



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS HEPÁTICA COMPENSADA
DIAGNOSTICADA POR ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA TRANSITORIA EN
PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS C**

NICOLÁS MERCHANTE GUTIÉRREZ

Tesis doctoral

*SEVILLA
2015*

**HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS HEPÁTICA COMPENSADA
DIAGNOSTICADA POR ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA TRANSITORIA EN
PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS C**

Tesis Doctoral presentada por Nicolás Merchante Gutiérrez para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla y dirigida por el Dr. Juan Antonio Pineda Vergara.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecer a mi director de tesis y jefe del Grupo de Investigación de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Valme, el Dr. Juan Antonio Pineda, por haberme confiado desde su inicio la coordinación y el desarrollo de una desafiante línea de investigación, que culmina hoy en esta tesis. Sin su ejemplo en la exigencia diaria y sin el apoyo, esfuerzo y dedicación que a lo largo de estos años me ha obsequiado, hubiese sido para mí imposible lograr mi desarrollo como investigador clínico y la finalización de esta tesis. Especialmente, quiero agradecerle su ayuda y comprensión en los momentos difíciles, así como su apuesta decidida por mí en todo momento. Muchas gracias Juan Antonio.

Quiero agradecer también la amistad, el compañerismo y el esfuerzo de todos los miembros que han formado parte durante estos años del grupo de investigación. Ha sido, sin duda, el éxito de un grupo humano valioso en lo personal y con una gran capacidad de aprendizaje, sacrificio y superación continua en lo profesional. Especialmente, quiero reconocer y agradecer aquí a los dos compañeros de viaje que desde el inicio me han acompañado, Juan Macías y José Antonio Mira, quienes han sido pilares fundamentales del éxito de este humilde grupo y amigos leales en los momentos difíciles.

A Eva Recio por su ayuda en las labores de coordinación de la cohorte y a todos los compañeros del grupo HEPAVIR de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. A Lola, Paco, Manolo, María José, Omar, Ángela, Antonio R. y Antonio R.J. No sólo por haber sido sufridores de mi tortura con múltiples correos electrónicos y obsesivas revisiones de bases de datos, sino por haber sido verdaderos artífices del éxito de la cohorte de cirrosis del grupo HEPAVIR con su colaboración, sacrificio y espíritu de trabajo. Ellos nos han convertido en un envidiable equipo de trabajo.

A todos mis compañeros en el hospital que me han soportado y ayudado, y que me han regalado horas de su tiempo y millones de buenos momentos. A todo el maravilloso equipo humano de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. A Juan Corzo,

Eva León y Fernando Lozano por las risas y las enseñanzas diarias del difícil arte de la medicina y a mi Director de Unidad, Jesús Gómez Mateos, por su gran capacidad para liderar un grupo humano durante tantos años desde el ejemplo diario, la humildad, la cercanía y el afecto sincero.

A mis amigos. Marga y Alberto, nunca podré devolveros vuestro apoyo en los peores momentos de mi vida. A Darío, con el que empecé el camino de la Medicina y que me ha demostrado su lealtad y amistad inquebrantable en tantas ocasiones. A todas las personas importantes que han pasado por mi vida y que en algún momento fueron parte importante de ella.

Quiero tener un recuerdo muy especial para mis padres. Gracias por transmitirme valores sólidos y recordarme a diario que soy un hombre libre, pero también el único responsable de mis actos. Papá, gracias por inculcarme tu pasión por el conocimiento, la lectura y el aprendizaje continuo. Por haberme enseñado a tener un espíritu inquieto y crítico. Por tu ejemplo diario autodidacta con el que siempre me has demostrado que no hay imposibles en el mundo del saber. Mamá, gracias por ser mis pies y mis manos cuando más te necesitaba. Por tu amor incondicional. Por estar siempre. Por hacer de las dificultades diarias una música suave. Por haberme enseñado la lección más difícil e importante de la vida.

A Inma. Mi compañera de vida. La mujer más honesta y valiente. El espejo en el que me miro todas las mañanas. La prueba de concepto del amor en el mundo. Nos queda una vida por delante. Déjame enseñarte esa parte de ti que no conoces mientras encontramos nuestro destino.

A mi hija Carola.

El viento que marca mi rumbo. Mi único éxito. La tesis de mi vida.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	11
1. INTRODUCCIÓN.....	18
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	26
2.1. HIPÓTESIS.....	28
2.2. OBJETIVO.....	30
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	34
3.1. DISEÑO Y SUJETOS DE ESTUDIO.....	36
3.2. DIAGNÓSTICO DE LA CIRROSIS.....	37
3.3. SEGUIMIENTO.....	38
3.3.1. DETERMINACIONES DE LABORATORIO.....	38
3.3.2. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.....	38
3.3.3. MANEJO DE LAS COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS Y DEFINICIÓN DE EVENTOS.....	38
3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	39
3.5. ASPECTOS ÉTICOS.....	40
4. RESULTADOS.....	42
4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	44
4.2. DESCOMPENSACIONES DE LA CIRROSIS.....	46
4.3. MORTALIDAD DE CAUSA HEPÁTICA.....	54
4.4. MORTALIDAD GLOBAL.....	57
4.5. RIGIDEZ HEPÁTICA Y RIESGO DE EVENTOS HEMORRÁGICOS.....	60
5. DISCUSIÓN.....	64
6. CONCLUSIONES.....	73
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
ANEXO.....	86

RESUMEN

Introducción

La enfermedad hepática por el virus de la hepatitis C (VHC) sigue un curso acelerado en el seno de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), habiéndose erigido en la primera causa de mortalidad de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC en nuestro medio. En los últimos años se ha incorporado a la práctica clínica diaria una nueva herramienta diagnóstica no invasiva basada en una técnica de ultrasonidos, la elastografía transitoria (ET), que es capaz de cuantificar la rigidez hepática (RH). Nuestro grupo ha demostrado que la RH se correlaciona con el grado de fibrosis hepática y permite un diagnóstico no invasivo de la cirrosis hepática en los pacientes coinfectados. Además, existe evidencia de que la RH se correlaciona con la presión portal. Por último, un estudio de nuestro grupo ha mostrado que una RH < 21 KiloPascuales (KPa) predice la ausencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado en los pacientes coinfectados. Sería pues razonable especular que la RH podría ser un predictor de la aparición de eventos clínicos y mortalidad en los pacientes coinfectados por VIH/VHC con cirrosis. El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar si la RH es un predictor independiente para el desarrollo de descompensación de la cirrosis y la muerte en pacientes coinfectados por VIH/VHC con cirrosis hepática compensada.

Pacientes y métodos

Estudio multicéntrico prospectivo de cohortes llevado a cabo en 7 hospitales andaluces. A partir de Febrero de 2006 todos los pacientes infectados por el VIH con infección crónica activa por el VHC que fueron diagnosticados de cirrosis hepática en base a la presencia de una RH \geq 14 KPa y que no habían presentado previamente o de forma simultánea al diagnóstico de la cirrosis una descompensación de la misma fueron incluidos en este estudio. Los pacientes fueron seguidos prospectivamente hasta la muerte, el trasplante hepático o la fecha de censura del estudio (31 Enero

2015). Se analizaron las asociaciones entre distintas covariables, incluyendo la RH inicial, y el tiempo hasta la descompensación de la cirrosis o la muerte mediante el test de log-rank. Posteriormente, se construyeron modelos multivariantes de Cox para identificar los factores asociados de forma independiente con la descompensación o la muerte. Además, se comparó la capacidad predictiva de la RH con la de otros índices pronósticos clásicos como el estadio de Child-Turcotte-Pugh (CTP) o el índice MELD mediante el cálculo del área bajo la curva dependiente del operador (AUROC) y el índice de la mejora de la discriminación (IDI) de los distintos modelos.

Resultados

Cuatrocientos cuarenta y seis pacientes fueron incluidos en nuestro estudio. Después de una mediana (rango intercuartílico) de seguimiento de 49 (25-68) meses, 80 (17.9%; intervalo de confianza [IC] al 95%: 14.2-21.6) pacientes presentaron una primera descompensación de la cirrosis. Los valores basales de RH se asociaron con la probabilidad de aparición de una descompensación de la cirrosis en el seguimiento. Así, la probabilidad de descompensación a 3 años fue del 5% en los pacientes con una RH inicial < 21 KPa, del 13% en los pacientes con una RH inicial de 21-39,9 KPa y del 28% en los pacientes con una RH \geq 40 KPa ($p < 0.0001$). Tras el análisis multivariante, las variables que se asociaron de forma independiente con la aparición de una descompensación de la cirrosis en el seguimiento fueron la edad (hazard ratio [HR] 1.06, IC 95%: 1.02-1.10; $p=0.001$), la coinfección por el virus de la hepatitis B (HR 6.93, IC 95%: 2.17-18.76; $p=0.001$), la consecución de respuesta viral sostenida (RVS) durante el seguimiento (HR 0.34, IC 95%: 0.13-9.87; $p=0.024$), el diagnóstico de SIDA previo (HR 1.67, IC 95%: 1.05-2.66; $p=0.028$), el estadio CTP B (vs A) (HR 4.18; IC 95% 2.38-7.32; $p < 0.0001$) y la RH al inicio de seguimiento (grupo de comparación: RH < 21 KPa) (RH 21-39,9 KPa: HR 2.48, IC 95%: 1.31-4.66, $p=0.005$; RH \geq 40 KPa: HR 3.68, IC 95%: 1.88-7.19, $p < 0.0001$). Las comparaciones de la capacidad predictiva de la RH con la de los índices CTP y MELD mostraron una mayor capacidad predictiva de la RH que la del índice MELD (IDI 3.3%; $p=0.01$), siendo similar a la del índice CTP

(IDI 0.13%; p=0.9). Sin embargo, la combinación de la RH con el estadio CTP en una nueva variable pronóstica mejoró la predicción de eventos, siendo el AUROC del modelo que incluía esta nueva variable superior a la de un modelo basado sólo en el índice CTP (AUROC [IC 95%] 0.612 [0.544-0.681] vs AUROC 0.575 [0.501-0.648]; p=0.06). Sesenta y un (13.6%, IC 95%: 10.3-16.9) pacientes fallecieron durante el seguimiento. En 37 (8.3%, IC 95%: 5.7-10.9) pacientes la muerte ocurrió como consecuencia de la enfermedad hepática. Además, 3 pacientes fueron sometidos a trasplante hepático, por lo que 40 pacientes fallecieron de causa hepática y/o sufrieron un trasplante hepático. Las variables asociadas de forma independiente con este evento tras el análisis multivariante fueron una cifra de plaquetas al inicio del seguimiento inferior a $50.000/\text{mm}^3$ (HR 2.97, IC 95%: 1.33-6.62; p=0.008), una RH ≥ 21 KPa (HR 2.17, IC 95%: 0.98-4.78, p=0.054) y, como factor protector, la consecución de RVS durante el seguimiento (HR 0.14, IC 95%: 0.02-1.05; p=0.057). La RH no mostró una asociación independiente con la mortalidad de cualquier causa, siendo las variables asociadas con la misma en el análisis multivariante la edad (HR 1.04, IC 95%: 1.01-1.08; p=0.035), un recuento de plaquetas inferior a $50.000/\text{mm}^3$ (HR 2.15, IC 95% 1.05-4.38; p=0.034), el índice MELD (HR 5.24, IC 95%: 2.74-10.03; p< 0.0001) y, como factor protector, la consecución de RVS (HR 0.25, IC 95%: 0.07-0.81; p=0.020). Quince (3.4%, IC 95%: 1.7-5) pacientes presentaron un primer evento hemorrágico relacionado con la hipertensión portal durante el seguimiento. En todos los casos la RH al inicio del seguimiento era igual o mayor a 21 KPa, por lo que el valor predictivo negativo del punto de corte de 21 KPa para la predicción de eventos hemorrágicos durante el seguimiento fue del 100%. En el momento del episodio hemorrágico todos los pacientes mostraron un valor de RH igual o superior a 21 KPa.

Conclusiones

La RH es un predictor independiente de la aparición de descompensaciones de la cirrosis y de la muerte de causa hepática en los pacientes coinfectados por el VIH/VHC con cirrosis compensada y proporciona información pronóstica adicional a la

que aportan los índices CTP y MELD. La combinación de la RH y el estadio CTP en un nuevo índice pronóstico mejora la capacidad predictiva del índice CTP por sí solo. Además, un valor de RH menor de 21 KPa identifica a un grupo de pacientes con un riesgo mínimo de aparición de eventos hemorrágicos a medio plazo, lo que permite evitar la realización de endoscopias de cribado de varices esofágicas en estos pacientes mientras la RH se mantenga por debajo de dicho dintel. Nuestras observaciones proporcionan nuevas evidencias que apoyan la inclusión de la determinación periódica de la RH dentro del manejo clínico rutinario de estos pacientes.

ABSTRACT

Introduction

End-stage liver disease due to hepatitis C virus (HCV) infection has an accelerated course in the setting of human immunodeficiency virus (HIV) infection and has become the leading cause of death in HIV/HCV-coinfected patients. In the recent year, a new non-invasive diagnostic tool, based on ultrasound technique, transient elastography (TE), which assesses liver stiffness (LS), has been added to routine clinical care. A previous study from our group has demonstrated that LS correlates with liver fibrosis stage and accurately predicts the presence of cirrhosis in coinfected patients. Besides, there is evidence suggesting that LS correlates with portal hypertension. Finally, a previous study from our group has demonstrated that a LS < 21 kPa predicts the absence of esophageal varices at risk of bleeding in coinfected patients. Thus, it is reasonable to speculate that LS could be a predictor of the emergence of clinical events and mortality in HIV/HCV coinfected patients with cirrhosis. The objective of the study was to assess if LS predicts clinical outcome in HIV/HCV-coinfected patients with compensated cirrhosis.

Patients and Methods

Multicenter prospective cohort study conducted in 7 hospitals from Andalusia. From February 2006, all consecutive HIV-infected patients with active chronic HCV infection diagnosed of cirrhosis on the basis of a LS ≥ 14 kPa were included in the study, provided that they did not have a previous or simultaneous liver decompensation (LD) at the date of the diagnosis of cirrhosis. Patients were prospectively followed-up until death, liver transplant or the censoring date (31 January 2015). The associations between variables, including baseline LS, and the time to LD or death was analysed by means of the log-rank test. Multivariate Cox regression models were built to identify independent predictors of LD and death. Besides, the ability of LS to predict outcomes was compared to that of other classical prognostic scores, as the Child-Turcotte-Pugh

(CTP) or the MELD score, by means of the comparisons of the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) and the integrated discrimination improvement (IDI) between models.

