

# TESIS DOCTORAL



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

*Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud*

---

Análisis de la variación de la fibrosis hepática mediante  
“FibroScan®” tras el tratamiento con fármacos antivirales de  
acción directa en pacientes con infección crónica por  
el virus de la hepatitis C

Alejandro García Ros

*Directores:*

Dr. Senador Morán Sánchez

Dr. José García Solano

*Murcia, Septiembre de 2023*



# TESIS DOCTORAL



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

*Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud*

---

Análisis de la variación de la fibrosis hepática mediante  
“FibroScan®” tras el tratamiento con fármacos antivirales de  
acción directa en pacientes con infección crónica por  
el virus de la hepatitis C

Alejandro García Ros

*Directores:*

Dr. Senador Morán Sánchez

Dr. José García Solano

*Murcia, Septiembre de 2023*



## AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. Senador Morán Sánchez y el Dr. José García Solano, como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Análisis de la variación de la fibrosis hepática mediante “FibroScan®” tras el tratamiento con fármacos antivirales de acción directa en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C”, realizada por Alejandro García Ros en el Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011 de 28 de enero, en Murcia a 29 de Septiembre de 2023.



Dr. J. García Solano  
29/9/2023



Dr. Senador Morán Sánchez  
29-9-2023.



## RESUMEN

La prevalencia global de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es del 0.8%, constituyendo un grave problema de salud pública que afecta a alrededor de 58 millones de personas en todo el mundo. Se han descrito ocho variantes genotípicas clínicamente relevantes y un total de 93 subtipos del VHC, teniendo cada genotipo viral (GT) una respuesta terapéutica distinta. El más frecuente es el GT 1, siendo el subtipo 1b el de mayor prevalencia relativa.

Alrededor del 30-35% de los pacientes infectados por el VHC logran la eliminación espontánea del virus en aproximadamente seis meses. Por tanto, dos de cada tres pacientes desarrollarán una infección crónica por el VHC, cuya larga duración favorece la aparición de fibrosis hepática (FH). Se estima que la progresión a cirrosis hepática (CH) es del 16% a los 20 años y del 41% a los 30 años.

Las complicaciones por el VHC asocian a estadios de FH avanzada. En este sentido, lograr la regresión de la fibrosis hepática (RFH) es esencial para reducir la morbilidad y mortalidad causadas por el VHC. Este trabajo pretende determinar si existe RFH en pacientes que lograron una respuesta viral sostenida (RVS) después del tratamiento con pautas basadas en AADs, el cual reduce la mortalidad por todas las causas por VHC entre un 49% y un 68%.

Se realizó un estudio analítico, observacional, unicéntrico y de cohorte. La muestra final estuvo compuesta por 248 pacientes con diagnóstico de infección crónica por el VHC curada, los cuales iniciaron el tratamiento con AADs entre enero de 2015 y diciembre de 2017. Se realizaron cinco mediciones para determinar el estadio de fibrosis hepática (FH) mediante elastografía de transición unidimensional (FibroScan®) e índices indirectos (APRI, FIB-4, Forns).

Tomando como referencia el estadio de FH basal mediante FibroScan®, la composición de los subgrupos fue la siguiente: 77 pacientes F4 (31.0%,  $p = 0.667$ ), 55 pacientes F3 (22.2%), 53 pacientes F2 (21.4%) y 63 pacientes F0-F1 (25.4%).

Hubo 40 pacientes (16.1%,  $p = 0.020$ ) con al menos una complicación por el VHC, 23 de ellos (9.3%) con más de una. Además, hubo 14 fallecimientos (5.6%), 5 de los cuales (35.7%) se debieron a complicaciones por el VHC, mostrando el subgrupo F4 la tasa más elevada.

Hubo 13 pacientes (5.2%,  $p = 0.020$ ) que desarrollaron CHC, 6 (2.4%) con indicación de TOH, 14 (5.6%) con ascitis, 5 (2.0%) con encefalopatía hepática, 19 (7.8%) con varices gástricas/esofágicas, 11 (4.4%) con fracaso renal y 6 (2.4%) desarrollaron un tumor extrahepático.

El tratamiento con pautas basadas en AADs logró una disminución del valor medio de FibroScan® en todos los subgrupos. Los pacientes con exitus por el VHC e indicación de TOH tuvieron el valor medio de FibroScan® más elevado.

La tasa global de RFH fue del 77.8% (144 de 185 pacientes F2/F3/F4,  $p = 0.001$ ) al final del período de seguimiento. El subgrupo F4 presentó la tasa más baja de RFH, siendo del 57.2 % (44 de 77,  $p = 0.018$ ).

Ningún paciente no F4 progresó hacia un estadio de FH superior al final del período de seguimiento. Además, el 92.3% ( $p = 0.020$ ) de las pacientes que desarrollaron CHC pertenecían al subgrupo F4.

Existió una asociación positiva significativa moderada entre FibroScan® y cada índice indirecto ( $p = 0.000$ ), siendo ligeramente más elevada con el índice de Forns. Además, se observó una asociación positiva significativa alta entre los diferentes índices indirectos ( $p = 0.000$ ), siendo más elevada entre APRI y FIB-4.

## ABSTRACT

The global prevalence of chronic hepatitis C virus (HCV) infection is 0.8%, affecting around 58 million people worldwide. It is a serious public health problem that affects around 58 million people around the world. Eight clinically relevant genotypic variants and a total of 93 HCV subtypes have been described, each viral genotype (GT) having a different therapeutic response. The most frequent is GT 1, with subtype 1b the most relatively prevalent.

Around 30-35% of HCV-infected patients achieve spontaneous virus clearance in about six months. Then, two out of three patients will develop chronic HCV infection. Liver fibrosis often occurs as a result of long-standing chronic HCV infection. It is estimated that progression to cirrhosis is 16% at 20 years and 41% at 30 years.



HCV complications are associated with advanced fibrotic stages. So achieving liver fibrosis regression (LFR) is essential to reduce the morbidity and mortality caused by HCV complications. This work aims to determine whether there is LFR in patients who achieved sustained virological response (SVR) after treatment with therapeutic regimens based on DAAs, which reduces all-cause HCV mortality by 49-68%.

An analytical, observational, single-center, and cohort study was carried out. The final sample consisted of 248 patients diagnosed with cured chronic HCV infection. All started treatment with DAAs between January 2015 and December 2017. Five measurements were performed to determine the stage of liver fibrosis using transient elastography (FibroScan®) and indirect parameters (APRI, FIB-4, Forns).

Taking the baseline stage of liver fibrosis using FibroScan® as a reference, the composition of the subgroups was as follows: 77 F4 patients (31.0%,  $p = 0.667$ ), 55 F3 patients (22.2%), 53 F2 patients (21.4%) and 63 F0-F1 patients (25.4%).

There were 40 patients (16.1%,  $p = 0.020$ ) with at least one HCV complication, 23 of them (9.3%) with more than one. In addition, there were 14 deaths (5.6%), 5 of which (35.7%) were due to HCV complications, with the F4 subgroup showing the highest rate.

There were 13 patients (5.2%,  $p = 0.020$ ) who developed hepatocellular carcinoma, 6 (2.4%) with liver transplantation requirement, 14 (5.6%) with ascites, 5 (2.0%) with hepatic encephalopathy, 19 (7.8%) with gastric/esophageal varicose veins, 11 (4.4%) with kidney failure and 6 (2.4%) developed an extrahepatic tumor.

Treatment with therapeutic regimens based on DAAs achieved a decrease in mean FibroScan® values in all subgroups. Patients with death from HCV complications and liver transplantation requirement had the highest mean FibroScan® value.

Taking the FibroScan® baseline value as a reference, the overall LFR rate was 77.8% (144 of 185 F2/F3/F4 patients,  $p = 0.001$ ) at the end of the follow-up period. The F4 subgroup had the lowest RFH rate (57.2 %, 44 de 77,  $p = 0.018$ ).

No non-F4 patients progressed to a higher fibrotic stage at the end of the follow-up period. Furthermore, 92.3% ( $p = 0.020$ ) of the patients who developed hepatocellular carcinoma belonged to the F4 subgroup.

A moderate significant positive association was observed between FibroScan® and each indirect parameter ( $p = 0.000$ ), being slightly higher with Forns. Furthermore, a high significant positive association was observed between the different indirect parameters ( $p = 0.000$ ), being higher between APRI and FIB-4.

### **PALABRAS CLAVE**

Infección crónica por el virus de la hepatitis C, fármacos antivirales de acción directa, FibroScan®, regresión de la fibrosis hepática.

### **KEYWORDS**

Chronic hepatitis C virus infection, direct-acting antiviral drugs, FibroScan®, liver fibrosis regression.

## **AGRADECIMIENTOS**

La presentación de mi tesis doctoral es el resultado de muchas horas de estudio y trabajo llevado a cabo durante cinco años. Me siento muy afortunado por compartir mi vida con mi mujer, mis padres, mis hermanos y mis amigos. Todos habéis sabido comprender que no he podido dedicaros el tiempo que merecáis, os prometo que no volverá a pasar. Quiero agradecer especialmente a Virginia (mi mujer), Gonzalo (mi hermano) y Luis (mi padre).

No quiero olvidarme de mis directores, el Dr. Don Senador Morán Sánchez y el Dr. Don José García Solano, por su dedicación y sus conocimientos en la elaboración de esta tesis doctoral. Tampoco quiero olvidarme de mi tutora, la Dra. Doña María del Mar Martínez Senac, por su disposición y su amabilidad en la resolución de todas las dudas que me han surgido durante este período.



## CITA

“La ciencia siempre vale la pena porque sus descubrimientos, tarde o temprano, siempre se aplican”. Severo Ochoa (1905-1993).



## ÍNDICE GENERAL

RESUMEN .....	7
SIGLAS Y ABREVIATURAS .....	21
ÍNDICE DE FIGURAS .....	27
ÍNDICE DE TABLAS .....	33
ÍNDICE DE ANEXOS .....	35
ÍNDICE DE TABLAS CONTENIDAS EN LOS ANEXOS .....	36
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>47</b>
<b>1.1. Características del VHC .....</b>	<b>49</b>
1.1.1. Estructura genómica .....	49
1.1.2. Variabilidad genética .....	50
1.1.3. Ciclo replicativo y dianas terapéuticas .....	52
1.1.4. Mecanismos de transmisión .....	52
<b>1.2. Epidemiología .....</b>	<b>54</b>
1.2.1. De la infección por el VHC a nivel mundial .....	54
1.2.2. De la infección por el VHC en Europa .....	54
1.2.3. De la infección por el VHC en España .....	55
1.2.4. De la coinfección VHC/VIH .....	56
1.2.5. Distribución de los genotipos .....	56
<b>1.3. Historia natural .....</b>	<b>57</b>
1.3.1. De la infección por el VHC .....	57
1.3.2. De la coinfección VHC/VIH .....	58
<b>1.4. Arquitectura hepática .....</b>	<b>59</b>
1.4.1. Histología del hígado .....	59
1.4.2. Histopatología de la fibrogenesis .....	60
1.4.3. Progresión de la fibrosis hepática .....	61
1.4.4. Monitorización de la fibrosis hepática .....	62
<b>1.5. Manifestaciones clínicas de la infección por el VHC .....</b>	<b>63</b>
1.5.1. Infección aguda .....	63
1.5.2. Infección crónica .....	64

<b>1.6. Factores de progresión de la fibrosis hepática en la hepatitis C crónica</b>	<b>.64</b>
1.6.1. Virales	65
1.6.2. Propios del huésped	65
1.6.3. Síndrome metabólico	67
1.6.4. Enfermedad por hígado graso	68
1.6.4.1. Enfermedad hepática grasa no asociada al alcohol	68
1.6.4.2. Enfermedad hepática grasa asociada al alcohol	69
<b>1.7. Cirrosis hepática</b>	<b>70</b>
1.7.1. Concepto	70
1.7.2. Etiología	71
1.7.3. Epidemiología	71
1.7.4. Clínica	72
1.7.5. Complicaciones	72
1.7.5.1. Carcinoma hepatocelular	73
1.7.5.2. Varices gástricas/esofágicas	73
1.7.5.2.1. Hemorragia digestiva alta	73
1.7.5.2.2. Gastropatía hipertensiva	74
1.7.5.2.3. Hemorragia digestiva baja	75
1.7.5.3. Descompensación hidrópica	75
1.7.5.3.1. Ascitis	75
1.7.5.3.2. Peritonitis bacteriana espontánea	77
1.7.5.3.3. Hidrotórax	78
1.7.5.4. Encefalopatía hepática	78
1.7.5.5. Síndrome hepatorenal	79
1.7.5.6. Síndrome hepatopulmonar	80
1.7.6. Pronóstico	80
1.7.6.1. Escala Child-Pugh	80
1.7.6.2. Escala MELD	81
<b>1.8. Cribado</b>	<b>81</b>
1.8.1. Indicaciones generales	82
1.8.2. Recomendaciones en España	82
<b>1.9. Diagnóstico</b>	<b>82</b>
1.9.1. Análisis microbiológico	83
1.9.1.1. Detección serológica	83



---

1.9.1.2.	Detección molecular .....	84
1.9.2.	Biopsia hepática .....	84
1.9.2.1.	Escala de Knodell .....	85
1.9.2.2.	Escala METAVIR .....	86
1.9.3.	Métodos basados en ultrasonidos .....	86
1.9.3.1.	Elastografía de transición unidimensional .....	86
1.9.3.2.	Ecografía abdominal .....	87
1.9.3.3.	Elastografía por resonancia magnética .....	88
1.9.3.4.	Imágenes por impulso de fuerza de radiación acústica .....	88
1.9.4.	Métodos basados en parámetros bioquímicos .....	89
1.9.4.1.	Biomarcadores relacionados con la fibrogénesis .....	89
1.9.4.2.	Índices indirectos .....	89
1.10.	<b>Tratamiento</b> .....	<b>90</b>
1.10.1.	Evolución .....	90
1.10.1.1.	La era de IFN .....	90
1.10.1.2.	La era de los AADs .....	91
1.10.1.2.1.	Primera generación .....	91
1.10.1.2.2.	Segunda generación .....	92
1.10.2.	Indicaciones actuales .....	93
1.10.3.	Consideraciones .....	94
1.10.4.	Fármacos tradicionales .....	95
1.10.4.1.	Interferón .....	95
1.10.4.2.	Ribavirina .....	96
1.10.5.	Fármacos AADs .....	97
1.10.5.1.	Inhibidores de la proteasa NS3/4A .....	98
1.10.5.2.	Inhibidores de la proteína NS5A .....	99
1.10.5.3.	Inhibidores de la polimerasa NS5B .....	100
1.10.5.3.1.	Análogos de nucleósidos .....	100
1.10.5.3.2.	No análogos de nucleósidos .....	100
1.10.5.4.	Fármacos no coformulados .....	101
1.10.5.5.	Fármacos coformulados .....	103
1.10.5.6.	Interacciones farmacológicas .....	105
1.10.5.6.1.	Antirretrovirales .....	105
1.10.5.6.2.	Inhibidores de la bomba de protones .....	105

1.10.5.6.3.	Inmunosupresores .....	106
1.10.5.6.4.	Antiarrítmicos .....	106
1.10.5.6.5.	Antihipertensivos .....	106
1.10.5.6.6.	Estatinas .....	106
1.10.5.6.7.	Resistencias .....	107
1.10.5.6.8.	Pautas de retratamiento .....	108
<b>II.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>109</b>
2.1.	Relevancia de la infección por el VHC .....	111
2.2.	Estrategia de la OMS .....	111
2.3.	Importancia de los AADs .....	112
2.4.	Coste económico de los AADs .....	113
2.5.	Impacto de la respuesta viral sostenida .....	114
2.6.	Impacto de la regresión de la fibrosis hepática .....	114
<b>III.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>117</b>
3.1.	Hipótesis .....	119
3.2.	Objetivo principal .....	119
3.3.	Objetivos secundarios .....	119
<b>IV.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>121</b>
4.1.	Diseño .....	123
4.2.	Muestra .....	124
4.3.	Ámbito .....	125
4.4.	Criterios de inclusión .....	125
4.5.	Criterios de exclusión .....	126
4.6.	Plan de trabajo .....	126
4.7.	FibroScan® .....	129
4.8.	Pautas basadas en AADs .....	130
4.9.	Recolección de datos .....	131
4.10.	Variables .....	131
4.10.1.	Cuantitativas .....	131
4.10.2.	Catóricas .....	132
4.10.3.	Dicotómicas .....	134
4.11.	Análisis estadístico .....	135
4.11.1.	Estadística descriptiva .....	135

---

4.11.2. Análisis bivariante .....	136
4.12. Aspectos éticos .....	136
4.13. Fuentes de financiación .....	137
4.14. Conflictos de interés .....	137
<b>V. RESULTADOS .....</b>	<b>139</b>
5.1. Variables propias .....	141
5.2. Complicaciones .....	142
5.3. Pautas terapéuticas .....	144
5.4. Regresión de la fibrosis hepática .....	144
5.5. Variación .....	145
5.5.1. En la composición de los subgrupos .....	145
5.5.2. En el subgrupo F4 .....	146
5.5.3. En los subgrupos no F4 .....	147
5.5.4. En el desarrollo de carcinoma hepatocelular según el subgrupo ..	148
5.6. Valor medio de FibroScan® .....	149
5.6.1. Según el subgrupo .....	149
5.6.2. Según variables propias .....	150
5.6.3. Según complicaciones .....	153
5.7. Valor medio de APRI .....	155
5.7.1. Según el subgrupo .....	155
5.7.2. Según variables propias .....	156
5.7.3. Según complicaciones .....	159
5.8. Valor medio de FIB-4 .....	161
5.8.1. Según el subgrupo .....	161
5.8.2. Según variables propias .....	162
5.8.3. Según complicaciones .....	165
5.9. Valor medio de Forns .....	167
5.9.1. Según el subgrupo .....	167
5.9.2. Según variables propias .....	168
5.9.3. Según complicaciones .....	172
5.10. Correlación .....	174
5.10.1. Entre FibroScan® y cada índice indirecto .....	174
5.10.2. Entre los diferentes índices indirectos .....	177
5.11. Valor medio de Child-Pugh .....	179

---

5.11.1. En el subgrupo F4 .....	179
5.11.2. Según variables propias .....	180
5.11.3. Según complicaciones .....	183
<b>5.12. Valor medio de MELD .....</b>	<b>186</b>
5.12.1. En el subgrupo F4 .....	186
5.12.2. Según variables propias .....	187
5.12.3. Según complicaciones .....	191
<b>VI. DISCUSIÓN .....</b>	<b>195</b>
<b>VII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>203</b>
<b>VIII. LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>207</b>
<b>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>211</b>
<b>X. ANEXOS .....</b>	<b>235</b>

**SIGLAS Y ABREVIATURAS**

- AAD: fármaco antiviral de acción directa
- AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases
- Ac: anticuerpo
- ADA: adenosindesaminasa
- ADVP: adicción a drogas por vía parenteral
- AEEH: Asociación Española para el Estudio del Hígado
- ALT: alanina aminotransferasa
- ANOVA: análisis de la varianza
- ApAd: ARN-polimerasa-ARN-dependiente
- APRI: AST to Platelet Ratio Index
- ARFI: acoustic radiation force impulse
- ARN: ácido ribonucleico
- ARV: fármaco antirretroviral
- AST: aspartato aminotransferasa
- BOC: Boceprevir
- CAP: Controlled Attenuation Parameter
- CDA: Center for Disease Analysis
- CEA: células estrelladas activadas
- CEE: Comunidad Económica Europea
- CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica
- CEM: células estrelladas mesenquimales
- CH: cirrosis hepática
- CHC: carcinoma hepatocelular
- CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products
- CV: carga viral

- DAC: Daclatasvir
- DAS: Dasabuvir
- dB/m: decibelio por metro
- DH: descompensación hidrónica
- DM II: diabetes mellitus tipo 2
- DT: desviación típica
- EASL: European Association for the Study of the Liver
- EEE: Espacio Económico Europeo
- EEUU: Estados Unidos
- EHG: enfermedad por hígado graso
- EHGA: enfermedad hepática grasa asociada al consumo de alcohol
- EHGNA: enfermedad hepática grasa no asociada al consumo de alcohol
- ELV: Elbasvir
- ERM: elastografía por resonancia magnética
- ETS: enfermedad de transmisión sexual
- FDA: Food and Drug Administration
- FH: fibrosis hepática
- FIB-4: Fibrosis-4
- g/dL: gramos por decilitro
- GGT: gamma glutamil transpeptidasa
- GRA: Grazoprevir
- GT: genotipo viral
- HDA: hemorragia digestiva alta
- HDB: hemorragia digestiva baja
- HLA: antígeno leucocitario humano
- HPT: hipertensión portal
- HUSL: Hospital Universitario Santa Lucía
- IBP: inhibidor de la bomba de protones
- IC 95%: intervalo de confianza al 95%

- IFN: Interferón
- IL: interleuquina
- IMC: índice de masa corporal
- INR: International Normalized Ratio
- IT AADs: intolerante a AADs
- IT IFN: intolerante a IFN
- kDa: kilodalton
- kg: kilogramos
- kPa: kilopascal
- LDH: lactato deshidrogenasa
- LED: Ledipasvir
- ln: logaritmo neperiano
- MAR: mutación asociada a resistencia
- ME: matriz extracelular
- MELD: Model for End-stage Liver Disease
- mg/dL: miligramos por decilitro
- MHz: megahercio
- mm: milímetros
- mm<sup>3</sup>: milímetros cúbicos
- MPs: metaloproteasas
- NR AADs: *null responder* a AADs
- NR IFN: *null responder* a IFN
- OMB: Ombitasvir
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PAR: Paritaprevir
- PBE: peritonitis bacteriana espontánea
- PCR: reacción en cadena de la polimerasa
- PEAHC: Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C
- Peg-INF: Interferón pegilado

- PELD: Pediatric for End-stage Liver Disease
- PIB: Pibrentasvir
- RBV: Ribavirina
- RFH: regresión de la fibrosis hepática
- RIT: Ritonavir
- RMN: resonancia magnética nuclear
- RP AADs: *relapser* a AADs
- RP IFN: *relapser* a IFN
- RVS: respuesta viral sostenida
- SIM: Simeprevir
- SNS: Sistema Nacional de Salud
- SOF: Sofosbuvir
- SVH: sexo sin protección entre varones homosexuales
- TAC: tomografía axial computarizada
- TAR: tratamiento antirretroviral
- TEL: Telaprevir
- TGF: factor de crecimiento transformante
- TNF: factor de necrosis tumoral
- TOH: trasplante hepático
- TSH: hormona estimulante del tiroides
- UCAM: Universidad Católica San Antonio de Murcia
- UE: Unión Europea
- U/L: unidades por litro
- U/mL: unidades por mililitro
- VEL: Velpatasvir
- VHA: virus de la hepatitis A
- VHB: virus de la hepatitis B
- VHC: virus de la hepatitis C
- VHD: virus de la hepatitis D



- 
- VHE: virus de la hepatitis E
  - VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
  - VOX: Voxilaprevir
  - VPN: valor predictivo negativo
  - VPP: valor predictivo positivo
  - $\mu\text{g}$ : microgramos
  - $\mu\text{L}$ : microlitros



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura genómica del VHC.

Figura 2. Prevalencia global de los GTs del VHC.

Figura 3. Arquitectura del tejido hepático en un hígado cirrótico.

Figura 4. Sovaldi® fue el primer fármaco que permitió el tratamiento de la hepatitis C con pautas completamente orales.

Figura 5. Cuantificación de la rigidez hepática mediante FibroScan® en el Servicio de Aparato Digestivo del HUSL.

Figura 6. Diseño del estudio.

Figura 7. Descripción de las causas de exclusión antes del inicio del período de seguimiento.

Figura 8. Descripción de la composición de cada subgrupo según los cambios en el estadio de FH a lo largo del período de seguimiento.

Figura 9. Descripción del estadio de FH en los pacientes F4 al final del período de seguimiento.

Figura 10. Descripción del estadio de FH en los pacientes F3 al final del período de seguimiento.

Figura 11. Descripción del estadio de FH en los pacientes F2 al final del período de seguimiento.

Figura 12. Evolución del valor medio de FibroScan® según el estadio de FH basal a lo largo del período de seguimiento.

Figura 13. Evolución del valor medio de FibroScan® en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

Figura 14. Evolución del valor medio de FibroScan® en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Figura 15. Evolución del valor medio de FibroScan® según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Figura 16. Evolución del valor medio de FibroScan® según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 17. Evolución del valor medio de FibroScan® en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 18. Evolución del valor medio de FibroScan® en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC y pacientes fallecidos debido a otras causas a lo largo del período de seguimiento.

