i>A</i>	1	1,39; 7,39	0,006
	<i>B</i>	3,20		
FIB-4 2 años $\geq 2,21$		9,26	3,10; 27,64	< 0,001

HTP: hipertensión portal.

En la figura 34, se aprecia como el desarrollo de CHC es más precoz en los pacientes con FIB-4 $\geq 2,42$ al año de la RVS con respecto a aquellos con determinaciones inferiores de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

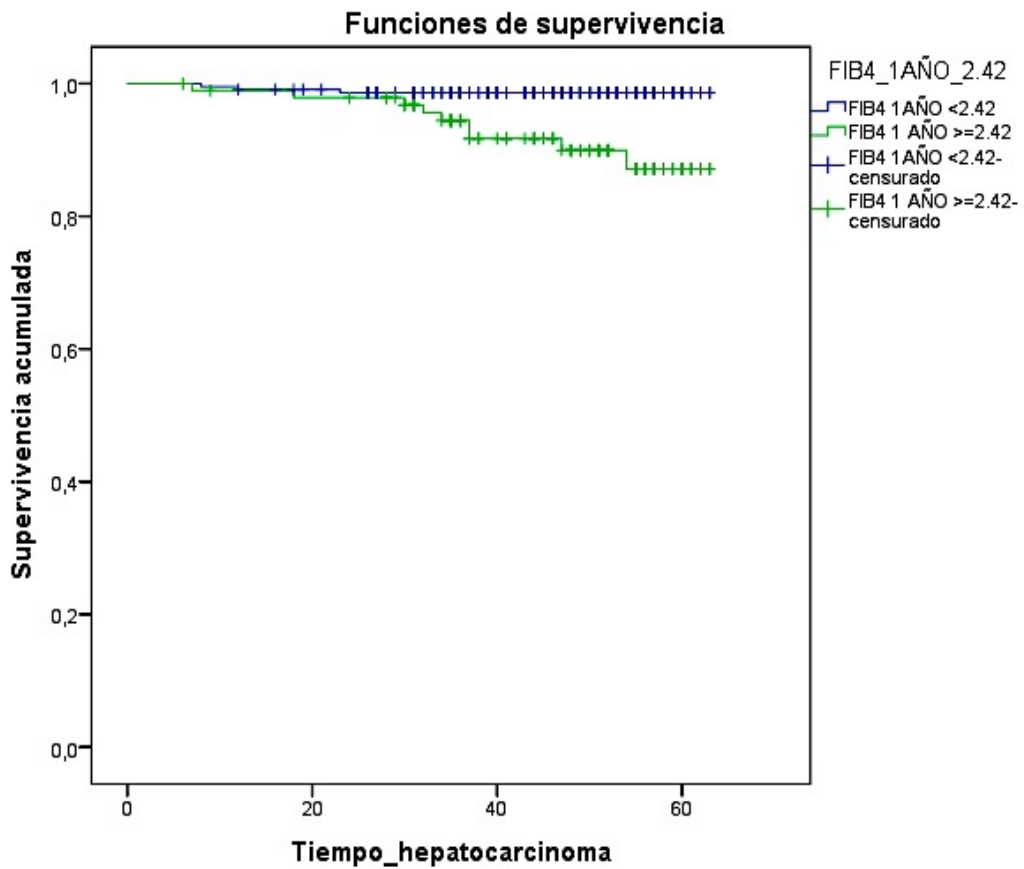


Figura 34. Curva de supervivencia hasta el desarrollo de CHC según el punto de corte de FIB-4 al año < 2,42 o \geq 2,42.

En la figura 35, se refleja como aquellos pacientes con FIB-4 \geq 2,70 a los 2 años de la RVS sufren antes un CHC que aquellos con determinaciones inferiores de forma igualmente significativa ($p < 0,001$).

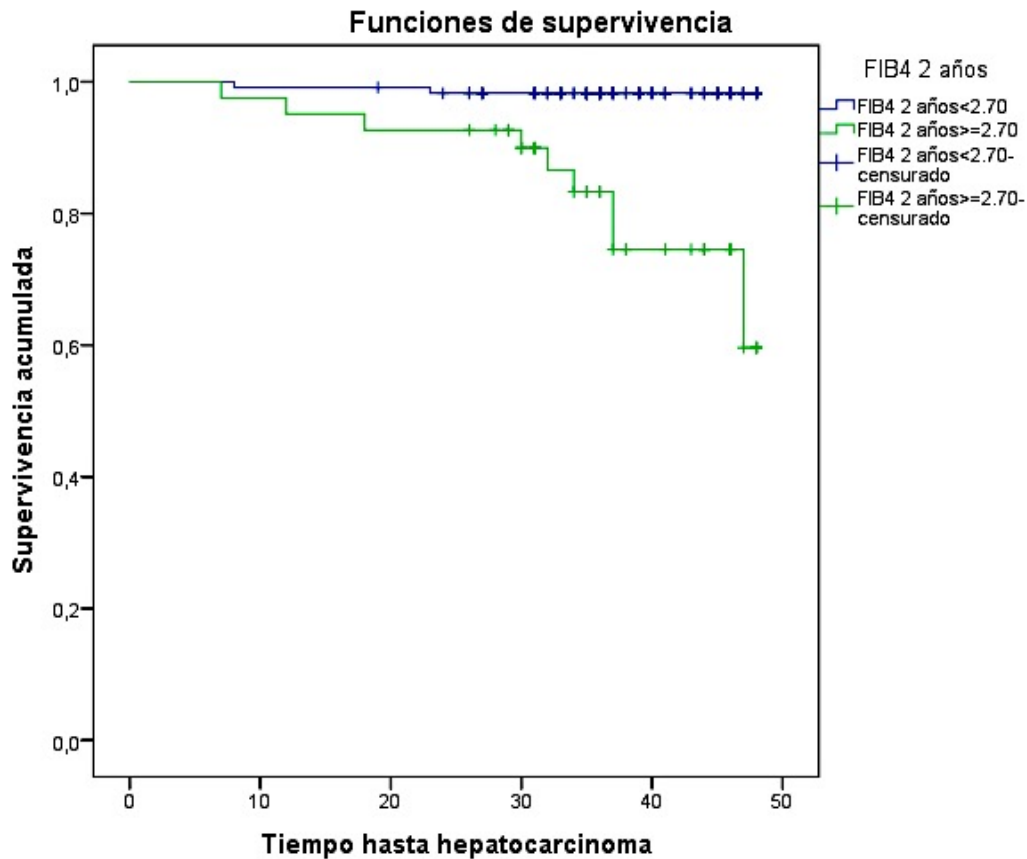


Figura 35. Curva de supervivencia hasta el desarrollo de CHC según el punto de corte de FIB-4 a los 2 años < 2,70 o $\geq 2,70$.

En la tabla 41, se representa el análisis univariante para el desarrollo de CHC. Se demuestra que aquellos pacientes con un FIB-4 $\geq 2,42$ al año de alcanzar la RVS, tienen 6,79 [IC95%: (1,83; 25,10); $p = 0,004$] veces más riesgo de desarrollar un CHC, en cualquier instante del seguimiento, que aquellos con determinaciones más bajas. Asimismo, aquellos pacientes con un FIB-4 $\geq 2,70$ a los 2 años tras la RVS tienen 15,54 [IC95%: (3,40; 70,94); $p = < 0,001$] veces más posibilidades de tener un CHC, en cualquier momento del seguimiento, que aquellos con valores inferiores.

Tabla 41. Relación bivariante entre los puntos de corte de FIB-4 establecidos y el riesgo de CHC.				
		HEPATOCARCINOMA		
Variable		Hazard Ratio (HR)	IC (95%)	p
FIB-4 1 año \geq 2,42	No	1	1,84; 25,10	0,004
	Si	6,79		
FIB-4 2 años \geq 2,70	No	1	3,40; 70,94	< 0,001
	Si	15,54		

En la tabla 42 y 43, se representan nuevamente los modelos de regresión de Cox multivariantes para CHC. De este modo, podemos afirmar que ajustado por la edad, el genotipo y la DM, los sujetos con FIB-4 \geq 2,42 al año de la RVS tienen 6,14 [IC95%: (1,60; 23,57); p = 0,008] veces más riesgo de desarrollar un CHC, en cualquier momento del seguimiento, que aquellos con valores más bajos (tabla 42).

Tabla 42. Modelo multivariado para predicción de CHC incluyendo el punto de corte óptimo de FIB-4 al año tras la RVS.				
		HEPATOCARCINOMA		
Variable		Hazard Ratio (HR)	IC (95%)	p
Edad (años)		1,09	1,01; 1,17	0,027
Genotipo	Otros GT GT 3	1 26,43	4,65; 150,17	< 0,001
Diabetes Mellitus	No Si	1 4,58	1,28; 16,35	0,019
FIB-4 1 año \geq 2,42		6,14	1,60; 23,57	0,008

CHC: carcinoma hepatocelular; GT: genotipo.

De igual forma, y ajustado por las mismas variables, se demuestra que los pacientes con un FIB-4 \geq 2,70 a los 2 años tras la RVS tienen 14,15 [IC95%: (3,03; 66,00); p = < 0,001] veces más posibilidades de tener un CHC en cualquier instante del seguimiento, que aquellos con mediciones inferiores (tabla 43).

Tabla 43. Modelo multivariado para predicción de CHC incluyendo el punto de corte óptimo de FIB-4 a los 2 años tras la RVS.

		HEPATOCARCINOMA		
Variable		Hazard Ratio (HR)	IC (95%)	p
Edad (años)		1,08	1,01; 1,17	0,035
Genotipo	Otros GT GT 3	1 26,29	4,48; 154,19	< 0,001
Diabetes Mellitus	No Si	1 5,31	1,50; 18,81	0,010
FIB-4 2 años \geq 2,70		14,15	3,03; 66,0	0,001

CHC: carcinoma hepatocelular; GT: genotipo.

5.6 Aplicabilidad de los resultados: Algoritmos de seguimiento tras la RVS en base a marcadores serológicos

Con la intención de llevar a cabo un seguimiento individualizado de los pacientes se han elaborado a raíz de los resultados obtenidos en nuestra cohorte los siguientes algoritmos como propuesta para guiar la necesidad de mantenimiento de la vigilancia de cribado.