Results

Four hundred and forty-six patient were included in the study. After a median (Q1-Q3) follow-up of 49 (25-68) months, 80 (17.9%; 95% confidence interval [CI]: 14.2-21.6) patients developed a first LD. Baseline LS values were associated with the probability of the emergence of a LD during follow-up. Thus, the probability of LD at 3 years was 5% in patients with baseline LS < 21 kPa, 13% in those harbouring a LS between 21 and 39,9 kPa and 28% in patients with baseline LS \geq 40 kPa ($p < 0.0001$). After multivariate analyses, the variables that showed an independent association with the emergence of LD were age (hazard ratio [HR] 1.06, 95% CI: 1.02-1.10; $p=0.001$), hepatitis B virus coinfection (HR 6.93, 95% CI: 2.17-18.76; $p=0.001$), the consecution of sustained virological response (SVR) during follow-up (HR 0.34, 95% CI: 0.13-9.87; $p=0.024$), clinical AIDS (HR 1.67, 95% CI: 1.05-2.66; $p=0.028$), CTP stage B (vs A) (HR 4.18; 95% CI: 2.38-7.32; $p < 0.0001$) and baseline LS (comparison group: LS < 21 kPa) (LS 21-39,9 kPa: HR 2.48, 95% CI: 1.31-4.66, $p=0.005$; LS \geq 40 kPa: HR 3.68, 95% CI: 1.88-7.19, $p < 0.0001$). Comparisons of the ability of LS to predict a LD with that of CTP or MELD scores yielded a better performance of LS than MELD (IDI 3.3%; $p=0.01$) and a similar performance of LS and CTP (IDI 0.13%; $p=0.9$). By contrast, the combination of LS and CTP stage in a new predictive variable improved the ability to predict outcomes, being the AUROC of the model including this new variable higher than that of the model only based on the CTP stage (AUROC [95% CI] 0.612 [0.544-0.681] vs AUROC 0.575 [0.501-0.648]; $p=0.06$). Sixty-one (13.6%, 95% CI: 10.3-16.9) patients died during follow-up. In 37 (8.3%, 95% CI: 5.7-10.9) patients, death was liver-related. Besides, 3 patients underwent a liver transplant. Thus, 40 patients developed a liver-related death or a liver transplant. The variables independently associated with this outcome were a platelet count < 50.000/mm³ (HR 2.97, 95% CI: 1.33-6.62; $p=0.008$), a baseline LS \geq 21 kPa (HR 2.17, 95% CI: 0.98-4.78, $p=0.054$) and the consecution of SVR during follow-up (HR 0.14, 95% CI: 0.02-1.05; $p=0.057$). LS was not independently associated with overall mortality. Independent predictors of overall death were age (HR 1.04, 95% CI: 1.01-1.08; $p=0.035$), a platelet count < 50.000/mm³ (HR 2.15, 95% CI: 1.05-4.38; $p=0.034$), MELD score (HR 5.24, 95% CI: 2.74-10.03; $p < 0.0001$) and the consecution of SVR (HR 0.25, 95% CI: 0.07-0.81; $p=0.020$). Fifteen (3.4%, 95% CI: 1.7-5) patients developed a first bleeding episode related to portal

hypertension during follow-up. In all cases, baseline LS was ≥ 21 kPa. Thus, the NPV of a LS < 21 kPa to predict a bleeding episode during follow-up was 100%. At the moment of the bleeding episode, LS was also above this threshold.

Conclusions

LS is an independent predictor of LD and liver-mortality in HIV/HCV-coinfected patients with compensated cirrhosis and provides additional prognostic information to that provided by CTP or MELD scores. The combination of LS and CTP stage in a new predictive index improves the ability of CTP to predict outcome. Besides, a LS < 21 kPa identifies HIV/HCV-coinfected patients with compensated cirrhosis with a very low risk of presenting a variceal bleeding episode, allowing to spare upper endoscopy aimed to screen for esophageal varices in these patients, provided that LS maintains below this level. Our observations provide new evidence that support the inclusion of periodic LS determinations in the routine clinical care of these patients.

Parte del contenido de esta tesis ha sido publicada en la siguientes revistas:

- Merchante N, Rivero-Juárez A, Tellez F, Merino D, Ríos-Villegas MJ, Márquez-Solero M, Omar M, Macías J, Camacho A, Pérez-Pérez M, Gómez-Mateos J, Rivero A, Pineda JA. Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 228-238.
- Recio E, Macías J, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, Ríos M, Márquez M, Omar M, Rivero A, Lorenzo S, Merchante N, Pineda JA. Liver stiffness correlates with Child-Pugh-Turcotte and MELD scores in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 1031-1032.

1. INTRODUCCIÓN

Desde la descripción de los primeros casos a principios de la década de los ochenta, la infección por el VIH se ha convertido en una de las primeras pandemias de los siglos XX y XXI. Sin embargo, y aunque la epidemia sigue avanzando a nivel mundial, los logros terapéuticos alcanzados en los últimos 20 años han modificado la evolución natural de la enfermedad, especialmente en los países con un mayor desarrollo económico. Así, tras demostrarse que las combinaciones de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y un inhibidor de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) conseguían alcanzar el control de la replicación viral y una recuperación parcial del sistema inmunológico, se ha asistido a un descenso drástico en la incidencia de infecciones oportunistas y una reducción en la mortalidad atribuible al SIDA (1). La generalización progresiva del uso de combinaciones de fármacos antirretrovirales, en lo que clásicamente se denominó el tratamiento antirretroviral (TAR) de gran actividad, modificó la historia natural de la infección por el VIH, conduciendo a un descenso notable de la mortalidad atribuible al SIDA y aumentando la expectativa de vida de los pacientes. En este escenario, otras comorbilidades han cobrado una creciente importancia y han desplazado paulatinamente al SIDA entre las principales causas de morbimortalidad en los pacientes infectados por el VIH.

En nuestro medio, la principal causa de morbimortalidad de los pacientes infectados por el VIH en los últimos años ha sido sin duda la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC). Como consecuencia de la mejoría en la expectativa de vida de los pacientes infectados por el VIH, la enfermedad hepática por el VHC se ha erigido en una de las principales causas de morbimortalidad (1-6). De hecho, la enfermedad

hepática terminal producida por la infección crónica por el VHC es la principal causa de mortalidad en los individuos coinfectados por VIH/VHC en nuestro medio (6). Así, un estudio multicéntrico prospectivo andaluz coordinado por nuestro grupo de investigación, en el que se incluyó a 1011 pacientes coinfectados por el VIH y el VHC que iniciaron su primer régimen de TAR, demostró que la primera causa de muerte en estos pacientes era la hepatopatía, responsable del 43% de los fallecimientos durante el periodo de estudio (7). La mortalidad de causa hepática fue además muy superior a la atribuible al SIDA, responsable del 22% de las muertes en la cohorte (6).

Diversos estudios de nuestro grupo han demostrado que la enfermedad hepática terminal por el VHC tiene un curso acelerado en el seno de la infección por el VIH (8,9). Así, la mortalidad de los pacientes infectados por el VIH con cirrosis por el VHC descompensada es significativamente mayor que la de aquellos pacientes sin infección por el VIH (8). Además, la supervivencia de la enfermedad hepática terminal por el VHC a partir de la primera descompensación es extremadamente baja en los pacientes coinfectados. En un estudio previo coordinado por nuestro grupo de investigación, la supervivencia mediana de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC con cirrosis descompensada no superó los 13 meses (9). Aunque los nuevos tratamientos antivirales actuales consiguen mejorías funcionales marcadas incluso en pacientes en estadios avanzados de la cirrosis, en muchos de ellos el trasplante hepático es la única opción que permite garantizar una supervivencia prolongada, pero se trata de una opción terapéutica limitada en la práctica clínica diaria. Por ello, la investigación en el ámbito de la enfermedad hepática por el VHC en los pacientes coinfectados por el VIH debería centrarse en los estadios previos de la enfermedad para evitar así la progresión a estadios avanzados en los que el pronóstico es ya desgraciadamente ominoso.

En los últimos años, se ha incorporado a la práctica clínica diaria una nueva herramienta diagnóstica no invasiva basada en una técnica de ultrasonidos que es capaz de cuantificar la rigidez hepática (RH), la elastografía transitoria (ET). Los primeros estudios de validación de la ET demostraron la correlación de la RH con el grado de fibrosis hepática en la biopsia de pacientes infectados por el VHC (10,11) y el valor de la RH para el diagnóstico no invasivo de la cirrosis hepática (12). Diversos estudios han demostrado también la fiabilidad de la técnica para la estimación de la fibrosis hepática y la cirrosis en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC (13,14). Así, en un estudio realizado por nuestro grupo en 169 pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, la presencia de una RH mayor o igual a 14.6 KiloPascales (KPa) mostró un valor predictivo positivo (VPP) y un valor predictivo negativo (VPN) para el diagnóstico de cirrosis del 86% y el 94%, respectivamente, cuando se comparó con la biopsia hepática (14). Demostrada su validez para la cuantificación de la lesión hepática, las principales ventajas de la ET derivan de su carácter no invasivo. Al ser una técnica no invasiva, rápida e indolora, es muy bien aceptada por los pacientes. Además, la ET es una técnica muy reproducible e independiente del observador (15-17).

Además de su capacidad para predecir la fibrosis, varios estudios han demostrado que la RH aporta información adicional en el escenario de la cirrosis hepática. Así, algunas investigaciones llevadas a cabo en población mono infectada por el VHC han demostrado que la RH predice la presencia de varices esofágicas (VE) con riesgo de sangrado (12,18-20). Nuestro grupo ha demostrado también que la presencia de un valor de RH inferior a 21 KPa tiene un VPN del 100% para excluir la presencia de VE con riesgo de sangrado en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC con cirrosis hepática (20). Además, estudios llevados a cabo en pacientes infectados por el VHC (22,23), incluidos aquellos con infección por el VIH (24), han demostrado que la RH se

correlaciona con la presión portal, uno de los principales factores que determina la evolución de la cirrosis.

Por todo lo anterior es razonable especular que la RH podría ser un predictor de la aparición de eventos clínicos y mortalidad en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC. La búsqueda de nuevos factores pronósticos es de crucial importancia, dado que la predicción de la evolución de la cirrosis hepática es esencial para su manejo. Efectivamente, hay complicaciones como el sangrado por VE, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) o el carcinoma hepatocelular (CHC) que pueden prevenirse, en el primer y segundo caso, o diagnosticarse precozmente en el último. Igualmente, la implementación de ciertas medidas, como por ejemplo la indicación de trasplante hepático se basa en el riesgo de desarrollar complicaciones y muerte de los pacientes.

Con la llegada de los nuevos tratamientos antivirales de acción directa (AAD) frente al VHC han aumentado de forma notable las expectativas de curación de los pacientes con hepatitis crónica C. Sin embargo, la predicción de eventos es muy probable que siga jugando un papel fundamental. Por un lado, todavía existen subgrupos de pacientes en los que las probabilidades de alcanzar respuesta viral sostenida (RVS) son por el momento subóptimas. Por otro lado, la presencia de cirrosis descompensada ha dejado de ser una contraindicación formal al tratamiento cuando éste se basa en regímenes libres de interferón. La predicción de eventos en estos enfermos, muchos de ellos posibles candidatos a trasplante hepático, es fundamental a la hora de establecer prioridades de actuación. Finalmente, aún se no se conoce por completo cuál es la historia natural de los pacientes que logran la RVS de forma posterior al desarrollo de la cirrosis y cuáles son los predictores de su evolución en este subgrupo de pacientes. Por todas estas razones, mejorar la capacidad de predicción de eventos clínicos sigue teniendo una enorme trascendencia clínica.

La identificación de los sujetos de mayor riesgo se hace en la práctica clínica mediante datos clínicos y bioquímicos, que se agrupan en combinaciones predictivas, siendo las más usadas los índices de Child-Turcotte-Pugh (CTP) (25) y MELD (26), así como en la medición de la presión portal (27). Sin embargo, la capacidad predictiva de los índices clásicos, CTP y MELD, dista aún de ser la ideal y la medición de la presión portal tiene inconvenientes al ser una técnica invasiva no exenta de riesgos y que no está habitualmente disponible en todos los centros. Por ello, si se demostrase que la RH es un predictor independiente de eventos en los pacientes coinfectados, podría usarse en combinación con otros índices pronósticos para mejorar la predicción del riesgo progresión clínica y muerte en estos pacientes.

En último lugar, dentro de la predicción de eventos clínicos, tiene gran interés evaluar si la RH predice, no sólo la presencia de VE con riesgo de sangrado, sino también la aparición de eventos hemorrágicos relacionados con la hipertensión portal. Tal y como se ha comentado anteriormente, la presencia de una RH menor de 21 KPa, permite excluir con seguridad la presencia de VE con riesgo de sangrado en los pacientes coinfectados (21). Este hallazgo permite establecer nuevas estrategias de cribado de VE en los pacientes con cirrosis, al abrir la posibilidad de obviar la realización de una endoscopia oral de cribado tras el diagnóstico de cirrosis en aquellos pacientes con un valor de la RH inferior a dicho dintel. Sin embargo, esta estrategia aún ha sido incorporada a la práctica clínica de forma generalizada, fundamentalmente porque algunos expertos han tenido reticencias para aceptar la seguridad de la misma. De confirmarse que la RH predice, no sólo la presencia de VE, sino también la aparición de complicaciones hemorrágicas, quedaría demostrada la seguridad de esta práctica clínica.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

- 1) La RH se asocia al riesgo de desarrollo de eventos clínicos relacionados con la hepatopatía y en la mortalidad en los pacientes con cirrosis hepática por el VIH y el VHC.
- 2) La RH añade información pronóstica adicional a la que aportan los índices pronósticos clásicos mejorando la predicción de eventos clínicos relacionados con la hepatopatía y de la mortalidad en los pacientes con cirrosis hepática por el VIH y el VHC.
- 3) Un valor de RH inferior a 21 KPa se puede usar en la clínica de forma segura para identificar los pacientes cirróticos coinfectados por VIH y VHC con bajo riesgo de eventos hemorrágicos relacionados con la hipertensión portal.