Figura 19. Evolución del valor medio de FibroScan® según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 20. Evolución del valor medio de APRI según el estadio de FH basal a lo largo del período de seguimiento.

Figura 21. Evolución del valor medio de APRI en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

Figura 22. Evolución del valor medio de APRI en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Figura 23. Evolución del valor medio de APRI según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Figura 24. Evolución del valor medio de APRI según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 25. Evolución del valor medio de APRI en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 26. Evolución del valor medio de APRI en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC y pacientes fallecidos debido a otras causas a lo largo del período de seguimiento.

Figura 27. Evolución del valor medio de APRI según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 28. Evolución del valor medio de FIB-4 según el estadio de FH basal a lo largo del período de seguimiento.

Figura 29. Evolución del valor medio de FIB-4 en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

Figura 30. Evolución del valor medio de FIB-4 en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Figura 31. Evolución del valor medio de FIB-4 según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Figura 32. Evolución del valor medio de FIB-4 según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 33. Evolución del valor medio de FIB-4 en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 34. Evolución del valor medio de FIB-4 en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC y pacientes fallecidos debido a otras causas a lo largo del período de seguimiento.

Figura 35. Evolución del valor medio de FIB-4 según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 36. Evolución del valor medio de Forns según el estadio de FH basal a lo largo del período de seguimiento.

Figura 37. Evolución del valor medio de Forns en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

Figura 38. Evolución del valor medio de Forns en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Figura 39. Evolución del valor medio de Forns según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Figura 40. Evolución del valor medio de Forns según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 41. Evolución del valor medio de Forns en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 42. Evolución del valor medio de Forns en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC y pacientes fallecidos debido a otras causas a lo largo del período de seguimiento.

Figura 43. Evolución del valor medio de Forns según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 44. Evolución del valor medio de Child-Pugh en el subgrupo F4 a lo largo del período de seguimiento.

Figura 45. Evolución del valor medio de Child-Pugh en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

Figura 46. Evolución del valor medio de Child-Pugh en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Figura 47. Evolución del valor medio de Child-Pugh según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Figura 48. Evolución del valor medio de Child-Pugh según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 49. Evolución del valor medio de Child-Pugh en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 50. Evolución del valor medio de Child-Pugh en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC y pacientes fallecidos debido a otras causas a lo largo del período de seguimiento.

Figura 51. Evolución del valor medio de Child-Pugh según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 52. Evolución del valor medio de MELD en el subgrupo F4 a lo largo del período de seguimiento.

Figura 53. Evolución del valor medio de MELD en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

Figura 54. Evolución del valor medio de MELD en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Figura 55. Evolución del valor medio de MELD según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Figura 56. Evolución del valor medio de MELD según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 57. Evolución del valor medio de MELD en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Figura 58. Evolución del valor medio de MELD en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC y pacientes fallecidos debido a otras causas a lo largo del período de seguimiento.

Figura 59. Evolución del valor medio de MELD según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.





## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de pacientes en subgrupos según el estadio de FH basal determinado mediante FibroScan®.

Tabla 2. Determinación del estadio de la FH según cada índice indirecto.

Tabla 3. Descripción de la prevalencia de cada variable propia.

Tabla 4. Descripción de la incidencia de pacientes con al menos una complicación por el VHC, pacientes con más de una complicación por el VHC, pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC y pacientes fallecidos debido a otras causas en cada subgrupo.

Tabla 5. Descripción de la incidencia de cada complicación desarrollada en cada subgrupo.

Tabla 6. Descripción de la composición de cada subgrupo según los cambios en el estadio de FH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla 7. Evolución del valor de FibroScan® en los 13 pacientes que desarrollaron CHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla 8. Descripción de la correlación general entre FibroScan® y cada índice indirecto a lo largo del período de seguimiento.

Tabla 9. Descripción de la correlación entre FibroScan® y cada índice indirecto en los pacientes del subgrupo F4 a lo largo del período de seguimiento.

Tabla 10. Descripción de la correlación entre FibroScan® y cada índice indirecto en los pacientes del subgrupo F3 a lo largo del período de seguimiento.

Tabla 11. Descripción de la correlación entre FibroScan® y cada índice indirecto en los pacientes del subgrupo F2 a lo largo del período de seguimiento.

Tabla 12. Descripción de la correlación entre FibroScan® y cada índice indirecto en los pacientes del subgrupo F0-F1 a lo largo del período de seguimiento.

Tabla 13. Descripción de la correlación general entre los diferentes índices indirectos a lo largo del período de seguimiento.

Tabla 14. Descripción de la correlación entre los diferentes índices indirectos en los pacientes del subgrupo F4 a lo largo del período de seguimiento.

Tabla 15. Descripción de la correlación entre los diferentes índices indirectos en los pacientes del subgrupo F3 a lo largo del período de seguimiento.

Tabla 16. Descripción de la correlación entre los diferentes índices indirectos en los pacientes del subgrupo F2 a lo largo del período de seguimiento.

Tabla 17. Descripción de la correlación entre los diferentes índices indirectos en los pacientes del subgrupo F0-F1 a lo largo del período de seguimiento.

Tabla 18. Distribución de los pacientes del subgrupo F4 según el valor de Child-Pugh cuantitativo a lo largo del período de seguimiento.

Tabla 19. Distribución de los pacientes del subgrupo F4 según el valor de Child-Pugh cualitativo a lo largo del período de seguimiento.

Tabla 20. Distribución de los pacientes del subgrupo F4 según el valor de MELD a lo largo del período de seguimiento.

**ÍNDICE DE ANEXOS**

Anexo 1. Hoja informativa de las características del estudio.

Anexo 2. Hoja del consentimiento informado.

Anexo 3. Valores medios de FibroScan®.

Anexo 4. Valores medios de APRI.

Anexo 5. Valores medios de FIB-4.

Anexo 6. Valores medios de Forns.

Anexo 7. Valores medios de Child-Pugh.

Anexo 8. Valores medios de MELD.

## ÍNDICE DE TABLAS CONTENIDAS EN LOS ANEXOS

Tabla A3.1. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.2. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con VIH y pacientes sin VIH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.3. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con esteatosis hepática leve y pacientes sin esteatosis hepática leve a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.4. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con síndrome metabólico y pacientes sin síndrome metabólico a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.5. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con consumo elevado de alcohol y pacientes sin consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.6. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.7. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.8. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.9. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con CH y pacientes sin CH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.10. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en cada subgrupo de pacientes sin CH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.11. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.12. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con CHC y pacientes sin CHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.13. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con indicación de TOH y pacientes sin indicación de TOH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.14. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con ascitis y pacientes sin ascitis a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.15. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con encefalopatía hepática y pacientes sin encefalopatía hepática a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.16. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con varices gástricas/esofágicas y pacientes sin varices gástricas/esofágicas a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.17. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con fracaso renal y pacientes sin fracaso renal a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.18. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con tumor extrahepático y pacientes sin tumor extrahepático a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.19. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A3.20. Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC, pacientes fallecidos debido a otras causas y pacientes no fallecidos a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.1. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.2. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con VIH y pacientes sin VIH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.3. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con esteatosis hepática leve y pacientes sin esteatosis hepática leve a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.4. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con síndrome metabólico y pacientes sin síndrome metabólico a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.5. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con consumo elevado de alcohol y pacientes sin consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.6. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.7. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.8. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.9. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con CH y pacientes sin CH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.10. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en cada subgrupo de pacientes sin CH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.11. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.12. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con CHC y pacientes sin CHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.13. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con indicación de TOH y pacientes sin indicación de TOH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.14. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con ascitis y pacientes sin ascitis a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.15. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con encefalopatía hepática y pacientes sin encefalopatía hepática a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.16. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con varices gástricas/esofágicas y pacientes sin varices gástricas/esofágicas a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.17. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con fracaso renal y pacientes sin fracaso renal a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.18. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con tumor extrahepático y pacientes sin tumor extrahepático a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.19. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A4.20. Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC, pacientes fallecidos debido a otras causas y pacientes no fallecidos a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.1. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.2. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con VIH y pacientes sin VIH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.3. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con esteatosis hepática leve y pacientes sin esteatosis hepática leve a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.4. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con síndrome metabólico y pacientes sin síndrome metabólico a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.5. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con consumo elevado de alcohol y pacientes sin consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.6. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.7. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.8. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.9. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con CH y pacientes sin CH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.10. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en cada subgrupo de pacientes sin CH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.11. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.12. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con CHC y pacientes sin CHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.13. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con indicación de TOH y pacientes sin indicación de TOH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.14. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con ascitis y pacientes sin ascitis a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.15. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con encefalopatía hepática y pacientes sin encefalopatía hepática a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.16. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con varices gástricas/esofágicas y pacientes sin varices gástricas/esofágicas a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.17. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con fracaso renal y pacientes sin fracaso renal a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.18. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con tumor extrahepático y pacientes sin tumor extrahepático a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A5.19. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.



Tabla A5.20. Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC, pacientes fallecidos debido a otras causas y pacientes no fallecidos a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.1. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.2. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con VIH y pacientes sin VIH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.3. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con esteatosis hepática leve y pacientes sin esteatosis hepática leve a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.4. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con síndrome metabólico y pacientes sin síndrome metabólico a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.5. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con consumo elevado de alcohol y pacientes sin consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.6. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.7. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.8. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.9. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con CH y pacientes sin CH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.10. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en cada subgrupo de pacientes sin CH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.11. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.12. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con CHC y pacientes sin CHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.13. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con indicación de TOH y pacientes sin indicación de TOH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.14. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con ascitis y pacientes sin ascitis a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.15. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con encefalopatía hepática y pacientes sin encefalopatía hepática a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.16. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con varices gástricas/esofágicas y pacientes sin varices gástricas/esofágicas a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.17. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con fracaso renal y pacientes sin fracaso renal a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.18. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con tumor extrahepático y pacientes sin tumor extrahepático a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.19. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A6.20. Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC, pacientes fallecidos debido a otras causas y pacientes no fallecidos a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.1. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.2. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes varones del subgrupo F4 y pacientes mujeres del subgrupo F4 a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.3. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con VIH y pacientes del subgrupo F4 sin VIH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.4. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con esteatosis hepática leve y pacientes del subgrupo F4 sin esteatosis hepática leve a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.5. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con síndrome metabólico y pacientes del subgrupo F4 sin síndrome metabólico a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.6. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con consumo elevado de alcohol y pacientes del subgrupo F4 sin consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.7. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con VIH, pacientes del subgrupo F4 con esteatosis hepática leve, pacientes del subgrupo F4 con síndrome metabólico y pacientes del subgrupo F4 con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.8. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.9. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.10. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con al menos una complicación por el VHC y pacientes del subgrupo F4 sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.11. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con CHC y pacientes del subgrupo F4 sin CHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.12. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con indicación de TOH y pacientes del subgrupo F4 sin indicación de TOH durante el período de seguimiento.

Tabla A7.13. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con ascitis y pacientes del subgrupo F4 sin ascitis a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.14. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con encefalopatía hepática y pacientes del subgrupo F4 sin encefalopatía hepática a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.15. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con varices gástricas/esofágicas y pacientes del subgrupo F4 sin varices gástricas/esofágicas durante el período de seguimiento.

Tabla A7.16. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con fracaso renal y pacientes del subgrupo F4 sin fracaso renal a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.17. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con tumor extrahepático y pacientes del subgrupo F4 sin tumor extrahepático a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.18. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A7.19. Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 fallecidos debido a complicaciones por el VHC, pacientes del subgrupo F4 fallecidos debido a otras causas y pacientes del subgrupo F4 no fallecidos a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A8.1. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A8.2. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes varones del subgrupo F4 y pacientes mujeres del subgrupo F4 a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A8.3. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con VIH y pacientes del subgrupo F4 sin VIH a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A8.4. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con esteatosis hepática leve y pacientes del subgrupo F4 sin esteatosis hepática leve a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A8.5. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con síndrome metabólico y pacientes del subgrupo F4 sin síndrome metabólico a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A8.6. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con consumo elevado de alcohol y pacientes del subgrupo F4 sin consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A8.7. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con VIH, pacientes del subgrupo F4 con esteatosis hepática leve, pacientes del subgrupo F4 con síndrome metabólico y pacientes del subgrupo F4 con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A8.8. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A8.9. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A8.10. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con al menos una complicación por el VHC y pacientes del subgrupo F4 sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A8.11. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con CHC y pacientes del subgrupo F4 sin CHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A8.12. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con indicación de TOH y pacientes del subgrupo F4 sin indicación de TOH durante el período de seguimiento.

Tabla A8.13. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con ascitis y pacientes del subgrupo F4 sin ascitis a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A8.14. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con encefalopatía hepática y pacientes del subgrupo F4 sin encefalopatía hepática a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A8.15. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con varices gástricas/esofágicas y pacientes del subgrupo F4 sin varices gástricas/esofágicas durante el período de seguimiento.

Tabla A8.16. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con fracaso renal y pacientes del subgrupo F4 sin fracaso renal a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A8.17. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con tumor extrahepático y pacientes del subgrupo F4 sin tumor extrahepático a lo largo del período de seguimiento.

---

Tabla A8.18. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Tabla A8.19. Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 fallecidos debido a complicaciones por el VHC, pacientes del subgrupo F4 fallecidos debido a otras causas y pacientes del subgrupo F4 no fallecidos a lo largo del período de seguimiento.

# **I – INTRODUCCIÓN**

---





## I - INTRODUCCIÓN

### 1.1. CARACTERÍSTICAS DEL VHC

#### 1.1.1. Estructura genómica

El virus de la hepatitis C (VHC) pertenece a la familia *Flaviridae* y al género *Hepacivirus*, siendo un virus con ácido ribonucleico (ARN) como material genético, compuesto por 9600 nucleótidos, con sentido positivo, monocatenario y lineal. Presenta una extensa variabilidad genética y una elevada propensión a mutaciones asociadas a resistencia (MARs), facilitando ambos hechos su evasión del sistema inmune. Todavía no existe una vacuna, aunque hay varias líneas de investigación en marcha.

El virión, por medio de un receptor, penetra en la célula por endocitosis, tras lo que libera su genoma y se dirige al retículo endoplasmático celular, donde se genera una poliproteína viral de 3.011 aminoácidos mediante un proceso de traducción. Tras esto, esta poliproteína es desdoblada para generar un polipéptido simple conformado por 10 proteínas virales (1).

El extremo 5' del genoma consiste en una región no traducida adyacente a los genes para tres proteínas estructurales (la proteína central de la nucleocápside, C, y dos envolturas glucoproteínicas, E1 y E2). El extremo 3' del genoma también incluye una región no traducida y contiene los genes de siete proteínas no estructurales, las cuales son el objetivo de los fármacos antivirales de acción directa (AADs). El genoma del VHC presenta tres características representativas de su identidad:

- Debido a que el VHC no se replica a través de un ARN intermedio, no se integra en el genoma del huésped. La replicación viral se desarrolla en el citoplasma de los hepatocitos, donde se forma un ARN intermediario a partir del cual se sintetiza el ARN de cadena positiva, que junto a la cápside y la envoltura darán lugar al virión.

- El VHC tiende a circular en títulos relativamente bajos de  $10^3$ - $10^7$  viriones/mL, por lo que sigue siendo difícil visualizar las partículas virales de 50 a

80 nm. Aun así, su velocidad de replicación es muy alta, de 1012 viriones al día con una semivida de 2.7 horas.

- Al provenir del mismo mecanismo de ensamblado y secreción de las lipoproteínas de baja densidad y muy baja densidad, es una lipovirionpartícula y se disimula como lipoproteína, lo cual puede limitar su visibilidad para el sistema inmunitario adaptativo, lo que explica su facultad de evadir la contención y eliminación inmunitaria (2).

### 1.1.2. Variabilidad genética

La polimerasa del ARN viral no presenta una dependencia total del ARN, siendo el VHC propenso a mutar durante el proceso de replicación. La región 5' no traducida y el gen central se conservan en alto grado, pero las proteínas de membrana son codificadas por la región "hipervariable" que varía de una cepa a otra, determinando una notable heterogeneidad dentro del genoma (3).

Dada su amplia variabilidad genética, se desarrolló un sistema de clasificación que asigna un número y una letra a las diferentes secuencias víricas. La primera división que describe la heterogeneidad genética del VHC mediante un número es el genotipo viral (GT), el cual numera los distintos grupos de aislamientos del VHC que han surgido como resultado de la acumulación de mutaciones. Existen 8 GTs clínicamente relevantes, cuyo material genético difiere entre sí en un 30-40%.

Por otra parte, cada GT se subdivide en subtipos, los cuales son diferenciados mediante letras. Se han descrito un total de 93 subtipos, los cuales presentan un 15-20% de variaciones en sus secuencias. Además, cada subtipo puede presentar diferencias intrasubtípicas hasta en un 10% de su secuencia (4).

Las regiones E1 y E2 del genoma del VHC presentan una alta tasa de mutación nucleótida, produciéndose variaciones en estas regiones bajo la presión selectiva del sistema inmune del huésped. Por ello, los distintos GTs presentan diferencias en la respuesta terapéutica y en la evolución clínica, definida por la probabilidad de cronicación de la infección aguda y la progresión de la FH en la infección crónica. De este modo, el GT 1 se asocia a una mayor evolución a cronicidad (92% vs. 33-50% del resto de GTs), una progresión fibrótica más rápida, una FH avanzada y una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC).

Además, el GT 3 se asocia a una mayor aparición de la enfermedad por hígado graso (EHG) (5).

Como consecuencia de la elevada tasa de replicación viral del VHC y la escasa capacidad correctora de los errores por parte de su ARN polimerasa, algunos GTs o subtipos aislados presentan divergencias que no son suficientes para definir un GT diferente. De esta manera, surgen una gran diversidad de cuasiespecies virales, definidas como diferencias intragenotípicas en tan solo un pequeño porcentaje de nucleótidos de su homología de secuencia.

Estas cuasiespecies facilitan la evasión de la respuesta inmune, lo que aumenta la virulencia y patogenicidad del VHC. Además, la respuesta humoral es llevada a cabo por anticuerpos (Acs) específicos generados directamente contra varias proteínas de la envoltura viral. Ambos hechos presentan gran relevancia ante la posible creación de una vacuna frente al VHC, puesto que algunos estudios afirman que la respuesta inmune frente a una cepa no protege frente a infecciones por otras cepas (4). La Figura 1 muestra el genoma del VHC.

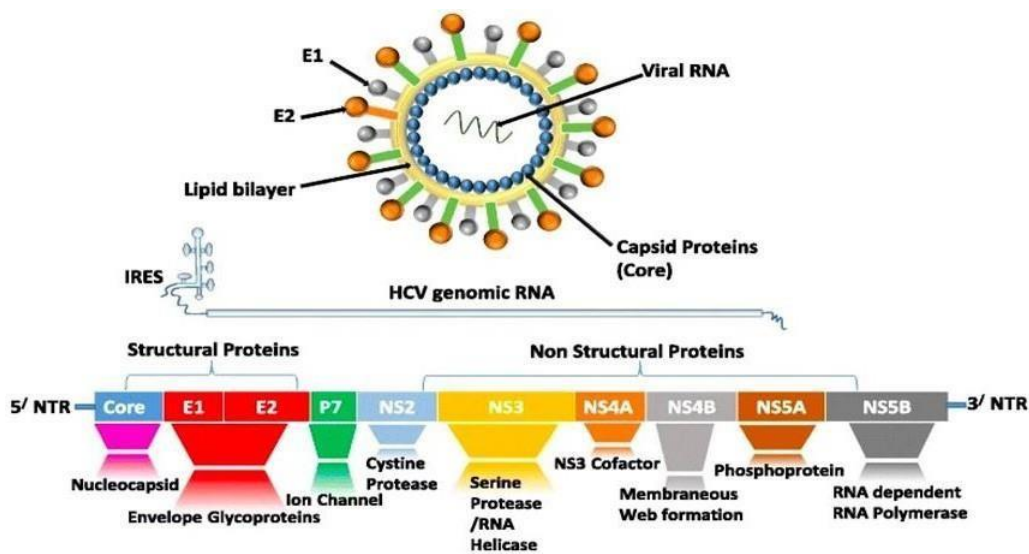


Figura 1. Estructura genómica del VHC. Fuente: Virology Journal (6).

### 1.1.3. Ciclo replicativo y dianas terapéuticas

El ciclo replicativo del VHC ofrece numerosas dianas terapéuticas, ya que no se integra en el genoma del huésped y realiza todo su ciclo en el citoplasma. Por ello, los tratamientos que bloquean eficazmente la replicación pueden erradicar la infección (7).

El complejo NS3/4A codifica la proteasa viral que, con ayuda de otras proteasas celulares, completa la segmentación del polipéptido simple en tres proteínas estructurales y siete no estructurales. Se han diseñado fármacos que, mediante la unión al centro activo de esta proteasa viral, inhiben su acción y bloquean la replicación viral.

La proteína NS5A se encuentra asociada a la membrana y es fosforilada por una serina quinasa celular, resultando esencial tanto en la replicación del ARN viral como en el ensamblaje de los nuevos viriones del VHC. Mediante el bloqueo de la acción de esta proteína, los fármacos inhibidores de la proteína NS5A impiden la replicación intracelular del VHC.

La proteína NS5B es una proteína no estructural ARN polimerasa ARN dependiente, cuya función es intervenir en la replicación del ARN viral mediante la producción de una hebra de ARN negativo que sirve de molde para la creación de hebras ARN positivas. Se distinguen dos grupos de fármacos inhibidores de la ARN polimerasa NS5B. Por un lado, los inhibidores análogos de nucleósidos se incorporan al ARN e inhiben la replicación del VHC mediante la unión a la región catalítica de la enzima. Esta región está presente en todos los GTs, por lo que los fármacos de este grupo son pangénóticos. Por otro lado, los inhibidores no análogos de nucleósidos son no competitivos, ya que el bloqueo de la síntesis de ARN se produce antes del inicio de la cadena. De esta manera, la respuesta terapéutica a los fármacos de este grupo depende del GT (8).

### 1.1.4. Mecanismos de transmisión

El VHC es transmitido por pacientes con infección activa, la cual puede cursar de manera silente durante varios años. A continuación, se describen las principales vías de contagio:

- Transmisión percutánea: la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) ha sido tradicionalmente, y lo es en la actualidad, la vía de contagio más frecuente a nivel mundial, siendo aún más elevada en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Tras esto, se encuentran las transfusiones sanguíneas o de hemoderivados y los trasplantes de órganos sólidos, las cuales fueron vías habituales de contagio antes de 1992, siendo actualmente muy infrecuentes en países desarrollados debido al cribado rutinario del VHC y al empleo de jeringuillas de un solo uso en centros sanitarios (9).

- Transmisión sexual: poco eficiente para el contagio del VHC, siendo más frecuente en el virus de la hepatitis B (VHB) y el VIH. Aun así, existen varios factores que predisponen al contagio del VHC a través de relaciones sexuales cruentas: no usar preservativo, antecedentes de enfermedad de transmisión sexual (ETS), la coinfección por el VIH y el sexo sin protección entre varones homosexuales (SVH) o entre heterosexuales promiscuos. De esta manera, esta vía de adquisición del VHC ha aumentado durante los últimos años en varones homosexuales coinfectados por el VIH, siendo prácticamente inexistente en parejas heterosexuales (10).

- Transmisión vertical: muy infrecuente (1-5%), se relaciona con la rotura prematura de membranas y un trabajo de parto prolongado, ya sea por vía vaginal o cesárea. Su prevalencia aumenta en madres coinfectadas por el VIH, con ADVP o con carga viral (CV) del VHC  $> 10^5$  copias/mL. En cambio, no está indicada la suspensión de la lactancia. En torno al 15% de niños infectados presentan aclaración espontánea del VHC durante los dos primeros años de vida, mientras que casi todos aquéllos con CV persistente desarrollan infección crónica (11).

- Otras vías de contagio: punciones accidentales en trabajadores sanitarios, tatuajes, la hemodiálisis, la adquisición nosocomial en procedimientos anestésicos, etc. Por otra parte, el agua, los alimentos y el contacto ocasional mediante besos o abrazos no son fuentes de contagio (9).

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA

### 1.2.1. De la infección por el VHC a nivel mundial

La infección por el VHC alcanza una prevalencia mundial del 0.8%, lo que equivale a alrededor de 58 millones de personas. Esta prevalencia puede variar en función del área geográfica y los grupos con conductas de riesgo elevado (la ADVP, el SVH, la coinfección por el VIH y el régimen penitenciario). Se estima que más del 50% de las personas con ADVP han tenido infección por el VHC a lo largo de su vida. En este sentido, la ADVP es responsable del 23% de nuevos casos y del 33% de fallecimientos (10,12).