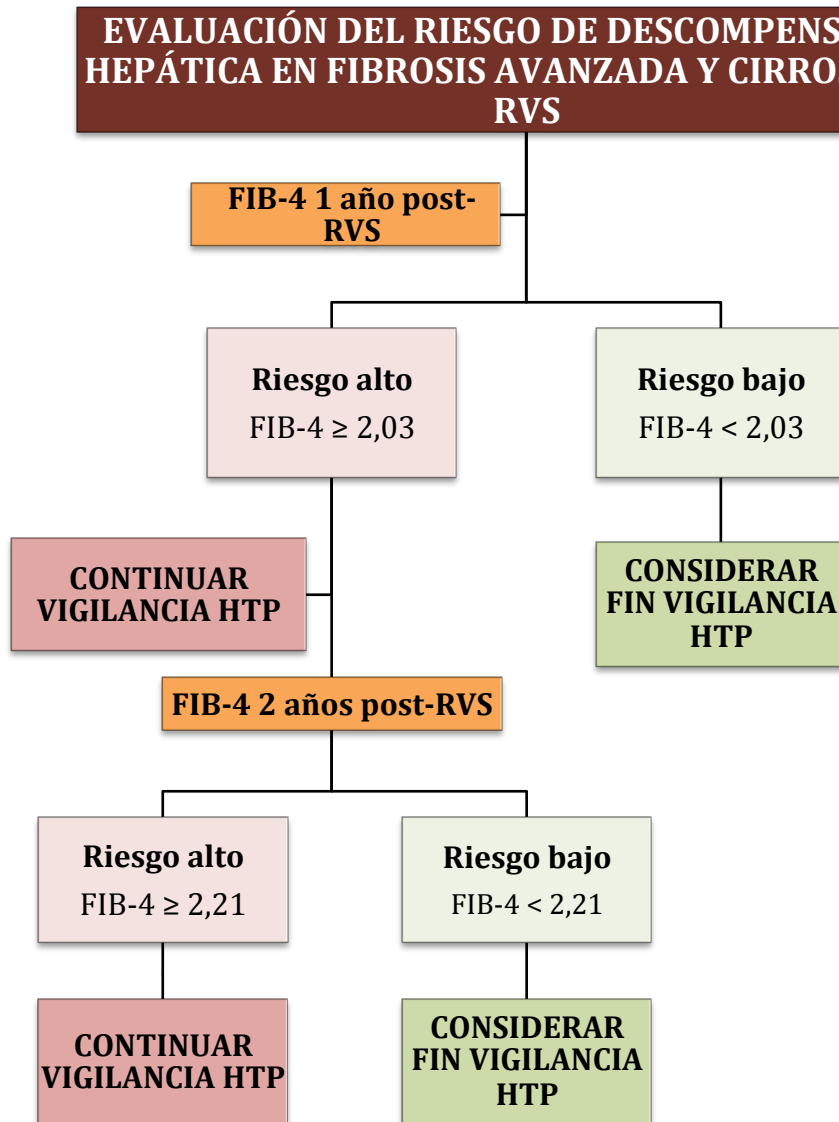


Figura 36. Propuesta de seguimiento de la vigilancia de HTP tras la RVS.

RIESGO DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES F3 CON RVS

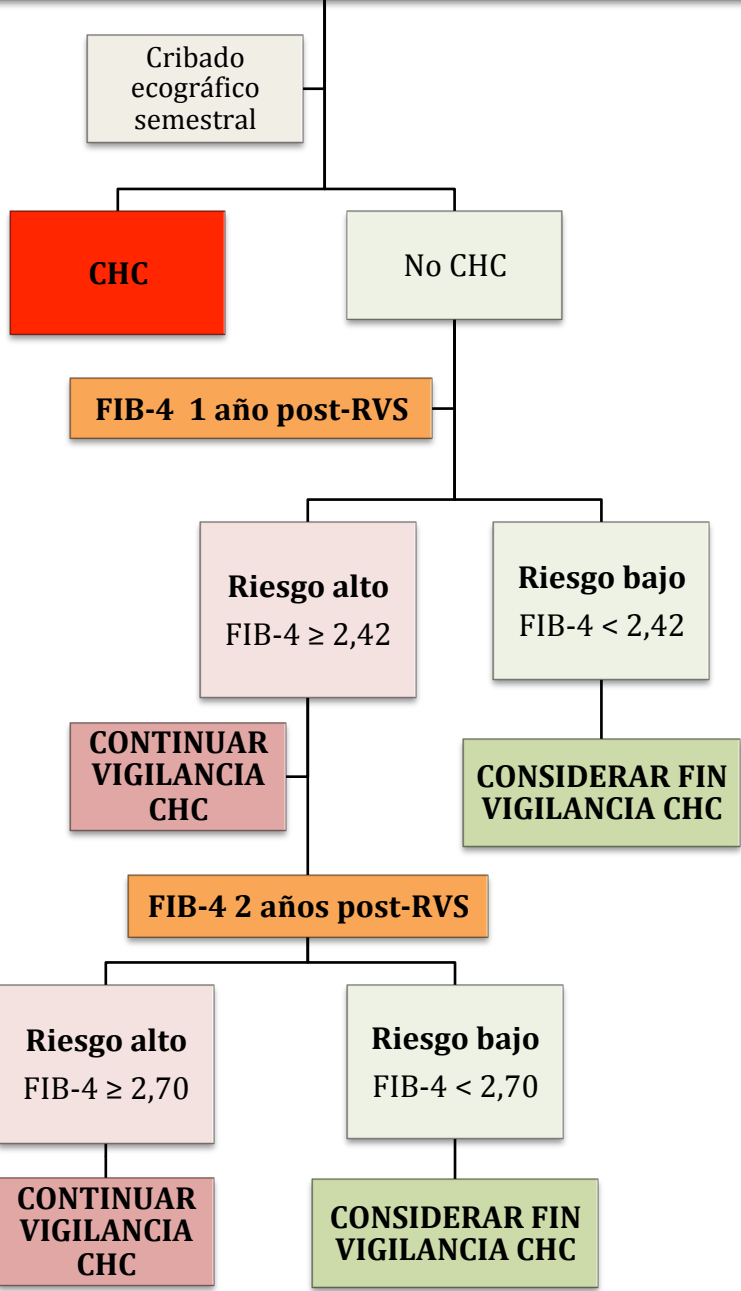


Figura 37. Propuesta de seguimiento de la vigilancia de CHC tras la RVS.

6. DISCUSIÓN

La atención global de los pacientes con enfermedad hepática relacionada con el VHC ha avanzado de forma considerable en las últimas dos décadas. Al mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, hay que añadir los avances en el uso de nuevos procedimientos diagnósticos de la lesión hepática. Pero especialmente, han sido los espectaculares avances en el tratamiento de la infección los que han revolucionado el manejo de los pacientes y mejorado el pronóstico de la enfermedad. Todo ello ha propiciado que en 2016 la OMS haya establecido unos ambiciosos objetivos para la eliminación de las hepatitis virales como problema de salud pública en 2030 (204).

La eficacia y seguridad de los AAD en la eliminación del VHC está demostrada de forma robusta y puede considerarse como uno de los mayores logros de la terapia médica en los últimos años. Sin embargo, los beneficios clínicos a medio y largo plazo derivados de la RVS inducida por AAD en pacientes con enfermedad hepática crónica por VHC, aún no están claramente establecidos. De este modo, a pesar de la curación de la infección algunos pacientes aún pueden desarrollar complicaciones hepáticas. En nuestro estudio, se analiza la incidencia global de eventos clínicos relacionados con la hepatopatía, así como potenciales factores de riesgo asociados a la persistencia de la fibrosis hepática en pacientes que han alcanzado la RVS. Todo ello enfocado hacia la evaluación de la necesidad de mantener la vigilancia en aquellos pacientes en los que se ha erradicado la infección.

Por otro lado, el estadio de fibrosis hepática se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad. Aunque la biopsia hepática sigue siendo el estándar de referencia, las dificultades técnicas derivadas del procedimiento, las infrecuentes pero existentes complicaciones graves asociadas a la técnica y su elevado coste; han promovido el desarrollo y empleo de herramientas alternativas no invasivas. Así, el estadio de fibrosis inicial en pacientes con VHC que van a recibir tratamiento debe ser evaluado mediante métodos no invasivos, reservando la biopsia hepática para los casos en los que existan incertidumbres o posibles etiologías concomitantes (155). Sin embargo, hasta la fecha actual, y así se ha establecido recientemente en la última actualización de las guías europeas acerca de métodos no invasivos, no se recomienda su uso rutinario para detectar la regresión de la fibrosis hepática tras alcanzar la RVS (201). Los puntos de corte que se utilizan para evaluar la fibrosis hepática previa al tratamiento, no han sido

validados para predecir el desarrollo de complicaciones una vez alcanzada la RVS en pacientes con fibrosis avanzada. Hasta el momento, no se dispone de una evidencia sólida que permita establecer la utilidad de estos métodos diagnósticos no invasivos tras la RVS en la evaluación de la necesidad de seguimiento de estos pacientes.

En nuestro estudio, hemos analizado el desarrollo de eventos clínicos a largo plazo de una cohorte de pacientes con fibrosis avanzada tras alcanzar la RVS. Establecer la capacidad predictiva de la evolución de los marcadores no invasivos de fibrosis en el desarrollo de complicaciones de la enfermedad hepática ha sido uno de nuestros principales objetivos.

6.1 Principales hallazgos de los resultados

6.1.1 Impacto de la RVS sobre la incidencia de eventos hepáticos

La incidencia de eventos hepáticos en la cohorte estudiada fue de 13,7% y la tasa de mortalidad de 6,85% durante un período de seguimiento medio de 48 meses. El evento hepático predominante fueron las descompensaciones hepáticas por hipertensión portal, apareciendo en un 10% de los pacientes, lo cual supuso una tasa de incidencia de 2,30/100 pacientes-año. Un 3,7% de los pacientes, desarrollaron un CHC en el periodo de tiempo estudiado, lo que supone una tasa de incidencia de 0,86/100 pacientes-año.

Los estudios que evalúan las tasas de incidencia de complicaciones hepáticas tras alcanzar la RVS con AAD no son muy numerosos. Probablemente por la aparición relativamente reciente de los tratamientos y el corto periodo de seguimiento disponible.

En general, nuestros resultados se asemejan a los publicados por otras series internacionales con algunas peculiaridades. *Park et al*, en un estudio de cohorte retrospectivo en el que se incluyeron 2157 pacientes con cirrosis tratados con AAD, demostró tasas de incidencia de 3,2/100 pacientes-año para descompensación hepática y 1,17/100 pacientes-año para CHC. El tratamiento con AAD en este grupo de pacientes se asoció con una reducción del riesgo del 62% y 72% de descompensación hepática y CHC, respectivamente (189). La menor tasa de incidencia detectada en nuestro estudio podría estar justificada por la inclusión de pacientes con fibrosis avanzada (F3). El estudio escocés de *McDonald et al*, demostró tasas de incidencia entre los pacientes

respondedores al tratamiento antiviral libre de interferón de 1,84/100 pacientes-año para descompensación hepática y de 1,13/100 pacientes-año para CHC (187). En contraste, *Pons et al*, en un estudio prospectivo y multicéntrico que incluyó pacientes con enfermedad hepática avanzada compensada, documentaron tasas de 0,31/100 y 1,50/100 pacientes-año para descompensación hepática y CHC, respectivamente, con un tiempo de seguimiento medio de 34 meses (184). En nuestra cohorte, las descompensaciones por hipertensión portal tuvieron una presentación más tardía (48 meses) que el CHC (31 meses). Por último, la inclusión de pacientes con antecedentes de descompensación previa y peor función hepática (Child-Pugh B) podría justificar el mayor número de eventos en nuestra serie. Con todo ello, es evidente que se hace necesario realizar seguimientos prolongados de los pacientes con RVS ya que las complicaciones pueden aparecer a largo plazo.