2.2. OBJETIVOS

- 1) Analizar si la RH es un predictor independiente para el desarrollo de descompensación de la cirrosis hepática, muerte de cualquier causa y muerte específicamente por enfermedad hepática en pacientes cirróticos coinfectados por el VIH y el VHC.
- 2) Analizar si la utilización de la RH puede aportar información adicional a los índices pronósticos habitualmente usados en la práctica clínica en estos pacientes.
- 3) Analizar si un valor de RH de 21 KPa es un predictor de la aparición de eventos hemorrágicos relacionados con la hipertensión portal en estos pacientes.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 Diseño y sujetos del estudio

En este estudio multicéntrico prospectivo participaron siete hospitales andaluces miembros del grupo HEPAVIR de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas: Hospital Universitario de Valme (Sevilla), Complejo Hospitalario de Huelva (Huelva), Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla), Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga), Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba), Hospital de La Línea de la Concepción (La Línea de la Concepción, Cádiz) y Complejo Hospitalario de Jaén (Jaén).

En Febrero de 2006 se creó la cohorte prospectiva HEPAVIR de pacientes coinfectados por el VIH y el VHC con cirrosis hepática compensada. Desde esa fecha todos los pacientes atendidos de forma consecutiva en los hospitales participantes fueron incluidos en la cohorte si cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Edad mayor de 18 años;
- 2) Infección por el VIH confirmada por enzimoimmunoanálisis y Western Blot;
- 3) Infección crónica por el VHC, confirmada por la presencia de PCR del VHC positiva en sangre;
- 4) Diagnóstico de cirrosis hepática en base a la presencia de una RH mayor o igual a 14 KPa, hecho en el momento de la inclusión en la cohorte. No se incluían, por tanto, pacientes con un diagnóstico previo de cirrosis.
- 5) Ausencia de evidencia de enfermedad hepática metabólica o autoinmune en base al historial clínico y las pruebas complementarias pertinentes; y
- 6) Ausencia de descompensación hepática previa o simultánea al diagnóstico de la cirrosis.

3.2 Diagnóstico de la cirrosis hepática

Tal y como se ha mencionado con anterioridad el diagnóstico de la cirrosis hepática se realizó en base a los valores de la RH obtenidos mediante ET. Las exploraciones de ET se realizaron siguiendo una técnica estandarizada por un explorador experimentado en cada centro. Brevemente, las exploraciones se realizaron en un paciente en posición de decúbito supino con el miembro superior derecho elevado y colocado bajo la cabeza. La sonda de ultrasonidos se aplicó en el primer espacio intercostal derecho bajo la línea transversal que pasa por el vértice del apéndice xifoides del esternón, en su punto de intersección con la línea media axilar. Si esta localización no mostraba una ventana adecuada, la sonda se aplicó en aquella localización que mostró la mejor imagen en los modos M y A. Una vez se decidió el área de medida, el explorador realizó al menos 10 medidas validas de la RH en cada exploración. Se consideraron validas aquellas exploraciones en las que el rango intercuartílico (RIQ) de la RH fue inferior al 30% de la mediana de la RH y en las que la tasa de éxito de las determinaciones de RH fue superior al 60%, de acuerdo a los criterios propuestos por la mayoría de expertos (28).

En este estudio, la presencia de cirrosis se definió de acuerdo a la presencia de un valor de RH mayor o igual a 14 KPa. Este punto de corte ha demostrado un alta precisión diagnóstica para el diagnóstico de cirrosis en los pacientes coinfectados, con un área bajo la curva dependiente del operador (AUROC) y un VPP del 0.95 y el 86%, respectivamente (14).

3.3 Seguimiento

Durante el estudio todos los pacientes incluidos en la cohorte fueron seguidos de acuerdo a un protocolo de manejo previamente elaborado por el equipo investigador. Así, los pacientes fueron evaluados al menos cada 6 meses. En cada visita se realizó una valoración clínica dirigida a detectar complicaciones de la cirrosis hepática, así

como determinaciones analíticas rutinarias que incluyeron controles virológicos e inmunológicos de la infección por el VIH.

3.3.1 Determinaciones de laboratorio

La carga viral plasmática del VIH se determinó mediante una PCR cuantitativa (Cobas AmpliPrep-Cobas TaqMan HIV-1 Test, v.2.0; Roche Diagnostic Systems Inc., Branchburg, NJ, Estados Unidos). Las determinaciones de la carga viral plasmática del ARN del VHC se realizaron mediante una PCR cuantitativa en función de la técnica disponible en cada centro (Cobas AmpliPrep-Cobas TaqMan; Roche Diagnostic Systems Inc., Meylan, Francia: límite de detección de 50 UI/mL; Cobas TaqMan; Roche Diagnostic Systems Inc., Pleasanton, CA, Estados Unidos: límite de detección de 10 UI/mL).

3.3.2 Tratamiento antirretroviral

Durante el seguimiento, se prescribió TAR frente al VIH de acuerdo a las recomendaciones vigentes en cada momento de GeSIDA/Plan Nacional sobre el sida (www.seimc.org) y el criterio del médico responsable.

3.3.3 Manejo de las complicaciones de la cirrosis y definición de eventos

El manejo de la cirrosis y de las descompensaciones a lo largo del seguimiento se realizó de acuerdo a un protocolo de manejo consensuado basado en las principales guías internacionales, conferencias de consenso, opiniones de expertos (27) y las recomendaciones del Grupo para el Estudio de las Hepatitis Víricas de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (www.saei.org). Así, se realizaron ecografías de forma semestral para el cribado del CHC. Al inicio del seguimiento, y

posteriormente cada 6 meses, se calcularon en cada visita los índices de CTP y MELD. En todos los pacientes se realizó una endoscopia oral para el cribado de VE a la entrada en la cohorte. Para la clasificación de las VE se siguieron los criterios de la *Japanese Research Society for Portal Hypertension* (29). En Noviembre de 2009, el equipo investigador modificó el protocolo inicial permitiendo la no realización de una endoscopia inicial en aquellos pacientes con valores de RH menores a 21 KPa, dado que el VPN de este punto de corte para excluir VE con riesgo de sangrado en los pacientes coinfectados es del 100% tal y como se ha comentado anteriormente. (21).

Se consideraron descompensaciones de la cirrosis los cuadros de ascitis, edemas, encefalopatía hepática (EH), hemorragia digestiva alta (HDA) por hipertensión portal, ictericia no obstructiva, PBE, el síndrome hepatorenal (SHR) y el CHC. El diagnóstico de ascitis se realizó mediante examen ecográfico o paracentesis. La PBE se diagnosticó cuando el recuento de polimorfonucleares en el líquido ascítico fue igual o superior a 250 células/ μ L o si se observó crecimiento bacteriano en el cultivo del líquido ascítico en ausencia de una peritonitis secundaria u otra infección intraabdominal que lo justificase. La HDA secundaria a hipertensión portal se diagnosticó según los criterios de Baveno (30): observación de sangrado activo (en chorro o rezumante) procedente de una variz esofágica o gástrica, presencia de signos de hemostasia reciente en una variz (coágulo de fibrina o coágulo adherido), o presencia de sangre en estómago en ausencia de otras lesiones potencialmente sangrantes en una endoscopia hecha en las primeras 24 horas. La EH se definió como un episodio de confusión mental evidenciado por el paciente, sus familiares o un médico, en ausencia de otras causas que lo justificasen. La ictericia se consideró como descompensación hepática cuando las cifras de bilirrubina fueron mayores o iguales a 5 mg/dL y en la ecografía no se observó dilatación u obstrucción de las vías biliares. El SHR se definió según los criterios de Ginés y colaboradores (31): creatinina mayor de 2,5 mg/dL ó aclaramiento de creatinina de 24 horas menor de 40 mL/min en

ausencia de shock, infección bacteriana, tratamiento reciente con fármacos nefrotóxicos o pérdidas de volumen, ausencia de mejoría mantenida en la función renal (descenso de cifras de creatinina inferior a 1,5 mg/dL) tras la retirada de diuréticos y expansión de volumen con 1,5 litros de suero fisiológico y proteinuria menor de 500 mg/dL y ausencia en la ecografía de datos de uropatía obstructiva o enfermedad parenquimatosa renal. Finalmente, el diagnóstico de CHC se realizó siguiendo los criterios de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (32): masa hepática con diagnóstico anatómico-patológico (punción y/o biopsia hepática) ó masa hepática sobre hígado cirrótico de más de 1 cm de diámetro con patrón radiológico típico de CHC en una prueba dinámica con contraste (TAC ó RNM). El trasplante hepático se indicó de acuerdo a los criterios vigentes en España durante el seguimiento (27). Del mismo modo, se inició tratamiento frente al VHC de acuerdo al criterio del médico responsable y las recomendaciones vigentes en cada momento del seguimiento.

Los pacientes fueron seguidos prospectivamente hasta la muerte, el trasplante hepático ó la fecha de censura (31 Enero 2015). El estado vital y las causas de muerte se determinaron a partir de las bases de datos de los hospitales participantes y los registros clínicos. En aquellos casos en los que se produjo una pérdida de seguimiento se contactó telefónicamente con los pacientes o los familiares para establecer el estado vital.

3.4 Análisis estadístico

Las variables continuas se han expresado como mediana (rango intercuartílico [RIQ]) y los tiempos de supervivencia como media (desviación estándar [DE]). Las variables categóricas se presentan como número (porcentaje; intervalo de confianza [IC] al 95%). Las probabilidades de supervivencia en diferentes puntos del seguimiento se

han expresado como la proporción de supervivientes al final del periodo obtenidas mediante tablas de vida. Las comparaciones entre las variables continuas se realizaron mediante el test T de Student o el test U de Mann-Whitney, dependiendo de si la variable siguió o no una distribución normal. Las variables categóricas se compararon mediante el test de la χ^2 ó el test de Fisher según procediese.

La variable desenlace principal del estudio fue la aparición de una descompensación de la cirrosis. Como variables desenlace secundarias se analizaron la muerte de causa hepática, la muerte de cualquier causa y la HDA por hipertensión portal. Se analizaron las asociaciones entre las variables desenlace del estudio y las siguientes variables explicativas: edad, sexo, consumo diario de alcohol, coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis delta (VHD), genotipo del VHC, carga viral basal del VHC, tratamiento del VHC y patrón de respuesta, estadio de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), recuento de células CD4, carga viral VIH basal, porcentaje del seguimiento con viremia VIH indetectable, TAR durante el seguimiento, puntuación basal en los índices CTP y MELD, cifras de plaquetas basales, puntuación basal en los índices APRI (33) y FIB4 (34), presencia de VE con riesgo de sangrado y RH inicial.

El momento de inicio de seguimiento se fijó en el día de la primera exploración de ET diagnóstica de cirrosis. El tiempo hasta el evento se calculó como los meses transcurridos desde esta fecha hasta la fecha de las diferentes variables desenlaces. La relación entre las distintas covariables y el tiempo hasta la descompensación de la enfermedad hepática o la muerte se analizó mediante el test de log-rank. Para este análisis, las variables continuas se dicotomizaron por la mediana o por puntos de corte considerados clínicamente significativos. Concretamente, el índice CTP se dividió en clase A (5-6 puntos), B (7-9 puntos) o C (10 o más puntos) y el índice MELD se categorizó por el punto de corte de 14 puntos. Para la carga viral del VHC y la RH se

emplearon los puntos de corte que mostraron una mayor sensibilidad y especificidad para la predicción de la variable desenlace aplicando curvas ROC. Además, la RH se categorizó por diferentes puntos de corte clínicamente relevantes. Aquellas variables con un nivel de p igual o inferior a 0.1 en el análisis univariante fueron incluidas en modelos de Cox en los que también se incluyó la edad, el sexo y la consecución de RVS durante el seguimiento. Por último, se analizaron las posibles interacciones entre las variables CTP, MELD y RH. Aquellas asociaciones con p menor o igual a 0.05 fueron consideradas como estadísticamente significativas. Se calcularon las *hazard ratio* (HR) y los IC al 95%. Para la comparación de las AUROC se utilizó el test de Hanley and McNeil. Además, se calculó el índice de mejoría de la discriminación (IDI) para comparar la capacidad de los modelos para predecir los eventos. Finalmente, se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, VPN y VPP. El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS 22 (SPSS, Chicago, Illinois, EE.UU) y STATA versión 9 (Stata Corp LP, College Station, TX, Estados Unidos).

3.5 Aspectos éticos

Este estudio se ha llevado a cabo conforme a los principios de la declaración de Helsinki. El Comité de Ética del Hospital de Valme dio su aprobación para la realización del estudio.

4. RESULTADOS

4.1 Características de la población

Cuatrocientos cuarenta y seis pacientes fueron incluidos en este estudio. La mediana (RIQ) de seguimiento fue de 49 (25-68) meses. En 44 (10%) pacientes se perdió el seguimiento antes de la finalización del estudio. Las principales características de la población de estudio se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de la población de estudio (n=446).

Parametro	Valor
Edad (años) ¹	49 (46-53)
Sexo masculino, no. (%)	393 (88)
Consumo diario de alcohol > 50 grs/día, no. (%)	83 (19)
Uso previo intravenoso de drogas, no. (%)	395 (89)
Tratamiento previo frente al VHC, no (%)	104 (23)
Genotipo VHC, no. (%) ²	
1	260 (59)
2	6 (1)
3	99 (23)
4	73 (17)
Carga viral ARN VHC (log ₁₀ UI/mL) ¹	6.21 (5.69-6.67)
Antígeno de superficie positivo del VHB, no (%)	9 (2)
Alanino aminotransferasa (UI/L) ¹	74 (47-109)
Aspartato aminotransferasa (UI/L) ¹	76 (52-110)
Bilirrubina total (mg/dL) ¹	0.8 (0.5-1.2)
Plaquetas (/mm ³) ¹	122.000 (89.000-165.000)
Carga viral ARN VIH < 50 copias/mL, no. (%)	317 (71)
CD4 céls/mL ¹	398 (233-615)
Estadio C CDC ³ , no. (%)	171 (38)

TAR ⁴ , no (%)	411 (92)
Puntuación MELD ^{1,5,6}	7 (6-9)
Estadio Child-Turcotte-Pugh, no (%)	
A	406 (91)
B	40 (9)
Rigidez hepática (KPa) ¹	22 (17-35)
Rigidez hepática (KPa)	
< 21	197 (44)
21-39.9	166 (37)
> 40	83 (19)

¹Mediana (Q1-Q3); ²Disponible en 438 pacientes; ³ CDC: Centers for Disease Control and Prevention;

⁴ TAR: Tratamiento antirretroviral; ⁵ MELD: Model for end-stage liver disease;

⁶ Disponible en 440 pacientes.