Según estimaciones de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) durante el período 2015-2020, China, Pakistán, Nigeria, Egipto, India y Rusia presentan las prevalencias más elevadas. Estos países son responsables de más del 50% de casos a nivel mundial, siendo las prácticas no seguras en el ámbito sanitario la principal causa de transmisión. El 80% de los 30 países con mayor prevalencia tienen ingresos medios-bajos, lo que dificulta un buen control sobre la infección por el VHC. Por otra parte, la prevalencia en los países con ingresos altos se atribuye en gran medida a las conductas de riesgo elevado para la infección (13).

Durante las últimas décadas, la mortalidad atribuible a la hepatitis C crónica aumentó de manera considerable, desde 333.000 fallecimientos en 1990 hasta 704.000 en 2013. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia anual es de 1.5 millones de nuevos diagnósticos, causando alrededor de 290.000 muertes al año. Este descenso en la mortalidad durante los últimos años va ligado a un mejor control de las transfusiones sanguíneas y a la disminución de los comportamientos de alto riesgo de transmisión (12,14).

### 1.2.2. De la infección por el VHC en Europa

En 2021 se notificaron un total de 14.560 nuevos casos de infección por el VHC en la Unión Europea (UE) y el Espacio Económico Europeo (EEE), situándose la tasa de incidencia en 4.1 casos por cada 100.000 habitantes. La ADVP es la vía de transmisión en la mayoría de los casos.

La prevalencia europea de la infección por el VHC se sitúa entre el 0.1 y 5%, lo que equivale a 5.6 millones de casos aproximadamente. Los países del Sur presentan prevalencias más elevadas (2.5-3.5%), siendo muy inferiores en Europa Central (0.2-1.2%) y el Norte de Europa (0.1-1%). De este modo, los países con mayor prevalencia son Francia, Italia, Polonia, Rumania, España y el Reino Unido (15).

### **1.2.3. De la infección por el VHC en España**

En 2020 se notificaron un total de 819 nuevos diagnósticos de infección por el VHC en España, siendo la tasa de incidencia inferior en comparación a la europea (2.36 casos por cada 100.000 habitantes). De estos 819 casos, 87 fueron registrados en la Región de Murcia, situándose la tasa de incidencia en 5.8 casos por 100.000 habitantes (16).

Según el estudio sobre prevalencia llevado a cabo entre 2017-2018, las prevalencias de Acs anti-VHC e infección activa son 0.85% y 0.22%, respectivamente. Por tanto, alrededor de 400.000 personas en España tienen Acs anti-VHC y alrededor de 100.000 presentan una infección activa. Además, un 29.4% de pacientes desconocían presentar infección activa por el VHC en ese momento.

La prevalencia de Acs anti-VHC aumenta a partir de 50 los años, sobre todo entre 70-80 años (1.63%) y entre 50-59 años (1.56%). También predomina en varones (1.24% vs. 0.46%) y en personas nacidas fuera de España (1.30% vs. 0.81%). En cuanto a la infección activa, las personas con 50-59 años (0.50%) tienen la mayor prevalencia, siendo más frecuente en varones (0.35% vs. 0.08%) y en personas nacidas fuera de España (0.34% vs. 0.20%). Por otra parte, el VHC está presente en el 80% de pacientes con ADVP, siendo ésta la principal vía de contagio (17).

### **1.2.4. De la coinfección VHC/VIH**

A nivel mundial, se estima que 2.3 millones de personas con infección por el VHC presentan coinfección por el VIH (cerca del 4%). Esta prevalencia varía en función de las áreas geográficas, siendo la coinfección VHC/VIH más frecuente en países en los que el VIH se adquiere principalmente por la ADVP. En la actualidad, la mayoría de los contagios del VIH ocurren debido al SVH, siendo infrecuente en

la población heterosexual. Además, el VIH es hasta diez veces menos infeccioso que el VHC (18,19).

Más del 50% de las personas coinfectadas por VHC/VIH presentan ADVP. De este modo, la incidencia de la coinfección VHC/VIH ha disminuido progresivamente debido a un gran descenso de la ADVP, y en menor medida por una gran mejoría en las pruebas de cribado y un mejor control de la sangre y hemoderivados.

Tanto en Estados Unidos (EEUU) como en Europa, alrededor del 30% de los pacientes con infección por el VIH también lo están por el VHC. La prevalencia de la coinfección VHC/VIH supera el 70% en pacientes con ADVP, siendo inferior al 5% en poblaciones con riesgo bajo. Además, durante los últimos años está aumentando la incidencia del VHC en el grupo de SVH con infección por el VIH (12,18).

En España, un 30-50% de las personas infectadas por el VIH también lo están por el VHC. Tras la infección aguda por el VHC, el 90% de los pacientes seropositivos desarrollan hepatitis C crónica, disminuyendo en gran medida este porcentaje en los pacientes sin infección por el VIH (17).

### **1.2.5. De la distribución de los genotipos**

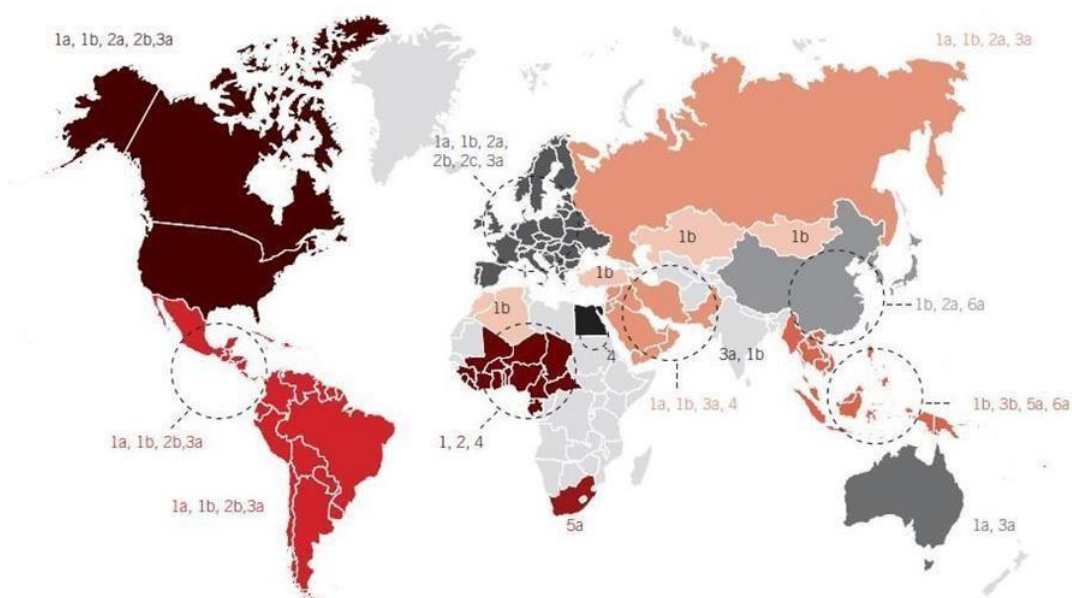
Los subtipos 1a, 1b, 2a y 3a presentan distribución universal, por lo que son denominados "subtipos epidémicos", si bien existe una gran variabilidad entre los diferentes GTs y subtipos en función del área geográfica. El GT 1 es el más frecuente a nivel mundial (46%), situándose la prevalencia de los GTs 3, 2 y 4 en un 22%, 13% y 13%, respectivamente. Los GTs con mayor prevalencia en pacientes coinfectados por el VIH son el 1 (57-61%), el 4 (15-20%) y el 3 (12-15%). En los pacientes con ADVP predominan el subtipo 1a y el GT 3, mientras que las hepatitis crónicas postransfusionales se asocian en gran medida al subtipo 1b (6,20).

El subtipo 1b es responsable del 22% de casos a nivel mundial, destacando en Europa (50%), América Latina (39%), América del Norte (26%) y Australia (16%). El GT 2 alcanza su mayor prevalencia en África Central y Occidental, aunque también es muy frecuente en Asia, donde el GT 3 se encuentra ampliamente distribuido. A continuación, se describe la prevalencia de los casos con infección



activa en España: 1b (41.18%), 1a (23.53%), 3a (11.76%), 2c (5.88%), 4a (5.88%) y no concluyente (11.76%).

Los GTs 4-8 aparecen en lugares geográficos más localizados. El GT 4 predomina en el norte de África, India y Oriente Medio, el GT 5 en Sudáfrica y una zona local de Francia (Vic-le-Comte), el GT 6 en Hong Kong, Vietnam, Australia, el sur de China (Yunnan) y Birmania (Kachin), el GT 7 en África Central (República Democrática del Congo) y el GT 8 en India (Punjab). Además, otros GTs inicialmente denominados 9-11 se encuentran incluidos actualmente como subtipos en los GTs 3 (inicialmente GT 10) y 6 (inicialmente GTs 9 y 11) (20). La Figura 2 muestra la distribución de los distintos GTs del VHC a nivel mundial.



**Figura 2.** Prevalencia global de los GTs del VHC. Fuente: WHO Library (21).

### 1.3. HISTORIA NATURAL

#### 1.3.1. De la infección por el VHC

La infección aguda cursa de manera asintomática u oligoasintomática en más del 75% de pacientes. Las transaminasas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) presentan un gran incremento de sus valores

habituales, los cuales se normalizan tras la eliminación de la CV. Se estima que la infección aguda cronifica en cuatro de cada cinco casos (22).

La infección crónica por el VHC suele ser asintomática en estadios iniciales, siendo detectable únicamente mediante bioquímica e histología. Así, los primeros síntomas suelen aparecer con FH avanzada, siendo la astenia el más frecuente. Además, pueden aparecer complicaciones hepáticas y extrahepáticas, teniendo estas últimas origen autoinmune (mediada por inmunocomplejos) o linfoproliferativo (no mediada por inmunocomplejos). En este sentido, la crioglobulinemia mixta esencial es la manifestación extrahepática más frecuente (23).

La fibrosis hepática (FH) suele aparecer como resultado de una infección crónica por el VHC de larga data. El avance de la FH es más lento en estadios iniciales, pudiendo verse acelerada con la edad. Un número significativo de casos progresan a FH avanzada, lo que aumenta la incidencia de complicaciones hepáticas y extrahepáticas. Se estima que la progresión a cirrosis hepática (CH) es del 16% a los 20 años y del 41% a los 30 años.

La complicación final de la FH es el CHC, el cual presenta una incidencia anual cercana al 3%. Estas tasas aumentan en pacientes con FH avanzada, alcanzándose un riesgo del 10% anual de progresión a CH. Cuando ésta aparece, el riesgo anual de descompensación hidrópica (DH) es cercano al 15-20% y la incidencia anual de CHC aumenta al 8-10% (24,25).

El riesgo de progresión a CH es multifactorial, estando aumentado por la presencia de las siguientes comorbilidades: la coinfección por el VIH, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM II), la EHG, el síndrome metabólico, el consumo elevado de alcohol y la coinfección por otros virus hepatotropos. De esta manera, la ausencia de estas comorbilidades enlentece la progresión de la FH, pudiendo ésta quedar estable a lo largo de la vida del paciente (26).

### **1.3.2. De la coinfección VHC/VIH**

El VHC y el VIH comparten vías de transmisión, por lo que con frecuencia se produce la coinfección por ambos virus. En este sentido, los pacientes seropositivos tienen seis veces más probabilidades contagiarse del VHC, en comparación con la población general (10).

La infección por el VIH origina una activación inmunológica crónica, la cual produce un gran descenso en el recuento de los linfocitos T CD4 y una alteración en la función de los linfocitos T CD4 y CD8. Esto provoca un aumento de las citoquinas proinflamatorias circulantes, ocasionando una respuesta inmunitaria celular debilitada frente a los antígenos del VHC (27).

Tras adquirir la infección aguda por el VHC, la tasa de aclaramiento espontáneo en pacientes mono infectados se sitúa en el 20-25%, disminuyendo al 10-15% en pacientes con coinfección VHC/VIH. Por tanto, la infección por el VIH aumenta la incidencia de cronificación de la infección aguda por el VHC y su CV.

La coinfección por el VIH modifica la historia natural de la hepatitis C crónica, lo que favorece una progresión fibrótica más rápida. Existe un riesgo incrementado de desarrollar CH, DH y complicaciones (hepáticas y extrahepáticas) asociadas a la infección crónica por el VHC, viéndose ensombrecido el pronóstico debido a la mayor incidencia de CHC.

En comparación a los pacientes mono infectados, los pacientes con coinfección VHC/VIH presentan un tiempo medio inferior de aparición de CH y una menor tasa de supervivencia. Además, las principales causas de DH en coinfectados son la ascitis, la ictericia, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y la encefalopatía hepática, siendo estas dos últimas las principales causas hepáticas de fallecimiento (28,29).

#### 1.4. ARQUITECTURA HEPÁTICA

##### 1.4.1. Histología del hígado

El tejido hepático está compuesto por células epiteliales, células endoteliales y parénquima, donde pueden encontrarse tres tipos celulares: hepatocitos, células de Kupffer (macrófagos) y células de Ito (adipocitos). Entre los hepatocitos y las células endoteliales se encuentra el espacio subendotelial de Disse.

Entre las láminas de los hepatocitos se encuentran los sinusoides hepáticos, siendo éstos unos canales a través de los cuales fluye la sangre desde los espacios porta hasta la vénula hepática. Además, en ellos confluyen las ramas de la arteria hepática y de la vena porta.

El intercambio de nutrientes y metabolitos entre la sangre de los sinusoides y los hepatocitos tiene lugar en la matriz extracelular (ME), la cual está compuesta por tres tipos de proteínas: colágenos (tipos I, III, IV, V, VII), glucoproteínas no colágenas (fibronectina, tenascina, trombospondina, undulina) y proteoglicanos (agrecán, biglicán, decorina, perlecán).

Las células estrelladas mesenquimales (CEM) son células no parenquimatosas ubicadas en el espacio subendotelial de Disse, las cuales no están activas en condiciones fisiológicas. Las CEM desempeñan tres funciones: la síntesis de los componentes de la ME, la regulación de la producción de las metaloproteasas (MPs) que degradan la ME y la síntesis de varios factores tisulares que inhiben la actividad proteolítica de las MPs (30).

#### **1.4.2. Histopatología de la fibrogénesis**

La infección crónica por el VHC ocasiona una reacción inflamatoria hepática con necrosis hepatocelular asociada. Este daño tisular persistente ocasiona la sustitución del parénquima habitual por cantidades excesivas de ME, proteínas (colágeno y elastina), glucoproteínas de la matriz (fibronectina y laminina) y proteoglicanos organizados e interconectados.

La FH aparece como resultado del desequilibrio entre la degradación y la síntesis de los productos de la ME, a favor de esta última. De esta manera, la acumulación progresiva de la ME favorece la cicatrización progresiva del tejido hepático, distorsionando la arquitectura hepática y modificando la microvasculatura. En consecuencia, se produce un aumento progresivo de la presión portal intrahepática, lo que favorece la progresión de la FH y el deterioro paulatino de la función hepática (31).

Debido al aumento de todos sus componentes, la ME del espacio subendotelial se transforma en una matriz de tipo intersticial. Además, el depósito del material fibrilar varía en función del agente hepatotóxico. En la hepatitis C crónica, la fibrogénesis tiene su origen en la zona periportal, extendiéndose de manera progresiva hacia las venas centrales en forma de tabiques por los lobulillos. De este modo, el daño hepático crónico favorece la FH, cuyo desarrollo presenta varias fases:

- El daño tisular mantenido estimula la sobreactivación de las células de Kupffer, provocando la liberación de varias quimiocinas (CCL2 y CCL5) y la estimulación de la médula ósea, la cual fabrica monocitos inmaduros Ly6C que se diferencian en células profibrinógenas. Éstas liberan citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-12, TNF- $\alpha$ ) y profibrogénicas (TGF- $\beta$ ).

- Esta cascada inflamatoria induce la transformación de las CEM en células estrelladas activadas (CEA), las cuales desempeñan un papel primordial en el desarrollo de la FH. Al tener una gran capacidad contráctil, fibrogénica y proliferativa, las CEA son las principales responsables de la sobreproducción de colágeno tipo I, cuyo depósito en el espacio sinusoidal resulta clave en la progresión de la FH. También producen una mayor cantidad del resto de colágenos (sobre todo de los tipos III y IV), elastina, glucoproteínas no colágenas (fibronectina y laminina), proteoglicanos, citoquinas, factores de crecimiento, MPs y factores tisulares que inhiben la actividad proteolítica de las MPs.

- La formación de nuevos capilares surge por la hipoxia tisular secundaria a la fibrosis portal, y por la capilarización sinusoidal secundaria a la fibrosis perisinusoidal. Así, la neoangiogénesis constituye el inicio de la hipertensión portal (HPT) y de la circulación colateral portosistémica (32–34).

La FH es un proceso reversible cuyo estadio final es la CH, donde puede sextuplicarse la cantidad de ME y decuplicarse el contenido de colágeno. Por otro lado, el adecuado balance entre las MPs y los factores tisulares que inhiben su actividad proteolítica favorece la degradación de la ME, teniendo esto gran trascendencia en la restitución de la histología hepática fisiológica y la involución de la FH (35).

### **1.4.3. Progresión de la fibrosis hepática**

El daño histológico abarca desde mínimos cambios inflamatorios hasta el estadio cirrótico. La progresión de la FH puede verse acelerada por la presencia de esteatosis hepática, la cual no suele aparecer en hepatitis de etiología distinta al VHC (22).

La hepatitis crónica activa constituye la afectación histológica más prevalente, en la cual se produce tanto un infiltrado de predominio linfocitario en

los espacios porta y parénquima periportal como una extensa necrosis de los hepatocitos de la membrana limitante.

Como consecuencia de una FH avanzada aparece la necrosis en puente, definida como áreas de necrosis que se extienden entre los espacios y las venas centrolobulillares. La cicatrización de estas áreas confluentes de necrosis origina los puentes de FH, en cuyos bordes suele persistir la actividad necro-inflamatoria que perpetúa el proceso de progresión de la FH (31,32).

#### **1.4.4. Monitorización de la fibrosis hepática**

La FH puede evolucionar hasta CH y originar varias complicaciones, entre las que destaca el CHC. Por tanto, la morbi-mortalidad de la infección crónica por el VHC es directamente proporcional a la progresión de la FH, pero no existe una prueba diagnóstica ideal para estudiar su evolución (24).

Tradicionalmente, la biopsia hepática ha sido la prueba de elección para evaluar la arquitectura hepática, siendo un método invasivo que presenta varias complicaciones. Además, su correcta interpretación requiere una muestra adecuada y un patólogo experimentado. Debido a sus limitaciones, durante los últimos años han adquirido mayor relevancia otros métodos diagnósticos no invasivos, destacando la elastografía de transición unidimensional (FibroScan®) y los siguientes índices indirectos: APRI (AST to Platelet Ratio Index), FIB-4 (Fibrosis-4) y Forns (36).

El FibroScan® emite ondas de baja frecuencia por todo el hígado, estudiando cómo se propagan a su través. Esta técnica otorga información estructural del parénquima hepático y estima con bastante precisión el estadio de FH, siendo el método no invasivo más empleado (37).

Los índices indirectos son baratos y de fácil acceso, estimando la FH mediante algoritmos que emplean variables analíticas. Son muy útiles para objetivar estadios extremos de FH, pero su precisión disminuye en estadios intermedios. Por ello, su utilidad en la práctica clínica aún es limitada (38).

## 1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VHC

### 1.5.1. Infección aguda

Debido a que suele ser oligoasintomática, la infección por el VHC se encuentra infradiagnosticada, estimándose una incidencia de 1.5 millones de primoinfecciones al año. Tras el contagio del VHC, el período de incubación oscila entre 2 y 20 semanas, siendo la media de 7 semanas (39). La primoinfección es resuelta por el sistema inmune en un 20% de casos, por lo que el 80% de infecciones agudas por el VHC cronifican.

Solamente un 20-25% de pacientes manifiesta sintomatología, la cual es variable e inespecífica (fiebre, vómitos, astenia, cefalea, artromialgias). El fallo hepático agudo es muy infrecuente, pudiendo ocasionar ictericia, dolor abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, coluria, acolia, trastornos de la coagulación e hipoalbuminemia.

La detección de Acs anti-VHC no determina infección activa, por lo que es necesario cuantificar la CV en suero. El valor de las transaminasas puede incluso decuplicarse, aunque se normaliza tras la desaparición de la CV. De este modo, alrededor del 30-35% de los pacientes logran la eliminación espontánea del VHC en unos seis meses. En cambio, cerca del 70% de pacientes desarrollarán infección crónica (22,39).

Con objeto de racionalizar los fármacos disponibles y reducir el gasto sanitario, resulta primordial la búsqueda de pacientes con alta probabilidad de lograr el aclaramiento espontáneo del VHC, definido como la presencia de Acs anti-VHC en ausencia de CV sin tratamiento específico previo. Su presencia se asocia al género femenino y a algunos GTs, tales como el antígeno leucocitario humano (HLA) DQB1\*0301 y el polimorfismo rs12979860 en el gen de la interleuquina 28 B (IL-28B). Este último influye en la respuesta terapéutica a las pautas basadas en Interferón (IFN), por lo que es el único marcador genético recomendado por las diferentes guías clínicas (40).

### 1.5.2. Infección crónica

Debido a que la infección por el VHC es paucisintomática en la mayoría de los pacientes, su diagnóstico suele realizarse en fase crónica. Los síntomas más frecuentes son la astenia, las artralgias y las mialgias, siendo muy infrecuente la aparición de ictericia (23).

Su sospecha clínica suele comenzar tras un hallazgo casual de transaminasas elevadas, las cuales pueden estar duplicadas o incluso triplicadas, pero no presentan correlación histológica. El diagnóstico se inicia mediante serología, la cual no identifica infección activa. Por tanto, el diagnóstico de confirmación requiere la cuantificación de la CV en suero, considerándose infección crónica su detectabilidad durante al menos 6 meses (41).

Pueden aparecer complicaciones hepáticas y extrahepáticas, surgiendo las primeras (DH, varices gastroesofágicas, encefalopatía hepática, CHC) como consecuencia de la inflamación hepática crónica y del estrés oxidativo causado por la respuesta inmune. Por otra parte, alrededor del 30% de pacientes presentan al menos una manifestación extrahepática, la cual puede ser mediada por inmunocomplejos (artritis reumatoide, crioglobulinemia mixta esencial, glomerulonefritis membranoproliferativa, lupus eritematoide sistémico, vasculitis cutánea) o por mecanismos linfoproliferativos (linfomas no Hodgkin de células B de bajo grado, liquen plano, porfiria cutánea tarda, síndrome de Sjögren) (22).

En comparación con otros GTs, múltiples estudios han demostrado que la infección por el GT 1 aumenta la incidencia de cronificación de la infección aguda, la progresión fibrótica precoz de la infección crónica, la FH avanzada y el desarrollo de CHC (5).

Según el tiempo de evolución desde la primoinfección hasta CH, se distinguen tres tipos de pacientes: un tercio son "progresores rápidos" (< 20 años), un tercio son "progresores intermedios" (20-30 años) y un tercio son "progresores lentos" (> 30 años) (42).

### 1.6. FACTORES DE PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN LA HEPATITIS C CRÓNICA

La evolución natural de la FH no es lineal, sino un proceso reversible que puede involucionar tras la actuación sobre los agentes involucrados en su



patogenia. Este hecho va en contra de las teorías clásicas que definían la progresión de la FH como estática e irreversible (35).

Múltiples estudios han demostrado que las características del virus y del huésped pueden alterar el curso natural de la infección por el VHC, lo que explica la gran heterogeneidad de esta enfermedad. La identificación de los factores predictivos de progresión de la FH permite determinar qué pacientes precisan un seguimiento más estrecho (22).

### **1.6.1. Virales**

A continuación, se describen los factores relacionados con las características propias del VHC:

- Virulencia propia del VHC: produce la activación del sistema inmune del huésped, evadiendo dicha respuesta inmune con facilidad. Además, presenta una gran habilidad para escapar a la acción antiviral de las pautas basadas en IFN.

- GT: varios estudios sugieren una distinta evolución de la FH en función del GT. De esta manera, el GT 1 se relaciona con una progresión fibrótica más rápida y con FH avanzada. Por otro lado, los pacientes infectados por el GT 3 presentan mayor prevalencia de EHG, lo que acelera la progresión de la FH (7,43).