Existen más datos acerca del papel o la implicación de la RVS en el desarrollo de CHC. Esto es debido a la preocupación inicial, planteada por los primeros estudios que sugerían un posible efecto pro-oncogénico de los AAD, presentando tasas elevadas de CHC en los pacientes tratados (191), (205), (206). Sin embargo, todos ellos eran estudios no controlados, de cohortes pequeñas y con períodos cortos de seguimiento. Actualmente contamos con estudios de cohortes mayores y seguimientos a más largo plazo que han demostrado que la RVS inducida por AAD se asocia a un riesgo reducido de CHC (207), (193), (194). *Alonso et al*, en un estudio de cohorte multicéntrico que incluyó pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis compensada demostró tasas de incidencia de CHC 0,94/100 pacientes-año, muy similares a nuestros datos (195).

La tasa de mortalidad en nuestro estudio fue del 6,85%, debiéndose prácticamente la mitad de los fallecimientos a una causa hepática. Es destacable entre las muertes de causa no hepática, la enfermedad neoplásica y la patología cardíaca. No hemos analizado otros cofactores que pueden estar relacionados con este hecho, como el tabaco, el alcohol o el síndrome metabólico.

6.1.1.1 Factores de riesgo asociados al desarrollo de descompensaciones hepáticas por hipertensión portal tras la RVS

Entre los factores asociados a la progresión de la enfermedad hepática y, en consecuencia, al desarrollo de complicaciones por hipertensión portal tras la RVS encontramos una puntuación más elevada en la escala Child-Pugh y el antecedente de

un episodio de descompensación hepática previa al inicio del tratamiento antiviral. La escala MELD solo alcanzó el límite de la significación estadística. Estos datos sustentan la idea de que la gravedad de la enfermedad hepática al inicio del tratamiento es un fuerte predictor de daño hepático persistente después de alcanzar la RVS. Un estudio prospectivo de una gran cohorte británica en práctica clínica real que incluía solo pacientes con historia actual o previa de descompensación hepática y/o Child-Pugh \geq B7, demostró que pacientes con peor función hepática al inicio de la terapia se asociaban a un incremento en la incidencia de eventos hepáticos (198). Acorde con estos resultados, *El-Sherif et al*, demostraron que la función hepática mejoraba en la mayoría de los pacientes tras alcanzar la RVS, excepto en aquellos con insuficiencia hepática grave. Los pacientes Child-Pugh B o C con historia de descompensación hepática previa (ascitis o encefalopatía hepática), entre otros parámetros de mala funcionalidad hepática, mejoraron en menor medida en la escala Child-Pugh tras el tratamiento (199). En nuestra cohorte todos los pacientes presentaban una enfermedad hepática compensada al inicio del estudio, incluidos aquellos con Child-Pugh B (\leq 8) y/o historia previa de descompensación hepática. Sin embargo, este último grupo de pacientes tuvo una mayor incidencia de complicaciones por hipertensión portal; 34,9 % frente a 8,7 % en aquellos con Child-Pugh A.

En nuestro estudio incluimos, por tanto, un grupo de pacientes con antecedente de descompensación hepática previa y peor grado de funcionalidad hepática (Child Pugh B). Los resultados obtenidos identifican ambas variables asociadas a un mayor riesgo de descompensación tras alcanzar la RVS. Aunque sí encontramos en este grupo de pacientes una regresión de la fibrosis hepática tras la RVS, como veremos a continuación, similar a la originada en el resto de pacientes compensados, la muestra de población limitada no nos permite realizar conclusiones sólidas. Es probable que el seguimiento mas prolongado, así como la inclusión de un mayor número de pacientes, permitan confirmar el concepto de recompensación hepática al que se hace referencia en el informe de consenso de Baveno VII tras haber eliminado el agente etiológico (208). Hacen falta más estudios con estas características que consoliden esta definición y ofrezcan datos acerca del impacto y pronóstico a largo plazo de aquellos pacientes que cumplan criterios para ser clasificados en este nuevo concepto.

La presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) es un potente factor pronóstico en la evolución de los pacientes con enfermedad hepática

crónica avanzada (209). La reducción del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) un 10% con respecto al basal se asocia de forma significativa a un menor riesgo de complicaciones (203). En el estudio de *Mandorfer et al*, en los pacientes con HPCS en los que el GPVH disminuyó al menos un 10% con respecto al valor basal, la modificación relativa de los valores de ET resultó un predictor de esta mejoría (185). Valores de rigidez hepática superiores a 21-23 kPa tras la RVS se han asociado con la presencia de HPCS, sin embargo, *Lens et al*, no demostraron correlación entre los cambios en la rigidez hepática medida por ET y GPVH, de forma que un tercio de los pacientes con < 13,6 kPa persistía HPCS (186). En el estudio de *Pons et al*, pese a no poder identificar factores de riesgo de descompensación hepática dada la baja incidencia de eventos (solo 5 casos), encontraron que todos los pacientes descompensados presentaron valores de ET > 20 kPa previo al tratamiento, permaneciendo por encima de este valor tras alcanzar la RVS (184). En nuestro estudio, la variación en los valores de rigidez hepática tras alcanzar la RVS no alcanzó la significación estadística como predictor de nuevos episodios de descompensación por hipertensión portal. Es probable que la menor proporción de pacientes con valores basales de ET entre los que presentaban una función hepática Child-Pugh B y/o antecedentes de descompensación previa al inicio del seguimiento pueda explicar este resultado. Sin embargo, es clínicamente reseñable, que los pacientes que presentaron descompensación por hipertensión portal en el seguimiento tuvieron una mediana de rigidez hepática basal de 25 kPa, frente a 15,1 kPa en aquellos que se mantuvieron compensados.

Por otro lado, también los marcadores serológicos, evaluados previamente a la terapia antiviral y tras la RVS, resultaron factores de riesgo para el desarrollo de descompensaciones por hipertensión portal, alcanzando una mayor capacidad predictiva el FIB-4 que el índice de APRI. Aunque son escasos los datos reportados en la literatura acerca de la utilidad de los marcadores serológicos como predictores de descompensación por hipertensión portal tras la RVS, existen estudios recientes que han demostrado esta relación, especialmente con el índice FIB-4. *Kuo et al*, en un estudio en el que se evaluó conjuntamente el riesgo de desarrollar cualquier tipo de evento hepático (complicaciones por hipertensión portal y CHC), demostraron la capacidad diagnóstica del FIB-4 basal para la predicción de estas complicaciones tras la RVS (210). *Takakusagi et al*, también demostraron en su estudio la asociación de un valor basal de FIB-4 mayor con el riesgo de progresión de varices gastroesofágicas en

pacientes con hepatopatía crónica por VHC tras la RVS (211). *Ampuero et al*, en un estudio multicéntrico español, aunque no era su objetivo principal, demostraron en un subanálisis que valores basales elevados de FIB-4 asociado a otros parámetros (ET > 10 kPa, datos ecográficos de cirrosis y/o diagnóstico histológico de fibrosis F3 o F4) se relacionaron con un mayor riesgo de desarrollo de ascitis, encefalopatía hepática y mortalidad (212). Los datos acerca de la capacidad predictiva de las mediciones de los test no invasivos realizadas tras la RVS atendiendo al riesgo de desarrollo de descompensaciones secundarias a hipertensión portal son aun más limitados. Esto y su implicación clínica será analizado más adelante.

6.1.1.2 Factores de riesgo asociados al desarrollo de CHC tras la RVS

Nuestros resultados demuestran que una peor función hepática medida por la clasificación de Child-Pugh se asocia con el riesgo de desarrollo de CHC. Esta relación no pudo establecerse con la escala MELD. Además, otros parámetros basales que podrían ser útiles para predecir un riesgo aumentado de CHC en pacientes que alcanzan la RVS, serían la edad avanzada, la infección por el genotipo 3 y la presencia de comorbilidad por diabetes mellitus. La relación de la infección por VHC y la diabetes mellitus es bien conocida. La infección viral induce cambios en la sensibilidad de la insulina, lo que se traduce en una mayor prevalencia de intolerancia hidrocarbonada y diabetes entre estos pacientes. En el otro sentido, la presencia de diabetes tiene un efecto sinérgico con el VHC sobre la lesión hepática. Todo ello desemboca en una progresión acelerada de la enfermedad hepática, incluido el desarrollo de CHC (213). La presencia de diabetes mellitus como factor de riesgo independiente o su inclusión en el desarrollo de modelos que permitan predecir un mayor riesgo de CHC se ha demostrado en varios estudios recientes (214), (215), (216). Junto a la diabetes, otros factores que se han relacionado de forma independiente con el desarrollo de CHC han sido la edad avanzada y un recuento plaquetario bajo (217). En otros estudios, también el sexo masculino y niveles bajos de albumina son otros de los parámetros que se han asociado al desarrollo de esta entidad (214), (188), (184), (195),(218). Otros autores, también demuestran, al igual que en nuestro estudio, que la infección por el genotipo 3 del VHC, se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de CHC tras la RVS con AAD (194), (219). Esto podría estar en relación con la evidencia ya existente acerca de que la esteatosis hepática generada por el propio VHC es más

frecuente y grave en pacientes infectados por el genotipo 3 (213), lo que podría condicionar una mayor actividad inflamatoria y por lo tanto, un mayor riesgo de CHC.

Es de especial interés que ninguno de los pacientes con fibrosis avanzada (F3) fue diagnosticado de CHC durante el seguimiento, así como tampoco desarrollaron complicaciones secundarias a hipertensión portal. Estos datos coinciden con un estudio prospectivo reciente con menor número de paciente incluidos ($n = 185$) y un menor tiempo de seguimiento (27,5 meses), en el que ningún paciente F3 ($ET > 9,5$ kPa) desarrolló CHC (220). Esta cuestión, ya contemplada en las guías AASLD (202), si se confirma en estudios con mayor número de pacientes y periodos de seguimiento amplios podría dar un giro a las recomendaciones actuales de cribado de CHC tras alcanzar la RVS de las guías EASL (120).

Respecto a los marcadores serológicos, un valor de FIB-4 basal y tras alcanzar la RVS elevado, resultó ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CHC. El índice de APRI solo alcanzó la significación estadística a los 2 años de haber logrado la RVS. Las determinaciones de APRI basales, previo a la terapia antiviral alcanzaron el límite de la significación estadística. Estudios anteriores ya han relacionado valores basales elevados, especialmente del índice de FIB-4 (214), (221), (222), (223), pero también de APRI (224), con el desarrollo de CHC. Algunos de ellos han demostrando la superioridad de FIB-4 sobre el índice de APRI (225). Analizaremos más adelante los datos referentes a la capacidad predictiva de los marcadores serológicos evaluados tras la RVS para determinar el riesgo de desarrollo de eventos hepáticos.