Ciento tres (23%) pacientes habían recibido tratamiento frente al VHC sin lograr RVS de forma previa a su inclusión en la cohorte. La mediana (RIQ) de tiempo entre la finalización del tratamiento previo frente al VHC y el diagnóstico de la cirrosis fue de 65 (30-159) meses. De los 104 pacientes, 66 fueron no respondedores y 23 habían presentado una recidiva, mientras que los restantes 15 pacientes suspendieron de forma prematura el tratamiento de forma voluntaria o por efectos adversos.

Durante el seguimiento, 196 (43%) pacientes iniciaron tratamiento frente al VHC, de los que 32 pacientes realizaron un segundo ciclo de tratamiento y 3 pacientes un tercer ciclo por ausencia de RVS tras los ciclos previos. Los esquemas de tratamiento usados en la cohorte fueron: interferón pegilado y ribavirina (PR) (n=157), PR + telaprevir (n=28), PR + boceprevir (n=12), PR + nitazoxanida (n=4), PR + faldaprevir (n=4), PR + daclatasvir (n=2), PR + sofosbuvir (n=1), sofosbuvir + ribavirina (n=5), sofosbuvir + daclatasvir (n=14) y sofosbuvir + simeprevir (n=4). De los 196 pacientes en los que se había iniciado tratamiento frente al VHC, 18 estaban aún en tratamiento

o no habían alcanzado las 24 semanas posteriores a la finalización del tratamiento en el momento de finalización del estudio, por lo que en ellos no fue posible en el momento del análisis evaluar la presencia de RVS. De los 178 evaluables, 67 (38%) lograron alcanzar RVS.

4.2 Descompensaciones de la cirrosis

En 80 (17.9%, IC 95%: 14.2-21.6) pacientes, se produjo una descompensación de la cirrosis en el seguimiento. La densidad de incidencia de descompensaciones de la cirrosis fue 4.7 por 100 personas-año (IC 95% 3.8-5.9). La probabilidad de desarrollar una descompensación a 1, 2, 3, 4 y 5 años fue del 5%, 9%, 12%, 15% y 21%, respectivamente. La ascitis fue el tipo de primera descompensación más frecuente, apareciendo en 48 (60%) pacientes. La Tabla 2 resume los principales eventos de la cirrosis en el seguimiento. La mediana (RIQ) de tiempo desde el diagnóstico de cirrosis hasta la aparición de la primera descompensación fue de 26 (7-49) meses.

Tabla 2. Resumen de los eventos clínicos principales durante el seguimiento (n=446).

Evento	N (%)
Descompensación¹	80
Ascitis	48 (60)
Peritonitis bacteriana espontánea	2 (2)
Síndrome hepatorenal	1 (1)
Hemorragia digestiva alta asociada a hipertensión portal	8 (10)
Encefalopatía hepática	10 (13)
Carcinoma hepatocelular	11 (14)
Muerte	61
Causa hepática	37 (61)
Peritonitis bacteriana espontánea	7
Síndrome hepatorenal	3
Hemorragia digestiva alta asociada a hipertensión portal	6

Encefalopatía hepática	7
Carcinoma hepatocelular	10
Fallo hepático	4
Causa no hepática	24 (39)
SIDA	1
Cáncer	11
Otra ²	12

¹Se indica aquí tan sólo el primer evento de descompensación durante el seguimiento en aquellos pacientes con más de una descompensación en el seguimiento; ² Para una descripción mayor de las causas específicas de muerte ver texto.

Los factores asociados con la aparición de una descompensación de la cirrosis en el seguimiento en el análisis univariante se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Asociaciones entre la aparición de una descompensación de la cirrosis y/o carcinoma hepatocelular y otros parámetros (n=446).

Parámetro	Categoría	No. (%) con descompensación	P Bivariada (Test log rank)	Hazard ratio multivariante (95% IC)	P Multi-variante
Sexo	Masculino	72 (18)	0.933	1.124 (0.519-2.436)	0.767
	Femenino	8 (15)			
Edad	< 49 años	38 (20)	0.121	1.066 (1.027-1.107) ¹	0.001
	≥ 49 años	42 (17)			
Antígeno de superficie del VHB	Negativo	76 (17)	0.07	6.393 (2.178-18.769)	0.001
	Positivo	4 (44)			
Genotipo VHC	1	45 (17)	0.6		-
	2	2 (33)			
	3	17 (17)			
	4	14 (19)			
ARN VHC plasmático (log ₁₀ UI/mL)	< 6.2	40 (18)	0.931		-
	≥ 6.2	36 (16)			
Tratamiento frente al VHC durante el seguimiento	No tratamiento	47 (19)	0.002		-
	Tratamiento sin RVS ²	28 (22)			
	RVS ²	5 (7)			
RVS ² durante el seguimiento	No	75 (20)	0.002	0.346 (0.137-0.870)	0.024
	Si	5 (8)			
Estadio CDC ³	A-B	37 (13)	0.003	1.677 (1.056-2.662)	0.028
	C	43 (25)			

Recuento de células CD4 (cél/mm ³)	< 200	26 (29)		1.394	0.203
	200-350	22 (21)	< 0.0001	(0.836-2.323) ⁴	
	≥ 350	30 (12)			
Carga viral VIH basal indetectable	No	24 (19)	0.377		-
	Si	55 (17)			
Plaquetas (/mm ³)	< 50.000	12 (36)		1.848	0.061
	50.000-99.999	24 (20)	0.001	(0.972-3.515) ⁵	
	≥ 100.000	43 (15)			
Estadio Child-Turcotte-Pugh	A	59 (15)		4.180	<0.0001
	B	21 (53)	< 0.0001	(2.385-7.326)	
MELD ⁶	< 14	70 (17)		1.293	0.624
	≥ 14	9 (45)	<0.0001	(0.464-3.606)	
Rigidez hepática (KPa)	< 21	15 (8)			
	21-39.9	35 (21)	<0.0001	2.481 (1.319-4.669)	0.005
	≥ 40	30 (36)		3.680 (1.882-7.198)	<0.0001

¹ Considerada como variable continua en el análisis multivariante; ² RVS: Respuesta viral sostenida; ³CDC: Centers for Disease Control and Prevention; ⁴ Considerada como variable dicotómica (< 200 vs ≥ 200) en el análisis multivariante; ⁵ Considerada como variable dicotómica (<50.000 vs ≥ 50.000) en el análisis multivariante; ⁶ MELD: Model for end-stage liver disease.

Los valores basales de RH se asociaron con la probabilidad de aparición de una descompensación de la cirrosis en el seguimiento (Figura 1 y Tabla 3).

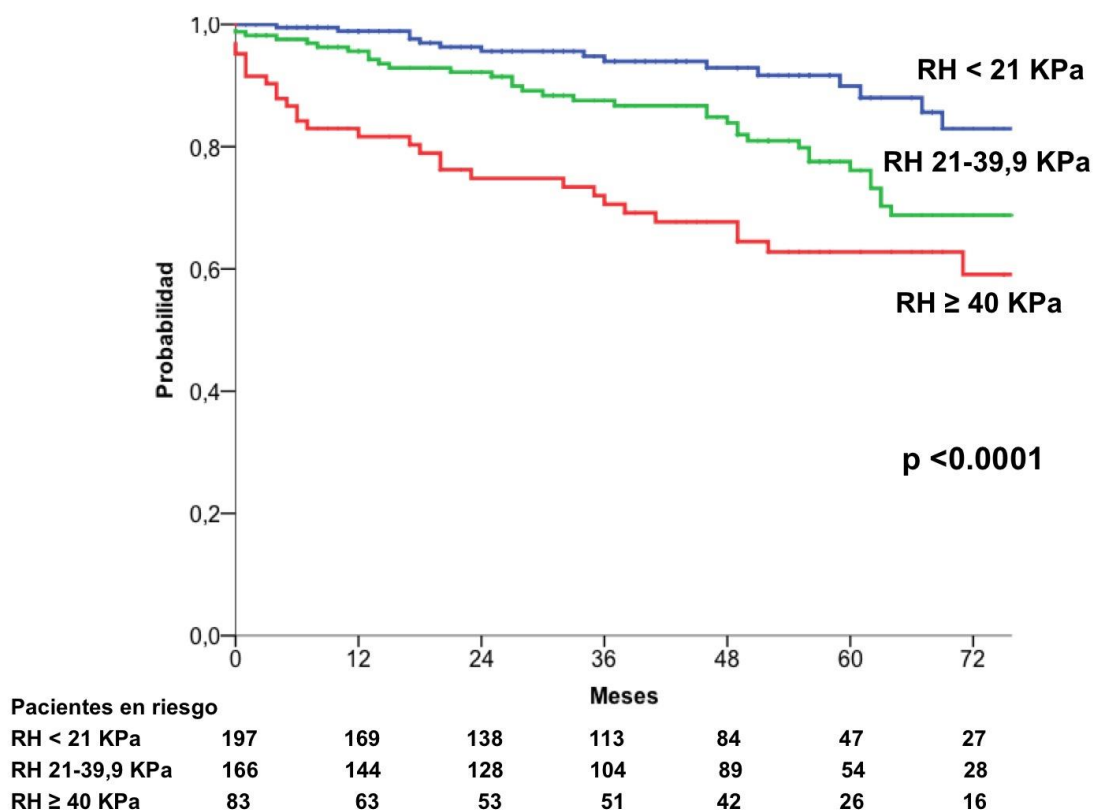


Figura 1. Probabilidad de permanecer libre de descompensación de la cirrosis en función de la rigidez hepática inicial. RH, Rigidez hepática. KPa, KiloPascales.

La probabilidad de descompensación a 1, 2, 3, 4 y 5 años fue del 1%, 4%, 5%, 7% y 10% en los pacientes con una RH inicial menor de 21 KPa, mientras que fue del 4%, 8%, 13%, 15% y 23% en los pacientes con una RH inicial entre 21 y 39,9 KPa, y del 17%, 26%, 28%, 33% y 39% en aquellos con una RH inicial mayor o igual 40 KPa.

En las figuras 2 y 3 se presentan las probabilidades de descompensación de la cirrosis durante el seguimiento en función del estadio CTP y el índice MELD.

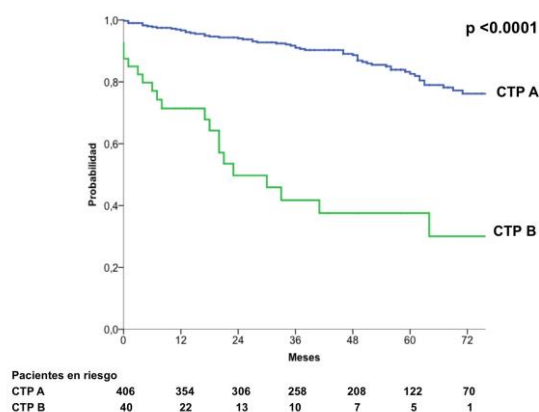


Figura 2.

Probabilidad de permanecer libre de descompensación de la cirrosis en función de estadio inicial de Child-Turcotte-Pugh. CTP, Child-Turcotte-Pugh.

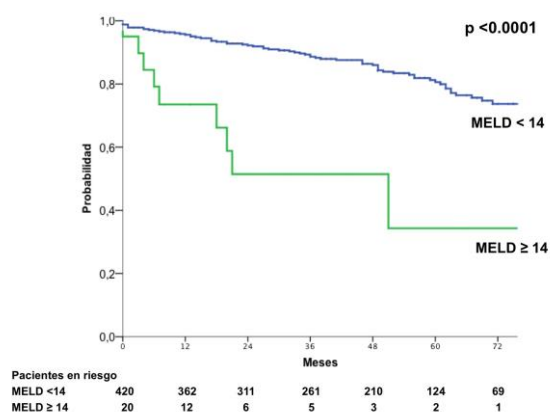


Figura 3.

Probabilidad de permanecer libre de descompensación de la cirrosis en función de la puntuación basal en el índice MELD. MELD, Model for end-stage liver disease.

La consecución de RVS durante el tratamiento se asoció con una menor probabilidad de descompensación durante el seguimiento (Tabla 3 y Figura 4). Del mismo modo, haber realizado tratamiento frente al VHC, aún en ausencia de RVS, se asoció con una menor probabilidad de descompensación en comparación con la no realización de tratamiento frente al VHC (Tabla 3 y Figura 4).

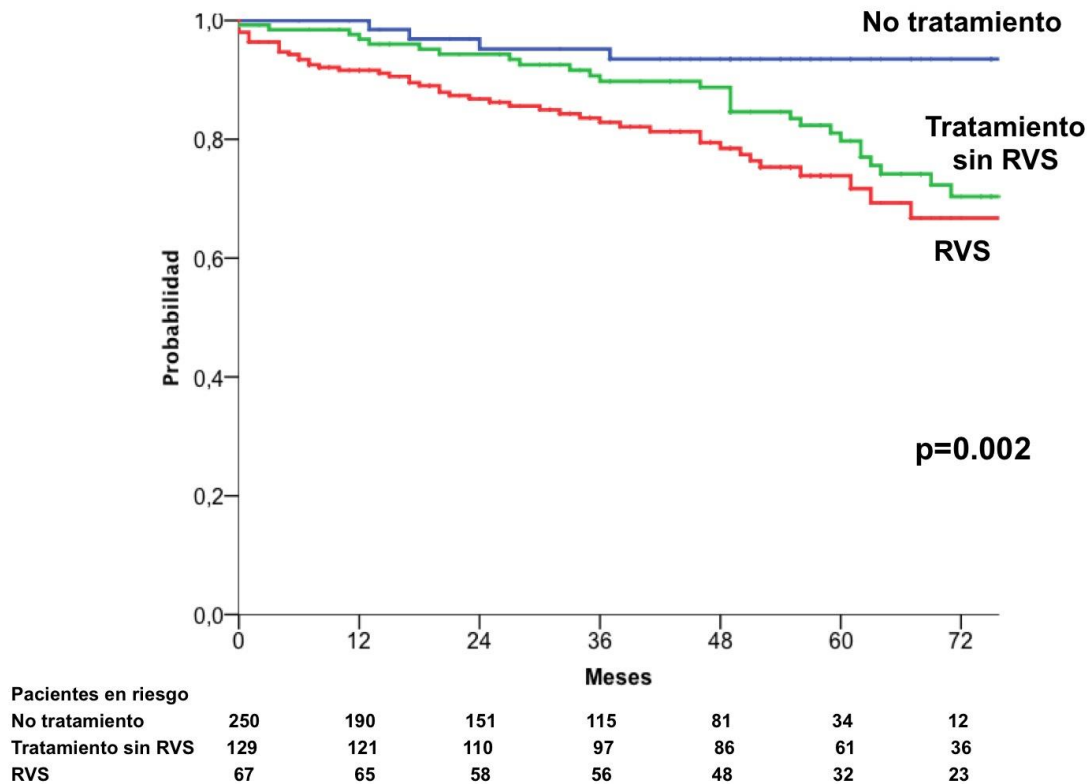


Figura 4.