- CV: su influencia es controvertida, ya que la mayoría de los estudios no han demostrado relación entre sus valores y la evolución de la FH.

### **1.6.2. Propios del huésped**

Los factores relacionados con el huésped que más influyen en la progresión de la FH son (44):

- Edad: existe una relación inversa, observándose FH no significativa y mejor pronóstico con un diagnóstico a edades tempranas. De este modo, el contagio del VHC a partir de los 50 años se asocia a una progresión fibrótica más rápida.

- Género: los varones suelen presentar FH avanzada, lo cual parece ser debido al papel protector de los estrógenos en la progresión de la FH (40).

- Raza: los caucásicos presentan una progresión fibrótica más rápida que los afroamericanos.

- Factores genéticos: existen polimorfismos del HLA y genes que codifican citoquinas profibrogénicas (TGF- $\beta$ ) relacionados con una progresión fibrótica más rápida. Por otro lado, el polimorfismo TT de la IL-28B se asocia peores tasas de curación en los pacientes tratados con IFN, lo que puede acelerar la progresión de la FH (45).

- Vía de contagio: algunos estudios sugieren una progresión fibrótica más rápida cuando la adquisición se produce por una transfusión sanguínea o de hemoderivados (46).

- Coinfección por el VIH: la existencia de CV detectable, la ausencia de tratamiento con fármacos antirretrovirales (ARVs) y  $< 200$  linfocitos T CD4/mm<sup>3</sup> se asocian a una progresión fibrótica más rápida y un mayor desarrollo de CH. Además, el riesgo de DH también aumenta incluso cuando la CV del VIH es indetectable (29).

- Coinfección por otros virus hepatotropos: la coinfección por el VHB se relaciona con una progresión fibrótica más rápida. En cambio, existe controversia acerca de su posible relación con los virus de la hepatitis A (VHA), de la hepatitis D (VHD) y de la hepatitis E (VHE) (47).

- Alcohol: un consumo superior a 40 g/día en varones y 20 g/día en mujeres se relaciona con una progresión fibrótica más rápida (48).

- Transaminasas: los pacientes con valores elevados muestran una progresión fibrótica más rápida que los que presentan valores normales.

- Síndrome metabólico: se asocia a una progresión fibrótica más rápida al estar estrechamente relacionada con la EHG. Alrededor del 30% de la población general presenta esta comorbilidad, la cual es analizada con más detalle en el apartado 1.6.3. (49).

- Obesidad: alrededor del 80% de los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 desarrollan EHG, presentando una progresión fibrótica más rápida (50).

- EHG: se asocia a una mayor actividad necro-inflamatoria, lo que acelera la progresión de la FH. Además, múltiples estudios la relacionan con el GT 3 del VHC, el síndrome metabólico, la dislipemia, la obesidad, la DM II y la resistencia insulínica. Esta comorbilidad se analiza con más detalle en el apartado 1.6.4. (51).

- DM II y resistencia a la insulina: ambas se asocian a una progresión fibrótica más rápida, lo cual es debido a su relación con el síndrome metabólico y la EHG (52).

- Inmunodepresión: la enfermedad presenta una evolución más agresiva en pacientes con inmunosupresión farmacológica, destacando aquellos que han sido trasplantados.

- Cannabis: los receptores cannabíoides CB1 aumentan la esteatogénesis hepática, por lo que su consumo se asocia a una mayor prevalencia de EHG y a una progresión fibrótica más rápida (53).

- Déficit de vitamina D: su déficit severo (niveles inferiores a 10 ng/mL) se asocia a una progresión fibrótica más rápida (54).

### 1.6.3. Síndrome metabólico

El síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina se define como un conjunto de parámetros asociados a la obesidad abdominal que aumentan el riesgo cardiovascular. Además, se relaciona con una escasa actividad física y una dieta hipercalórica rica en lípidos (49).

El parámetro más utilizado en la práctica clínica para medir la obesidad es el IMC, cuyo valor se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura (m}^2\text{)}$$

Su diagnóstico requiere la presencia de al menos tres de los siguientes parámetros, cuyos puntos de corte se establecen en base a los criterios de la IDF modificados:

- Perímetro abdominal  $\geq 102$  cm en varones o  $\geq 88$  cm en mujeres.
- Presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg o recibir tratamiento específico.
- Glucemia en ayunas  $\geq 100$  mg/dL o recibir tratamiento específico.
- Trigliceridemia  $\geq 150$  mg/dL o recibir tratamiento específico.
- HDL-c  $< 40$  mg/dL en varones o  $< 50$  mg/dL en mujeres o recibir tratamiento específico (55,56).

El síndrome metabólico y la obesidad son factores de mal pronóstico en pacientes con hepatitis crónica, con indiferencia de su etiología. Por ello, estos

pacientes deben modificar su estilo de vida mediante modificaciones en la dieta, actividad física, tratamiento farmacológico o incluso cirugía bariátrica (50).

#### **1.6.4. Enfermedad por hígado graso**

En condiciones fisiológicas, la cantidad de grasa presente en el parénquima hepático es inferior al 5%. La EHG se define como un depósito lipídico excesivo, el cual representa un 5-10% del peso total del hígado. Esto desencadena la formación de radicales libres de oxígeno que producen estrés oxidativo, activándose una cascada inflamatoria de citoquinas que favorece la progresión a FH avanzada (51).

La EHG es una de las patologías más frecuentes a nivel global, apareciendo como consecuencia de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Puede estar o no estar asociada al consumo de alcohol, presentando ambas entidades idénticos cambios clínicos y anatómicos, tanto a nivel macroscópico como microscópico. Según la evolución de la EHG, se distinguen tres estadios histopatológicos:

- Esteatosis hepática o “hígado graso”: aumento en la cantidad de fosfolípidos, ácidos grasos, colesterol y triglicéridos en el hígado. La tasa de progresión a CH es inferior al 5%.

- Esteatohepatitis: aparición de un proceso inflamatorio asociado a la esteatosis hepática. Alrededor del 25% de casos progresan a CH.

- FH: al igual que en muchas hepatopatías crónicas, su desarrollo surge como respuesta a una agresión hepática persistente, representando la CH el estadio final (57).

##### **1.6.4.1. Enfermedad hepática grasa no asociada al alcohol**

La enfermedad hepática grasa no asociada al consumo de alcohol (EHGNA) suele ser un hallazgo casual en individuos asintomáticos, siendo necesario para su diagnóstico descartar una ingesta etílica excesiva. Esta entidad es la alteración hepática crónica más frecuente en nuestro medio, representando además el diagnóstico de sospecha más frecuente en los casos de CH criptogénica (58).

La EHGNA se relaciona con la resistencia insulínica y el sobrepeso. En este sentido, alrededor del 60% de los pacientes en los que coexisten la obesidad y la DM II presentan esteatosis hepática, el 25% tienen esteatohepatitis, el 10%

progresan a CH y cerca del 3% desarrollan CHC. En consecuencia, estos pacientes presentan una tasa de mortalidad asociada a la enfermedad hepática cercana al 5%, siendo sensiblemente superior a la de la población general (50,52).

Se sugiere que la EHGNA es la manifestación hepática del síndrome metabólico, ya que este último está presente en el 90% de pacientes con esteatohepatitis. Además, sus respectivas prevalencias han aumentado de manera paralela durante los últimos años. Dado que ambas entidades no tienen un tratamiento específico, debe llevarse a cabo un enfoque individualizado y multidisciplinar para combatir la resistencia insulínica y el estrés oxidativo (49,57).

#### ***1.6.4.2. Enfermedad hepática grasa asociada al alcohol***

El consumo excesivo de alcohol se asocia a un incremento en la prevalencia de la infección crónica por el VHC, agravando su actividad necro-inflamatoria. En la gran mayoría de casos se desarrolla esteatosis hepática, la cual es reversible si la ingesta etílica se detiene por completo. Sin embargo, el consumo alcohólico persistente produce un efecto sinérgico con el VHC que acelera la progresión a CH, lo que favorece la aparición de DH y el desarrollo de CHC (59).

El diagnóstico de enfermedad hepática grasa asociada al consumo de alcohol (EHGA) requiere una ingesta etílica diaria superior a 40 g/día en varones y 20 g/día en mujeres durante al menos 10 años. Esta entidad es la causa más prevalente de CH en Europa y España, donde se le atribuyen alrededor del 50% de casos, con una proporción 2:1 de varones/mujeres (60).

Si bien la cantidad de alcohol ingerida y el tiempo son determinantes, los siguientes factores favorecen la progresión precoz de la EHGA a FH avanzada: la infección por el VHB o el VHC, variaciones genéticas en la ruta de metabolización del etanol, el género femenino, la obesidad y la desnutrición.

El consumo activo de alcohol inhibe la respuesta inmune celular frente a las proteínas del VHC, lo que impide la desaparición de la CV y acelera la progresión de la FH. Esta situación puede ser reversible mediante la supresión del hábito alcohólico, siendo la primera acción terapéutica en el manejo de la hepatitis C crónica asociada al consumo de alcohol. Por otra parte, el hábito alcohólico persistente contraindica cualquier terapia específica frente a la infección crónica por el VHC, ya sea tratamiento farmacológico o un posible TOH (48,59).

## 1.7. CIRROSIS HEPÁTICA

### 1.7.1. Concepto

La CH aparece como consecuencia de la reparación de la necrosis hepatocelular previa, estando definida por dos características histopatológicas: la distorsión de la arquitectura vascular hepática y el desarrollo de nódulos regenerativos rodeados de puentes de fibrosis. En función del tamaño de dichos nódulos, se distinguen varios tipos de CH: micronodular (< 3 mm), macronodular (> 3 mm) y de nodularidad mixta. La Figura 3 muestra el tejido cicatricial típico de un hígado cirrótico.

Además, se forman shunts intrahepáticos entre la arteria hepática y la vena porta, lo que ocasiona una disminución de la masa hepatocelular y una alteración del flujo sanguíneo. En consecuencia, se produce una hipoperfusión del parénquima hepático y una hipoxia tisular, lo que desemboca en la aparición de insuficiencia hepática, HPT y complicaciones potencialmente letales (61).

Las transaminasas suelen presentar una elevación moderada, si bien pueden observarse valores normales en fases muy avanzadas. La fosfatasa alcalina y la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) pueden estar elevadas. Existe un déficit en la captación y en la conjugación de la bilirrubina, pudiendo elevarse sus fracciones directa (conjugada) e indirecta (no conjugada). También puede haber hipoalbuminemia, trombopenia o elevación del International Normalized Ratio (INR). Además, puede palparse hepatomegalia o esplenomegalia hasta en dos tercios de los casos.

Por otro lado, los mecanismos celulares responsables de la progresión de la FH son comunes, por lo que las manifestaciones clínicas e histológicas son similares con independencia de la etiología de la CH (42).

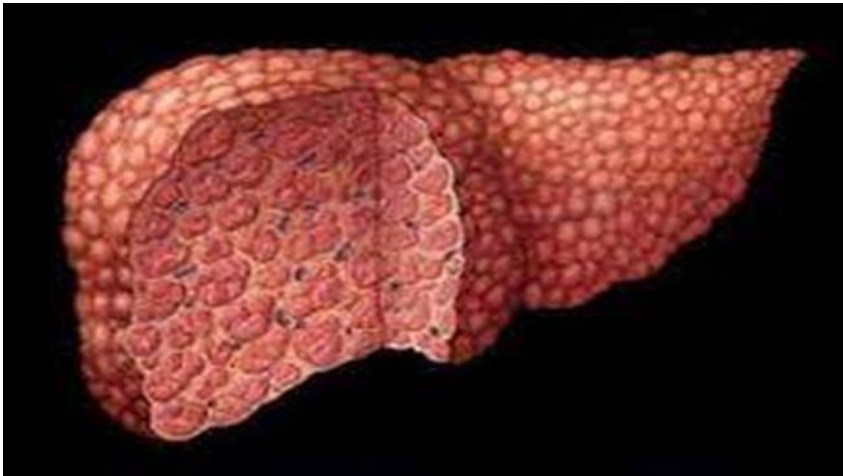


Figura 3. Arquitectura del tejido hepático en un hígado cirrótico. Fuente: Homo Medicus (62).

### 1.7.2. Etiología

El consumo excesivo de alcohol es responsable del 40-50% de casos, siendo la causa más frecuente en nuestro medio. Además, el 20% de los grandes bebedores (consumo de alcohol superior a 80 g/día) desarrollan CH. Las hepatitis crónicas por el VHC y el VHB originan aproximadamente el 40% y el 10% de casos, respectivamente.

Otras causas menos frecuentes son la hemocromatosis, la hepatitis autoinmune, la obstrucción del drenaje venoso, la hepatotoxicidad por el consumo de fármacos, las colestasis obstructivas crónicas y algunos trastornos hereditarios (glucogenosis tipo IV, enfermedad de Wilson y déficit de alfa 1-antitripsina). No es posible averiguar la causa en un 5% de casos, los cuales son diagnosticados como CH criptogénica (63).

### 1.7.3. Epidemiología

La incidencia anual de CH en Europa asciende a 25 casos por cada 10.000 personas, esto es, un nuevo diagnóstico cada 400 habitantes. En España, la prevalencia de CH se sitúa por encima del 1%, siendo más frecuente en varones cuya edad supera los 50 años. A nivel global, alrededor de 900.000 fallecimientos al año son atribuidos a la CH y sus complicaciones (60).

#### 1.7.4. Clínica

El estadio final de todas las hepatopatías crónicas progresivas es la CH, la cual puede ser compensada (asintomática u oligoasintomática) o descompensada (sintomática). Esta última puede ir acompañada de múltiples complicaciones, siendo alguna de ellas letales. Tanto los síntomas como las posibles complicaciones son independientes del agente causal.

La evolución natural de este proceso favorece la insuficiencia hepática y el incremento paulatino de la presión portal, surgiendo así las principales complicaciones: ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia de origen varicoso. Además, esta evolución puede verse acelerada por el desarrollo de otras complicaciones como la sepsis por PBE, el síndrome hepatorenal y el síndrome hepatopulmonar (24).

La CH compensada se define por la no aparición de complicaciones. Se distinguen dos fases en función de la ausencia (estadio 1) o presencia de varices esofágicas/gástricas (estadio 2), las cuales indican una HPT clínicamente significativa.

La aparición de signos de insuficiencia hepática o al menos una complicación secundaria a la progresión de la FH supone la transición hacia una CH descompensada. Se distinguen tres fases: hemorragia de origen varicoso sin ascitis ni otras complicaciones (estadio 3), ascitis sin hemorragia de origen varicoso (estadio 4), ascitis y hemorragia de origen varicoso (estadio 5) (42,61).

#### 1.7.5. Complicaciones

La CH presenta inicialmente una fase asintomática o compensada, con niveles adecuados de presión portal. La mayoría de las complicaciones de la CH aparecen como consecuencia del desarrollo de HPT, la cual se caracteriza por una elevación patológica de la presión hidrostática en el territorio venoso portal y la formación de circulación colateral portosistémica. A continuación, se describen las principales complicaciones de la CH (64).



### **1.7.5.1. Carcinoma hepatocelular**

Es la neoplasia primaria de hígado más frecuente, constituyendo la tercera causa de muerte por cáncer. El 90% de casos aparecen como consecuencia de una CH, con independencia de su etiología.

El CHC es la principal complicación a largo plazo de la infección crónica por el VHC. Además, el VHC es el segundo factor de riesgo de CHC, precedido de la ingesta etílica. En este sentido, la incidencia del CHC por el VHC se duplicó entre 1993 y 1999, habiéndose mantenido constante durante ese tiempo la incidencia del CHC por hepatopatía alcohólica (65).

Tras el diagnóstico de CH, la posibilidad de desarrollar un CHC es del 20% a los cinco años, siendo la principal causa de muerte en pacientes cirróticos. Lograr la curación de la hepatitis C crónica disminuye el riesgo de aparición del CHC, pero no lo elimina completamente (66).

Por esta razón, debe realizarse el cribado para su diagnóstico precoz mediante ecografía abdominal cada seis meses en pacientes con FH avanzada o CH. También debe realizarse el despistaje de CHC en pacientes con elevación progresiva de la FA o la alfafetoproteína, con independencia del estadio de FH (67).

El pronóstico depende de la evolución de la CH en el momento del diagnóstico del CHC, debiendo individualizarse la indicación de TOH. El paciente puede sobrevivir algunos años si el curso es silente, mientras que la presencia de síntomas suele indicar un estadio tumoral avanzado con una esperanza de vida inferior a un año (68).

### **1.7.5.2. Varices gástricas/esofágicas**

Su aparición va ligada a la HPT, estando presentes en alrededor del 40% de los pacientes con CH en el momento del diagnóstico. La progresión de la FH puede elevar su incidencia hasta el 90%. A continuación, se exponen las entidades clínicas asociadas a las varices gástricas/esofágicas de mayor relevancia (64).

#### **1.7.5.2.1. Hemorragia digestiva alta**

Como resultado del desarrollo de la HPT, un gradiente de presión en las venas suprahepáticas > 10 mmHg origina la aparición de circulación colateral

portosistémica. La vena gástrica izquierda drena en la vena ácigos, surgiendo las varices gástricas/esofágicas.

Un gradiente de presión  $> 12$  mmHg aumenta el riesgo de hemorragia digestiva alta (HDA) secundaria a la rotura de varices gástricas/esofágicas, siendo ésta la complicación más grave de la CH descompensada. Tras el CHC, es la segunda causa de fallecimiento en pacientes cirróticos, ocasionando una mortalidad inicial en alrededor del 50% de los afectados. Además, el riesgo de recidiva hemorrágica en pacientes sin tratamiento se sitúa en torno al 65%.

Los principales signos predictivos de HDA son el tamaño de las varices gástricas/esofágicas, el grado de insuficiencia hepática, el aumento de la presión portal y la presencia de signos rojos sobre las varices gástricas/esofágicas.

La hematemesis de sangre roja con o sin repercusión hemodinámica es el signo clínico más frecuente de la HDA secundaria a la rotura de varices gástricas/esofágicas. El diagnóstico se realiza mediante gastroscopia, objetivando un sangrado activo por las varices gástricas/esofágicas y/o signos de hemostasia reciente en dichas varices (69).

Se distinguen tres tipos de HDA en función de su evolución: masiva (la transfusión no consigue recuperar la volemia), persistente (permanece activa, aunque requiere una transfusión  $> 3000$  mL) o recidivante (inicialmente limitada, se repite tras 48 horas). Según el estado hemodinámico del paciente, la HDA es leve, moderada o severa, teniendo esta clasificación gran valor pronóstico.

Tras el episodio de HDA, los factores de mal pronóstico son la magnitud y cantidad del sangrado, la hemostasia de las lesiones, la presencia de encefalopatía hepática o CHC, el grado de insuficiencia hepática y la aparición de complicaciones como infecciones bacterianas, la recidiva hemorrágica y el fracaso multiorgánico. Sin embargo, la edad no es un factor pronóstico independiente.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras causas de sangrado distintas a las varices gástricas/esofágicas, como la gastropatía hipertensiva, lesiones agudas de la mucosa gástrica y úlceras gastroduodenales (70).

#### **1.7.5.2.2. Gastropatía hipertensiva**

Esta complicación aparece en pacientes con CH e HPT. Consiste en el hallazgo mediante gastroscopia de un patrón mucoso en mosaico con o sin puntos

rojos en el estómago, pudiendo haber lesiones leves, moderadas o graves. Además, la gastropatía hipertensiva presenta una correlación directa con el tiempo de evolución de la CH y la severidad de la HPT.

Alrededor del 30% de pacientes cirróticos desarrollan gastropatía hipertensiva, con lesiones leves o moderadas en la mayoría de los casos. Suele cursar de forma asintomática, aunque puede manifestarse como HDA aguda o crónica (melenas) o crónica (anemia microcítica). Está indicado el tratamiento únicamente en los casos sintomáticos, ya que presentan un riesgo de recidiva hemorrágica cercano al 70% (71).

#### **1.7.5.2.3. Hemorragia digestiva baja**

Causada por la presencia de varices en diferentes localizaciones, denominadas ectópicas. Las más frecuentes son las anorrectales, si bien también pueden aparecer en las regiones peritoneal, duodenal, yeyunal, ileal y colónica. Su incidencia en pacientes con CH es cercana al 3%, teniendo mayor prevalencia en la HPT de origen extrahepático (70).

#### **1.7.5.3. Descompensación hidrópica**

Una de las complicaciones más frecuentes de la CH es la DH, definida como la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal, la cavidad pleural y/o el tejido intersticial. La DH puede manifestarse mediante los siguientes signos clínicos: ascitis, disnea, derrame pleural y edemas en ambos miembros inferiores.

Tras un episodio de DH, el riesgo de fallecimiento en un año se sitúa alrededor del 20%. A continuación, se describen las entidades clínicas relacionadas con la DH de mayor relevancia (64).

##### **1.7.5.3.1. Ascitis**

Signo clínico que hace referencia a la acumulación patológica de líquido libre en la cavidad peritoneal. Según la “Teoría anterógrada de la formación de ascitis”, el desarrollo de ascitis es consecuencia de cambios en la circulación arterial.

La ascitis es la complicación más frecuente en pacientes cirróticos, siendo además la primera en aparecer en la gran mayoría de casos. De la misma manera, la CH es la responsable del 80% de casos de ascitis. Otras etiologías menos

frecuentes de ascitis son las neoplasias, la insuficiencia cardiaca congestiva y la peritonitis tuberculosa (72).

La causa más prevalente de DH es la ascitis, cuya aparición marca el inicio de la CH descompensada en la mayoría de los pacientes cirróticos. En este sentido, el riesgo de que los pacientes con CH compensada desarrollen ascitis es del 30% a los cinco años, lo cual disminuye la supervivencia de un 90% a un 50%. Además, no es infrecuente que el paciente cirrótico con ascitis desarrolle una PBE, lo que ensombrece el pronóstico.

Existen varios grados de ascitis: ausente o leve (grado I), moderada (grado II) y severa o a tensión (grado III). Los signos de ascitis son: abdomen distendido con aumento de los flancos, la oleada ascítica y la matidez desplazable, siendo este último el signo más sensible para el diagnóstico de ascitis. Además, estos signos pueden acompañarse de edemas en ambos miembros inferiores (73).

Ante una ascitis de *novvo*, la ecografía puede detectar al menos 100 mL de líquido ascítico, siendo la prueba diagnóstica de elección. El análisis del líquido ascítico debe realizarse mediante paracentesis diagnóstica. En pacientes con CH, este líquido es transparente y de color amarillo ámbar, con una cantidad de proteínas < 2.5 g/dL, siendo considerado un trasudado. El diagnóstico diferencial debe realizarse con las siguientes patologías:

- Ascitis maligna o de origen neoplásico: el líquido ascítico es hemático solo en un 10% de casos, con proteínas totales > 3 g/dL, gradiente de albúmina suero-ascitis < 1.1 g/dL y la concentración de lactato deshidrogenasa (LDH) aumentada. La citología del líquido ascítico tiene una precisión diagnóstica en torno al 75%.

- Ascitis quilosa: también llamada “ascitis lechosa” por su aspecto macroscópico turbio y de color blanco. El diagnóstico se basa en una trigliceridemia > 110 mg/dL en el líquido ascítico. Su etiología más frecuente es la obstrucción del sistema linfático secundaria a neoplasias, entre las que destaca el linfoma.

- Peritonitis tuberculosa: el líquido ascítico muestra proteínas totales > 3 g/dL, gradiente de albúmina suero-ascitis < 1.1 g/dL, aumento de linfocitos, elevación de LDH y adenosindeaminasa (ADA). Debido a la baja sensibilidad del líquido ascítico, muchos casos precisan la biopsia peritoneal directa por laparoscopia.

- HPT postsinusoidal: el líquido ascítico tiene proteínas totales > 3 g/dL, gradiente de albúmina suero-ascitis < 1.1 g/dL, baja cantidad de células y

disminución de LDH y ADA. Sus causas más frecuentes son la insuficiencia cardíaca congestiva, la obstrucción de la vena cava inferior y el síndrome de Budd-Chiari (74).

- Ascitis biliar: el líquido ascítico es de color verde debido a su elevada cantidad de bilirrubina. Puede aparecer en procedimientos diagnósticos percutáneos (biopsia hepática) y en la perforación espontánea o traumática de la vesícula o vías biliares.