6.1.2 Impacto de la RVS a largo plazo sobre la fibrosis hepática evaluada mediante métodos no invasivos

Evitar o reducir la progresión de la fibrosis es uno de los objetivos principales al lograr el aclaramiento del VHC. En la era actual, la tendencia a evitar la biopsia hepática antes y después del tratamiento se ha implementado prácticamente de forma universal. Esto hace que la evidencia directa de la regresión de la fibrosis tras alcanzar la RVS inducida por AAD sea escasa. Estudios anteriores basados en regímenes de IFN, como el de *D'Ambrosio et al*, en 2012, han demostrado mediante biopsia hepática la regresión de F4 a estadios inferiores en más del 60% de 38 pacientes (175). Posteriormente, coincidiendo con la introducción de los nuevos AAD y desde la

validación de los métodos no invasivos, los estudios se han centrado en la valoración de la reducción de la lesión hepática tras la RVS evaluada por estas técnicas, sin disponer del estándar clásico de referencia (biopsia hepática) para evaluar su eficacia en la detección de la regresión de fibrosis.

En nuestro estudio, de los 116 pacientes que contaban con valores de ET antes y después de la RVS, la mediana de estos antes de la terapia fue de 14,2 kPa, reduciéndose a 7,9 kPa a los 2,4 años de haber alcanzado la RVS. Esto supone una media de regresión del 46,1%. Hay que tener en cuenta que no disponemos de determinaciones de ET en gran parte de los pacientes que sufrieron descompensación clínica durante el seguimiento. Este sesgo podría provocar una sobreestimación de la mejoría de la rigidez hepática tras la RVS. Por otro lado, la mayoría de los estudios que valoran los cambios en la rigidez hepática evaluada mediante ET ofrecen periodos de seguimiento cortos tras la RVS. La intención de nuestro estudio era ampliar el tiempo de seguimiento, aportando datos que superaran los 2 años tras la RVS. *Bachofner et al*, demostraron una rápida reducción de las mediciones, ofreciendo una mediana de rigidez hepática inicial de 12,65 kPa y 8,55 kPa dentro de las 12 semanas posteriores al tratamiento, es decir, una regresión de la rigidez hepática del 32% (183). Esta evaluación precoz, plantea la duda de si la reducción de los valores de ET se deben realmente a una regresión en la fibrosis o más bien a una disminución de la inflamación y el edema tisular. Los mismos autores, realizaron un subanálisis de pacientes en los que estaba disponible una segunda evaluación de ET con una mediana de seguimiento de 10 meses tras la terapia antiviral, resultando una disminución significativa entre la primera y segunda medición de ET (183). *Pons et al*, observaron resultados medios de 20,2 kPa previo al tratamiento y 13,9 kPa tras la RVS, es decir, se produjo una regresión media de la rigidez hepática de casi un 30% tras un año de seguimiento (184). Finalmente, un metaanálisis reciente que incluyó 24 estudios, la mayoría de ellos basados en regímenes de IFN, informó de una regresión del 28% en la fibrosis hepática evaluada mediante ET entre los 6 y 12 meses tras haber recibido el tratamiento. Esta disminución fue superior en aquellos pacientes que habían recibido AAD y en pacientes cirróticos frente aquellos con estadios inferiores de fibrosis. Como dato reseñable, entre los pacientes con > 9,5 kPa, el 47% lograron una rigidez hepática inferior a 9,5 kPa tras la RVS (226). Los datos obtenidos en nuestro estudio superaron estas cifras, alcanzado hasta un 61% de los pacientes valores relativos a estadios de fibrosis no avanzada.

Como hemos mencionado, estos datos podrían estar influenciados por un sesgo de selección al no disponer de los datos elastográficos de los pacientes que presentaron descompensaciones por hipertensión portal tras alcanzar la RVS.

La reducción significativa de la fibrosis evaluada por ET en nuestro estudio se mantuvo cuando analizamos por subgrupos, teniendo en cuenta el estadio de fibrosis inicial. Los datos relativos a pacientes con un estadiaje B en la clasificación de Child-Pugh y/o episodios previos de descompensación hepática eran muy limitados por lo que se decidió prescindir de ellos. La mejoría en la rigidez hepática tras la RVS fue superior en el grupo de pacientes con estadios de fibrosis F4 y/o cirrosis Child-Pugh A, con medianas de variación tras la RVS de 8,80 kPa; frente a 5,06 kPa en los F3. Otros estudios que incluían también pacientes con fibrosis no significativa han demostrado mejoras más pronunciadas en la regresión de la rigidez hepática tras la RVS en estadios de fibrosis basal más avanzados (227).

Al analizar los marcadores serológicos también se demostró una reducción en la estimación de fibrosis hepática al año de alcanzar la RVS. Estudios previos han informado de rápidas mejoras en los marcadores serológicos tras la RVS. El estudio de *Bachofner et al*, previamente comentado y que incluía pacientes en todos los estadios de fibrosis hepática, mostró un descenso de las medianas de FIB-4 y APRI de 2,54 y 1,10 previo al tratamiento a 1,80 y 0,43 tras 12 semanas de la RVS, respectivamente (183). *Hsu et al*, en un estudio que incluía hasta un 33% de pacientes con cirrosis compensada, demostraron mejoras en ambos índices a la semana 12 tras recibir tratamiento con AAD. Es reseñable que esta reducción en los valores de estimación de fibrosis hepática se produjo desde la segunda semana tras el inicio del tratamiento antiviral, manteniéndose estable posteriormente al menos hasta la semana 12 de haber finalizado la terapia (228). Nuestro estudio no aporta datos precoces (a fin de tratamiento) de la evolución de estas mediciones, dado que asumimos que la rápida mejoría inicial de las mismas podría estar altamente justificada por la precoz disminución de los niveles de AST y ALT en el contexto de la actividad necroinflamatoria secundaria a la infección viral. De este modo, evaluamos las determinaciones obtenidas a medio y largo plazo, encontrando que la regresión de estos marcadores objetivada al año de la RVS no continuó a los 2 años, pero sí se mantuvo estable. Ambos índices serológicos evaluados, FIB-4 y APRI, mostraron la misma tendencia. Parece que este patrón se mantiene también en otros estudios que analizan la evolución a lo largo del tiempo de estas escalas, donde no se

demonstraron diferencias en la proporción de pacientes que disminuyeron, aumentaron o permanecieron sin cambios entre las mediciones al año y a los 2 años del seguimiento (219).

Además, la regresión en la estimación de fibrosis hepática por marcadores serológicos, en nuestro estudio, se produjo durante el primer año tras alcanzar la RVS en todos los subgrupos de pacientes atendiendo a la fibrosis y función hepática inicial. La variación de las mediciones de FIB-4 basales y tras un año de la RVS, fue de 0,6, 1,16 y 2,51, para los pacientes F3, F4 (Child-Pugh A) y Child-Pugh B y/o episodios previos de descompensación hepática, respectivamente. Del mismo modo, las modificaciones en ese periodo de tiempo en los valores de APRI fueron de 0,43, 0,89 y 1,60, respectivamente para los grupos comentados. Es decir, ambas escalas, sufrieron variaciones más pronunciadas cuando los datos de fibrosis y/o función hepática inicial eran peores. En todos los grupos, las determinaciones tanto de FIB-4 como de APRI, no mostraron cambios entre el año y los 2 años tras la RVS. El grupo de *Kang et al*, también analizaron los cambios en las mediciones de FIB-4 y APRI, atendiendo al estadio de fibrosis inicial, mostrando igualmente una mejoría superior en los pacientes con fibrosis avanzada (F3/F4), frente a aquellos con fibrosis leve/moderada (F1/F2) (227). Sin embargo, una vez más, estos datos hacen referencia a un periodo de seguimiento corto. Más recientemente, *Alswat et al*, ofrecen un tiempo de seguimiento medio mayor que alcanzó los 34 meses, y en el que demuestran una mejora significativa en los marcadores serológicos a largo plazo en todas las categorías de fibrosis (229).

Finalmente, nos planteamos cual sería la evolución de estos índices en los sujetos que sufren eventos hepáticos. En el grupo de pacientes que desarrollaron descompensaciones por hipertensión portal, ambos índices serológicos se mantuvieron con valores elevados durante todo el seguimiento. No obstante, el patrón evolutivo se comportó de forma similar al del resto de pacientes, siendo significativo el descenso tras la RVS y manteniéndose estable en las mediciones realizadas posteriormente. Sin embargo, al analizar el grupo de pacientes con CHC, las modificaciones del índice FIB-4 antes y después de la RVS no alcanzaron diferencias significativas. Incluso se produjo un aumento de los valores entre el año y los 2 años de la RVS. Aunque contamos con un bajo número de CHC, que no permite establecer consideraciones sólidas, este dato podría justificar que el daño hepático en estos pacientes ha alcanzado un “punto de no retorno”.

Por lo tanto, parece evidente una reducción significativa en los valores de ET y marcadores serológicos tras la erradicación del VHC. Esta mejoría es más acentuada al inicio, es decir, en el período post-RVS inmediato, probablemente por la implicación de la reducción del edema y la inflamación hepática sobre la reversión de la fibrosis hepática, sin poder precisar con exactitud en que medida influyen cada uno de estos dos factores. Sin embargo, estas mejoras en los resultados de estimación de fibrosis hepática parecen mantenerse durante el seguimiento a largo plazo. Además, parece que esta mejoría es más pronunciada en pacientes con mayor daño hepático, al menos hasta alcanzar el hipotético límite de reserva estructural y funcional hepática a partir del cual ya no exista margen de mejora. En cualquier caso, se precisan más estudios para determinar la relevancia clínica de estos hallazgos.

Por último, aunque existe correlación entre los valores de rigidez hepática por ET y los marcadores serológicos, los datos obtenidos en este sentido no son buenos. Esto justifica, que las medianas de los índices serológicos de los pacientes incluidos en el estudio (2,9 para FIB-4 y 1,2 para APRI) no superaran los puntos de corte establecidos para determinar fibrosis avanzadas por estas técnicas. Cabe señalar que la mayoría de los pacientes del estudio fueron incluidos en base a los valores de ET (n = 252). Solo aquellos que no disponían de estos parámetros se seleccionaban por biomarcadores serológicos. Estos últimos, hemos comprobado que correspondían a aquellos pacientes con peores datos de función hepática basal. Todo ello refuerza las consideraciones ya establecidas acerca de la validez de estos métodos serológicos para confirmar o descartar la presencia de fibrosis avanzada, siendo cuestionable su utilidad en valores intermedios.

6.1.3 Utilidad de los marcadores serológicos tras la RVS en la predicción de eventos hepáticos

La RVS reduce el riesgo de complicaciones relacionadas con el hígado, sin embargo, una vez alcanzada la eliminación del VHC puede persistir un daño hepático residual que va a determinar la persistencia del riesgo de desarrollar eventos hepáticos (230). La utilidad de los marcadores serológicos en este ámbito sigue siendo muy controvertida. Las recomendaciones actuales consideran que se necesitan más estudios que determinen con exactitud su capacidad para determinar la regresión de la fibrosis y

para predecir eventos hepáticos que permitan aconsejar su uso en el escenario de la infección por VHC tras la RVS (201).