Probabilidad de permanecer libre de descompensación de la cirrosis en función de la realización de tratamiento de la hepatitis C durante el seguimiento y el tipo de respuesta al mismo.

RVS, Respuesta virológica sostenida.

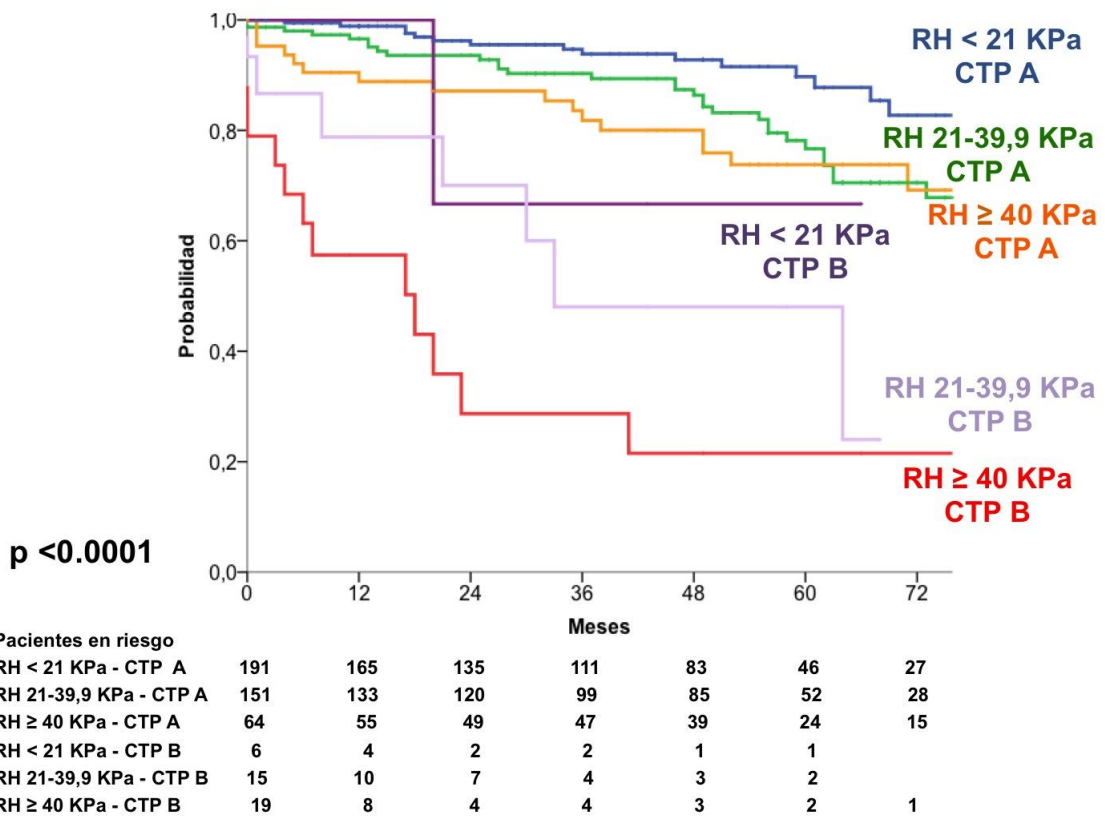
Los análisis mediante regresión de Cox no demostraron ninguna interacción estadística entre los índices CTP y MELD, ni entre estos y la RH por lo que pudieron incluirse estas tres variables de forma simultánea en los modelos multivariantes. Tras el análisis multivariante, las variables que se asociaron de forma independiente con la aparición de una descompensación de la cirrosis en el seguimiento fueron la edad, la coinfección por el VHB, el diagnóstico de SIDA previo, el estadio CTP y la RH al inicio del seguimiento como factores asociados a un mayor riesgo y la consecución de RVS como factor asociado a un menor riesgo de descompensación (Tabla 3).

A continuación se comparó la capacidad de la RH y la de los índices CTP y MELD para predecir la aparición de descompensación de la enfermedad hepática. Así, se construyeron modelos multivariantes que incluían sólo a una de estas tres variables y se calcularon las respectivas AUROC. La AUROC (IC 95%) del modelo que incluyó a la RH fue 0.591 (0.522-0.660) mientras que la del modelo que incluía al índice CTP y la de que contenía el índice MELD fueron 0.575 (0.501-0.648) y 0.508 (0.424-0.592), respectivamente ($p=0.19$ para la comparación RH vs CTP, $p<0.00001$ para la comparación RH vs MELD y $p=0.005$ para la comparación CTP vs MELD). Por último, el cálculo del índice IDI (el promedio de la mejoría en la probabilidad predicha de descompensación) indicaron que los modelos que incluían la RH o el CTP tenían una mejor capacidad predictiva que el modelo que incluía el índice MELD. Concretamente, la mejoría neta de la RH sobre el índice MELD fue del 3.3% ($p=0.01$) mientras que la del CTP sobre el índice MELD fue del 2.6% ($p=0.07$). La RH y el índice CTP mostraron un nivel similar de predicción del evento, siendo el IDI de la comparación entre ambos de 0.13% ($p=0.9$).

Posteriormente, se construyó una nuevo índice pronóstico basado en la combinación de los valores de la RH y el índice CTP y se evaluó su capacidad predictiva. Así se creó una nueva variable pronostica basada en la combinación de 3 categorías de la RH inicial (< 21 KPa, $21-39,9$ KPa, ≥ 40 KPa) y el estadio CTP basal (A, B). La figura 5 muestra la probabilidad de permanecer libre de descompensación durante el seguimiento en función de la categoría de la nueva variable pronostica.

Figura 5.

Probabilidad de permanecer libre de descompensación
en función de la rigidez hepática inicial y el estadio de Child-Turcotte-Pugh.
RH, Rigidez hepática. KPa, KiloPascales. CTP, Child-Turcotte-Pugh.



La probabilidad de descompensación a 3 años aumentó de forma progresiva en cada estadio de la nueva variable pronóstica (Figura 6).

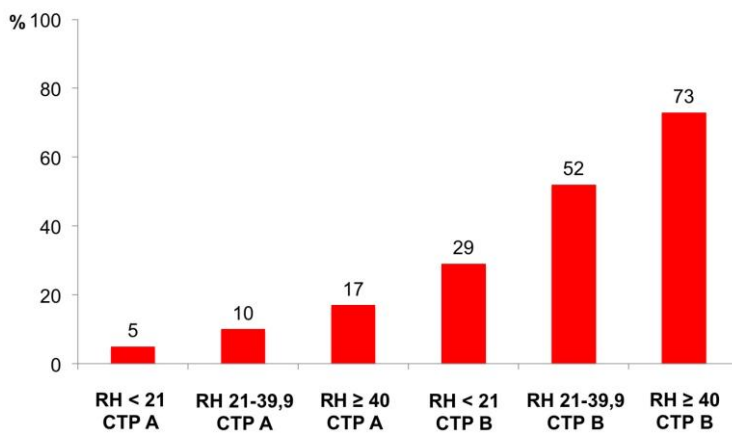


Figura 6. Probabilidad de desarrollar una primera descompensación a los 3 años del diagnóstico de cirrosis en función de la rigidez hepática inicial y el estadio de Child-Turcotte-Pugh. RH, Rigidez hepática. KPa, KiloPascales. CTP, Child-Turcotte-Pugh.

Además, se realizó una regresión de Cox ajustado por la edad, sexo y consecución de RVS en el seguimiento en la que se incluyeron a todas las variables asociadas en el análisis univariante y la nueva variable pronóstica en sustitución de la RH y el estadio CTP por separado. La Tabla 4 resume dicho análisis.

Tabla 4.

Asociación univariante y multivariante entre un índice combinado basado en la rigidez hepática inicial y el estadio de Child-Turcotte-Pugh y la aparición de una descompensación de la cirrosis y/o carcinoma hepatocelular (n=446).

Parámetro	Categoría	No. (%) con descompensación	P Bivariada (Test log rank)	Hazard ratio multivariante (95% IC)	P Multi-variante
Sexo	Masculino	72 (18)	0.933	0.982 (0.446-2.159)	0.964
	Femenino	8 (15)			
Edad	< 49 años	38 (20)	0.121	1.065 (1.027-1.104) ¹	0.001
	≥ 49 años	42 (17)			
Antígeno de superficie del VHB	Negativo	76 (17)	0.07	5.835 (1.991-17.107)	0.001
	Positivo	4 (44)			
RVS ² durante el seguimiento	No	75 (20)	0.002	0.334 (0.133-0.839)	0.020
	Si	5 (8)			
Estadio CDC ³	A-B	37 (13)	0.003	1.714 (1.108-2.653)	0.016
	C	43 (25)			
Recuento de células CD4 (cél/mm ³)	< 200	26 (29)	<0.0001	1.479 (0.889-2.459) ⁴	0.132
	200-350	22 (21)			
	≥ 350	30 (12)			
Plaquetas (/mm ³)	< 50.000	12 (36)	0.001	1.687 (0.881-2.459) ⁵	0.114
	50.000-99.999	24 (20)			
	≥ 100.000	43 (15)			
MELD ⁶	< 14	70 (17)	<0.0001	1.021 (0.914-1.141) ¹	0.707
	≥ 14	9 (45)			
Estadio índice combinado RH ⁶ -CTP ⁷	< 21, CTP A	15 (8)	<0.0001	2.902 (1.495-5.633) 3.560 (1.703-7.444) 3.770 (0.481-29.545) 10.440 (4.088-26.666) 20.709 (9.346-45.888)	0.002 0.001 0.206 <0.0001 <0.0001
	21-39.9, CTP A	31 (21)			
	≥ 40, CTP A	17 (26)			
	< 21, CTP B	1 (17)			
	21-39.9, CTP B	7 (47)			
≥ 40, CTP B	13 (68)				

¹ Considerada como variable continua en el análisis multivariante; ² RVS: Respuesta viral sostenida; ³ CDC: Centers for Disease Control and Prevention; ⁴ Considerada como variable dicotómica (< 200 vs ≥ 200) en el análisis multivariante; ⁵ Considerada como variable dicotómica (<50.000 vs ≥ 50.000) en el análisis multivariante; ⁶ MELD: Model for end-stage liver disease; ⁷ RH: Rigidez hepática; ⁸ CTP: Child-Turcotte-Pugh.

La nueva variable pronostica se asoció de forma independiente en dicho análisis a la aparición de una descompensación durante el seguimiento, siendo el riesgo de desarrollar el evento mayor para cada categoría sucesiva de la variable. La AUROC (IC 95%) de este modelo fue de 0.612 (0.544-0.681). La capacidad predictiva de este modelo fue superior a la de un modelo similar incluyendo las misma covariables y el índice CTP en sustitución de la nueva variable pronostica. Así, la AUROC (IC 95%) de este segundo modelo fue de 0.575 (0.501-0.648) ($p=0.06$ para la diferencia respecto al modelo que incluyó a la nueva variable pronostica).

4.3 Mortalidad de causa hepática

Sesentaiún (13.6%, IC 95%: 10.3-16.9) pacientes fallecieron durante el seguimiento. La tasa de mortalidad fue de 3.5 por 100 personas-año (IC 95%: 2.8-4.5). En 37 (8.3%, IC 95%: 5.7-10.9) pacientes la muerte ocurrió como consecuencia de la enfermedad hepática. Específicamente, 10 pacientes fallecieron por CHC, 7 por PBE, 7 por EH, 6 por HDA, 3 por SHR y 4 por fallo hepático. Veinticuatro pacientes fallecieron de otras causas no directamente relacionadas con la enfermedad hepática, de las cuales sólo en un paciente correspondió a un evento relacionado con el SIDA. Once pacientes fallecieron por neoplasias no relacionadas con el SIDA, 3 por sepsis, 3 por hemorragia intracraneal, 2 por muerte súbita, 1 por suicidio, 1 por infarto agudo de miocardio, 1 por demencia avanzada y 1 por insuficiencia renal sin criterios de SHR. Tres pacientes fueron sometidos a trasplante hepático. Por tanto, 40 pacientes, 37 muertos de causa hepática y 3 sometidos a trasplante hepático, desarrollaron una muerte de causa hepática y/o trasplante hepático. La densidad de incidencia de este evento fue de 2.2 por 100 personas-año (IC 95%: 1.6-3.1).

Los valores basales de RH se asociaron con una mayor probabilidad de morir de causa hepática y/o precisar un trasplante hepático (Tabla 5 y Figura 7). La

consecución de RVS durante el seguimiento se asoció con una menor probabilidad de muerte de causa hepática y/o precisar un trasplante hepático (Tabla 5 y Figura 8). La realización de tratamiento frente al VHC aún en ausencia de RVS se asoció del mismo modo con un menor riesgo de este evento en comparación con la no realización de tratamiento (Tabla 5 y Figura 8).

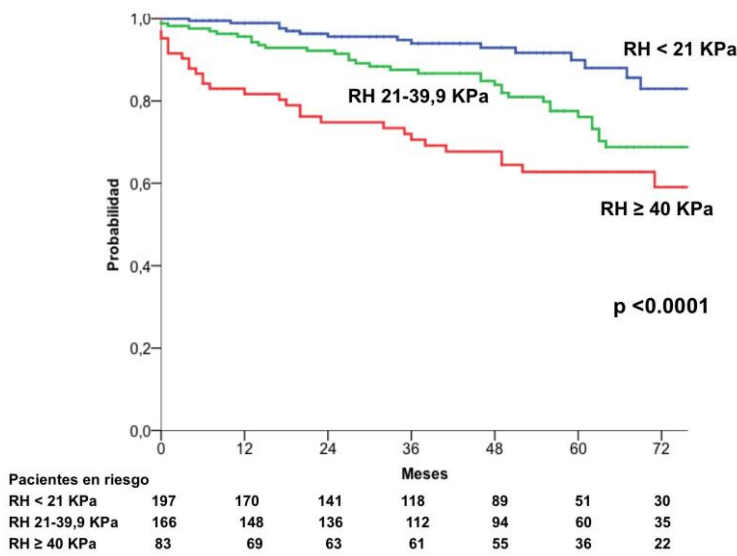


Figura 7. Probabilidad de permanecer libre de muerte de causa hepática o trasplante hepático en función de la rigidez hepática inicial. RH, Rigidez hepática. KPa, KiloPascales.