- Ascitis pancreática: el líquido ascítico varía entre seroso, serohemático o turbio, presentando una alta concentración de amilasa. Puede aparecer en la pancreatitis crónica, la pancreatitis aguda necrohemorrágica y algunos casos de tumor pancreático.

- Otras causas más raras: ascitis nefrogénica (5% de pacientes en hemodiálisis), el síndrome de Meig (asociación entre ascitis y tumores ováricos) y el mixedema (72).

#### **1.7.5.3.2. Peritonitis bacteriana espontánea**

Consiste en la infección bacteriana del líquido ascítico en ausencia de un foco infeccioso abdominal, como un absceso o una perforación. Puede ser asintomática o cursar con fiebre, empeoramiento del estado general y dolor abdominal.

Constituye una complicación frecuente y grave de la CH, apareciendo en alrededor del 20% de pacientes cirróticos ingresados en el hospital. La supervivencia al año se sitúa en torno al 40%, por lo que presenta muy mal pronóstico.

Los gérmenes responsables de hasta un 70% de casos de PBE son los bacilos aerobios gramnegativos presentes en la flora intestinal del paciente, siendo la *Escherichia coli* el más frecuente. También puede ser causada por cocos grampositivos, cuya prevalencia aumenta durante el ingreso hospitalario (75).

Ante la sospecha de PBE, debe realizarse una paracentesis diagnóstica en todo paciente cirrótico con ascitis ingresado en un hospital. Un recuento de neutrófilos  $< 250/\text{mm}^3$  en el sedimento del líquido ascítico descarta la presencia de PBE. En cambio, un recuento de neutrófilos  $\geq 250/\text{mm}^3$  indica un diagnóstico probable, por lo que debe iniciarse tratamiento empírico antimicrobiano. La

confirmación diagnóstica de PBE requiere un cultivo positivo en el líquido ascítico. El diagnóstico diferencial debe realizarse con las siguientes patologías:

- Bacterioascitis: cultivo positivo en el líquido ascítico con un recuento de neutrófilos  $< 250/\text{mm}^3$  en ausencia de síntomas locales de infección. Debe realizarse un seguimiento mediante paracentesis para valorar la posible evolución hacia PBE.

- Peritonitis bacteriana secundaria: cultivo positivo en el líquido ascítico en presencia de un foco infeccioso abdominal. Su diagnóstico precoz es fundamental, ya que puede requerir una intervención quirúrgica urgente. Para su diagnóstico se utilizan los criterios de Runyon, debiendo cumplirse al menos dos de ellos: proteínas totales en líquido ascítico  $> 1 \text{ g/dL}$ , glucosa en líquido ascítico  $< 50 \text{ mg/dL}$  y LDH  $> 225 \text{ mU/mL}$  (76).

#### **1.7.5.3.3. Hidrotórax**

Consiste en el acúmulo de líquido en el espacio pleural en ausencia de patología cardíaca, pulmonar o pleural. Aparece debido al paso de líquido ascítico a la cavidad pleural a través de microperforaciones a nivel diafragmático.

Se encuentra presente en alrededor del 5% de pacientes cirróticos con antecedentes de ascitis, aunque en algunas ocasiones el derrame pleural aparece en primer lugar. Debe realizarse un estudio simultáneo de ambos líquidos (pleural y peritoneal), los cuales poseen niveles similares de glucosa, cantidad de proteínas y LDH.

Una posible complicación del hidrotórax es el empiema bacteriano espontáneo, el cual en muchas ocasiones se relaciona con la presencia de PBE. Los gérmenes que lo causan suelen ser de origen intestinal.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la insuficiencia cardíaca, el derrame pleural paraneumónico, el síndrome nefrótico y el derrame pleural postesclerosis de varices gástricas/esofágicas (77).

#### **1.7.5.4. Encefalopatía hepática**

Alteración neuropsiquiátrica de origen metabólico debida a la concentración excesiva de amonio en la circulación sistémica, alcanzando este compuesto posteriormente el sistema nervioso central. No presenta alteraciones

histopatológicas cerebrales, por lo que es un trastorno funcional cuya patogenia parece ser la formación de neurotoxinas.

La encefalopatía hepática predomina en pacientes con CH avanzada, aunque también puede aparecer en el contexto de un fallo hepático agudo, alteraciones congénitas del ciclo de la urea y comunicaciones portosistémicas. Su sintomatología es variada, abarcando desde un deterioro cognitivo leve y alteraciones del sueño hasta la obnubilación y el coma hepático. En algunos casos puede ser asintomática, siendo su diagnóstico casual (78).

Existen varios grados de encefalopatía hepática: ausente, grado I (irritabilidad, alteración de la atención, temblor, apraxia), grado II (somnia, apatía, desorientación espaciotemporal, ataxia), grado III (somnia intensa, gran desorientación espaciotemporal, amnesia, rigidez muscular) y grado IV (estupor, coma, ausencia de respuesta a estímulos).

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la intoxicación alcohólica aguda, el delirium tremens, el síndrome de Wernicke-Korsakoff, lesiones ocupantes de espacio intracraneales, el hematoma subdural y trastornos hidroelectrolíticos (79).

#### **1.7.5.5. Síndrome hepatorenal**

Esta complicación aparece en pacientes con enfermedad hepática avanzada, insuficiencia hepática e HPT. Se produce una disminución del filtrado glomerular debido a la vasoconstricción renal y una hipotensión arterial debida a la vasodilatación arterial sistémica.

El 10% de pacientes con CH avanzada y ascitis desarrollan el síndrome hepatorenal, presentando estos pacientes un riesgo de aparición en torno al 20% al año y 40% a los 5 años. Se distinguen dos tipos:

- Acute kidney injury (AKI): presenta un deterioro de la función renal rápido y progresivo. Cursa con anuria, ascitis, edemas e hiponatremia dilucional. Tiene un pronóstico ominoso, situándose en dos semanas el tiempo medio de supervivencia.

- Not acute kidney injury (NAKI): presenta un deterioro de la función renal lento y estable, siendo menor la reducción del filtrado glomerular. Suele aparecer en pacientes con ascitis refractaria. Presenta mejor pronóstico que el síndrome hepatorenal tipo AKI.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la insuficiencia renal prerrenal, la necrosis tubular aguda y la nefrotoxicidad secundaria a fármacos (80).

#### **1.7.5.6. Síndrome hepatopulmonar**

Consiste en la presencia simultánea de hepatopatía crónica, vasodilatación pulmonar y alteraciones gasométricas en ausencia de enfermedad cardiopulmonar. Debido a la vasodilatación de las arterias pulmonares, se produce un defecto de difusión-perfusión que desemboca en un shunt arterio-venoso entre la sangre de las arterias pulmonares y la sangre alveolar.

El síndrome hepatopulmonar se asocia a la HPT, habiendo sido descrito en casos de HPT no secundaria a CH. Sin embargo, no presenta correlación con el estadio de FH.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el hidrotórax del cirrótico, el derrame pleural de origen neoplásico, trastornos cardiopulmonares primarios, infecciones respiratorias y comunicaciones arterio-venosas intrapulmonares (81).

#### **1.7.6. Pronóstico**

El riesgo de presentar DH puede alterar el pronóstico en pacientes con CH compensada. Estos últimos presentan mejor pronóstico que aquéllos con CH descompensada, aunque peor pronóstico que la población general. Los índices pronósticos más empleados en pacientes cirróticos son la escala Child-Pugh y el Modelo para la Enfermedad Hepática en Etapa Terminal (Model for End-Stage Liver Disease, MELD) (82).

##### **1.7.6.1. Escala Child-Pugh**

Evalúa la mortalidad en pacientes cirróticos, por lo que resulta de gran utilidad para estimar la supervivencia. Se miden cinco variables: bilirrubina, albúmina, INR, ascitis y encefalopatía hepática. Cada variable puede recibir 1, 2 o 3 puntos.

La puntuación final oscila entre 5-15 puntos, asumiéndose una peor situación clínica cuanto mayor es la cifra. Se distinguen tres clases en función de dicha puntuación:

- Clase A (5-6 puntos): mortalidad de un 0% al año y un 15% a los dos años.



- Clase B (7-9 puntos): mortalidad de un 20% al año y un 40% a los dos años.
- Clase C (10-15 puntos): mortalidad de un 55% al año y un 65% a los dos años (82,83).

#### 1.7.6.2. Escala MELD

Incluye la función renal en su algoritmo, estando considerada como la mejor herramienta para estimar el pronóstico a corto plazo en pacientes cirróticos. Por ello, se emplea para priorizar a los pacientes que se encuentran en lista de espera para trasplante hepático (TOH), teniendo preferencia aquéllos que presentan un valor más elevado.

Su puntuación está comprendida entre 6-40, asumiéndose un mejor pronóstico cuanto menor es la cifra. Para su cálculo se emplea un modelo matemático basado en tres variables: bilirrubina, INR y creatinina. Su valor se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$\text{MELD Score} = 3.78 \ln \text{bilirrubina (mg/dL)} + 11.2 \ln \text{INR} + 9.57 \ln \text{creatinina (mg/dL)} + 6.43$$

A continuación, se exponen varias consideraciones que deben tenerse en cuenta:

- Cada variable tiene un valor mínimo de 1.
- La puntuación final es redondeada al valor entero más cercano.
- Se considera 4 mg/dL como valor de creatinina en pacientes que han sido dializados en dos o más ocasiones durante la semana previa.
- Se utiliza la puntuación Pediatric for End-stage Liver Disease (PELD) en pacientes con edad inferior a 12 años (82–84).

#### 1.8. CRIBADO

Un pequeño porcentaje de la población mundial desconoce padecer la infección por el VHC. Por ello, la detección precoz de estos casos silentes evita presentar una FH avanzada en el momento del diagnóstico. Los siguientes factores se relacionan con un mayor riesgo de presentar hepatitis C silente: la ADVP, la coinfección por el VIH, el SVH y la procedencia de lugares donde el VHC es endémico (44).

### 1.8.1 Indicaciones generales

El cribado de Acs anti-VHC está indicado en las siguientes situaciones: ser neonato con madre portadora del VHC, ser donante de sangre u órganos, haber recibido una transfusión sanguínea o de hemoderivados antes de 1991, la ADVP, la elevación persistente de transaminasas, la hemofilia y la hemodiálisis (12,85).

### 1.8.2 Recomendaciones en España

Las últimas recomendaciones para el cribado del VHC en España se publicaron en el año 2022. Estas recomendaciones están basadas en varios estudios en los que más del 80% de pacientes con Acs anti-VHC positivos presentan al menos un factor de riesgo para la infección por el VHC. Por ello, se aconseja la estrategia de cribado oportunista, es decir, testear cuando existen síntomas compatibles o factores de riesgo para la infección por el VHC. Por otra parte, la Región de Murcia, Andalucía, Cantabria y Galicia han implementado el cribado oportunista por edad (86).

## 1.9 DIAGNÓSTICO

Para la sospecha diagnóstica de infección por el VHC deben tenerse en cuenta varios criterios: la elevación de los niveles de transaminasas, al menos un contacto de riesgo durante los 6 meses previos y la ausencia de otra posible causa de daño hepático.

El diagnóstico de confirmación de la infección crónica por el VHC precisa la detección de CV en suero durante al menos 6 meses. Posteriormente, debe estudiarse el grado de FH, habiendo sido la biopsia hepática la prueba de elección. Esta última ha ido perdiendo protagonismo en la práctica clínica de manera progresiva debido a que es un método invasivo con elevado coste (40).

Por ello, cada vez es más habitual el uso de los métodos diagnósticos no invasivos, los cuales pueden estar basados en una aproximación física (medición de la rigidez hepática) o en una aproximación biológica (cuantificación de biomarcadores en suero). Si bien no existe una prueba diagnóstica ideal para la evaluación de la FH, el manejo combinado de varios métodos diagnósticos parece ser la mejor opción.

La elastografía por resonancia magnética (ERM), FibroScan® y las imágenes obtenidas por el impulso de fuerza de radiación acústica (Acoustic radiation force impulse, ARFI) son los métodos diagnósticos no invasivos de evaluación de la FH que han emergido con más fuerza durante los últimos años.

La tomografía axial computarizada (TAC) presenta una elevada exposición a radiaciones, mientras que la resonancia magnética nuclear (RMN) precisa la administración de contraste, presentando ambas además un coste elevado, por lo que están en desuso (36,87).

La combinación de FibroScan® y FibroTest otorga el mejor rendimiento diagnóstico en la identificación de pacientes con FH avanzada. Dicha combinación se emplea para evitar la realización de una biopsia hepática en pacientes con hepatitis C crónica (88).

### **1.9.1 Análisis microbiológico**

El diagnóstico debe llevarse a cabo de manera secuencial mediante pruebas serológicas o indirectas (detección de Acs frente al VHC) y moleculares o directas (cuantificación de la CV del VHC).

Los Acs se generan entre las semanas 2-8 de la primoinfección, permaneciendo en el suero con independencia de que la infección aguda cronifique o se resuelva de manera espontánea. Por tanto, una prueba serológica no distingue entre fase aguda, crónica o infección pasada (89).

#### **1.9.1.1. Detección serológica**

La técnica de enzimoanálisis de tercera generación tiene una especificidad cercana al 99%, por lo que se emplea para el cribado de la infección, siendo de especial utilidad en poblaciones de riesgo. Por tanto, un resultado negativo descarta la infección en sujetos inmunocompetentes, pudiendo aparecer falsos negativos en pacientes inmunosuprimidos (la coinfección por el VIH, la hemodiálisis, etc.) Además, la aparición de falsos positivos es frecuente debido a su baja sensibilidad.

La inmunotransferencia con antígenos recombinantes del VHC descarta falsos positivos, confirmando la presencia de estos Acs. Además, identifica la especificidad antigénica de los Acs virales de manera individual. Sin embargo, la

aparición de técnicas moleculares que determinan la CV del VHC ha desbancado a esta prueba para la confirmación del diagnóstico (90).

#### **1.9.1.2. Detección molecular**

La detección de ARN del VHC en suero es necesaria para confirmar la existencia de una infección activa. Debido a su elevada sensibilidad, la amplificación del ARN mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la técnica empleada con mayor frecuencia. Esta prueba permite definir si la infección ha sido resuelta (CV indetectable y Acs positivos) o si se encuentra activa (CV detectable y Acs positivos), pero no permite diferenciar entre infección aguda o crónica.

La detección del antígeno del *core* del VHC constituye una prueba alternativa a la PCR, estando muy limitado su uso en la práctica clínica debido a su menor sensibilidad (91).

#### **1.9.2 Biopsia hepática**

Durante los últimos 50 años, el análisis histológico del tejido hepático mediante biopsia ha sido el método de elección para evaluar el estadio de FH. Esta técnica determina la actividad necro-inflamatoria, la localización de la necrosis, el estadio de FH y el grado de esteatosis hepática.

La biopsia hepática únicamente otorga información del parénquima hepático en un momento concreto, por lo que no es válida para el seguimiento evolutivo. Su fiabilidad depende de la calidad de la muestra, la cual es obtenida en la mayoría de los casos por punción directa del hígado con control ecográfico (92).

Esta técnica permite descartar otras patologías como la hepatitis autoinmune, la enfermedad de Wilson o la hemocromatosis. Sin embargo, su realización en estos casos solo está indicada en caso de sospecha clínica, siendo necesario disponer de más de una prueba no invasiva con resultados no concluyentes.

Su principal limitación es la escasa aceptación por parte del paciente, debido a que se trata de una prueba invasiva que precisa ingreso hospitalario durante algunas horas. Otras limitaciones son su gran variabilidad inter e intraobservador y su elevado coste. Además, presenta complicaciones en alrededor del 3% de casos,

las cuales pueden ser menores (hemorragias leves y dolor) y/o mayores (neumotórax, hemotórax, perforación visceral, peritonitis biliar y sepsis).

La biopsia hepática se encuentra contraindicada en los siguientes casos: alteraciones en la coagulación (INR > 1.4 o recuento plaquetario < 60.000/mm<sup>3</sup>), la no evaluación por ultrasonidos previa a su realización, la sospecha de quiste hidatídico intrahepático, la ascitis moderada o severa, la anemia severa, la obstrucción extrahepática con dilatación de la vía biliar intrahepática y la colangitis aguda (93).

Existen varios sistemas de clasificación histológica validados para la evaluación del grado de necro-inflamación y del estadio de FH. Los más utilizados son las escalas de Knodell (1981) y METAVIR (1996), los cuales presentan una buena correlación. Otros sistemas de menor relevancia son la clasificación de Scheuer (1991, modificada por Batts y Ludwig en 1995) y la escala de Nodell modificada por Ishak (1994). A continuación, se describen sus principales limitaciones:

- La extrapolación de datos a partir de una pequeña porción de tejido hepático.
- La confusión en el grado de afectación histológica debido a que la puntuación total de la muestra combina la inflamación y la fibrosis.
- La imposibilidad para diferenciar la gravedad del daño histológico y la cuantificación incompleta de los cambios durante el seguimiento en un mismo estadio, siendo debido en ambos casos a su carácter cualitativo.
- La no información sobre la HPT significativa o el riesgo de DH, quedando su valor pronóstico limitado al desarrollo de CH (94–97).

#### **1.9.2.1. Escala de Knodell**

Mide el grado de actividad histológica, basándose para ello en cuatro parámetros: necrosis periportal, necrosis lobulillar, inflamación portal y FH. La necrosis periportal es evaluada en siete niveles (0, 1, 3, 4, 5, 6 y 10), mientras que los parámetros restantes son evaluados en cuatro niveles (0, 1, 3, 4). El sumatorio de todas las lesiones constituye el índice de actividad histológica, cuya puntuación oscila entre 0 y 22.

La escala de Knodell cuantifica la gravedad de la hepatitis crónica activa, siendo aún muy empleada en la práctica clínica. Presenta una baja variabilidad inter e intraobservador para la puntuación de la FH. En cuanto a sus limitaciones, destaca su baja sensibilidad para detectar los cambios en la FH y no tener en cuenta la presencia de esteatosis (94).

### **1.9.2.2. Escala METAVIR**

A diferencia de otras escalas que eran genéricas, esta escala fue diseñada específicamente para evaluar el estado del parénquima hepático en pacientes con hepatitis C crónica. Evalúa la FH y la actividad histológica de manera independiente, siendo actualmente el método más utilizado para cuantificar la FH.

La escala METAVIR distingue cinco estadios de FH: F0 (ausencia de fibrosis), F1 (fibrosis portal sin puentes), F2 (fibrosis periportal con escasos puentes), F3 (puentes de fibrosis entre espacios porta) y F4 (cirrosis histológica). Por otra parte, se distinguen cuatro niveles de actividad histológica: A0 (ausente), A1 (leve), A2 (moderada) y A3 (grave).

Presenta mayor sencillez y facilidad de uso que sus predecesoras, por lo que se emplea habitualmente en el ámbito de la investigación. Su principal ventaja es la mayor sensibilidad para cuantificar la FH, debido a que incluye el estadio F2. Esto tiene una gran relevancia clínica, ya que dicho estadio se considera el umbral para el inicio del tratamiento antiviral en la mayoría de los casos (95).

## **1.9.3 Métodos basados en ultrasonidos**

### **1.9.3.1. Elastografía de transición unidimensional**

La elastografía de transición unidimensional (comercializada como FibroScan®) apareció por primera vez en un artículo científico en el año 2003. Es una técnica no invasiva, accesible, rápida y de bajo coste, estando ampliamente validada para la infección por el VHC. Constituye la prueba más utilizada para valorar la FH, siendo especialmente útil para su seguimiento.

FibroScan® mide la velocidad de propagación de ondas de ultrasonidos de baja frecuencia (5 MHz) a través del parénquima hepático. Esta velocidad tiene relación directa con la rigidez hepática, por lo que el depósito de tejido fibrótico

hepático aumenta dicha velocidad. El rango de valores oscila entre 2.5 y 75 kilopascales (kPa), situándose el valor normal alrededor de 5 kPa. Su medición se realiza sobre el lóbulo hepático derecho a través del noveno o décimo espacio intercostal (98).

El uso de FibroScan® en la práctica clínica ha sido avalado por estudios realizados en mono infectados por el VHC o VHB y coinfectados por VHC/VIH. Los puntos de corte para el diagnóstico de FH varían en función de su etiología. En lo que respecta a la infección crónica por el VHC, los puntos de corte más utilizados son  $\leq 7.0$  kPa en FH no significativa (F0-F1),  $\geq 7.0$  kPa en FH significativa ( $\geq$  F2),  $\geq 10.0$  kPa en FH avanzada ( $\geq$  F3) y  $\geq 13.0$  kPa en CH (F4).

Existe una asociación estadísticamente significativa entre los distintos estadios de METAVIR y los valores de FibroScan®, siendo dicha asociación mayor con FH avanzada y CH que con FH significativa. Sin embargo, en algunos casos el aumento de la rigidez hepática puede tener un origen distinto al aumento de la FH, pudiendo esto reducir la correlación entre biopsia y FibroScan®.

La medición de FibroScan® presenta una gran variabilidad interobservador. Varios factores pueden sobreestimar el resultado: la dilatación de las vías biliares extrahepáticas, la inflamación hepática por otras causas y la congestión venosa por insuficiencia cardíaca. Además, la presencia de ascitis, obesidad ( $\text{IMC} \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), espacios intercostales estrechos y la falta de experiencia del médico que la realiza predisponen a la imposibilidad de realizar la medición (37,98).

En la actualidad existe un modelo de FibroScan® denominado Controlled Attenuation Parameter (CAP), el cual estima el grado de esteatosis hepática con independencia del estadio de FH. Sus resultados son expresados en dB/m (99,100).

### ***1.9.3.2. Ecografía abdominal***

Su principal utilidad en la práctica clínica es el cribado del CHC. Además, resulta fundamental para identificar signos de FH avanzada, siendo el examen de los bordes hepáticos y la presencia de nódulos de regeneración los de mayor precisión. Otros signos son la ascitis, la esplenomegalia, el tamaño hepático disminuido y la hipertrofia de los lóbulos izquierdo y caudado. Al ser una técnica muy dependiente del observador, estos signos poseen una baja precisión diagnóstica global.

La ecografía Doppler evalúa los cambios hemodinámicos de la CH mediante varios parámetros relacionados con el flujo de la arteria hepática y de la vena porta, pudiendo detectar dichos cambios hemodinámicos en estadios precirróticos. Los signos más útiles son: la dilatación de la vena porta, la disminución de la velocidad del flujo de la vena porta, la presencia de circulación colateral portosistémica y el aumento del índice de congestión portal (36,67).

#### ***1.9.3.3. Elastografía por resonancia magnética***

Esta técnica emplea un método de resonancia magnética de contraste de fase modificado para evaluar cómo se propagan las ondas acústicas en el hígado. Estas imágenes de onda son procesadas mediante un algoritmo de inversión desarrollado especialmente para generar elastogramas, es decir, imágenes cuantitativas que captan la rigidez hepática y proporcionan valores de elasticidad. Por tanto, permite escanear todo el parénquima hepático sin depender de una ventana acústica.

La ERM diagnostica la CH con gran precisión, pudiendo además detectar lesiones como el CHC. Obtiene resultados similares a FibroScan®, siendo aplicable además en pacientes con ascitis u obesidad. Sin embargo, su elevado coste económico y la necesidad de emplear demasiado tiempo para su realización limitan su uso en la práctica clínica (101).

#### ***1.9.3.4. Imágenes por impulso de fuerza de radiación acústica***

Las imágenes obtenidas por ARFI evalúan la rigidez hepática mediante el estudio de la velocidad de propagación de la onda ecográfica. Para ello, se utilizan impulsos acústicos de alta intensidad y corta duración para excitar el tejido hepático, obteniendo imágenes por ultrasonidos a base de la elasticidad que muestran las diferencias de rigidez y viscosidad del tejido hepático.

Esta técnica presenta una precisión diagnóstica similar a FibroScan®. Además, puede ser fácilmente incorporada en un ecógrafo modificado y no suele presentar mediciones inválidas. Sin embargo, se necesitan más estudios de validación para su empleo en la práctica clínica (102).



## 1.9.4 Métodos basados en parámetros bioquímicos

### 1.9.4.1. Biomarcadores relacionados con la fibrogénesis

Pueden utilizarse solos o ser incluidos en distintos índices, los cuales poseen un elevado valor pronóstico en la determinación del estadio de FH. Existen dos tipos:

- Biomarcadores directos: este subgrupo incluye componentes que participan en la síntesis o degradación del colágeno y en el proceso de remodelación de la ME, por lo que reflejan su depósito o eliminación. Se incluyen glucoproteínas colágenas (destaca el tipo IV), glucoproteínas no colágenas (ácido hialurónico y laminina), citoquinas profibrogénicas (TGF- $\beta$ ), MPs y factores tisulares que inhiben la actividad proteolítica de las MPs. Sin embargo, estos biomarcadores no son específicos del tejido hepático, pudiendo estar elevados en caso de fibrosis pancreática o miocárdica.