Sin embargo, su alta aplicabilidad, reproducibilidad y disponibilidad han convertido a estas herramientas en un método de estimación de fibrosis idóneo para la práctica clínica habitual. Es por ello, que de confirmarse su validez tras la RVS en nuevos y más potentes estudios, facilitaría el seguimiento de estos pacientes en la práctica clínica. El estudio de *Huang et al*, es uno de los pocos que compara mediciones de los métodos de valoración de fibrosis no invasiva, entre los que se incluyen FIB-4 y APRI, con datos histológicos en 40 pacientes. Todos los métodos no invasivos fueron útiles para predecir la fibrosis antes del tratamiento y tras alcanzar la RVS, lo cual convierte a estas técnicas en adecuados predictores de fibrosis incluso tras la eliminación viral (231).

Según los datos obtenidos en nuestro estudio, el índice FIB-4 fue uno de los predictores más potentes de eventos hepáticos, independientemente del momento en que fuera evaluado y del tiempo transcurrido tras la RVS. Por su parte, el índice de APRI, aunque demostró resultados clínicamente relevantes y en el límite de la significación estadística, no alcanzó relevancia en el análisis multivariante para ninguno de los eventos hepáticos evaluados.

Son muy limitados los estudios que evalúan la capacidad predictiva de los marcadores serológicos tras la RVS en el desarrollo de descompensaciones secundarias a hipertensión portal. El estudio multicéntrico prospectivo de *Boursier et al*, que incluía a pacientes con cirrosis compensada por VHC y que analizó de forma conjunta el desarrollo de cualquier evento hepático (complicaciones por hipertensión portal y CHC), demostró el beneficio de la evaluación dinámica del índice FIB-4 tras la RVS, así como su superioridad frente al índice de APRI, apoyando nuestros resultados (215). *Yongpisarn et al*, llevaron a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar el valor pronóstico de los métodos no invasivos en la estratificación del riesgo de eventos hepáticos (descompensaciones por hipertensión portal, CHC y mortalidad), entre los que se incluyeron los índices FIB-4 y APRI, demostrando ambos una adecuada capacidad predictiva en las mediciones realizadas antes y después de la RVS (232).

Respecto a la utilidad de los marcadores serológicos tras la RVS centrados en la predicción de CHC existen más estudios. *Alonso et al*, en una población similar a la

nuestra a excepción de la inclusión de pacientes que ya hubieran presentado algún episodio de descompensación por hipertensión portal previo, demostró la asociación del índice FIB-4 evaluado al año de haber finalizado el tratamiento antiviral con el riesgo de desarrollo de CHC (195). *Kanwal et al*, durante más de tres años de seguimiento determinaron que el valor de los marcadores serológicos, así como los cambios dinámicos ocasionados en estas mediciones tras la RVS, es un factor de riesgo para el desarrollo de CHC (219). *Toyoda et al*, también evalúan de forma positiva la capacidad predictiva de las mediciones de FIB-4 repetidas anualmente tras la RVS (hasta 10 años tras RVS) para determinar el riesgo de CHC (233). En este estudio se incluyen pacientes que recibieron terapias basadas en INF, lo que hace que los resultados no sean comparables con los nuestros. *Tamaki et al*, en un estudio diseñado para evaluar la asociación entre el índice FIB-4 tras la RVS y el riesgo de CHC, demostraron que un $FIB-4 > 3,25$ al alcanzar la RVS (semana 24 tras fin del tratamiento), así como al año, dos años y tres años tras la RVS se relacionó con un mayor de riesgo de CHC que un $FIB-4 \leq 3,25$. Por lo que los autores concluyen que este índice podría ser utilizado para evaluar el riesgo de CHC en cualquier momento tras la RVS (234). Existen otros estudios, como el de *Ampuero et al*, y el de *Ioannou et al*, que también han demostrado la relación entre mediciones de $FIB-4 > 3,25$ y el desarrollo de CHC, antes y después de la RVS, incluso en pacientes sin cirrosis (212), (235). En contraposición a nuestros hallazgos y los aportados por estos estudios comentados, *Caviglia et al*, en un trabajo que investiga la precisión de varios sistemas de evaluación no invasiva de fibrosis, entre los que incluye el FIB-4 y el APRI, únicamente demuestran resultados favorables de predicción de CHC en el análisis multivariante para la puntuación albumina-bilirrubina (ALBI) (236). Esta última herramienta se basa en las determinaciones de albumina y bilirrubina, ambas variables incluidas en la escala Child-Pugh, la cual se asoció al desarrollo CHC de forma independiente en nuestro estudio.

El esfuerzo actual, se centra por tanto, en la validación del empleo de estas herramientas tras la RVS, tanto para la detección de la regresión de la fibrosis como para redefinir la estratificación del riesgo residual de eventos hepáticos. Sin embargo, otra consideración importante, es la necesidad de determinar y refinar nuevos umbrales o puntos de corte tras la RVS, que permitan un cribado óptimo de los pacientes.

En nuestro estudio, encontramos un punto de corte de $FIB-4 \geq 2,03$ al año y un $FIB-4 \geq 2,21$ a los 2 años de haber alcanzado la RVS, como mejores predictores de

riesgo de desarrollo de descompensaciones secundarias a hipertensión portal. Tras una revisión exhaustiva de la literatura, no hemos encontrado estudios que analicen puntos de corte de estos marcadores serológicos en las mediciones realizadas tras la RVS asociados al riesgo de descompensación hepática. Respecto a las determinaciones previas al inicio de la terapia antiviral, aunque los datos son escasos, sí hemos encontrado algunas referencias bibliográficas. *Kuo et al*, en su estudio, hallaron un punto de corte de FIB-4 basal $\geq 2,9$ asociado a un mayor riesgo de desarrollo de cualquier complicación hepática y valores de FIB-4 $\geq 3,6$ para el riesgo de CHC de forma aislada. Utilizaron estos valores para crear modelos predictores de riesgo, en los que también incluyeron otros parámetros como la rigidez hepática evaluada por ET y la presencia de DM (210). Por su parte, *Takakusagi et al*, estimaron un punto de corte de FIB-4 $\geq 8,41$ para continuar la vigilancia periódica de despistaje de hipertensión portal mediante estudios endoscópicos incluso tras haber alcanzado la RVS (211).

Respecto al desarrollo de CHC, la mayoría de los estudios utilizan el punto de corte ya establecido de FIB-4 $> 3,25$ para evaluar la capacidad diagnóstica de este marcador también tras la RVS. En nuestra opinión, y teniendo en cuenta la reducción significativa que se produce en las mediciones realizadas tras la RVS con estas herramientas, los nuevos puntos de corte que se deben redefinir y validar han de ser más bajos que los ya establecidos para el periodo previo a la eliminación viral. Atendiendo a nuestros resultados, encontramos un punto de corte de FIB-4 $\geq 2,42$ al año y FIB-4 $\geq 2,70$ a los 2 años de la RVS como mejores predictores de riesgo de desarrollo de CHC. Realizando una amplia búsqueda en la literatura hemos encontrado solo dos estudios que tratan de validar nuevos puntos de corte tras alcanzar la RVS y ambos incluyen pacientes con VHC tratados con regímenes basados en IFN, por lo que los resultados no son estrictamente comparables a los nuestros. El estudio de *Na et al*, con las consideraciones a tener en cuenta, así como una evaluación precoz de los índices serológicos (24 semanas postratamiento), informó como puntos de cortes óptimos un FIB-4 $\geq 2,5$ y APRI $\geq 0,5$ como mejores predictores de desarrollo de CHC (237). *Kumada et al*, en otro estudio que combinó pacientes tratados con AAD y con terapias basadas en IFN, demostrando la ausencia de diferencias entre ambos grupos, propuso un punto de corte FIB-4 $< 1,50$ en el momento de alcanzar la RVS y durante el seguimiento posterior como el umbral óptimo para definir pacientes con bajo riesgo de CHC (238).

6.2 Aplicabilidad de los resultados obtenidos

La identificación de grupos de alto riesgo con mayor probabilidad de beneficiarse de la vigilancia tras la RVS aumentaría la rentabilidad de los programas de cribado, siendo de especial interés la adaptación de las guías y recomendaciones en esta línea.

Parece innegable, y así se ha demostrado, el papel protector de la RVS inducida por AAD sobre el riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas. Por este motivo, el interés científico actual recae sobre la identificación de factores potencialmente predictores de eventos hepáticos que permitan individualizar y adaptar la vigilancia tras la RVS.

Actualmente, según las últimas recomendaciones de Baveno VII, pacientes con < 12 kPa y > 150000 plaquetas pueden ser dados de alta en el sistema de vigilancia de hipertensión portal. Sin embargo, los mismos expertos que formulan esta consideración, promueven líneas de investigación futuras que evalúen la capacidad diagnóstica de los test no invasivos para controlar la regresión de la enfermedad hepática, así como evaluar y validar otros algoritmos de estratificación del riesgo no invasivos, tras la supresión del factor etiológico principal (208).

Considerando los factores predictores con mayor capacidad explicativa y/o aplicabilidad hemos creado algoritmos en base a nuestros resultados que permitan realizar una selección individualizada de los pacientes para continuar el seguimiento tras la RVS. Como se ha comentado anteriormente, hasta el momento, son limitados los estudios que analizan la búsqueda de nuevos puntos de corte de los marcadores serológicos asociados al desarrollo de eventos hepáticos tras la RVS. La mayoría se centran en incluir estas herramientas como un parámetro más de modelos predictores combinados. A nuestro juicio, consideramos que la validación de la utilidad de los marcadores serológicos tras la RVS, y consecutivamente, la determinación de puntos de corte que permitan predecir el riesgo de desarrollar eventos hepáticos y excluir pacientes con bajo riesgo de la vigilancia tras la RVS, promovería la optimización de la relación coste-efectividad de los programas de cribado con el simple uso de una herramienta sencilla, rápida y fácilmente aplicable a toda la población.

6.3 Limitaciones y fortalezas del estudio

Una de las principales limitaciones del trabajo, es que se trata de un estudio unicéntrico con un pequeño tamaño muestral, lo que repercute en una baja detección de eventos hepáticos nuevos y, en consecuencia, reduce el número de parámetros que pueden incluirse en el análisis multivariado, posibilitando la pérdida de factores de riesgo adicionales relacionados con el desarrollo de estas complicaciones hepáticas. Resultó especialmente baja la incidencia de CHC ($< 1/100$ pacientes-año). Un estudio multicéntrico habría permitido una muestra mayor, sin embargo, el diseño de nuestro estudio permitió maximizar la homogeneidad de los datos.

Otra limitación a tener en cuenta es la ausencia de la evaluación histológica pre y postratamiento. La biopsia hepática nos hubiera permitido diferenciar los grupos basales según el estándar de referencia y evaluar la correlación en la regresión de fibrosis con los métodos no invasivos utilizados. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta técnica invasiva en muchas ocasiones es rechazada por los pacientes, conlleva demoras en el inicio del tratamiento y proporciona información instantánea de una parte muy pequeña del parénquima hepático, sin aportar datos acerca de los cambios dinámicos ocasionados durante el proceso de fibrogénesis.