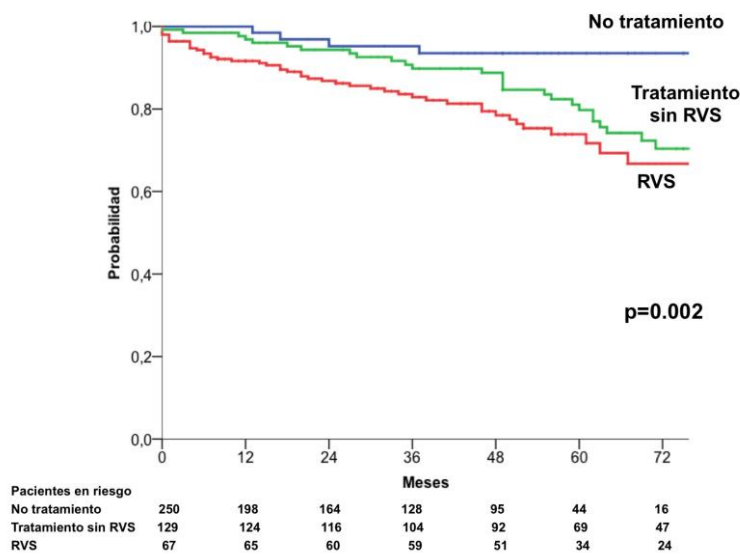


Figura 8. Probabilidad de permanecer libre de muerte de causa hepática o trasplante hepático en función de la realización de tratamiento de la hepatitis C durante el seguimiento y el tipo de respuesta al mismo. RVS, Respuesta virológica sostenida.

La Tabla 5 resume las asociaciones univariantes entre la muerte de causa hepática y/o trasplante hepático y las distintas variables analizadas.

Tabla 5.
Asociaciones entre la mortalidad de causa hepática y/o el trasplante hepático y otros parámetros (n=446).

Parametro	Categoría	No. (%) con muertes de causa hepática	P Bivariada (Test log rank)	Hazard ratio multivariante (95% IC)	P Multivariante
Sexo	Masculino	38 (10)	0.237	0.490 (0.115-2.080)	0.333
	Femenino	2 (4)			
Edad	< 49 años	24 (12)	0.005	1.048 (0.994-1.104) ¹	0.083
	≥ 49 años	16 (6)			
Antígeno de superficie del VHB	Negativo	38 (9)	0.419		-
	Positivo	2 (22)			
Genotipo VHC	1	24 (9)	0.607		-
	2	1 (17)			
	3	6 (6)			
	4	8 (11)			
ARN VHC plasmático (log ₁₀ UI/mL)	< 6.2	19 (9)	0.639		-
	≥ 6.2	21 (10)			
Tratamiento frente al VHC durante el seguimiento	No tratamiento	28 (11)	0.001		-
	Tratamiento sin RVS ²	11 (9)			
	RVS ²	1 (1)			
Respuesta viral sostenida durante el seguimiento	No	39 (10)	0.005	0.144 (0.020-1.059)	0.057
	Si	1 (2)			
Estadio CDC ³	A-B	23 (8)	0.627		-
	C	17 (9)			
Recuento de células CD4 (cél/mm ³)	< 200	14 (16)	0.014	1.530 (0.768-3.068) ⁴	0.231
	200-349	8 (8)			
	≥ 350	16 (6)			
Carga viral VIH basal indetectable	No	11 (9)	0.618		-
	Si	28 (9)			
Plaquetas (/mm ³)	< 50.000	8 (24)	0.001	2.978 (1.338-6.628) ⁴	0.008
	50.000-99.999	11 (9)			
	≥ 100.000	20 (7)			
Estadio Child-Turcotte-Pugh	A	29 (7)	< 0.0001	1.814 (0.699-4.706)	0.221
	B	11 (27)			
MELD ⁶	< 14	31 (7)	< 0.0001		.7
	≥ 14	9 (45)			
Rigidez hepática (KPa)	< 21	9 (5)	0.031		
	21-39.9	17 (10)			
	≥ 40	14 (17)			
Rigidez hepática (KPa)	< 21	9 (5)	0.020	2.175 (0.988-4.789)	0.054
	≥ 21	31 (13)			

¹ Considerada como variable continua en el análisis multivariante; ² RVS: Respuesta viral sostenida; ³ CDC: Centers for Disease Control and Prevention; ⁴ Considerada como variable dicotómica (< 200 vs ≥ 200) en el análisis multivariante, ⁵

Considerada como variable dicotómica (<50.000 vs \geq 50.000) en el análisis multivariante,⁶ MELD: Model for end-stage liver disease; ⁷Debido a la presencia de una interacción estadística entre la rigidez hepática y el índice MELD, el modelo multivariante se estratificó de acuerdo a la puntuación basal del índice MELD (< 14 vs. \geq 14).

Los análisis de Cox mostraron una interacción entre la RH y el índice MELD por lo que estas variables no pudieron introducirse de forma simultánea en los modelos multivariantes. Por esto motivo, los análisis multivariantes se estratificaron por el índice MELD. Las variables que se asociaron de forma independiente con la muerte de causa hepática y/o el trasplante hepático tras el análisis multivariante fueron la cifra de plaquetas al inicio del seguimiento, la rigidez hepática basal y, como factor protector, la consecución de RVS durante el seguimiento (Tabla 5).

En la figura 9 se representa la probabilidad de presentar una muerte de causa hepática y/o trasplante hepático a los 3 años de seguimiento de acuerdo a la nueva variable pronóstica.

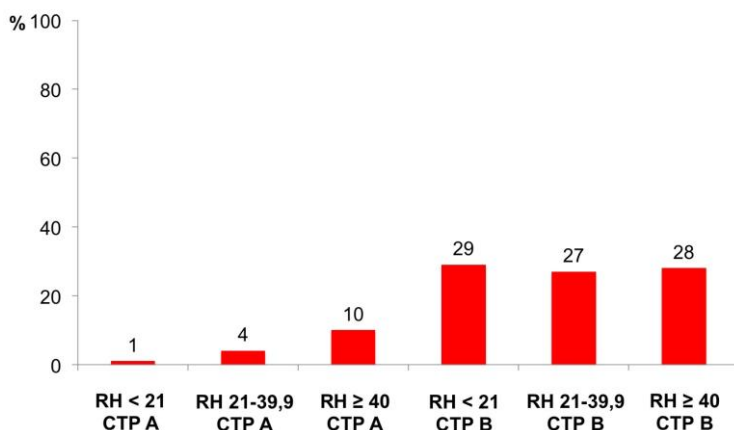


Figura 9. Probabilidad de muerte de causa hepática y/o trasplante hepático a los 3 años del diagnóstico de cirrosis en función de la rigidez hepática inicial y el estadio de Child-Turcotte-Pugh. RH, Rigidez hepática. KPa, KiloPascales. CTP, Child-Turcotte-Pugh.

4.4 Mortalidad global

Sesenta y tres pacientes, 61 que murieron durante el seguimiento y 2 pacientes sometidos a trasplante hepático, fallecieron cualquiera que fuera la causa y/o sufrieron un trasplante hepático. Los análisis exploratorios mediante la realización de curvas ROC mostraron que, para esta variable, el valor de corte de RH de 50 KPa era aquel con mejor precisión diagnóstica. Así, la presencia de una RH mayor a 50 KPa al inicio del seguimiento se asoció con la probabilidad de muerte por cualquier causa y/o trasplante hepático durante el seguimiento en el análisis univariante (Figura 10).

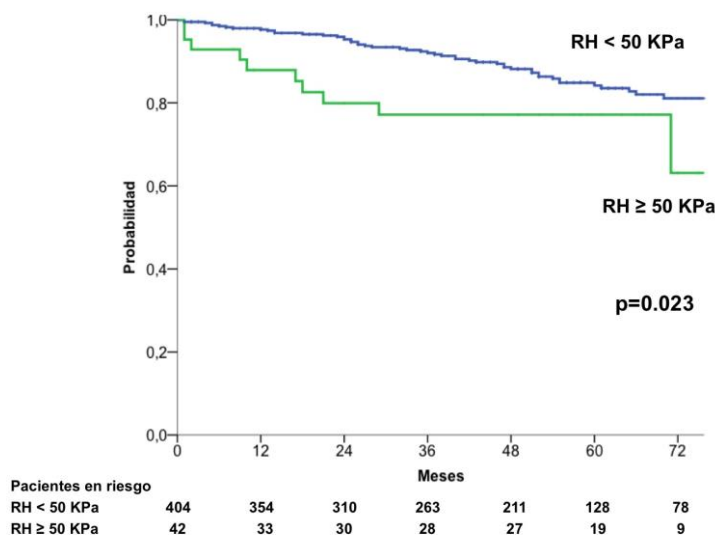


Figura 10. Probabilidad de permanecer vivo y sin trasplante hepático en función de la rigidez hepática inicial.

RH, Rigidez hepática.

KPa, KiloPascales.

La consecución de RVS durante el seguimiento y, en menor medida, la realización de tratamiento frente al VHC aún en ausencia de RVS, se asociaron con una menor probabilidad de muerte de cualquier causa en el seguimiento, en comparación con no haber realizado tratamiento frente al VHC (Figura 11).

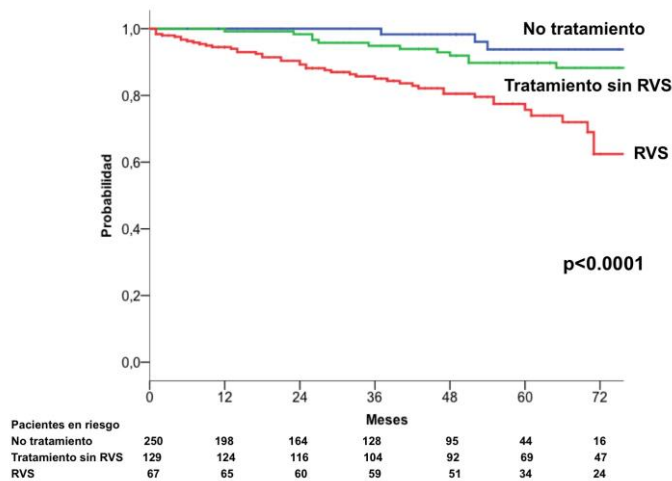


Figura 11. Probabilidad de permanecer vivo y sin trasplante hepático en función de la realización de tratamiento de la hepatitis C durante el seguimiento y el tipo de respuesta al mismo. RVS, Respuesta virológica sostenida.

La Tabla 6 resume los análisis univariante y multivariante de los predictores de mortalidad de cualquier causa y/o trasplante hepático en el seguimiento. Las variables asociadas de forma independiente con este evento tras el análisis multivariante fueron la edad, el recuento de plaquetas, el índice MELD y, como factor protector, la consecución de RVS durante el seguimiento.

Tabla 6. Asociaciones entre la muerte de cualquier causa y/o el trasplante hepático y otros parámetros (n=446).

Parámetro	Categoría	No. (%) con muerte de cualquier causa	P Bivariada (Test log rank)	Hazard ratio multivariante (95% IC)	P Multi-variante
Sexo	Masculino	56 (14)	0.960	1.119 (0.500-2.503)	0.785
	Femenino	7 (13)			
Edad	< 49 años	35 (18)	0.006	1.044 (1.003-1.088) ¹	0.035
	≥ 49 años	28 (11)			
Antígeno de superficie del VHB	Negativo	60 (14)	0.276		-
	Positivo	3 (33)			
Genotipo VHC	1	36 (14)	0.420		-
	2	2 (33)			
	3	12 (12)			
	3	11 (15)			
ARN VHC plasmático (log ₁₀ UI/mL)	< 6.2	28 (13)	0.330		-
	≥ 6.2	34 (16)			
Tratamiento frente al VHC durante el seguimiento	No tratamiento	45 (18)	<0.0001		-
	Tratamiento sin RVS ²	15 (12)			
	RVS ²	3 (4)			
RVS ² durante el seguimiento	No	60 (16)	0.003	0.251 (0.078-0.808)	0.020
	Si	3 (4)			

Estadio CDC ³	A-B C	35 (13) 28 (16)	0.341		-
Recuento de células CD4 (cél/mm ³)	< 200 200-349 ≥ 350	20 (22) 13 (12) 28 (11)	0.018	1.471 (0.837-2.583) ⁴	0.179
Carga viral VIH basal indetectable	No Si	16 (13) 46 (15)	0.891		-
Plaquetas (/mm ³)	< 50.000 50.000-99.999 ≥ 100.000	9 (27) 16 (14) 37 (13)	0.035	2.154 (1.059-4.381) ⁵	0.034
Estadio Child-Turcotte-Pugh	A B	48 (12) 15 (36)	<0.0001	1.887 (0.852-4.179)	0.117
MELD ⁶	< 14 ≥ 14	51 (12) 12 (60)	<0.0001	5.244 (2.742-10.031)	< 0.0001
Rigidez hepática (KPa)	< 50 ≥ 50	51 (13) 12 (29)	0.023	1.237 (0.697-2.195)	0.467

¹ Considerada como variable continua en el análisis multivariante; ² RVS: Respuesta viral sostenida; ³ CDC: Centers for Disease Control and Prevention, ⁴ Considerada como variable dicotómica (< 200 vs ≥ 200) en el análisis multivariante, ⁵ Considerada como variable dicotómica (<50.000 vs ≥ 50.000) en el análisis multivariante, ⁶ MELD: Model for end-stage liver disease.

La figura 12 muestra la probabilidad de muerte de cualquier causa y/o trasplante hepático a 3 años en función de la nueva variable pronóstica.