- Biomarcadores indirectos: este subgrupo incluye moléculas sintetizadas como respuesta al deterioro de la función hepática, las cuales son posteriormente liberadas al torrente sanguíneo. Se incluyen parámetros analíticos como ALT, AST, fosfatasa alcalina, GGT, tiempo de protombina y recuento plaquetario. A diferencia de los biomarcadores directos, no presentan relación con la síntesis o degradación del colágeno o de la ME (103).

### 1.9.4.2. Índices indirectos

Estos índices estiman el estadio de FH mediante un valor numérico, cuyo cálculo se realiza a través de fórmulas matemáticas basadas en parámetros bioquímicos. Se emplean para evaluar la progresión de la FH y la sospecha de CH. Si bien su precio no es demasiado elevado, su coste económico es superior al de los biomarcadores relacionados con la fibrogénesis (36).

En líneas generales, todos presentan una gran precisión diagnóstica, la cual disminuye en estadios intermedios de FH. A continuación, se describen los índices indirectos más representativos:

- APRI: es el más empleado en la práctica clínica debido a su sencillez y su cálculo se basa en el cociente AST/Plaquetas. Destaca por su alto valor predictivo positivo (VPP) para confirmar una FH avanzada o CH.

- FIB-4: fue inicialmente diseñado para evaluar la FH en pacientes coinfectados por VHC/VIH, siendo posteriormente validado en mono infectados. Para su cálculo se necesita la edad, el recuento plaquetario, la AST y la ALT. Destaca por su alto valor predictivo negativo (VPN) en casos de FH no significativa, teniendo además un alto VPP en FH avanzada (38).

- Forns: sencillo y ampliamente extendido. Para su cálculo utiliza la edad, el colesterol, el recuento plaquetario, la GGT y el INR. Presenta un alto VPN para descartar una FH significativa (104).

- FibroTest: es el que presenta una mayor precisión diagnóstica, pero de difícil accesibilidad. Su cálculo requiere la combinación de los siguientes parámetros: la apolipoproteína A1, la alfa 2-macroglobulina, la bilirrubina total, la edad, la GGT y la haptoglobina. Es muy útil en FH avanzada, si bien no son infrecuentes los falsos positivos.

- FibroIndex: presenta escasa utilidad en la práctica clínica. Para su cálculo es necesario conocer el recuento plaquetario, la AST y la gammaglobulina. Destaca por su alto VPP y especificidad para identificar pacientes con FH significativa (88,103).

## 1.10 TRATAMIENTO

### 1.10.1 Evolución

#### 1.10.1.1 *La era de IFN*

En 1986, antes del descubrimiento del VHC en 1989, se utilizó el IFN alfa en pacientes con hepatitis crónica no A y no B de origen postransfusional, la principal responsable de las hepatitis postransfusionales (105).

En 1991, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el IFN alfa, cuya administración en monoterapia fue el primer tratamiento frente al VHC. Se alcanzaron tasas de curación del 8-15% en los pacientes tratados durante 24 semanas, incrementándose al 13-19% con tratamientos de 48 semanas. Las tasas de curación en pacientes con GT 1 tratados durante 24 semanas era incluso menor, en torno al 2%. Además, hubo muchas recidivas en pacientes cuyo tratamiento había sido exitoso.

A partir de 1998, se combinó el IFN alfa con Ribavirina (RBV). Esta asociación aumentó las tasas de curación de hasta un 34% con un tratamiento de 24 semanas de duración y hasta un 42% con un tratamiento de 48 semanas. La mayoría de los fracasos se debían a la corta vida media del IFN (entre 8-10 horas), lo que ocasionaba una gran variación en su concentración sérica y permitía el desarrollo de mutaciones (106).

En 2001 se aprobó el Interferón pegilado (PEG-IFN), el cual une de forma covalente una molécula de IFN a una molécula de polietilenglicol. Esta nueva presentación mejoró la farmacocinética del IFN, aumentando la semivida de eliminación y manteniendo un nivel estable del fármaco. En consecuencia, se vieron incrementadas las tasas globales de curación de hasta un 54-56%, alcanzando el 42-46% frente al GT 1 y el 76-82% frente a los GTs 2-3. Durante la década siguiente, la combinación de PEG-IFN + RBV fue tratamiento de elección frente al VHC (107).

#### **1.10.1.2 La era de los AADs**

##### **1.10.1.2.1 Primera generación**

En 2011, la aparición de Boceprevir (BOC) y Telaprevir (TEL) supuso un cambio conceptual en el tratamiento de la hepatitis C crónica. Ambos fármacos fueron los primeros AADs frente al VHC aprobados para la práctica clínica.

La combinación de BOC o TEL con PEG-IFN y RBV durante 24 o 48 semanas aumentó las tasas de curación al 70% en pacientes con GT 1, si bien estas tasas variaban en función del estadio de FH, el subtipo, la presencia o ausencia del polimorfismo de la IL-28B y el tipo de respuesta a una pauta previa basada en IFN. En cambio, su efectividad frente a otros GTs fue mínima, por lo que estos pacientes fueron tratados con PEG-IFN y RBV (108,109).

Las principales limitaciones de BOC y TEL fueron su elevado coste, su compleja posología y su gran toxicidad. En comparación con las pautas tradicionales, aumentó la aparición de anemia y exantema grave, siendo más frecuentes en pacientes con FH avanzada o CH. Además, ambos fármacos apenas fueron utilizados en pacientes coinfectados por VHC/VIH debido a sus interacciones con los ARVs (110).

### 1.10.1.2.2 Segunda generación

Como resultado de múltiples líneas de investigación, aparecieron tres familias de AADs de segunda generación: los nuevos inhibidores de la proteasa NS3/4A, los inhibidores de la proteína NS5A y los inhibidores de la polimerasa NS5B. Su empleo habitual incrementó las tasas de curación y redujo notablemente la incidencia de efectos secundarios, siendo además su posología mucho más cómoda (111).

En 2013 se autorizó Simeprevir (SIM), el primer inhibidor de la proteasa NS3/4A de segunda generación. Tal como muestra la Figura 4, también se autorizó Sofosbuvir (SOF), el primer inhibidor de la polimerasa NS5B y el primer AAD con actividad pangenotípica, lo que supuso la aparición de pautas libres de IFN y orales en su totalidad.



**Figura 4.** Sovaldi® fue el primer fármaco que permitió el tratamiento de la hepatitis C con pautas completamente orales. Fuente: Hepatitis C Online - University of Washington (112).

En 2015 se autorizó Daclatasvir (DAC), el primer inhibidor de la proteína NS5A. También se autorizaron las combinaciones fijas Ombitasvir (OMB)/Paritaprevir (PAR)/Ritonavir (RIT) ± Dasabuvir (DAS) y SOF/Ledipasvir (LED).

En 2016 se autorizaron las combinaciones fijas SOF/Velpatasvir (VEL) y Elbasvir (ELB)/Grazoprevir (GRA), y en 2018 SOF/VEL/Voxilaprevir (VOX) y Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) (113–121).

En 2022, la OMS recomendó las mismas combinaciones empleadas en adultos para el tratamiento en niños y adolescentes. Finalmente, las guías actuales

aconsejan el empleo de SOF/VEL y GLE/PIB como tratamiento de primera línea para los GTs 1-6 (41,122).

### 1.10.2 Indicaciones actuales

En 2015, el Ministerio de Sanidad aprobó la implantación del Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C (PEAHC). Este Plan surgió a consecuencia de la elevada prevalencia de pacientes con infección crónica por el VHC y el elevado precio de los AADs. El PEAHC pretendía asegurar que el acceso al tratamiento con pautas basadas en la combinación de AADs fuese sostenible para el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Según las principales sociedades científicas y la Actualización de la Línea Estratégica 2 del PEAHC en 2017, todos los pacientes con una infección crónica por el VHC, mono infectados o coinfectados por el VIH, Naïve o previamente tratados sin curación, con independencia de su estadio de FH, son candidatos a recibir tratamiento con una pauta basada en la combinación de AADs y libre de IFN, pudiendo diferirse en pacientes con FH no significativa. Esta pauta se escoge en función de tres variables: el GT/subtipo del VHC, la presencia de CH y el tratamiento previo o no frente al VHC. Por otro lado, el tratamiento no está indicado en pacientes con una esperanza de vida corta causada por comorbilidades no relacionadas con el hígado (123,124).

Según las últimas recomendaciones de la European Association for the Study of the Liver (EASL), el tratamiento debe priorizarse en pacientes con: una FH avanzada (sobre todo si existe CH descompensada), riesgo de una rápida progresión de FH por la presencia de comorbilidades, recidiva del VHC después de TOH, manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas, coinfección por el VHB o por el VIH, ADVP, SVH, trasplante no hepático de órgano sólido; hemodiálisis, régimen penitenciario y deseo de embarazo en mujeres en edad fértil. Por otra parte, se recomienda tratamiento antiviral post-trasplante en pacientes con CH descompensada e indicación de nuevo TOH con una puntuación MELD  $\geq$  18-20, pudiendo ser tratados antes del trasplante si el tiempo estimado en lista de espera es superior a 6 meses (125).

### 1.10.3 Consideraciones

Antes de iniciar el tratamiento, debe disponerse de una analítica general, una determinación de CV basal, el GT y el subtipo del VHC. También es necesario estudiar el grado de FH, evaluando si existe o no CH. Además, debe conocerse la existencia de comorbilidades, la historia de fracasos a tratamientos previos frente al VHC, la medicación concomitante y sus interacciones potenciales con los AADs.

Antes del inicio del tratamiento, debe realizarse una ecografía abdominal en pacientes con FH significativa o CH para descartar CHC. Además, en los pacientes con un valor de FibroScan® basal mayor de 20 kPa debe realizarse una gastroscopia para el cribado de varices gástricas/esofágicas. Tras la finalización del tratamiento, la ecografía abdominal debe repetirse cada 6 meses en pacientes cirróticos, independientemente de la curación o no del VHC (41).

Se necesita una supervisión estricta del tratamiento en todos los pacientes que utilicen terapia antiviral para el VHC, valorándose la adhesión del paciente, su eficacia, las reacciones adversas y posibles interacciones con otros fármacos. A las cuatro semanas de haber iniciado el tratamiento debe evaluarse el hemograma completo, las pruebas de función hepática y renal (126).

En las pautas que incluyen IFN, se recomienda evaluar la función tiroidea a las cuatro semanas de comenzar el tratamiento y tras su conclusión. Por otra parte, debe realizarse una prueba de gestación a las mujeres cuya pauta incluye RBV, siendo necesario un resultado negativo para iniciar dicha pauta, así como recibir tratamiento anticonceptivo durante la cumplimentación de dicha pauta y hasta 6 meses después de su finalización.

Tras el inicio del tratamiento antiviral, la única CV imprescindible tiene lugar 12 semanas después de finalizar el tratamiento. En este sentido, se recomienda cuantificar la CV a las 4 y 12 semanas de haber completado la pauta, si bien no es obligatorio (124).

#### 1.10.4 Fármacos tradicionales

##### 1.10.4.1 Interferón

El IFN alfa endógeno es secretado por los leucocitos en respuesta a la infección viral o a varios inductores sintéticos y biológicos. A continuación, se describen sus efectos biológicos:

- Potente acción indirecta como antiviral, mediante la inhibición de la replicación del VHC en las células infectadas. Esto favorece la activación de vías metabólicas que terminan con la producción de intermediarios con actividad antiviral.

- Efecto inmunomodulador, mediante el aumento de la expresión de antígenos del HLA-I y HLA-II, lo que facilita la actividad de las células natural killer (NK) y de los linfocitos T CD8. Este proceso estimula la respuesta antiviral específica del huésped, acelerando la muerte de las células infectadas (127).

El IFN alfa era administrado mediante tres inyecciones subcutáneas semanales durante al menos 24 semanas. Su unión a polietilenglicol formó la molécula PEG-IFN, de mayor tamaño, eliminación más lenta y mayor velocidad de absorción. Por tanto, se produjo un aumento de su biodisponibilidad, lo que permitió reducir la pauta de administración a una inyección subcutánea semanal.

En consecuencia, PEG-IFN presenta mayores tasas de curación que el IFN no pegilado, con similares efectos adversos. No existen diferencias en la actividad antivírica de las moléculas PEG-IFN alfa-2a y PEG-IFN alfa-2b. Las diferencias farmacocinéticas entre ambos se atribuyen a sus diferencias estructurales, teniendo PEG-IFN alfa-2a una vida media plasmática más larga y un menor volumen de distribución corporal que PEG-IFN alfa-2b (128).

La eficacia y duración de las pautas basadas en IFN dependían del GT, teniendo los GTs 1 y 4 tenían peor respuesta terapéutica (40-50%) que los GTs 2 y 3 (80-90%). Además, la duración también se relacionaba con el descenso de la CV del VHC durante las primeras semanas del tratamiento, mientras que la eficacia dependía de la tolerabilidad y adherencia al tratamiento. Además, el polimorfismo CC de la IL-28B se asocia a tasas de curación superiores a las del polimorfismo TT (107).

Los efectos adversos son frecuentes (70-90%), destacando el síndrome pseudogripal que se inicia a las horas de ser administrado y puede durar 24-48 horas, desapareciendo a las 2-3 semanas. La sintomatología depresiva aparece en un 30-35% de los pacientes, siendo más frecuente cuando existe un consumo abusivo de alcohol o cannabis. Tienen especial interés los efectos hematológicos, como la neutropenia (27%) y la trombocitopenia (3-4%), siendo esta última la principal causa de ajuste de dosis o interrupción del tratamiento. También pueden aparecer alteraciones en la función tiroidea y reacciones cutáneas generalmente leves, como prurito y eritema. En consecuencia, la principal limitación a las pautas basadas en IFN es la gran cantidad de efectos adversos, los cuales favorecen una alta tasa de abandono terapéutico.

El tratamiento con IFN está contraindicado cuando existe hipersensibilidad, hepatitis autoinmune, CH descompensada, enfermedad cardíaca grave y enfermedad psiquiátrica grave, destacando el trastorno depresivo no controlado, ideas suicidas o intentos autolíticos previos.

Para iniciar la terapia debe constatar un recuento de neutrófilos  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ , un recuento de plaquetas  $\geq 90.000/\text{mm}^3$  y un adecuado control de la función tiroidea, con niveles adecuados de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y T4 libre. Además, se recomienda la monitorización de estos parámetros a lo largo del tratamiento (129,130).

#### **1.10.4.2 Ribavirina**

La RBV es un nucleósido análogo de la guanosina que inhibe la replicación intracelular del VHC. Presenta una larga semivida y excreción renal. Carece de efecto antiviral propio frente al VHC, por lo que no es eficaz en monoterapia. A continuación, se describen sus mecanismos de acción:

- Promueve el aumento de citocinas (IFN-gamma, IL-2 y TNF-alfa), lo que aumenta la lisis de los hepatocitos infectados y reduce la producción de viriones, fortaleciendo así la inmunidad del huésped frente al VHC.

- Inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa, una enzima esencial para la transcripción y la replicación del VHC.

- Se incorpora dentro de los nuevos genomas sintetizados, actuando como mutágeno del VHC y produciendo errores en la replicación (131).



El efecto de la RBV depende de la capacidad del IFN alfa de bloquear la producción de viriones. De esta manera, al disminuir la efectividad del IFN alfa en pacientes con GT 1, se necesitan RBV a dosis máximas para aumentar las tasas de curación. En cambio, la efectividad del IFN alfa es adecuada en aquellos pacientes con GT no-1, por lo no son necesarias dosis tan altas de RBV (127).

En líneas generales, la RBV presenta buena tolerancia. Su principal efecto adverso es la anemia hemolítica, la cual es dosis-dependiente. Por ello, debe reducirse la dosis diaria de RBV cuando el nivel de hemoglobina es inferior a 10 g/dL. Además, se utilizan estimuladores de la eritropoyesis para evitar en lo posible la reducción de la dosis de RBV, sobre todo en pacientes con el GT 1.

Otros efectos adversos son: astenia, depresión, insomnio, vértigo, anorexia, náuseas, congestión nasal, tos y prurito. Además, la RBV es teratógena, por lo que las mujeres deben evitar el embarazo durante el tratamiento y hasta 6 meses después de haberlo suspendido.

El tratamiento con RBV está contraindicado cuando existe hipersensibilidad, lactancia o embarazo, enfermedad cardíaca grave, CH descompensada y hemoglobinopatías como la talasemia o la anemia de células falciformes (132).

#### 1.10.5 Fármacos AADs

Las proteínas no estructurales del VHC son la diana terapéutica de los AADs, los cuales interrumpen la replicación viral. Estos fármacos tienen una elevada efectividad terapéutica, que puede variar en función del GT.

Se distinguen 4 familias de AADs en función de su mecanismo de acción y su diana terapéutica: los inhibidores de la proteasa NS3/4A, los inhibidores de la proteína NS5A, los inhibidores de la polimerasa NS5B análogos de nucleósidos y los inhibidores de la polimerasa NS5B no análogos de nucleósidos.

La combinación de AADs aumenta la efectividad terapéutica, lo que permite acortar la duración del tratamiento, cuya administración siempre es oral. Cada pauta debe incluir al menos dos AADs de diferentes familias, debiéndose individualizar la adición o no de RBV. La duración suele ser de 12 o 24 semanas, lo que depende de la ausencia o presencia de CH.

El tratamiento con pautas basadas en la combinación de AADs se ha asociado a mayores tasas de curación en pacientes con FH no significativa, aunque el

beneficio terapéutico es más evidente con estadios de FH más avanzados. En este sentido, los AADs han cambiado la tendencia natural de la hepatitis C crónica en pacientes con CH descompensada, evitando la indicación de TOH en muchos casos (133).

#### **1.10.5.1 Inhibidores de la proteasa NS3/4A**

BOC y TEL presentan una baja barrera genética a la resistencia, lo que conduce a la rápida selección de MARs a la monoterapia. Ambos fármacos poseen gran actividad frente al GT 1, siendo inactivos frente al resto de GTs. Con objeto de incrementar su efectividad terapéutica, deben combinarse con PEG-IFN y RBV, cuya asociación logra unas tasas de curación cercanas al 70% en pacientes con GT 1. Estas tasas superan el 80% en pacientes que han recidivado tras haber respondido inicialmente. Sin embargo, esta combinación causa efectos adversos, sobre todo en pacientes cirróticos con trombocitopenia e hipoalbuminemia (109,134).

Entre los nuevos inhibidores de la proteasa NS3/4A de segunda generación, destacan SIM, PAR y GRA. Estos fármacos tienen una mayor potencia frente al GT 1 (más elevada en el subtipo 1b), siendo menor frente a los GTs restantes. También presentan una posología más cómoda (toma única diaria) y menos efectos adversos (destaca una leve hepatotoxicidad). Sin embargo, mantienen una baja barrera genética a la resistencia (aunque algo más elevada) y una elevada resistencia cruzada de clase. Por otra parte, VOX y GLE tienen actividad pangénotípica (109,125).

SIM no debe ser utilizado en monoterapia, pudiendo ir asociado a PEG-IFN y RBV o a SOF con o sin RBV. Apenas se emplea en la actualidad debido a su baja potencia antiviral y sus posibles interacciones farmacológicas (135).

PAR forma parte de una combinación fija con OMB y RIT. Este último se incluye para aumentar los niveles de PAR, a pesar de no tener actividad directa frente al VHC (136,137).

GRA presenta una alta barrera genética a la resistencia. Forma parte de una combinación fija con ELB, la cual es muy eficaz frente a variantes resistentes del VHC (138).

GLE es un fármaco pangénotípico que forma parte de una combinación fija con PIB. La efectividad terapéutica de esta combinación disminuye ligeramente en

el GT 3, ya que es el más complicado de tratar. En este sentido, está indicado su empleo en pacientes Naïve con GT 3 durante 8 semanas (125,139).

VOX es un fármaco pangénico que forma parte de una combinación fija con SOF/VEL, la cual se utiliza tras la ausencia de respuesta a una pauta previa. Esta combinación eleva la barrera genética a la resistencia y reduce el riesgo de aparición de MARs asociadas a NS5A (140).

#### **1.10.5.2 Inhibidores de la proteína NS5A**

DAC, OMB y LED tienen una gran efectividad frente a los GTs 1 y 4, siendo menor para los GTs 2 y 3. Presentan una baja barrera genética a la resistencia, sobre todo frente al subtipo 1a. La suspensión del tratamiento es excepcional debido a su buena tolerancia (41,133).

DAC presenta actividad frente a todos los GTs. No forma parte de ninguna combinación fija de AADs y su empleo en la práctica clínica suele ir asociado a SOF con o sin RBV. Existen otras pautas con mejor relación de coste-eficacia, por lo que no es de primera elección a pesar de su seguridad y efectividad terapéutica (141).

OMB forma parte de una combinación fija con PAR y RIT para el tratamiento de los GTs 1 y 4. Presenta tasas de curación del 98% frente al GT 1, las cuales descienden al 95% para el subtipo 1a (136,137).

LED forma parte de una combinación fija con SOF, siendo muy eficaz en presencia del polimorfismo S282T en la NS5B, ya que esta variante reduce la respuesta de SOF. Presenta una gran efectividad terapéutica frente a los subtipos 1a y 1b, la cual disminuye en los GTs 4, 5 y 6, siendo nula en los GTs 2 y 3 (142).

ELB, VEL y PIB forman parte de combinaciones fijas con AADs de distintas familias y son activos frente a todos los GTs, con menor eficacia frente a los GTs 2 y 3. Presentan menor toxicidad y una barrera genética a la resistencia más alta que la de sus antecesores. Sin embargo, pueden seleccionarse MARs en las posiciones Q30, L31 y Y93 (125,133).

VEL forma parte de una combinación fija con SOF. Tiene una gran efectividad en todos los GTs, siendo ligeramente menor en el GT 3 (143,144).

ELB forma parte de una combinación fija con GRA, la cual resulta especialmente útil en el retratamiento tras el fracaso con otras pautas de AADs (138,145).

PIB forma parte de una combinación fija GLE, cuya asociación alcanza tasas de curación del 95% en el GT 3, siendo aún más elevadas en los GTs restantes (139,146).

### **1.10.5.3 Inhibidores de la polimerasa NS5B**

La polimerasa NS5B es una ARN-polimerasa-ARN-dependiente (ApAd) que cataliza la polimerización de trifosfatos de ribonucleósidos durante la replicación del ARN. La estructura de la proteína NS5B se parece a una mano derecha con los dedos discernibles, la palma y el subdominio del pulgar.

En función de su mecanismo de acción sobre la ARN polimerasa, estos fármacos se clasifican en inhibidores análogos de nucleósidos e inhibidores no análogos de nucleósidos. El sufijo -buvir se emplea para la denominación de todos los fármacos incluidos en esta familia (111,133).

#### **1.10.5.3.1 Análogos de nucleósidos**

Estos fármacos mimetizan el sustrato enzimático y se incorporan a la cadena de ARN viral que se está sintetizando. De este modo, bloquean la replicación viral mediante su unión competitiva al dominio activo de la proteína NS5B, evitando que ésta pueda incorporar nuevos nucleótidos.

El centro activo de NS5B está altamente conservado entre los diferentes GTs del VHC. Por ello, estos fármacos tienen de actividad pangenotípica, especialmente frente a los subtipos 1a y 1b, y los GTs 2 y 3 (144).

SOF es un fármaco con una elevada potencia antiviral y una alta barrera genética a la resistencia, lo que lo convierte en un AAD de gran relevancia en los tratamientos de rescate. Además, presenta una baja resistencia cruzada de clase (147).

Si bien la selección de MARs en pacientes que fracasan a SOF es excepcional, es conveniente destacar que el polimorfismo S282T en la NS5B produce resistencia a SOF, especialmente en el subtipo 1b (148).

#### **1.10.5.3.2. No análogos de nucleósidos**

Estos fármacos inhiben la NS5B de forma alostérica, por lo que no interactúan con el dominio activo de la ApAd. De esta manera, pueden unirse a cuatro

dominios de la ApAd, denominados Pulgar I, Pulgar II, Palma I y Palma II. Esta unión provoca una alteración conformacional que bloquea su función catalítica e impide de forma indirecta la replicación del ARN.