Por otro lado, tampoco hemos contado con datos de ET de todos los pacientes previo al inicio de la terapia antiviral. Los valores de ET postratamiento son escasos, especialmente en el grupo de pacientes que desarrollaron eventos hepáticos.

Finalmente, el diseño retrospectivo, lleva inherentes los sesgos propios de este tipo de estudios. Así, no hemos podido analizar determinadas variables por no estar recogidas de forma homogénea en la historia clínica. Algunas de ellas, como el IMC, importantes para evaluar la posible influencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) en la evolución de la fibrosis postratamiento. No obstante, sí se pudo analizar la presencia de diabetes mellitus, factor metabólico con gran implicación en la EHGNA.

Como puntos fuertes del estudio destacamos la inclusión de una población heterogénea que consideramos supone una adecuada representación de la práctica clínica real. El largo tiempo de seguimiento constituye otra de las fortalezas de este trabajo, permitiendo obtener resultados a medio y largo plazo. Debido a la aparición

relativamente reciente de los nuevos AAD, es evidente la falta de estudios con amplios periodos de seguimiento que permitan realizar consideraciones robustas. Además se han empleado varios métodos no invasivos, físicos y serológicos. Por último, nuestro estudio es novedoso, en cuanto a la propuesta de nuevos puntos de corte tras la RVS que permitan individualizar la vigilancia en estos pacientes. Atendiendo a la literatura disponible hasta la fecha, la mayoría de los autores se centran en la validación de los mismos umbrales ya establecidos previos a la terapia antiviral, siendo escasos los trabajos que proponen nuevos valores para determinar el riesgo de eventos hepáticos en el escenario de la recompensación hepática.

7. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con hepatopatía crónica avanzada por VHC que alcanzan la RVS tras el tratamiento con AAD tienen una menor incidencia global de eventos hepáticos (descompensaciones por hipertensión portal y CHC).
2. Existe un riesgo residual de presentar complicaciones secundarias a la fibrosis hepática avanzada que hace necesario el seguimiento de estos pacientes. La identificación de variables asociadas al riesgo de complicaciones permite optimizar el manejo de los mismos.
3. Los pacientes con una puntuación Child-Pugh más elevada tienen un mayor riesgo de descompensación por hipertensión portal.
4. La infección por el genotipo 3, la DM y la edad aumentan el riesgo de CHC.
5. La evaluación dinámica de FIB-4, antes y después de alcanzar la RVS es un adecuado predictor de riesgo de eventos hepáticos tras la curación de la infección.
6. El índice $FIB-4 \geq 2,03$ y $\geq 2,21$ al año y 2 años tras la RVS, respectivamente, se asocian a un riesgo alto de descompensación por hipertensión portal.
7. El índice $FIB-4 \geq 2,42$ y $\geq 2,70$ al año y 2 años tras la RVS, respectivamente, se asocian a un riesgo alto de CHC.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359–62.
2. WHO estimates of the prevalence and incidence of hepatitis C virus infection by WHO region, 2015. En: *Global hepatitis report 2017*. World Health Organization; 2018. Web Annex B. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277005/WHO-CDS-HIV-18.46-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):161–76.
4. Fonner VA, Kautsar H, Eshun-wilson I, et al. Hepatitis C virus self-testing: systematic review report. En: *Recommendations and guidance on hepatitis C virus self-testing [Internet]*. Geneva: World Health Organization; 2021 Jul. Web Annex C. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572750/>
5. Kouyoumjian SP, Chemaitelly H, Abu-Raddad LJ. Characterizing hepatitis C virus epidemiology in Egypt: systematic reviews, meta-analyses, and meta-regressions. *Sci Rep*. 2018;8(1):1661.
6. Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España; 2017-2018. Resultados del 2º Estudio de Seroprevalencia en España (2017-2018). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME_INFECION_VHC_ESPANA2019.pdf
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C. En: *ECDC. Annual epidemiological report for 2016*. Stockholm: ECDC; 2018. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-hepatitis-C.PDF
8. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, et al. Global prevalence of injecting drug

- use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Heal*. 2017;5(12):e1192–207.
9. Jin F, Dore GJ, Matthews G, 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*. 2021;6(1):39–56.
 10. Lindenbach BD, Rice CM. Flaviviridae: The Viruses and Their Replication. *Fields Virol*. 2007;1101–51.
 11. Plagemann PG. Hepatitis C virus. *Arch Virol*. 1991;120(3–4):165–80.
 12. Lindenbach BD, Rice CM. The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(10):688–700.
 13. Maroto Vela M del C, García García F. Variabilidad genética del virus de la hepatitis C. Facultad de Medicina y Hospital Universitario San Cecilio, Granada. 2002. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/viromicromol/variaVHC.pdf>
 14. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318–27.
 15. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77–87.
 16. Tobler L, Busch M. History of post-transfusion hepatitis. *Clin Chem*. 1997;43:1487–93.
 17. Tabor E, Epstein JS. NAT screening of blood and plasma donations: evolution of technology and regulatory policy. *Transfusion*. 2002;42(9):1230–7.
 18. Degenhardt L, Charlson F, Stanaway J, et al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):1385–98.

19. Aaron S, McMahon JM, Milano D, et al. Intranasal transmission of hepatitis C virus: virological and clinical evidence. *Clin Infect Dis*. 2008 1;47(7):931–4.
20. Tohme RA, Holmberg SD. Transmission of hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: a critical review. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):1167–78.
21. Nijmeijer BM, Koopsen J, Schinkel J, et al. Sexually transmitted hepatitis C virus infections: current trends, and recent advances in understanding the spread in men who have sex with men. *J Int AIDS Soc*. 2019;22 Suppl 6(Suppl Suppl 6):e25348–e25348.
22. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013;57(3):881–9.
23. Wandeler G, Dufour JF, Bruggmann P, et al. Hepatitis C: A changing epidemic. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:1–9.
24. Wandeler G, Gsponer T, Bregenzer A, et al. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;55(10):1408–16.
25. McFaul K, Maghlaoui A, Nzuruba M, et al. Acute hepatitis C infection in HIV-negative men who have sex with men. *J Viral Hepat*. 2015;22(6):535–8.
26. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):765–73.
27. Uriz J, Briz R. [Natural history of hepatitis C virus infection]. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27 Suppl 2:51–8.
28. Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1(0 1):89–99.
29. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology*. 2000;31(4):1014–8.
30. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut*. 1999;45(4):613–7.

31. Cox AL, Netski DM, Mosbrugger T, et al. Prospective Evaluation of Community-Acquired Acute-Phase Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):951–8.
32. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first- and second-generation assays. *N Engl J Med*. 1991;325(19):1325–9.
33. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2006;13(1):34–41.
34. Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1283–97; quiz 1298.
35. Kimble MM, Javanbakht M, Chew KW, et al. Sociodemographic and clinical characteristics of persons who experienced spontaneous hepatitis C viral clearance. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):626.
36. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009;461(7265):798–801.
37. Nunnari G, Pinzone MR, Cacopardo B. Lack of clinical and histological progression of chronic hepatitis C in individuals with true persistently normal ALT: the result of a 17-year follow-up. *J Viral Hepat*. 2013;20(4):e131-7.
38. Bischoff J, Boesecke C, Wasmuth JC. Hepatitis C. Editors: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C and Wedemeyer H. *Hepatology - A Clinical Textbook*, Tenth Edition. 2020. 53–65 p. Disponible: <https://www.hepatologytextbook.com/download/hepatology2020.pdf>
39. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(4):717–34.
40. Platt L, Easterbrook P, Gower E, 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(7):797–808.
41. Kruse RL, Kramer JR, Tyson GL, et al. Clinical outcomes of hepatitis B virus

- coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology*. 2014;60(6):1871–8.
42. Gervais A, Martinot M, Boyer N, et al. Quantitation of hepatic hepatitis C virus RNA in patients with chronic hepatitis C. Relationship with severity of disease, viral genotype and response to treatment. *J Hepatol*. 2001;35(3):399–405.
 43. Lens García S, Coto-Llerena M, Pérez del Pulgar Gallart S. Genética y tratamiento de la hepatitis C: ¿hacia un tratamiento personalizado? *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(5):352–60.
 44. Mir HM, Stepanova M, Afendy M, et al. African americans are less likely to have clearance of hepatitis C virus infection: the findings from recent U.S. population data. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(8):e62-5.
 45. White DL, Tavakoli-Tabasi S, Kuzniarek J, et al. Higher serum testosterone is associated with increased risk of advanced hepatitis C-related liver disease in males. *Hepatology*. 2012;55(3):759–68.
 46. White DL, Liu Y, Garcia J, et al. Sex hormone pathway gene polymorphisms are associated with risk of advanced hepatitis C-related liver disease in males. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2014;5(3):164–76.
 47. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(32):11033–53.
 48. Aguilera V, Berenguer M. Hepatitis C and fibrosis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96:402–14.
 49. García Buey L, González Mateos F, Moreno-Otero R. Cirrosis hepática. *Medicine (Baltimore)*. 2012;11(11):625–33.
 50. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418–31.
 51. Ryder SD, Irving WL, Jones DA, et al. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut*. 2004;53(3):451–5.
 52. Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, et al. A prospective study of the rate of

- progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011;54(2):396–405.
53. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217–31.
 54. Goossens N, Hoshida Y. Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2015;21(2):105–14.
 55. Koike K. Molecular basis of Hepatitis C virus-associated Hepatocarcinogenesis: lessons from animal model studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:S132–5.
 56. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology*. 2009;49(6):1954–61.
 57. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):553–62.
 58. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(8):448–58.
 59. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018 ;391(10127):1301–14.
 60. Colin C, Lanoir D, Touzet S, et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*. 2001;8(2):87–95.
 61. Takaki A, Wiese M, Maertens G, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med*. 2000;6(5):578–82.
 62. Chevaliez S, Pawlotsky J-M. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):35–40.
 63. Chevaliez S, Feld J, Cheng K, et al. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. *Antivir Ther*.

- 2018;23(3):211–7.
64. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017–44.
 65. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431–5.
 66. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289–93.
 67. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696–9.
 68. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol*. 1991;13(3):372–4.
 69. Kutami R, Girgrah N, Wanless IR, et al. The Laennec grading system for assessment of hepatic fibrosis Validation by correlation with wedged hepatic vein pressure and clinical features. *Hepatology*. 2000;32:407A
 70. Lai M, Afdhal NH. Liver Fibrosis Determination. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(2):281–9.
 71. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan;20(2):475–85.
 72. Brunetti E, Silini E, Pistorio A, et al. Coarse vs fine needle aspiration biopsy for the assessment of diffuse liver disease from hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Hepatol*. 2004;40(3):501–6.
 73. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):237–64.
 74. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, et al. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1998 Jan;93(1):44–8.