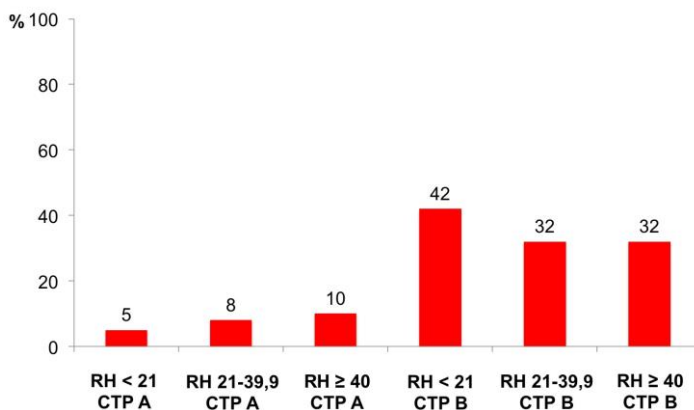


Figura 12.

Probabilidad de muerte de cualquier causa y/o trasplante hepático a los 3 años del diagnóstico de cirrosis en función de la rigidez hepática inicial y el estadio de Child-Turcotte-Pugh.

RH, Rigidez hepática. KPa, KiloPascales. CTP, Child-Turcotte-Pugh.

El rendimiento diagnóstico de la RH y sus diferentes puntos de corte para la predicción de todos los eventos analizados se resume en la Tabla 7.

Tabla 7.
Rendimiento diagnóstico de las diferentes categorías de rigidez hepática basal para la predicción de eventos clínicos (n=446).

	AUROC¹ (95% IC²)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP³ (%)	VPN⁴ (%)
Descompensación hepática	0.707 (0.647-0.766)				
RH < 21 KPa		81	50	27	92
RH < 40 KPa		36	85	36	85
Mortalidad hepática y/o trasplante hepático	0.690 (0.611-0.769)				
RH < 21 KPa		78	46	12	95
RH < 40 KPa		35	83	17	93
Mortalidad global	0.608 (0.534-0.688)				
RH < 21 KPa		68	46	17	90
RH < 40 KPa		25	83	19	87
RH < 50 KPa		19	92	29	87

¹AUROC: Area under receiver operating characteristic; ²IC: Intervalo de confianza; ³VPP: Valor predictivo positivo;

⁴VPN: Valor predictivo negativo. RH: Rigidez hepática. KPa: KiloPascales.

4.5 Rigidez hepática y riesgo de eventos hemorrágicos

En 305 (68%) pacientes se realizó una endoscopia oral para cribado de VE seguimiento del paciente tras el diagnóstico de la cirrosis. Los hallazgos principales de esta endoscopia basal fueron los siguientes: ausencia de VE en 223 (73%) pacientes, VE grado F1 sin puntos rojos en 56 (18.7%), VE grado F1 con puntos rojos en 1 (0.3%), VE grado F2 en 19 (6%) y VE grado F3 en 6 (2%) pacientes, respectivamente. Por tanto, 26 (8.5%) pacientes presentaban basalmente VE con riesgo de sangrado (VE grado F1 con puntos rojos, VE grado F2 y VE grado F3). Sesenta y dos (14%) pacientes realizaron tratamiento con betabloqueantes como profilaxis de sangrado por

VE en algún momento del seguimiento, en 7 de ellos en combinación con un programa de ligadura endoscópica con bandas elásticas de VE.

Durante el seguimiento, se realizaron un total de 533 exploraciones endoscópicas en 305 pacientes. Con vistas a reanalizar el valor predictivo de la rigidez hepática para predecir la presencia de VE con riesgo de sangrado, se seleccionaron las exploraciones endoscópicas basales y las exploraciones sucesivas de seguimiento realizadas siempre y cuando la exploración previa no hubiese demostrado la presencia de VE con riesgo de sangrado, siempre y cuando hubiese una determinación de RH disponible y realizada al menos en un intervalo de 12 meses respecto a la realización de la endoscopia. De las 533 exploraciones disponibles, 411 (77%) cumplían criterios para el análisis. La mediana (RIQ) de tiempo entre la realización de la endoscopia y la determinación de la RH fue de 21 (-12, 78) días. Dos (2.6%) pacientes con una RH menor de 21 KPa en el momento de la endoscopia mostraron VE con riesgo de sangrado, mientras que esto ocurrió en 43 (12.9%) de aquellos con una RH igual o superior a 21 KPa ($p=0.008$). Estos dos pacientes tuvieron un valor de RH de 20.2 y 20.9 KPa. Por tanto, el punto de corte de 20 KPa mostró un VPN del 100% para excluir la presencia de VE con riesgo de sangrado.

Quince (3.4%; IC 95%: 1.7-5) pacientes presentaron un primer evento hemorrágico relacionado con HT portal en el seguimiento. De ellos, en 8 pacientes la HDA fue la primera descompensación de la cirrosis. En 3 de los 15 pacientes se produjo una recidiva hemorrágica con un nuevo episodio de HDA a lo largo del seguimiento. La densidad de incidencia de HDA en el seguimiento fue de 0.8 por 100 personas-año (IC 95%: 0.5-1.4). La Tabla 8 resume las principales características de los 15 casos de HDA por HT portal registrados en la población. La RH al inicio del seguimiento fue igual o superior a 21 KPa en todos los pacientes (Tabla 8). Por tanto, el VPN del punto de corte de RH menor de 21 KPa para predecir la aparición de un evento hemorrágico

durante el seguimiento fue del 100%. En todos los casos, la RH en el momento del episodio de sangrado fue igual o superior a 21 KPa (Tabla 8).

Tabla 8.

Características principales de los casos de hemorragia digestiva por hipertensión portal durante el seguimiento (n=15).

Caso	Fecha inicio seguimiento	RH ¹ inicial (KPa ²)	Fecha EDA ³ previa	VE ⁴	Profilaxis primaria	Fecha episodio HDA ⁵	Hallazgos EDA ³ episodio HDA ⁵	RH ¹ (KPa) ² en HDA ⁵	Exitus por HDA ⁵
1	20/02/2008	33	21/04/2010 12/03/2014	F1 ⁶ F2	No BB ⁷	5/05/2014	VE ⁴ F2	22	No
2	22/06/2010	21	19/10/2010	No VE ⁴	No	10/09/2011		36	Si
3	05/05/2009	27	23/06/2009	F3	BB ⁷	7/04/2013	VE ⁴ F3	75	Si
4	01/10/2012	36	30-10-2014	F1 ⁶	BB ⁷	24/11/2014	VE ⁴ F1 ⁸	44	No
5	19/03/2010	22	08/04/2010	No VE ⁴	No	26/06/2012	F1 ⁶	27	No
6	12/05/2011	24	26/05/2011	F2	No	17-06-2011	VE ⁴ F2	24	No
7	09/01/2008	23	30/01/2008 24/08/2012	No VE ⁴ F3	No BB ⁷	12/01/2013	VE ⁴ F3	28	No
8	04/09/2007	34	09/05/2007	F1 ⁶	No	11/10/2010	No EDA ³	53	Si
9	05/05/2009	27	23/06/2009	F3	BB ⁷	27/03/2013	F3	75	Si
10	26/01/2009	45	No EDA ³	-	No	15/03/2009	No EDA ³	45	Si
11	30/03/2006	21	14/07/2008	F3	BB ⁷	02/02/2009	VE ⁴ F2	23	No
12	22/06/2006	48	13/11/2006	F1 ⁶	No	04/07/2008	VE ⁴ F2	42	Si
13	30/10/2007	31	13/12/2007	F2	No	14/12/2013	VE ⁴ F2	23	No
14	17/05/2007	33	No EDA ³	-	No	17/09/2007	VE ⁴ F3	33	No
15	14/05/2009	28	12/09/2013	F1 ⁶	BB ⁷	21/01/2014	VE ⁴ F2	34	No

¹RH: Rigidez hepática; ²KPa: KiloPascales; ³EDA: Endoscopia digestiva alta; ⁴VE: Varices esofágicas;

⁵HDA: Hemorragia digestiva alta; ⁶F1 sin puntos rojos; ⁷BB: Betabloqueantes; ⁸F1 con signos de sangrado reciente.

La Figura 13 representa la probabilidad de aparición de un evento hemorrágico durante el seguimiento en función de la RH inicial.

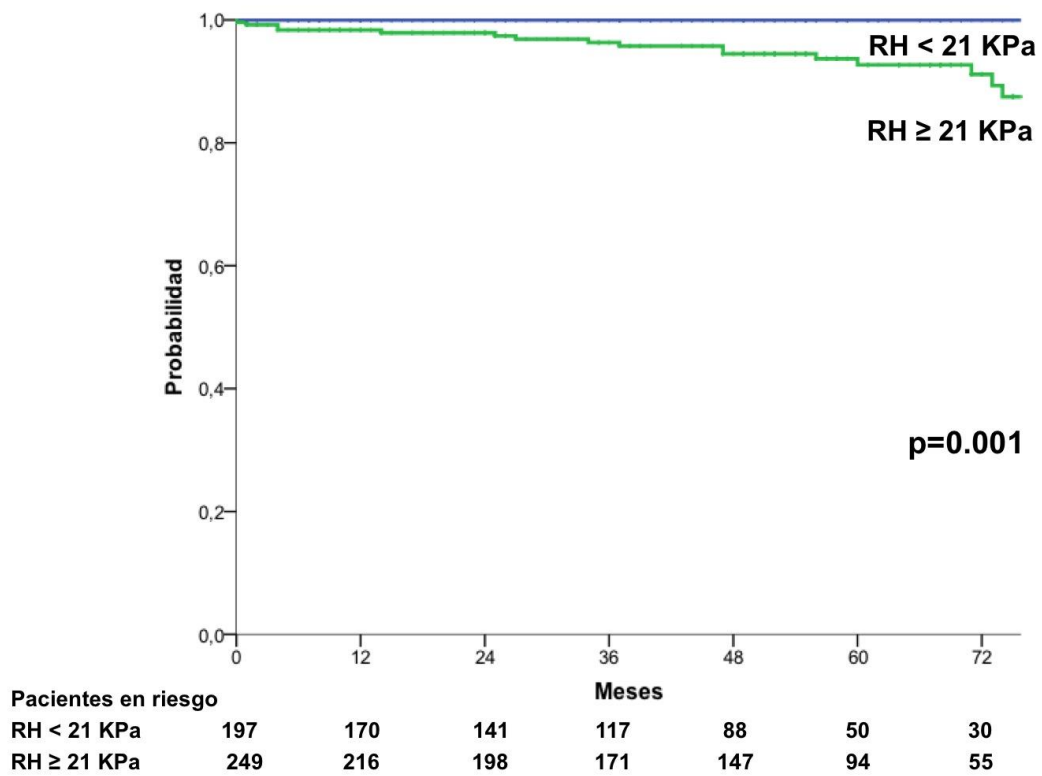


Figura 13. Probabilidad de permanecer libre de un evento hemorrágico relacionado con la hipertensión portal en función de la rigidez hepática inicial. RH, rigidez hepática. KPa, KiloPascales.

5. DISCUSIÓN

Este estudio es el primero que ha demostrado que la RH predice la aparición de eventos clínicos en los pacientes infectados por el VHC con cirrosis hepática compensada. Así, mientras sólo el 1% de los pacientes con RH inicial menor o igual a 21 KPa presentaron una descompensación en el primer año tras el diagnóstico de la cirrosis, la probabilidad de descompensación en el primer año en aquellos con una RH inicial entre 21 y 39 KPa fue del 4% y de hasta el 17% en los pacientes con una RH inicial igual ó superior a 40 KPa. Además, la asociación de la RH con el riesgo de progresión a cirrosis descompensada continuó siendo estadísticamente significativa tras controlar por otros factores pronósticos, como los índices CTP o MELD, en los análisis multivariantes. En este sentido, la presencia de una RH menor a 21 KPa predice de forma muy fiable un riesgo mínimo de descompensación o muerte a corto y medio plazo, lo que tiene una enorme implicación práctica en el manejo del paciente con cirrosis hepática. Por último, los pacientes con RH inferior a 21 KPa en el momento del diagnóstico de la cirrosis no tienen riesgo de presentar eventos hemorrágicos por hipertensión portal a medio plazo, por lo que la realización de una endoscopia oral para el cribado de VE puede diferirse de forma segura en estos pacientes mientras la RH no supere dicho dintel.

Nuestros resultados proporcionan información adicional a la ya existente que confirma que la determinación de la RH es mucho más que la simple estimación no invasiva de la fibrosis hepática y que debe ser considerada un marcador indirecto de la función hepática y de la presión portal. Estudios previos han confirmado que la RH se correlaciona bien con el gradiente de presión venosa hepática en pacientes infectados por el VHC sin (22,23) y con (24) coinfección por el VIH. Además, la RH predice la presencia de VE (12,18-21). En este estudio hemos demostrado que la RH predice, además, la aparición de eventos clínicos y que, por tanto, puede usarse como un

marcador pronóstico en los pacientes coinfectados por VIH/VHC con cirrosis compensada. De hecho, las comparaciones entre la capacidad predictiva de la RH y otros índices clásicos mostraron que los valores de la RH y del índice CTP son similares, y que el valor predictivo de la primera es superior al mostrada por el índice MELD. Además, la combinación de la RH y el índice CTP en un nuevo índice pronóstico mejora la capacidad predictiva del índice CTP de acuerdo a nuestros resultados. Estos hallazgos apoyan la utilización de la RH en la toma de decisiones de los pacientes con cirrosis hepática. Finalmente, hemos desarrollado un nuevo modelo pronóstico basado en la combinación de la RH y el índice CTP que permite estimar con mayor precisión la aparición de descompensaciones. Del mismo modo, la predicción del riesgo de muerte hepática en los pacientes en estadio A de CTP puede mejorarse aplicando nuestro modelo. Este índice pronóstico debería ser validado en otras cohortes de pacientes con cirrosis, incluyendo a pacientes con cirrosis por otras etiologías distintas del VHC. De confirmarse nuestros hallazgos, debería incorporarse a la práctica clínica rutinaria y a la toma de decisiones.