Estos fármacos presentan una baja barrera genética a la resistencia y menor potencia que otros AADs. Su desarrollo clínico se ha optimizado para el GT 1. Con objeto de reducir tiempos de tratamiento, el empleo de estos fármacos ha sido encaminado como complemento a otros AADs más potentes y con barreras genéticas a la resistencia más altas (111,133).

DAS es el único principio activo comercializado de este grupo. Presenta menor potencia antiviral que otros AADs, por lo que siempre se administra en combinación con OMB/PAR/RIT. Solamente es activo frente al GT 1, siendo especialmente útil en los subtipos 1a y 1b (136,149).

#### **1.10.5.4 Fármacos no coformulados**

A continuación, se describen sus características:

- PEG-IFN alfa: actualmente solo se incluye en algunas combinaciones de AADs, cuya duración oscila entre 12 y 24 semanas. Hay dos compuestos comercializados, los cuales presentan tasas de curación cercanas al 40%.

Pegasys® está basado en el IFN alfa-2a y se encuentra unido a una cadena ramificada de 40 kilodalton (kDa). Su posología consiste en una inyección subcutánea semanal de 180 µg, en combinación con RBV y sin ajuste en función del peso. Su metabolismo es hepático. La dosis debe reducirse a 45-135 µg cuando aparecen reacciones adversas moderadas o graves, pudiendo volver a ser aumentada si disminuye la gravedad de la reacción adversa (129,130).

PEG-Intron® está basado en el IFN alfa-2b y se encuentra unido a una cadena lineal de polietilenglicol de 12 kDa. Su dosis recomendada debe ajustarse al peso, administrándose 1.5 µg/kg en una inyección subcutánea semanal en combinación con RBV. Su metabolismo se produce por vía renal (130).

Los efectos adversos son habituales (70-90%), apareciendo con mayor frecuencia en PEG-Intron®. La trombocitopenia es la principal causa de ajuste de dosis o interrupción del tratamiento (150).

- RBV (Copegus®): su posología es 800-1.200 mg por vía oral dos veces al día, ajustada por peso y función renal. Su uso actual está limitado como fármaco

complementario en aquellas combinaciones de AADs en las que aumenta la efectividad terapéutica, por lo que se incluye en pautas de entre 12 y 24 semanas de duración. Su principal efecto secundario es la anemia hemolítica (132,150).

- BOC (Victrelis®): se administra un comprimido de 800 mg por vía oral cada 8 horas durante 44 semanas. Su asociación a PEG-IFN alfa y RBV presenta tasas de curación cercanas al 70% frente al GT 1.

Sus efectos adversos más frecuentes son la disgeusia y la neutropenia, además de fatiga, cefalea, náuseas y anemia (151).

- TEL (Incivek®): se administra un comprimido de 750 mg por vía oral cada 8 horas durante 12 semanas. Su combinación con PEG-IFN alfa y RBV presenta tasas de curación alrededor del 75% de pacientes en pacientes con GT 1.

Sus reacciones adversas más frecuentes son astenia, náuseas, anemia, exantema y síntomas anorrectales como hemorroides y proctalgia (152).

- SIM (Olysio®): se administra un comprimido de 150 mg por vía oral cada 24 horas en pautas de entre 12 y 24 semanas. Suele emplearse en asociación a SOF con o sin RBV en pacientes con GT 1, con tasas de curación cercanas al 95%.

Sus efectos secundarios generalmente son leves, destacando la fotosensibilidad y la hiperbilirrubinemia (113,135).

- SOF (Sovaldi®): se administra un comprimido de 400 mg por vía oral cada 24 horas en pautas de entre 8 y 24 semanas. Suele estar incluido en múltiples combinaciones (SIM, DAC, LED y VEL), presentando tasas de curación cercanas al 100% (141,153).

También puede ser empleado en monoterapia junto a otros fármacos tradicionales. En este sentido, su combinación con PEG-IFN y RBV durante 12 semanas frente a los GTs 1-6 presenta tasas de curación por encima del 95%, siendo mayores en los GTs 2, 4 y el subtipo 1b (147).

Presenta muy buena tolerancia, con un porcentaje de suspensiones del tratamiento por debajo del 2%. Sus principales efectos adversos son fatiga, cefalea y náuseas (114).

- DAC (Daklinza®): se administra un comprimido de 60 mg por vía oral cada 24 horas en pautas de entre 12 y 24 semanas. Su empleo casi siempre va asociado a SOF, con o sin RBV, con tasas de curación cercanas al 95%.

Presenta muy buena tolerancia, destacando entre sus efectos adversos la cefalea y el cansancio (115,154).

- DAS (Exviera®): se administra un comprimido de 250 mg por vía oral cada 12 horas durante 8 o 12 semanas. Su asociación a OMB/PAR/RIT en pacientes con GT 1 presenta tasas de curación por encima del 95%.

Es un producto bien tolerado y seguro, con escasos efectos adversos. La insuficiencia hepática grave afecta a su concentración, no siendo clínicamente relevante la insuficiencia hepática leve o moderada (149,155).

#### **1.10.5.5 Fármacos coformulados**

- OMB/PAR/RIT (Viekirax®): combina 12.5 mg de OMB, 75 mg de PAR y 50 mg de RIT. Se administran dos comprimidos por vía oral cada 24 horas durante 12 semanas. Sus tasas de curación superan el 95% en los GTs 1 y 4. En pacientes con GT 1 debe asociarse DAS, incluyendo RBV en el subtipo 1a, mientras que en pacientes con GT 4 se combina únicamente con RBV (136,137).

No está indicado su empleo en pacientes con FH avanzada ni con ausencia de respuesta a una pauta previa que hubiese incluido otros inhibidores de proteasa NS3/4A. Además, se recomienda revisar todas las posibles interacciones antes de comenzar el tratamiento, debiendo el paciente seropositivo presentar CV indetectable del VIH para evitar el desarrollo de MARs.

Es una pauta segura y bien tolerada, no precisando ajuste de dosis en enfermedad renal crónica avanzada. Sus efectos adversos más frecuentes son astenia, cefalea, náuseas, diarrea, prurito y exantema, los cuales tienen mayor prevalencia cuando se asocia RBV, destacando la anemia en este caso (116).

- SOF/LED (Harvoni®): fue la primera combinación fija que se comercializó para el tratamiento del VHC. Combina 400 mg de SOF con 90 mg de VEL. Se administra un comprimido por vía oral una vez al día, oscilando su duración entre 8 y 24 semanas. Presenta una efectividad terapéutica superior al 95% en los GTs 1 y 4, siendo menos eficaz en los GTs restantes (156,157).

Ante un fracaso terapéutico, debe llevarse a cabo un test de resistencias a ambos fármacos. La presencia de resistencias a LED es relativamente frecuente, siendo excepcional en el caso de SOF. Además, se recomienda asociar RBV si no es posible descartar la presencia de MARs.

Sus efectos adversos más comunes son fatiga y cefalea, pudiendo aparecer la anemia cuando se asocia a RBV (117).

- SOF/VEL (Epclusa®): esta pauta pangenotípica combina 400 mg de SOF con 100 mg de VEL. Se administra un comprimido por vía oral cada 24 horas durante 12 semanas. Presenta tasas de curación por encima del 95%, con independencia del GT y de la presencia de CH compensada. Sin embargo, se aconseja la asociación de RBV en pacientes con GT 3 que presenten CH descompensada o CH asociada a la mutación Y93H sin respuesta a una pauta previa.

Sus efectos secundarios son leves, destacando la cefalea, el cansancio, la irritabilidad y las náuseas. Por tanto, no suele precisarse la retirada del fármaco (143,144).

- ELB/GRA (Zepatier®): combina 100 mg de GRA y 50 mg de ELB. Se administra un comprimido por vía oral cada 24 horas durante 12 semanas. Presenta tasas de curación superiores al 95% en los GTs 1, 4 y 6. Ha demostrado una gran efectividad terapéutica en la coinfección por el VIH y la enfermedad renal crónica avanzada (incluyendo los pacientes en diálisis), siendo la opción preferente en estos pacientes.

Se recomienda añadir RBV y prolongar la duración del tratamiento a 16 semanas en pacientes con el subtipo 1a con MARs asociadas a NS5A o si no es posible descartar la presencia de MARs.

Sus efectos adversos más frecuentes son astenia y cefalea. Las pautas que incluyen RBV aumentan la incidencia de éstos, así como la anemia y las náuseas (158,159).

- SOF/VEL/VOX (Vosevi®): combina 400 mg de SOF, 100 mg de VEL y 100 mg de VOX. Se administra un comprimido por vía oral cada 24 horas durante 12 semanas, siendo muy eficaz en el retratamiento de pacientes sin respuesta a una pauta previa.

Es un fármaco muy seguro, siendo sus efectos secundarios más frecuentes la cefalea, la diarrea y las náuseas (140,160).

- GLE/PIB (Maviret®): esta pauta pangenotípica combina 100 mg de GLE y 40 mg de PIB. Se administran tres comprimidos por vía oral cada 24 horas durante 8 o 12 semanas. Presenta tasas de curación cercanas al 100% en los GTs 1, 2, 4, 5, 6, no teniendo relevancia la duración de la pauta.



Presenta muy buena tolerancia, destacando el cansancio y la cefalea como sus efectos adversos más frecuentemente descritos (161,162).

#### **1.10.5.6 Interacciones farmacológicas**

Varios grupos de fármacos comparten vías farmacocinéticas con los AADs, lo que puede ocasionar interacciones farmacológicas. De este modo, puede verse aumentada o disminuida la concentración plasmática de los AADs, causando una mayor incidencia de efectos adversos o una reducción de la efectividad terapéutica, respectivamente.

Las interacciones farmacológicas pueden requerir la modificación del tratamiento crónico del paciente. A continuación, se exponen varias consideraciones en distintos grupos de fármacos a tener en cuenta en la práctica clínica (159).

##### **1.10.5.6.1. Antirretrovirales**

- La administración de PAR, RIT o SIM está contraindicada cuando el tratamiento con ARVs incluye Elvitegravir/Cobicistat.
- Se recomienda la disminución de la dosis de DAC a 30 mg/día cuando el tratamiento con ARVs incluye Elvitegravir/Cobicistat.
- Se aconseja la disminución de la dosis de DAC a 30 mg/día cuando el tratamiento con ARVs incluye Atazanavir, Fosamprenavir o Tipranavir.
- Se recomienda el aumento de la dosis de DAC a 90 mg/día cuando el tratamiento con ARVs incluye Efavirenz.
- Se desaconseja el uso de pautas que incluyen DAC cuando el tratamiento con ARVs incluye Etravirina o Nevirapina.
- Se recomienda evitar el uso de pautas que incluyen PAR o RIT cuando el tratamiento con ARVs incluye Efavirenz, Etravirina o Nevirapina.
- Se desaconseja el uso de pautas que incluyen SIM cuando el tratamiento con ARVs incluye algún inhibidor de la proteasa (164).

##### **1.10.5.6.2. Inhibidores de la bomba de protones**

- Se aconseja el aumento de la dosis de los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) cuando la pauta incluye PAR o RIT.

- Se recomienda una dosis máxima de 20 mg/día de Omeprazol (o una dosis equivalente de otro IBP) cuando la pauta incluye LED.

#### **1.10.5.6.3. Inmunosupresores**

- Se recomienda evitar la administración de Ciclosporina cuando la pauta incluye SIM.

- Se aconseja la disminución de la dosis de Ciclosporina un 20% y de Tacrolimus a 0.5 mg/semana cuando la pauta incluye RIT.

#### **1.10.5.6.4. Antiarrítmicos**

- Se recomienda la suspensión de Amiodarona al menos 4 semanas cuando la pauta incluye SOF (165).

#### **1.10.5.6.5. Antihipertensivos**

- Se desaconseja el uso de Candesartán y Doxazosina en pacientes con insuficiencia hepática severa.

- Se recomienda la disminución de la dosis de los antagonistas del calcio cuando la pauta incluye SIM.

- Se aconseja la disminución de la dosis de Irbesartán cuando la pauta incluye LED, PAR o RIT.

- Se recomienda la disminución de la dosis de Candesartán cuando la pauta incluye PAR o RIT.

#### **1.10.5.6.6. Estatinas**

- Como norma general, se recomienda la suspensión del tratamiento con estatinas mientras el paciente reciba tratamiento con AADs.

- La administración de Atorvastatina, Lovastatina y Simvastatina está contraindicada cuando la pauta incluye PAR o RIT.

- La administración de Rosuvastatina está contraindicada cuando la pauta incluye LED.

- La administración de Gemfibrozilo está contraindicada cuando la pauta incluye DAS.

- Se aconseja no superar los 40 mg/día de Atorvastatina y los 10 mg/día de Rosuvastatina cuando la pauta incluye SIM.

- Se recomienda no superar los 40 mg/día de Pravastatina y los 10 mg/día de Rosuvastatina cuando la pauta incluye PAR o RIT (126,163).

#### **1.10.5.7 Resistencias**

Las mutaciones en el genoma del VHC provocan sustituciones de aminoácidos en las diferentes proteínas virales. Esto favorece la aparición de MARs, cuya presencia puede alterar la codificación de la proteasa NS3 o la proteína NS5A. En consecuencia, se desarrolla una mayor resistencia a los distintos AADs, así como una posible resistencia cruzada con otros AADs de la misma familia.

Los AADs con una baja barrera genética a la resistencia son aquéllos cuyas MARs son seleccionadas con facilidad, lo cual no ocurre en los AADs con una alta barrera genética a la resistencia. La aparición de MARs predomina en las infecciones causadas por el subtipo 1a y el GT 3. Al no tener un impacto sobre la efectividad terapéutica, las guías de tratamiento no recomiendan la realización de un test de resistencias antes de la elección de la pauta de primera línea (166).

La combinación de varios AADs que actúen sobre distintas fases del proceso de replicación provoca un efecto sinérgico que eleva la barrera genética a la resistencia e incrementa la efectividad terapéutica. Sin embargo, un 2-10% de los pacientes no responden a esta combinación, siendo debido a las MARs en muchas ocasiones. Esto es debido a que las cepas sensibles a los AADs son eliminadas, mientras que las cepas resistentes continúan su proceso de replicación y causan la recidiva del VHC.

Las MARs asociadas a NS5A tienen mayor impacto en el retratamiento, ya que pueden persistir durante varios años. Con objeto de optimizar la elección de la pauta de segunda línea, se recomienda la realización de un test de resistencias tras no haber presentado respuesta a una pauta de primera línea con inhibidores de la proteasa NS3/4A o inhibidores de la proteína NS5A. No obstante, los test de resistencia han perdido importancia recientemente debido a la aparición de combinaciones pangénóticas con una alta barrera genética a la resistencia (167).

#### ***1.10.5.8 Pautas de retratamiento***

Con independencia del GT o de la pauta de primera línea a la que no se ha mostrado respuesta, la combinación SOF/VEL/VOX durante 12 semanas es el tratamiento de elección en todos los pacientes sin CH o con CH compensada. Además, la combinación GLE/PIB durante 16 semanas está indicada en pacientes con GT 3 sin respuesta a SOF + RBV o PEG-IFN + RBV ± SOF (168).

Dada la urgencia de iniciar el retratamiento en los pacientes con CH descompensada, se recomienda el empleo de la combinación SOF/VEL + RBV durante 24 semanas, ya que no deben utilizarse pautas que incluyan inhibidores de la proteasa NS3/4A. La combinación SOF + GLE/PIB debe emplearse únicamente ante una eventual falta de respuesta a SOF/VEL/VOX o GLE/PIB (169).

Por otro lado, las pautas anteriormente descritas pueden beneficiarse de añadir RBV y/o aumentar su duración a 16 o 24 semanas cuando, además de las MARs, otras características propias del paciente dificultan la respuesta terapéutica (125).

## **II – JUSTIFICACIÓN**

---



## II - JUSTIFICACIÓN

### 2.1. RELEVANCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VHC

La infección por el VHC constituye un grave problema de salud pública, siendo exclusiva del ser humano. Según estimaciones de la OMS, la prevalencia mundial de la infección por el VHC es del 0.8%. Por tanto, afecta a cerca de 58 millones de personas, de las cuales 3.2 millones son niños o adolescentes. El 80% de los casos se concentran en los diez países con mayor prevalencia, siendo mayor en poblaciones rurales y en personas migrantes o con pocos recursos económicos.

Tanto Europa como el Mediterráneo Oriental son los lugares más afectados (ambas con 12 millones de personas infectadas), con prevalencias del 1.3% y 1.6% en sus respectivas poblaciones. Además, se estima que hay 10 millones de personas infectadas en el Sudeste Asiático, 10 millones en el Pacífico Occidental, 9 millones en África y 5 millones en América (12).

Según estimaciones de la AASLD durante el período 2015-2020, la prevalencia mundial de la hepatitis C crónica se redujo en un 10%. De manera simultánea, se decuplicó el acceso al tratamiento con pautas basadas en la combinación de ADDs. Ambos hechos han sido claves para revertir la tendencia de la mortalidad por primera vez.

Sin embargo, se calcula que en 2019 solo el 21% de los casos habían sido diagnosticados y solo el 62% de éstos habían sido tratados con pautas basadas en la combinación de AADs. Por tanto, la cobertura terapéutica global es del 13%, estando además concentrada en pocos países (13).

### 2.2. ESTRATEGIA DE LA OMS

Se estima que cada año hay aproximadamente 1.5 millones de nuevas infecciones por el VHC. En 2019, la hepatitis C fue la causa de alrededor de 290.000 fallecimientos. Ante este panorama, la OMS se ha propuesto poner fin a la hepatitis C para 2030, por lo que para ese año los países deben cumplir los siguientes objetivos:

- Reducción del 90% en las nuevas infecciones crónicas por el VHC.
- Reducción del 65% en la mortalidad causada por el VHC.
- Diagnóstico del 90% de las personas con hepatitis C.
- Tratamiento del 80% de las personas diagnosticadas.

La OMS propone tres opciones de cribado: testear a toda la población (universal), en franjas de edad con mayor prevalencia (etario) o en grupos de riesgo (oportunista). Además, se recomienda testear a todos los adultos de una población con una seroprevalencia de Acs anti-VHC  $\geq 2\%$ .

Con el objetivo de aumentar la accesibilidad, la OMS recomienda que los Centros de Atención Primaria, las prisiones y los Centros de Reducción de Daños sean lugares capacitados para proporcionar el cribado, el diagnóstico y el tratamiento de la infección crónica por el VHC (12,170).

Sin embargo, solamente once países se encuentran en disposición de lograr los objetivos de eliminación de la hepatitis C para 2030: Australia, Canadá, Dinamarca, Egipto, España, Finlandia, Francia, Georgia, Japón, Noruega y el Reino Unido. En contraposición, los cinco países con las cargas más altas de hepatitis C (Brasil, China, EEUU, India y Pakistán) difícilmente alcanzarán estos objetivos antes de 2050 (171).

### 2.3. IMPORTANCIA DE LOS AADS

Debido a su amplia variabilidad genética y a su facilidad para mutar, la inmunidad humoral resulta insuficiente para la eliminación del VHC. El primer fármaco empleado para tratar la hepatitis C crónica fue IFN en monoterapia, con escaso éxito. Su efectividad terapéutica aumentó tras añadir RBV. Varios años después se combinó PEG-INF con RBV, logrando tasas de curación de alrededor del 60%, siendo el GT el factor predictivo más importante (105–107).

La aparición de los AADs ha supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento de la infección crónica por el VHC, habiendo alcanzado tasas de curación superiores al 97% en todos los GTs. Este logro se ha asociado a la disminución de complicaciones hepáticas y extrahepáticas, una mayor calidad de vida y una prolongación de la supervivencia. Además, se ha demostrado una gran reducción (49-68%) de la mortalidad por todas las causas del VHC (133).



En comparación con los tratamientos tradicionales, las pautas basadas en la combinación de AADs tienen tasas de curación más elevadas (90-95% vs. 50-70%), una posología más sencilla (administración oral), una menor duración (8 o 12 semanas en la mayoría de los casos) y una mejor tolerancia (pocos efectos adversos) (125).

Existen AADs pangenotípicos que han mostrado una gran efectividad terapéutica en todos los GTs, por lo que la OMS recomienda su empleo en todos los pacientes con infección crónica por el VHC a partir de los 3 años de edad. De esta manera, es posible la erradicación de la hepatitis C crónica en 2030 gracias a la disminución de la transmisión del VHC, lo que minimiza el número de nuevos contagios (172,173).

#### 2.4. COSTE ECONÓMICO DE LOS AADS

El VHC es una de las causas más frecuentes de CH y CHC, siendo además una de las principales indicaciones de TOH. Cada año se diagnostican más de 500.000 nuevos casos de CHC, siendo más del 20% causados por el VHC (65).

Con objeto de reducir la morbi-mortalidad asociada a la hepatitis C crónica, los sistemas de salud de todos los países deben diseñar estrategias de prevención, diagnóstico precoz y acceso al tratamiento de elección.

Los análisis de coste-efectividad muestran que la inversión en los AADs supone un beneficio a medio-largo plazo, ya que disminuyen los gastos sanitarios derivados del tratamiento de la CH descompensada, del CHC, de las indicaciones de TOH y de los ingresos hospitalarios debidos a complicaciones por el VHC (174).

Muchos países de ingresos medios y bajos han conseguido la disminución del precio de los AADs pangenotípicos mediante la introducción de genéricos. En cambio, esto no ha sucedido en muchos países de ingresos altos, por lo que son necesarias estrategias que reduzcan los precios y garanticen la disponibilidad del tratamiento (13,171).

El acceso universal al tratamiento con pautas basadas en la combinación de AADs disminuye la incidencia, la mortalidad y el gasto sanitario asociado al VHC. Un buen ejemplo es Egipto, ya que durante 2017-2018 llevó a cabo una estrategia

de cribado universal en la población de 18 años o más, otorgándoles tratamiento gratuito en caso de infección crónica por el VHC (175).

#### 2.5. IMPACTO DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

El objetivo principal del tratamiento antiviral es lograr una respuesta viral sostenida (RVS), definida como CV indetectable del VHC 12 semanas después de haber completado la pauta basada en la combinación de AADs. La RVS indica la curación de la hepatitis C crónica y evita la transmisión posterior del VHC (176).

Tras alcanzar una RVS, se estima que el riesgo de reaparición de CV a los 5 años es inferior al 1%. En cambio, la RVS no reduce el riesgo de una posible reinfección, por lo que debe realizarse una cuantificación de la CV del VHC periódicamente en pacientes con un riesgo elevado de contagio (la ADVP, el SVH, la coinfección por el VIH y el régimen penitenciario).

Con independencia del estadio de FH, la RVS reduce la progresión a CH, la aparición de DH, el desarrollo de complicaciones hepáticas (destaca el CHC) y extrahepáticas, la necesidad de TOH y la mortalidad por todas las causas del VHC. Por tanto, la RVS se asocia a un mejor pronóstico y a una mayor calidad de vida en pacientes con FH no significativa, FH significativa, FH avanzada y CH (177,178).

#### 2.6. IMPACTO DE LA REGRESIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

Tras haber conseguido una RVS, el objetivo final del tratamiento antiviral es alcanzar la regresión de la fibrosis hepática (RFH), definida como una disminución de al menos un estadio de FH en la escala METAVIR al final del período de seguimiento, en comparación con la medición basal.

La RFH disminuye la incidencia de complicaciones hepáticas y extrahepáticas, por lo que reduce la morbi-mortalidad causada por la infección crónica por el VHC. Por ello, los pacientes que no logran la RFH tienen un mayor riesgo de desarrollar CHC, el cual se eleva un 11% por cada unidad adicional en el valor de FibroScan® (179).

En algunos casos, el tratamiento con pautas basadas en la combinación de AADs no permite alcanzar la RFH. Esto parece ser debido al desarrollo de HPT clínicamente significativa, la cual constituye un punto de no retorno. En este

sentido, uno de los objetivos del tratamiento es disminuir la HPT en pacientes con CH y evitar su desarrollo en pacientes sin CH (180,181).

Muchos estudios han evaluado si existe RFH en pacientes que habían alcanzado RVS tras haber recibido tratamiento con pautas basadas en IFN. Este trabajo pretende averiguar si existe RFH en pacientes que alcanzaron RVS tras ser tratados con pautas basadas en la combinación de AADs, ya que debido a su reciente aparición hay pocos estudios similares.



## **III – OBJETIVOS**

---



### III - HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

#### 3.1. HIPÓTESIS

Ho: No existe RFH en pacientes infectados por el VHC que experimentan RVS tras haber recibido tratamiento con AADs.