75. Lin Z-H, Xin Y-N, Dong Q-J, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726–36.
76. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32–6.
77. Halfon P, Imbert-Bismut F, Messous D, et al. A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease. *Comp Hepatol*. 2002;1(1):3.
78. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):986–92.
79. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, et al. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;45(2):297–306.
80. Guéchet J, Laudat A, Loria A, et al. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem*. 1996;42(4):558–63.
81. Gabrielli GB, Capra F, Casaril M, et al. Serum laminin and type III procollagen in chronic hepatitis C. Diagnostic value in the assessment of disease activity and fibrosis. *Clin Chim Acta*. 1997;265(1):21–31.
82. Giannini E, Cagliaris S, Ceppa P, et al. Serum pro-collagen III peptide levels are related to lobular necrosis in untreated patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(2):137–41.
83. Gallorini A, Plebani M, Pontisso P, et al. Serum markers of hepatic fibrogenesis in chronic hepatitis type C treated with alfa-2A interferon. *Liver*. 1994;14(5):257–64.
84. Stefanovic B, Hellerbrand C, Holcik M, et al. Posttranscriptional regulation of

- collagen alpha1(I) mRNA in hepatic stellate cells. *Mol Cell Biol.* 1997;17(9):5201–9.
85. George DK, Ramm GA, Walker NI, et al. Elevated serum type IV collagen: a sensitive indicator of the presence of cirrhosis in haemochromatosis. *J Hepatol.* 1999;31(1):47–52.
 86. Körner T, Kropf J, Gressner AM. Serum laminin and hyaluronan in liver cirrhosis: markers of progression with high prognostic value. *J Hepatol.* 1996;25(5):684–8.
 87. Körner T, Kropf J, Gressner AM. [The clinical value of laminin determination in advanced liver cirrhosis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1996;121(31–32):965–70.
 88. Tran A, Benzaken S, Saint-Paul MC, et al. Chondrex (YKL-40), a potential new serum fibrosis marker in patients with alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol & Hepatol.* 2000;12(9):989—993.
 89. Murawaki Y, Ikuta Y, Okamoto K, et al. Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histological staging and grading in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2001;36(6):399–406.
 90. Walsh KM, Timms P, Campbell S, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases -1 and -2 (TIMP-1 and TIMP-2) as noninvasive markers of liver disease in chronic hepatitis C: comparison using ROC analysis. *Dig Dis Sci.* 1999;44(3):624–30.
 91. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem.* 2005;51(10):1867–73.
 92. Becker L, Salameh W, Sferruzza A, et al. Validation of hepascore, compared with simple indices of fibrosis, in patients with chronic hepatitis C virus infection in United States. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2009;7(6):696–701.
 93. Patel K, Nelson DR, Rockey DC, et al. Correlation of FIBROSpect II with histologic and morphometric evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.*

- 2008;6(2):242–7.
94. Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, et al. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J Hepatol.* 2013;59(2):236–42.
 95. Sarvazyan AP, Skovoroda AR, Emelianov SY, et al. Biophysical Bases of Elasticity Imaging. *Acoustical Imaging.* 1995; 21:223–40.
 96. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging.* 1991;13(2):111–34.
 97. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med.* 2017;38(04):e16–47.
 98. Gennisson J-L, Deffieux T, Fink M, et al. Ultrasound elastography: Principles and techniques. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94(5):487–95.
 99. Sandulescu L, Rogoveanu I, Gheonea IA, et al. Real-time elastography applications in liver pathology between expectations and results. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2013;22(2):221–7.
 100. Kobayashi K, Nakao H, Nishiyama T, et al. Diagnostic Accuracy of Real-Time Tissue Elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. *Eur Radiol.* 2015;25(1):230–8.
 101. Schulman AR, Lin M V, Rutherford A, et al. A Prospective Blinded Study of Endoscopic Ultrasound Elastography in Liver Disease: Towards a Virtual Biopsy. *Clin Endosc.* 2018;51(2):181–5.
 102. Song JE, Lee DW, Kim EY. Endoscopic Ultrasound Real-Time Elastography in Liver Disease. *Clin Endosc.* 2018;51(2):118–9.
 103. Nightingale KR, Palmeri ML, Nightingale RW, et al. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *J Acoust Soc Am.* 2001;110(1):625–34.
 104. Nightingale K. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: a Review. *Curr Med Imaging Rev.* 2011;7(4):328–39.

105. Bota S, Herkner H, Sporea I, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2013;33(8):1138–47.
106. Chen S-H, Lai H-C, Chiang I-P, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for Staging Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C After Viral Eradication. *Clin Infect Dis*. 2019;70(1):114–22.
107. Catheline S, Tenoudji MFC, Fink MM, et al. Interferometrie-Speckle Ultrasonore : Application a La Mesure D ' Elasticite Introduction. Universite Paris-Diderot-Paris VII, 1998.
108. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705–13.
109. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008;48(5):835–47.
110. Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut*. 2008;57(9):1288–93.
111. Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015;13(4):772–3.
112. Wong GL-H. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). *Gastroenterol Rep*. 2013;1(1):19–26.
113. Sarvazyan AP, Rudenko O V, Swanson SD, et al. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol*. 1998;24(9):1419–35.
114. Barr RG. Shear wave liver elastography. *Abdom Radiol (New York)*. 2018;43(4):800–7.
115. Ferraioli G, Filice C, Castera L, et al. WFUMB Guidelines and

Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 3: Liver. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1161–79.

116. Samir AE, Dhyani M, Vij A, et al. Shear-wave elastography for the estimation of liver fibrosis in chronic liver disease: determining accuracy and ideal site for measurement. *Radiology*. 2015;274(3):888–96.
117. Hoodeshenas S, Yin M, Venkatesh SK. Magnetic Resonance Elastography of Liver: Current Update. *Top Magn Reson Imaging*. 2018;27(5):319–33.
118. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015;13(3):440-451.e6.
119. Fu F, Li X, Chen C, et al. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis: comparison of MR elastography to transient elastography and intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI. *Abdom Radiol*. 2020;45(1):73–82.
120. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020; 73 (5):1170–218.
121. Ashraf MU, Iman K, Khalid MF, et al. Evolution of efficacious pangenotypic hepatitis C virus therapies. *Med Res Rev*. 2019;39(3):1091–136.
122. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of chronic non-A,non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med*. 1986;315(25):1575–8.
123. McHutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 1999;19 Suppl 1:57–65.
124. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68(5):556–67.
125. Yang Z, Lu Y, Xu Q, et al. Virologic responses and tolerance of peginterferon

- alfa plus ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection in different age categories. *Niger J Clin Pract.* 2016;19(1):133–9.
126. Asselah T, Boyer N, Saadoun D, et al. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2016;36 Suppl 1:47–57.
 127. Pockros PJ. New direct-acting antivirals in the development for hepatitis C virus infection. *Therap Adv Gastroenterol.* 2010;3(3):191–202.
 128. Brashier DBS, Sharma S, Mathur AG, et al. Boceprevir: A new hope against hepatitis C virus. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(2):213–5.
 129. Matthews SJ, Lancaster JW. Telaprevir: a hepatitis C NS3/4A protease inhibitor. *Clin Ther.* 2012;34(9):1857–82.
 130. Doyle JS, Aspinall E, Liew D, et al. Current and emerging antiviral treatments for hepatitis C infection. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(4):931–43.
 131. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2405–16.
 132. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1207–17.
 133. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9941):403–13.
 134. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9941):414–26.
 135. Zeuzem S, Berg T, Gane E, et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology.* 2014;146(2):430-41.e6.

136. Evans MJ, Rice CM, Goff SP. Phosphorylation of hepatitis C virus nonstructural protein 5A modulates its protein interactions and viral RNA replication. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(35):13038–43.
137. Gao M, Nettles RE, Belema M, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature*. 2010;465(7294):96–100.
138. Hézode C, Alric L, Brown A, et al. Randomized controlled trial of the NS5A inhibitor daclatasvir plus pegylated interferon and ribavirin for HCV genotype-4 (COMMAND-4). *Antivir Ther*. 2015;21(3):195–205.
139. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Sofosbuvir. AEMPS, 2017. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-empagliflozina-jardiance.pdf>
140. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1878–87.
141. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley K V, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1867–77.
142. Rose L, Bias TE, Mathias CB, et al. Sofosbuvir: A Nucleotide NS5B Inhibitor for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. *Ann Pharmacother*. 2014;48(8):1019–29.
143. Au JS, Pockros PJ. Novel therapeutic approaches for hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(1):78–88.
144. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Viekirax® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) y Exviera® (dasabuvir). AEMPS. 2015;(Figura 1):1–6. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IP-T-viekirax-exviera.pdf>
145. Gane EJ, Roberts SK, Stedman CAM, et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis

- C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet*. 2010;376(9751):1467–75.
146. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, 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-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014;384(9956):1756–65.
 147. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology*. 2016;64(2):370–80.
 148. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology*. 2016;64(2):360–9.
 149. Poordad F, Lawitz E, Kowdley K V, et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med*. 2013;368(1):45–53.
 150. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2502–9.
 151. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1983–92.
 152. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous. *Lancet*. 2015;385(9973):1075–86.
 153. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):1–13.
 154. Staffans I. Annex I. *Evid Eur Asylum Proced*. 2012;269–269. Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/products-information/zepatier-epar-product-information_en.pdf

155. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461–511.
156. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1889–98.
157. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1483–93.
158. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(9):1049–54.
159. Abergel A, Asselah T, Metivier S, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(4):459–64.
160. Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology.* 2015;149(6):1454-1461.e1.
161. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2599–607.
162. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608–17.
163. Mogalian E, Brainard DM, Osinusi A, et al. Pharmacokinetics and Safety of Velpatasvir and Sofosbuvir/Velpatasvir in Subjects with Hepatic Impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(11):1449–57.
164. Borgia SM, Dearden J, Yoshida EM, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):660–5.
165. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol.*

2017;67(2):263–71.

166. Hassenein T, Wyles D, Wang S, et al. SURVEYOR-II, Part 4: Glecaprevir/Pibrentasvir Demonstrates High SVR Rates in Patients With HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis Following an 8-Week Treatment Duration. Proceedings from the 2016 AASLD Liver Meeting. 2016 Nov 11-15; Boston, Massachusetts.
167. Foster GR, Gane E, Asatryan A, et al. ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naive HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;66(1):S33.
168. Wei L, Wang G, Alami NN, et al. Glecaprevir-pibrentasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in Asia: two multicentre, phase 3 studies- a randomised, double-blind study (VOYAGE-1) and an open-label, single-arm study (VOYAGE-2). *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(9):839–49.
169. Lawitz E, Flisiak R, Abunimeh M, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in renally impaired patients with chronic HCV infection. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2020;40(5):1032–41.
170. Wedemeyer H, Craxí A, Zuckerman E, et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2017;24(11):936–43.
171. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2134–46.
172. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology.* 2017;153(1):113–22.
173. Alexza P. Clinical Pharmacology Review Vosevi. 2017;1–5.
174. Calvaruso V, Craxi A. Hepatic benefits of HCV cure. *J Hepatol.* 2020;73(6):1548–56.

175. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(2):532–43.
176. Di Marco V, Calvaruso V, Ferraro D, et al. Effects of Eradicating Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Differ With Stage of Portal Hypertension. *Gastroenterology*. 2016;151(1):130-139.e2.
177. Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology*. 2017;152(1):142-156.e2.
178. El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, et al. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2016;64(1):130–7.
179. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. *JAMA*. 2012;308(24):2584–93.
180. Calvaruso V, Craxì A. Why do I treat my patients with mild hepatitis C? *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2016;36 Suppl 1:7–12.
181. Knop V, Mauss S, Goeser T, et al. Dynamics of liver stiffness by transient elastography in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving direct-acting antiviral therapy-Results from the German Hepatitis C-Registry. *J Viral Hepat*. 2020;27(7):690–8.
182. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, et al. Direct-acting antiviral sustained virologic response: Impact on mortality in patients without advanced liver disease. *Hepatology*. 2018;68(3):827–38.
183. Bachofner JA, Valli P V, Kröger A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2017;37(3):369–76.
184. Pons M, Rodríguez-Tajes S, Esteban JI, 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(3):472–80.
185. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol.* 2016;65(4):692–9.
 186. Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, 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(5):1273-1283.e1.
 187. McDonald SA, Pollock KG, Barclay ST, et al. Real-world impact following initiation of interferon-free hepatitis C regimens on liver-related outcomes and all-cause mortality among patients with compensated cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2020;27(3):270–80.
 188. Ogasawara N, Saitoh S, Akuta N, et al. Long-term outcome of hepatocellular carcinoma occurrence, esophageal varices exacerbation, and mortality in hepatitis C virus-related liver cirrhosis after interferon-based therapy. *Hepatol Res.* 2019;49(12):1441–50.
 189. Park H, Wang W, Henry L, et al. Impact of All-Oral Direct-Acting Antivirals on Clinical and Economic Outcomes in Patients With Chronic Hepatitis C in the United States. *Hepatology.* 2019;69(3):1032–45.
 190. Mendizabal M, Piñero F, Ridruejo E, et al. Disease Progression in Patients With Hepatitis C Virus Infection Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2020;18(11):2554-2563.e3.
 191. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol.* 2016;65(4):719–26.
 192. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol.* 2017;67(6):1204–12.
 193. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV

- Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017;153(4):996-1005.e1.
194. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019;393(10179):1453–64.
 195. Alonso López S, Manzano ML, Gea F, 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(6):1924–34.
 196. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2618–28.
 197. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;64(6):1224–31.
 198. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;65(4):741–7.
 199. El-Sherif O, Jiang ZG, Tapper EB, et al. Baseline Factors Associated With Improvements in Decompensated Cirrhosis After Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology*. 2018;154(8):2111-2121.e8.
 200. Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):329–37.
 201. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659–89.
 202. Ghany MG, Morgan TR. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

- Virus Infection. *Hepatology*. 2020;71(2):686–721.
203. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743–52.
 204. Organization WH. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. World Health Organization.
 205. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2016;65(4):727–33.
 206. Ravi S, Axley P, Jones D, et al. Unusually High Rates of Hepatocellular Carcinoma After Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Related Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2017;152(4):911–2.
 207. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;68(1):25-32.
 208. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959–74.
 209. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(2):481–8.
 210. Kuo Y-H, Kee K-M, Hung C-H, et al. Liver stiffness-based score at sustained virologic response predicts liver-related complications after eradication of hepatitis C virus. *Kaohsiung J Med Sci*. 2022;38(3):268–76.
 211. Takakusagi S, Saito N, Ueno T, et al. Changes of esophageal varices in hepatitis C patients after achievement of a sustained viral response by direct-acting antivirals. *DEN open*. 2022;2(1):e11.
 212. Ampuero J, Carmona I, Sousa F, et al. A 2-Step Strategy Combining FIB-4 With Transient Elastography and Ultrasound Predicted Liver Cancer After HCV Cure. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):138–46.

213. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol.* 2012;56 Suppl 1:S56-65.
214. Degasperi E, D'Ambrosio R, Iavarone M, et al. Factors Associated With Increased Risk of De Novo or Recurrent Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antivirals for HCV Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2019;17(6):1183-1191.e7.
215. Boursier J, Nahon P, Guettier M, et al. The dynamics of FIB4 after sustained viral response predicts the risk of liver-related complication in HCV cirrhosis (ANRS CO12 Cirvir). *J Hepatol.* 2020;73:S104.
216. Benhammou JN, Moon AM, Pisegna JR, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Risk Factors Affect Liver-Related Outcomes After Direct-Acting Antiviral Treatment for Hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2021;66(7):2394–406.
217. van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol.* 2017;66(3):485–93.
218. Alem SA, Eletreby R, Abdellatif Z, et al. Long-term clinical outcomes in sustained responders with chronic hepatitis C after treatment with direct-acting antivirals. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(1S Suppl 1):e746-e752.
219. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, et al. Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatology.* 2020;71(1):44–55.
220. Sanduzzi-Zamparelli M, Mariño Z, Lens S, et al. Liver cancer risk after HCV cure in patients with advanced liver disease without non-characterized nodules. *J Hepatol.* 2022;76(4):874-882.
221. Ide T, Koga H, Nakano M, et al. Direct-acting antiviral agents do not increase the incidence of hepatocellular carcinoma development: a prospective, multicenter study. *Hepatol Int.* 2019;13(3):293–301.
222. Miyasaka A, Yoshida Y, Suzuki A, et al. A Novel Standard for Hepatocellular Carcinoma Screening Intensity After Hepatitis C Elimination. *Int J Gen Med.*

- 2021;14:8935–43.
223. Lu M-Y, Yeh M-L, Huang C-I, et al. Dynamics of cytokines predicts risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis C patients after viral eradication. *World J Gastroenterol.* 2022;28(1):140–53.
 224. Romano A, Angeli P, Piovesan S, et al. Newly diagnosed hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C treated with DAAs: A prospective population study. *J Hepatol.* 2018;69(2):345–52.
 225. Li X, Xu H, Gao P. Fibrosis Index Based on 4 Factors (FIB-4) Predicts Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Patients. *Med Sci Monit.* 2019;25:7243–50.
 226. Singh S, Facciorusso A, Loomba R, et al. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2018;16(1):27-38.e4.
 227. Kang Q, Xu J, Luo H, et al. Direct antiviral agent treatment leads to rapid and significant fibrosis regression after HCV eradication. *J Viral Hepat.* 2021;28(9):1284–92.
 228. Hsu W-F, Lai H-C, Su W-P, , et al. Rapid decline of noninvasive fibrosis index values in patients with hepatitis C receiving treatment with direct-acting antiviral agents. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):63.
 229. Alswat K, Al-Sohaibani F, Khathlan A, et al. Hepatic fibrosis changes in patients with chronic hepatitis C infection who respond to direct-acting antivirals. *Ann Saudi Med.* 2022;42(2):89–95.
 230. Negro F. Residual risk of liver disease after hepatitis C virus eradication. *J Hepatol.* 2021;74(4):952–63.
 231. Huang R, Rao H, Yang M, et al. Noninvasive Measurements Predict Liver Fibrosis Well in Hepatitis C Virus Patients After Direct-Acting Antiviral Therapy. *Dig Dis Sci.* 2020;65(5):1491–500.
 232. Yongpisarn T, Thimphitthaya C, Laoveeravat P, et al. Non-invasive tests for

- predicting liver outcomes in chronic hepatitis C patients: A systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol.* 2021;13(8):949–68.
233. Toyoda H, Tada T, Yasuda S, et al. Dynamic Evaluation of Liver Fibrosis to Assess the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis C Who Achieved Sustained Virologic Response. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020;70(6):1208–14.
234. Tamaki N, Kurosaki M, Yasui Y, et al. Change in Fibrosis 4 Index as Predictor of High Risk of Incident Hepatocellular Carcinoma After Eradication of Hepatitis C Virus. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2021;73(9):e3349–54.
235. Ioannou GN, Beste LA, Green PK, 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(5):1264-1278.e4.
236. Caviglia GP, Troshina G, Santaniello U, et al. Long-Term Hepatocellular Carcinoma Development and Predictive Ability of Non-Invasive Scoring Systems in Patients with HCV-Related Cirrhosis Treated with Direct-Acting Antivirals. *Cancers (Basel).* 2022;14(3).
237. Na SK, Lee SJ, Cho Y-K, et al. Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio or Fibros-4 Index Predicts the Development of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Patients with Sustained Virologic Response to Interferon Therapy. *J Interf Cytokine Res.* 2019;39(11):703–10.
238. Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, et al. Usefulness of serial FIB-4 score measurement for predicting the risk of hepatocarcinogenesis after hepatitis C virus eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(1S Suppl 1):e513–21.

9. ANEXOS

9.1 Anexo 1

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:

Evaluación a largo plazo de pacientes con hepatopatía crónica avanzada y respuesta virológica sostenida tras el tratamiento con antivirales de acción directa: impacto clínico y evolución de la fibrosis por métodos no invasivos

Yo, (nombre y apellidos) -----

- He leído la hoja de información para los participantes en el estudio arriba mencionado, pudiendo conversar con el investigador ----- y hacerle todas las preguntas sobre el estudio para comprender y conocer las condiciones del mismo, y considero que recibí suficiente información.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, y sin que esto tenga ninguna repercusión sobre mis cuidados médicos.
- Autorizo a que se utilicen mis datos en las condiciones que se explican en la hoja de información a los participantes.
- Doy libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Con respecto a la conservación y utilización futura de mis datos,

- NO** autorizo a que se conserven una vez terminado el presente estudio.
- SI** autorizo a que mis datos se conserven una vez terminado el presente estudio, pero sin que se me pueda identificar por ningún medio.

- SI** autorizo a que mis datos se conserven y puedan ser utilizados para otras investigaciones relacionadas con la presente, manteniendo las condiciones de confidencialidad de este estudio.

El paciente	El Investigador
Nombre y Apellidos:	Nombre y Apellidos:
Fecha:	Fecha:
<i>Firma por revocación</i>	
Nombre	
DNI:	
Fecha:	

9.2 Anexo 2

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D. Víctor Sánchez Margalet, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos Provincial de Sevilla

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la siguiente propuesta de Estudio Observacional con Medicamentos

CÓDIGO: FIS-ANT-2021-01

TÍTULO: IMPACTO DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN LA HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS C CRÓNICA TRAS EL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

PROMOTOR: Fundación Pública Andaluza Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI)

DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA
Protocolo	1.0	10/02/2021
Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado – Se aprueba la dispensa para el uso del citado documento	-	-

Que este Comité ha realizado la evaluación del estudio observacional y ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera).

Que este Comité ha realizado la evaluación, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad investigadora y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados el procedimiento para obtener el consentimiento informado, y el modo de reclutamiento previsto.
- Se cumplen, los preceptos éticos formulados en el Real Decreto 957/2020 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el 25/03/2021 (acta nº 07/2021)

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el CEIm Provincial de Sevilla, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm Provincial de Sevilla, es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Hospital Universitario Virgen Macarena

CEIm Provincial de Sevilla
Tfno: 600162458

Email: administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

FIRMADO POR	VICTOR MANUEL SANCHEZ MARGALET	13/05/2021 18:02:29	PÁGINA 1/4
VERIFICACIÓN	UUM32F3RNFNXPZZEV75LE8ZG72JUEJ	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	