La RH también fue un predictor independiente de la muerte de causa hepática en nuestra cohorte. Hasta el momento, tan sólo un estudio había evaluado el impacto de la RH en la mortalidad (36). En dicho estudio, la RH predijo la mortalidad global pero no se aportaron datos sobre el impacto de la RH en la mortalidad hepática. Además, los análisis de los predictores de mortalidad en dicho trabajo no fueron controlados por factores pronósticos tan importantes como los índice CTP ó MELD, por lo que no era posible asegurar si la asociación de la RH era independiente de estos factores. En nuestro estudio, la RH se asoció con la mortalidad hepática en los análisis multivariantes, incluso tras ajustar por los índices CTP ó MELD, demostrando por primera vez que la RH es un predictor independiente de mortalidad hepática en los pacientes coinfectados con cirrosis. Por otro lado, la RH no fue un predictor de la mortalidad global en nuestro estudio. Esta falta de asociación no es sorprendente a

nuestro criterio, dado que la estimación indirecta que la RH aporta sobre la severidad de la insuficiencia hepática ó la hipertensión portal no tiene por qué influir en la aparición de muchas de las causas no hepáticas de muerte producidas en nuestras cohorte, como son la aparición de neoplasias distintas del CHC.

Otros factores pronósticos asociados a la progresión a cirrosis descompensada fueron la edad, la coinfección por el VHB, la consecución de RVS, el diagnóstico de SIDA previo y el estadio CTP. Además, el recuento de plaquetas se asoció con la muerte de causa hepática y la muerte de cualquier causa. Por el contrario, el índice MELD no se asoció de forma independiente con la aparición de descompensación o la muerte de causa hepática en el seguimiento. Sin embargo, sí fue un predictor independiente de la mortalidad global en el seguimiento. El valor pronóstico del índice MELD en los pacientes coinfectados por VIH/VHC siguen siendo aún controvertido, con estudios previos que no han demostrado una asociación independiente con la supervivencia (9,37) y otros en los que sí se ha demostrado dicha asociación (38,39). En nuestra opinión, la ausencia de asociación independiente del índice MELD con la aparición de descompensación en nuestra cohorte podría traducir un valor predictivo más débil para el evento descompensación, para el que no fue originariamente validado. Por otro lado, la falta de asociación con la mortalidad hepática en nuestro trabajo podría explicarse por una menor capacidad de predecir la mortalidad hepática en el largo plazo, como es el caso de este estudio, que en el corto-medio plazo, como es el escenario de la lista de espera de trasplante hepático, escenario en el que el índice MELD fue elaborado y es ampliamente utilizado.

La consecución de RVS con el tratamiento de la hepatitis C se asocia con una reducción de la mortalidad en los pacientes infectados por el VHC sin (40-43) y con infección VIH (44-47). Además, en un análisis previo realizado por nuestro grupo de investigación la consecución de RVS se asoció con una menor probabilidad de

descompensación en pacientes con cirrosis compensada que recibieron tratamiento con PR (47). En nuestro estudio, la consecución de RVS durante el seguimiento se asoció de forma independiente con un menor riesgo de descompensación de la cirrosis, de muerte de causa hepática y de muerte de cualquier causa, lo que confirma el importante beneficio clínico que supone la erradicación del VHC incluso en una situación avanzada de la enfermedad como es la presencia de cirrosis hepática establecida.

Nuestro estudio aporta importantes hallazgos para la estrategia de cribado de VE en el escenario de la cirrosis hepática. Hasta el momento, diversos estudios han aportado evidencia de que la RH predice la presencia de VE con riesgo de sangrado (12,18-21). Nuestro grupo demostró que una RH inferior a 21 KPa tiene un VPN del 100% para la presencia de VE con riesgo de sangrado, lo que motivó que el grupo HEPAVIR de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas estableciese la recomendación de diferir la realización de una endoscopia oral de cribado de VE en estos pacientes. Esta estrategia comporta unos importantes beneficios, al evitar una prueba invasiva como es la endoscopia, habitualmente mal aceptada por los pacientes, con el consiguiente beneficio para los mismos y el importante ahorro económico para el sistema sanitario. Sin embargo, muchos expertos siguen recomendando la realización de una endoscopia oral para el cribado de VE en todos los casos tras el diagnóstico de la cirrosis (48), por lo que nuestra estrategia aún no ha sido incorporada a la práctica clínica en la mayoría de centros. Tan sólo, y de forma muy reciente, el panel de expertos que ha elaborado las últimas recomendaciones del consenso de Baveno ha contemplado la posibilidad de diferir la realización la endoscopia de cribado en aquellos pacientes con un valor de RH inferior a 20 KPa (49). Sin embargo, hasta el momento, el impacto de esta estrategia sobre la aparición de eventos hemorrágicos no ha sido evaluada, lo que podría dificultar su aceptación por los clínicos y, por tanto, su incorporación a la práctica diaria. En este sentido, nuestro estudio aporta importantes

hallazgos. En primer lugar, hemos confirmado el alto valor predictivo negativo de una $RH < 21$ KPa para la presencia de VE con riesgo de sangrado en una muestra que ha incluido más de 400 exploraciones endoscópicas. En segundo lugar, la experiencia acumulada en nuestra cohorte, en la que en una proporción muy importante de sujetos no se realizó ninguna endoscopia durante su seguimiento, demuestra que la recomendación de diferir la realización de la endoscopia oral en los pacientes con una $RH < 21$ KPa es segura. Así, la RH inicial no sólo predijo la aparición de HDA, sino que en nuestra cohorte un valor de la misma inferior a 21 KPa tuvo un VPN del 100% para la aparición de eventos hemorrágicos durante el seguimiento. Además, en todos los casos de HDA la RH fue superior a 21 KPa en el momento del sangrado, lo que confirma que no hay riesgo de presentar este evento mientras la RH permanezca por debajo de este nivel. Todos estos datos confirman que es seguro no realizar una endoscopia de cribado de VE en los pacientes cirróticos mientras la RH permanezca por debajo de 21 KPa y que esta estrategia no se asocia con un aumento del riesgo de eventos hemorrágicos. Dados los importantes beneficios que implica poder evitar la realización de endoscopias orales en un número significativo de individuos, casi la mitad en el caso de nuestra cohorte, creemos que estos resultados deben incorporarse de forma inmediata a las recomendaciones actuales de manejo de estos pacientes.

Nuestro estudio puede tener algunas limitaciones. El periodo de seguimiento y el número de algunos eventos, especialmente las muertes de causa hepática, puede haber sido aún insuficiente para identificar algunos predictores de muerte hepática como el índice MELD. Esta limitación también puede haber condicionado el aparente escaso valor añadido de la nueva variable pronóstica para la predicción de la mortalidad hepática en los individuos en estadio B de CTP. Sin embargo, el seguimiento ha sido lo suficientemente largo como para permitir identificar asociaciones de otros predictores como el recuento de plaquetas ó el índice CTP.

Incluso con la potencial limitación anterior, este estudio ha sido capaz de demostrar que la RH es un predictor independiente de eventos clínicos y muerte de causa hepática y que proporciona información pronóstica adicional a la que aportan los índices CTP o MELD. En nuestro estudio el diagnóstico de cirrosis se realizó mediante ET en lugar de por biopsia hepática. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que la ET es un método muy fiable para el diagnóstico de la cirrosis en los pacientes infectados por el VHC, incluidos aquellos coinfectados por el VIH (12-14). Por otra parte, presentamos resultados de una amplia cohorte prospectiva de pacientes coinfectados por el VIH/VHC con cirrosis hepática compensada diagnosticados por un mismo método, la ET, lo que evita los sesgos potenciales de otras cohortes, seguidos prospectivamente y manejados de acuerdo a un protocolo único. Estas son las fortalezas de nuestro estudio. Dado que nuestra cohorte es una cohorte prospectiva abierta, esperamos que los análisis futuros de la misma puedan dar respuesta a los aspectos aún no aclarados por el presente estudio.

En resumen, la RH, evaluada mediante ET, es un predictor independiente de la aparición de descompensaciones de la cirrosis y de muerte de causa hepática en los pacientes coinfectados por el VIH/VHC con cirrosis compensada y proporciona información pronóstica adicional a la que aportan los índices CTP y MELD. La combinación de la RH y el estadio CTP en un nuevo índice pronóstico mejora la capacidad predictiva del índice CTP por sí solo. Además, la RH predice con seguridad la ausencia de riesgo de aparición de eventos hemorrágicos digestivos a medio plazo, lo que permite evitar la realización de endoscopias de cribado de VE en una gran proporción de pacientes. En nuestra opinión, nuestras observaciones proporcionan nuevas evidencias que apoyan la inclusión de la determinación periódica de la RH dentro del manejo clínico rutinario de estos pacientes. Así, los pacientes coinfectados por VIH/VHC con una RH mayor o igual de 40 KPa deben ser seguidos más estrechamente y representan una población en la que deben priorizarse la

implementación de medidas, incluida la indicación de trasplante hepático. Por último, en los pacientes con una RH menor de 21 KPa no hay riesgo inmediato de eventos hemorrágicos, por lo que puede obviarse la realización de una endoscopia oral de cribado de VE y demorarse su realización mientras la RH no progrese por encima de este dintel.

6. CONCLUSIONES

1. La RH es un predictor independiente de la aparición de descompensaciones de la cirrosis y de la muerte de causa hepática en los pacientes coinfectados por el VIH/VHC con cirrosis compensada.
2. La RH proporciona información pronóstica adicional a la que aportan los índices clásicos CTP y MELD.
3. La combinación de la RH y el estadio CTP en un nuevo índice pronóstico mejora la capacidad predictiva del índice CTP por sí solo.
4. La presencia de una RH menor de 21 KPa predice con seguridad la ausencia de riesgo de aparición de eventos hemorrágicos a corto plazo, lo que permite evitar la realización de endoscopias de cribado de varices esofágicas en estos pacientes mientras la RH se mantenga por debajo de dicho dintel.
5. La determinación periódica de la RH debe incorporarse al manejo clínico rutinario y a la toma de decisiones en los pacientes coinfectados por VIH/VHC con cirrosis.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
2. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002; 16: 1663-1671.
3. Macias J, Melguizo I, Fernández-Rivera FJ, et al. Mortality due to liver failure and impact on survival of hepatitis virus infections in HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 775-781.
4. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, et al. Liver disease as major cause of death among HIV-infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005; 42: 799-805.
5. Antiretroviral therapy cohort collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1387-1396.
6. Weber R, Sabin C, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the HIV: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1632-1641.
7. Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007; 46: 622-630.
8. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 779-789.

9. Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006; 20: 49-57.
10. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48-54.
11. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-350.
12. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403-408.
13. de Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/Hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 175-179.
14. Vergara S, Macías J, Rivero A, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 969-974.
15. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, Colombo M. Reproducibility of transient elastography in the evolution of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56: 968-973.
16. Neukam K, Recio E, Camacho A, et al. Inter-observer concordance in the assessment of liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients using transient elastometry. *Eur J Gastroenterol* 2010; 22: 801-807.
17. Neukam K, Macías J, Ferrete C, Palomares JC, Fernández A, Mira JA, Pineda JA. Impact of observer experience on the reproducibility of transient elastometry in HIV/VHC co-infected patients. *HIV Clin Trials* 2009; 10: 276-281.

18. Bureau C, Metivier S, Peron JM, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1261-1268.
19. Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large esophageal varices. *J Hepatol* 2006; 45: 230-235.
20. Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory test and noninvasive scores. *J Hepatol* 2009; 50: 59-68.
21. Pineda JA, Recio E, Camacho A, et al. Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/Hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 445-449.
22. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 1290-1297.
23. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1791-1798.
24. Sánchez-Conde M, Miralles P, Bellón JM, et al. Use of transient elastography (FibroScan®) for the noninvasive assessment of portal hypertension in HIV/HCV-coinfected patients. *J Viral Hep* 2011; 18: 685-691.
25. Child C, Turcotte J. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1-85.
26. Kamath PS, Wiesner RH, Malinhchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470.

27. Merchante N, Jiménez-Saenz M, Pineda JA. Management of HCV-related end stage liver disease in HIV-coinfected patients. *AIDS Rev* 2007; 9: 131-139.
28. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48: 835-847.
29. Idezuki Y. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (1991). Japanese Society of Portal Hypertension. *World J Surg* 1995; 19: 420-422.
30. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 176-176.
31. Ginés P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819-1827.
32. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–1236.
33. Wai CT, Greeson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple non invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526.
34. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple non invasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325.
35. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008; 27: 157-172.
36. Tuma P, Jarrin I, Del Amo J, et al. Survival of HIV-infected patients with compensated liver cirrhosis. *AIDS* 2010; 24: 745-753.
37. Pineda JA, Aguilar-Guisado M, Rivero A, et al. Natural history of compensated liver hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1274-1282.

38. Ragni M, Eghtesad B, Schlesinger K, Dvorchik I, Fung J. Pre-transplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2005; 11: 1425-1430.
39. Murillas J, Rimola A, Laguno M, et al. The model for end-stage liver disease score is the best prognostic factor in HIV-1-infected patients with end-stage liver disease: a prospective cohort study. *Liver Transpl* 2009; 15: 1133-1141.
40. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 677-684.
41. 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: 2584-2593.
42. Rutter K, Stättermayer AF, Beinhardt S, et al. Successful anti-viral treatment improves survival of patients with advanced liver disease due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 521-531.
43. Innes HA, McDonald SA, Dillon JF, et al. Toward a more complete understanding of the association between a hepatitis C sustained virological response and cause-specific outcomes. *Hepatology* 2015 Feb 26. doi: 10.1002/hep.27766. [Epub ahead of print].
44. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50: 407-413.
45. Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver related mortality in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 728-736.

46. Berenguer J, Zamora FX, Carrero A, et al. Effects of sustained viral response in patients with HIV and chronic hepatitis C and nonadvanced liver fibrosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 66: 280-287.
47. Mira JA, Rivero-Juárez A, López-Cortés LF, et al. Benefits from sustained virological response to pegylated interferón plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated cirrosis. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1646-1653.
48. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs A. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383: 1749-1761.
49. Francis R, on behalf of the Baveno VI Faculty, EXPANDING CONSENSUS IN PORTAL HYPERTENSION Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022 [Epub ahead of print]

ANEXO

RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1.....	45
TABLA 2.....	47
TABLA 3.....	48
TABLA 4.....	54
TABLA 5.....	57
TABLA 6.....	60
TABLA 7.....	62
TABLA 8.....	64
FIGURA 1.....	49
FIGURA 2.....	50
FIGURA 3.....	50
FIGURA 4.....	51
FIGURA 5.....	52
FIGURA 6.....	53
FIGURA 7.....	56
FIGURA 8.....	56
FIGURA 9.....	58
FIGURA 10.....	59
FIGURA 11.....	60
FIGURA 12.....	61
FIGURA 13.....	65