H1: Existe RFH en pacientes infectados por el VHC que experimentan RVS tras haber recibido tratamiento con AADs.

#### 3.2. OBJETIVOS

1. Analizar la variación de la FH tras la curación de la hepatitis C a las 12 semanas, al año, a los dos años y a los tres años.

2. Determinar mediante índices indirectos (APRI, FIB-4, Forns) la variación de la FH tras la curación de la hepatitis C a las 12 semanas, al año, a los dos años y a los tres años.

3. Estudiar la correlación entre FibroScan® y cada índice indirecto, así como la correlación entre los diferentes índices indirectos.

4. Describir la incidencia de complicaciones por el VHC según el estadio de FH basal.

5. Evaluar la variación de la puntuación de las escalas Child-Pugh y MELD en los pacientes del subgrupo F4 tras la curación de la hepatitis C a las 12 semanas, al año, a los dos años y a los tres años.





## **IV - MATERIAL Y MÉTODO**

---



## IV - MATERIAL Y MÉTODO

### 4.1. DISEÑO

Estudio analítico, observacional, unicéntrico y de cohortes. La Figura 6 describe las características principales del estudio.

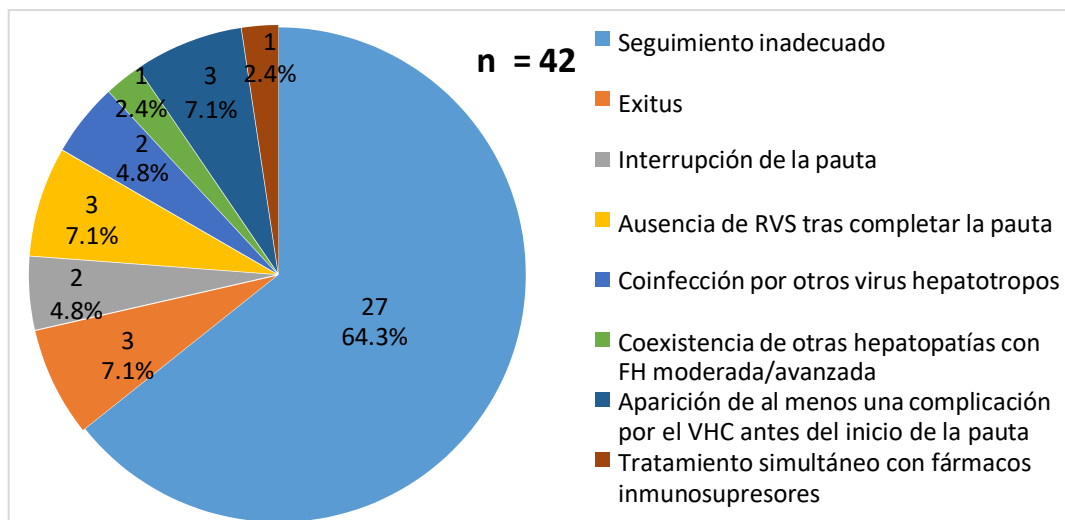


**Figura 6.** Diseño del estudio.

## 4.2. MUESTRA

Se incluyó a pacientes con diagnóstico de infección crónica por el VHC curada, los cuales procedían de una cohorte retrospectiva. La muestra final estuvo compuesta por 248 pacientes, los cuales recibieron una hoja con información referente a las características del estudio (Anexo 1) y firmaron el consentimiento informado (Anexo 2), siendo imprescindibles ambos requisitos para formar parte del estudio.

La Figura 7 muestra que un total de 42 pacientes fueron excluidos durante el período de seguimiento. En la mayoría de los casos (27, 64.3%) fue debido a un seguimiento inadecuado, definido como la no asistencia a una o más revisiones tras la conclusión del tratamiento. Otras causas de exclusión fueron: *exitus* durante el período de seguimiento (3, 7.1%), la interrupción de la pauta (2, 4.8%), la ausencia de RVS tras completar la pauta (3, 7.1%), la coinfección por otros virus hepatotropos (2, 4.8%), la coexistencia de otras hepatopatías con FH moderada/avanzada (1, 2.4%), la aparición de al menos una complicación por el VHC antes del inicio de la pauta (3, 7.1%) y el tratamiento simultáneo con fármacos inmunosupresores (1, 2.4%).



**Figura 7.** Descripción de las causas de exclusión antes del inicio del período de seguimiento.

La fecha final de inclusión de los participantes fue el 31 de diciembre de 2017, mientras que la fecha final de seguimiento fue el 31 de diciembre de 2020. Se describieron siete perfiles de pacientes en función del historial de tratamiento para la hepatitis C:

1) *Naïve*: paciente que previamente no había recibido ninguna pauta basada en IFN o en la combinación de AADs.

2) *Intolerante a IFN (IT IFN)*: paciente que previamente no había completado una pauta basada en IFN debido a efectos secundarios graves.

3) *Intolerante a AADs (IT AADs)*: paciente que previamente no había completado una pauta basada en la combinación de AADs debido a efectos secundarios graves.

4) *Relapser a AADs (RP AADs)*: paciente que presentó CV detectable tras haber alcanzado previamente una RVS con una pauta basada en la combinación de AADs.

5) *Relapser a IFN (RP IFN)*: paciente que presentó CV detectable tras haber alcanzado previamente una RVS con una pauta basada en IFN.

6) *Null responder a AADs (NR AADs)*: paciente que no había alcanzado previamente una RVS tras una pauta basada en la combinación de AADs.

7) *Null responder a IFN (NR IFN)*: paciente que no había alcanzado previamente una RVS tras una pauta basada en IFN.

#### 4.3. ÁMBITO

Todos los pacientes tuvieron revisiones periódicas en la Consulta de Hepatitis Virales del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Santa Lucía (HUSL) de Cartagena. Simultáneamente, los pacientes coinfectados por el VIH recibieron tratamiento con ARVs y fueron revisados periódicamente en la Sección de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna del mismo hospital.

#### 4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad igual o superior a 18 años.

- Consentimiento del paciente para participar.
- Seguimiento periódico en la Consulta de Hepatitis Virales del Servicio de Aparato Digestivo del HUSL.
- Diagnóstico de infección crónica por el VHC mediante CV detectable durante al menos 6 meses.
- Diagnóstico de FH mediante un valor de FibroScan® e índices indirectos.
- Adecuada cumplimentación de la pauta basada en la combinación de AADs.
- Conseguir una RVS durante al menos cinco años.

#### 4.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Incumplimiento de alguno de los criterios de inclusión.
- *Exitus* antes de la conclusión de la pauta.
- Coinfección por otros virus hepatotropos.
- Coexistencia de otras hepatopatías con FH moderada/avanzada.
- Aparición de al menos una complicación por el VHC.
- Consumo de alcohol superior a 40 g/día en varones y 20 g/día en mujeres.
- Infección oportunista activa o proceso oncológico activo.
- Tratamiento simultáneo con fármacos inmunosupresores, quimioterapia o radioterapia.
- Embarazo o lactancia.
- Expectativa de vida inferior a 1 año.

#### 4.6. PLAN DE TRABAJO

Con objeto de evaluar cómo cambió el valor de FibroScan® tras la curación de la hepatitis C crónica, únicamente fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes que alcanzaron una RVS tras haber completado la pauta asignada. De esta manera, todos los pacientes iniciaron una pauta basada en la combinación de AADs entre enero de 2015 y diciembre de 2017, cuya duración fue de 8, 12, 16, 24 o 40 semanas (176).

La elección del tratamiento estuvo basada en las recomendaciones de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), por lo que todas las pautas fueron consideradas equipotentes. Además, se realizó un análisis pretratamiento a los pacientes previamente tratados con AADs para averiguar si existían MARs a los diferentes AADs. En caso de aparición, la pauta fue escogida en base a ello (166,182).

Con la intención de evitar un posible factor de confusión para los valores de FibroScan®, los pacientes coinfectados por VHC/VIH mantuvieron su tratamiento crónico para la infección por el VIH y mostraron CV indetectable del VIH durante el período de seguimiento.

Se realizaron cinco mediciones para determinar el estadio de FH utilizando FibroScan®. La secuencia fue: basal (1ª) durante el año previo al inicio de la pauta; las cuatro restantes tuvieron lugar tras su conclusión a las 12 semanas (2ª), al año (3ª), a los dos años (4ª) y a los tres años (5ª), respectivamente. En función del valor de FibroScan® basal, se utilizó la escala METAVIR para distribuir a los pacientes en cuatro subgrupos: F0-F1 ( $\leq 7.4$  kPa), F2 (7.5-9.4 kPa), F3 (9.5-12.4 kPa) y F4 ( $\geq 12.5$  kPa) (37).

**Tabla 1.** Distribución de pacientes en subgrupos según el estadio de FH basal determinado mediante FibroScan®.

Escala METAVIR	Fibrosis hepática (kPa)
Subgrupo F0-F1	$\leq 7.4$
Subgrupo F2	7.5-9.4
Subgrupo F3	9.5-12.4
Subgrupo F4	$\geq 12.5$

El impacto de la RVS fue evaluado en términos de RFH. Por tanto, se analizó este objetivo tras la conclusión de la pauta a las 12 semanas, al año, a los dos años y a los tres años, respectivamente. Sin embargo, la RFH no fue estudiada en los pacientes del subgrupo F0-F1, pues tenían el estadio de FH más bajo.

Con el objetivo de evaluar el impacto de la RVS en los pacientes F0-F1 y en los pacientes F4 que no alcanzaron RFH, se consideró clínicamente relevante una “tendencia decreciente de la FH”. Este término expresa una disminución de al menos un 10% en el valor de FibroScan® al final del período de seguimiento, en

comparación con la medición basal. Además, la secuencia de análisis fue similar a la descrita para la RFH.

El estadio de FH también fue evaluado mediante índices indirectos, cuyos valores fueron cuantificados simultáneamente a FibroScan®. Los puntos de corte para el índice APRI fueron: F0-F1 ( $\leq 0.49$ ), F2 (0.5-1.5) y F3-F4 ( $\geq 1.51$ ); los puntos de corte para el índice FIB-4 fueron: F0-F1 ( $\leq 1.44$ ), F2 (1.45-3.25) y F3-F4 ( $\geq 3.26$ ); los puntos de corte para el índice de Forns fueron: F0-F1 ( $\leq 4.19$ ), F2 (4.2-6.9) y F3-F4 ( $\geq 6.91$ ). Se evaluó la correlación entre FibroScan® y cada índice indirecto, así como la correlación entre los distintos índices indirectos (37).

**Tabla 2.** Determinación del estadio de la FH según cada índice indirecto.

	<b>F3-F4</b>	<b>F2</b>	<b>F0-F1</b>
APRI	$\geq 1.51$	0.5-1.5	$\leq 0.49$
FIB-4	$\geq 3.26$	1.45-3.25	$\leq 1.44$
Forns	$\geq 6.91$	4.2-6.9	$\leq 4.19$

Las variables analíticas y las escalas pronósticas (Child-Pugh y MELD) tuvieron una secuencia de mediciones idéntica a la empleada para determinar el estadio de FH. Además, el género y las variables personales fueron anotados durante la medición basal.

Se realizaron cinco mediciones para cuantificar la CV, habiéndose tipificado además el GT en la primera medición. La secuencia fue: 26 semanas antes del inicio de la pauta (1ª), 2 semanas antes del inicio de la pauta (2ª), a mitad de la pauta (3ª), 4 semanas tras la conclusión de la pauta (4ª) y 12 semanas tras la conclusión de la pauta (5ª). Se utilizaron dos estándares para determinar la CV y uno para el GT, conteniendo cada estándar 1.5 mL de plasma congelado.

Durante el período de seguimiento se estudió la aparición de las siguientes complicaciones por el VHC: CHC, indicación de TOH, ascitis, encefalopatía hepática, varices gástricas/esofágicas, fracaso renal y tumor extrahepático. También se analizó la incidencia de pacientes con al menos una complicación por el VHC, *exitus* por el VHC y *exitus* por otras causas.



## 4.7. FIBROSCAN®

Técnica no invasiva, rápida y fiable, con una buena reproducibilidad intraobservador y un amplio rango de valores (2.5-75 kPa). Tal como muestra la Figura 5, las mediciones fueron realizadas en decúbito supino y con el brazo derecho en máxima abducción, aplicándose un transductor con gel sobre el lóbulo hepático derecho por vía intercostal. A los pacientes con ascitis se les realizó previamente una ecografía abdominal, llevándose a cabo la medición con FibroScan® únicamente en casos de ascitis leve.

Su interpretación se realizó según la práctica clínica, siguiendo un protocolo de actuación idéntico por los dos mismos médicos durante el período de seguimiento. Solamente fueron incluidas en el estudio aquellas exploraciones con un mínimo de diez determinaciones, debiendo ser válidas al menos seis. Se utilizó RIC/mediana < 20% como criterio de validez de la medida, tomándose como resultado el valor de la mediana en kPa (37,98).



**Figura 5.** Cuantificación de la rigidez hepática mediante FibroScan® en el Servicio de Aparato Digestivo del HUSL.

## 4.8. PAUTAS BASADAS EN LA COMBINACIÓN DE AADS

- Boceprevir (Victrelis®) + IFN-pegilado (Pegasys®) + Ribavirina (Copegus®)  
24 S
- Boceprevir (Victrelis®) + IFN-pegilado (Pegasys®) + Ribavirina (Copegus®)  
48 S
- Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®) 12 S
- Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®) 16 S
- Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®) 24 S
- Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®) + Ribavirina (Copegus®) 16 S
- Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) 8 S
- Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) 12 S
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) + Dasabuvir (Exviera®) 8 S
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) + Dasabuvir (Exviera®) 12 S
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) + Dasabuvir (Exviera®) +  
Ribavirina (Copegus®) 12 S
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) + Ribavirina (Copegus®) 12  
S
- Simeprevir (Olysio®) + Daclatasvir (Daklinza®) 12 S
- Simeprevir (Olysio®) + IFN-pegilado (Pegasys®) + Ribavirina (Copegus®)  
24 S
- Sofosbuvir (Sovaldi®) + Daclatasvir (Daklinza®) 12 S
- Sofosbuvir (Sovaldi®) + Daclatasvir (Daklinza®) 24 S
- Sofosbuvir (Sovaldi®) + Daclatasvir (Daklinza®) + Ribavirina (Copegus®)  
12 S
- Sofosbuvir (Sovaldi®) + Daclatasvir (Daklinza®) + Ribavirina (Copegus®)  
16 S
- Sofosbuvir (Sovaldi®) + Daclatasvir (Daklinza®) + Ribavirina (Copegus®)  
24 S
- Sofosbuvir (Sovaldi®) + IFN-pegilado (Pegasys®) 12 S

- Sofosbuvir (Sovaldi®) + IFN-pegilado (Pegasys®) + Ribavirina (Copegus®)  
12 S
- Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®) 8 S
- Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®) 12 S
- Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®) 24 S
- Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®) + Ribavirina (Copegus®) 12 S
- Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®) + Ribavirina (Copegus®) 24 S
- Sofosbuvir (Sovaldi®) + Ribavirina (Copegus®) 12 S
- Sofosbuvir (Sovaldi®) + Ribavirina (Copegus®) 16 S
- Sofosbuvir (Sovaldi®) + Ribavirina (Copegus®) 24 S
- Sofosbuvir (Sovaldi®) + Simeprevir (Olysio®) 12 S
- Sofosbuvir (Sovaldi®) + Simeprevir (Olysio®) + Ribavirina (Copegus®) 12  
S
- Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) 12 S
- Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) + Ribavirina (Copegus®) 12 S
- Telaprevir (Incivek®) + IFN-pegilado (Pegasys®) + Ribavirina (Copegus®)  
12 S

#### 4.9. RECOLECCIÓN DE DATOS

La recogida de datos fue llevada a cabo fundamentalmente por el investigador principal, aunque también colaboraron otros facultativos. Se utilizó la historia clínica digitalizada de cada paciente para la recolección de variables, las cuales fueron anotadas en una hoja de Excel.

#### 4.10. VARIABLES

##### 4.10.1 Cuantitativas

- Variables personales: código identificativo, edad al inicio de la pauta, fecha de inicio de la pauta y fecha de finalización de la pauta.

- Variables analíticas: albúmina (g/dL), bilirrubina (mg/dL), creatinina (mg/dL) e INR.
- APRI: cuantificó la FH de manera indirecta. Su valor se obtiene mediante la siguiente fórmula:  
$$\text{APRI} = [\text{AST (U/L)} / 35 \text{ (ULN)} / \text{plaquetas (10}^9\text{/L)}] \times 100$$
- CV (copias/mL): cuantificó la viremia dos veces antes del inicio de la pauta, una vez a mitad de la pauta y dos veces tras la conclusión de la pauta.
- Escala Child-Pugh: estimó la supervivencia en los pacientes del subgrupo F4.
- Escala MELD: estimó la prioridad para TOH en los pacientes del subgrupo F4.
- FibroScan®: cuantificó la FH (kPa) de manera directa.
- FIB-4: cuantificó la FH de manera indirecta. Su valor se obtiene mediante la siguiente fórmula:  
$$\text{FIB-4} = \text{edad} \times \text{AST (U/L)} / \text{plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}$$
- Forns: cuantificó la FH de manera indirecta. Su valor se obtiene mediante la siguiente fórmula:  
$$\text{Forns} = 7.811 - 3.131 \times \ln [\text{plaquetas (10}^9\text{/L)}] + 0.781 \times \ln [\text{GGT(IU/L)}] + 3.467 \times \ln [\text{edad}] - 0.014 [\text{colesterol (mg/dL)}]$$

#### 4.10.2 Categóricas

- Albúmina: fue utilizada para cuantificar la escala Child-Pugh, por lo que únicamente fue medida en los pacientes del subgrupo F4; se asignaron distintos puntos en función de su valor:
  - . 1:  $\leq 2.7$ .
  - . 2: 2.8-3.5.
  - . 3:  $\geq 3.6$ .
- APRI: estadificó la FH mediante el valor cuantitativo de APRI:
  - . 1:  $\leq 0.49$ .
  - . 2: 0.5-1.5.
  - . 3:  $\geq 1.51$ .

- Ascitis: fue diagnosticada tras la conclusión de la pauta mediante ecografía abdominal; se asignaron distintos puntos en función de su grado:

- . 1: ausente o leve.
- . 2: moderada.
- . 3: severa o a tensión.

- Bilirrubina: fue utilizada para cuantificar las escalas Child-Pugh y MELD, por lo que únicamente fue medida en los pacientes del subgrupo F4; se asignaron distintos puntos en función de su valor:

- . 1:  $\leq 1.99$ .
- . 2: 2.0-3.0.
- . 3:  $\geq 3.01$ .

- Clasificación Child-Pugh: únicamente fue utilizada en los pacientes del subgrupo F4; se asignaron distintos puntos en función de la puntuación de la escala Child-Pugh:

- . 1: 5-6.
- . 2: 7-9.
- . 3: 10-15.

- Escala METAVIR: estadificó la FH mediante el valor de FibroScan®, el cual presentaba correlación con el análisis histológico:

- . 1: F0 (ausencia de fibrosis) - F1 (fibrosis leve/portal sin puentes).
- . 2: F2 (fibrosis moderada/peripoportal con escasos puentes).
- . 3: F3 (fibrosis grave/puentes de fibrosis entre espacios porta).
- . 4: F4 (cirrosis histológica).

- Encefalopatía hepática: fue diagnosticada tras la conclusión de la pauta mediante parámetros clínicos (sintomatología neuropsiquiátrica) y analíticos (nivel elevado de amonio); se asignaron distintos puntos en función de su grado:

- . 1: ausente.
- . 2: grados I-II.
- . 3: grados III-IV.

- FIB-4: estadificó la FH mediante el valor cuantitativo de FIB-4:

- . 1:  $\leq 1.44$ .
- . 2: 1.45-3.25.
- . 3:  $\geq 3.26$ .
- Forns: estadificó la FH mediante el valor cuantitativo de Forns:
  - . 1:  $\leq 4.19$ .
  - . 2: 4.2-6.9.
  - . 3:  $\geq 6.91$ .
- INR: fue utilizada para cuantificar las escalas Child-Pugh y MELD, por lo que únicamente fue medida en los pacientes del subgrupo F4; se asignaron distintos puntos en función de su valor:
  - . 1:  $\leq 1.7$ .
  - . 2: 1.8-2.3.
  - . 3:  $\geq 2.4$ .
- GT: 1 (subtipos 1a y 1b), 2, 3 y 4.
- Perfil de paciente: Naïve, NR AADs, RP AADs, IT AADs, NR IFN, RP IFN e IT IFN.

#### 4.10.3 Dicotómicas

- Género: varones o mujeres.
- Coinfección por el VIH (SÍ/NO): fue diagnosticada, tratada y seguida periódicamente en la Sección de Enfermedades Infecciosas, habiéndose mantenido una CV indetectable del VIH durante todo el período de seguimiento.
- Consumo elevado de alcohol (SÍ/NO): ingesta de 30-40 g/día en varones y de 15-20 g/día en mujeres antes del inicio de la pauta.
- Esteatosis hepática leve (SÍ/NO): fue diagnosticada antes del inicio de la pauta mediante ecografía abdominal.
- Síndrome metabólico (SÍ/NO): fue diagnosticada antes del inicio de la pauta mediante criterios clínicos.
- Resistencia a los AADs (SÍ/NO): se estudiaron posibles MARs a los distintos AADs, por lo que únicamente fue aplicada en pacientes previamente tratados con AADs.

- Toxicidad terapéutica (SÍ/NO): aparición de algún efecto adverso tras el inicio de la pauta.
- RFH (SÍ/NO): fue evaluada mediante la escala METAVIR.
- Tendencia decreciente de la FH (SÍ/NO): fue evaluada mediante el valor de FibroScan®, siendo únicamente aplicada en los pacientes F0-F1 y en los pacientes F4 que no alcanzaron RFH.
- Varices gástricas/esofágicas (SÍ/NO): fue diagnosticada tras la conclusión de la pauta mediante gastroscopia.
- Fracaso renal (SÍ/NO): fue diagnosticado tras la conclusión de la pauta por un valor de creatinina  $\geq 1.5$  mg/dL de *novo*, o por un aumento de creatinina  $\geq 10\%$  en un paciente con diagnóstico previo de enfermedad renal crónica.
- CHC (SÍ/NO): fue diagnosticado tras la conclusión de la pauta mediante TAC abdominal.
- Tumor extrahepático (SÍ/NO): fue diagnosticado tras la conclusión de la pauta mediante pruebas complementarias.
- Indicación de TOH (SÍ/NO): los pacientes fueron priorizados en función de la puntuación de la escala MELD.
- Al menos una complicación por el VHC (SÍ/NO): tras la conclusión de la pauta apareció al menos una de las siguientes: CHC, indicación de TOH, ascitis, encefalopatía hepática, varices gástricas/esofágicas, fracaso renal y tumor extrahepático.
- *Exitus* por el VHC (SÍ/NO): fallecimiento debido a complicaciones por el VHC tras la conclusión de la pauta.
- *Exitus* por otras causas (SÍ/NO): fallecimiento no debido a complicaciones por el VHC tras la conclusión de la pauta.

#### 4.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

##### 4.11.1 Estadística descriptiva

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS v.19.0. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para averiguar qué variables cuantitativas presentaron distribución normal y cuáles no. Las variables con distribución normal

fueron expresadas como “media (desviación estándar)”, mientras que las variables con distribución no normal fueron expresadas como “mediana (rango intercuartílico)”. Por otra parte, las variables cualitativas fueron descritas como “frecuencia absoluta (porcentaje)”.

#### 4.11.2 Análisis bivariante

Se utilizó la prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) para la comparación entre variables cualitativas, con test exacto de Fisher (tablas 2x2) o razón de verosimilitud (más de dos grupos). La comparación entre variables cuantitativas fue realizada mediante regresión logística simple.

En las variables con distribución normal, se aplicaron las pruebas t de Student para datos independientes (dos grupos) o ANOVA (más de dos grupos) para estudiar las diferencias entre medias independientes. Además, la prueba t de Student para muestras relacionadas se empleó para estudiar las diferencias entre medias relacionadas.

En las variables con distribución no normal, las pruebas U de Mann-Whitney (dos grupos) o H de Kruskal-Wallis (más de dos grupos) fueron aplicadas para estudiar las diferencias entre medias independientes. Además, la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon se empleó para estudiar las diferencias entre medias relacionadas.

Se aplicó el Coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la asociación entre correlaciones lineales. En cambio, para estudiar la asociación entre correlaciones no lineales se aplicó el Coeficiente de correlación de rango de Kendall.

La significación estadística fue alcanzada con un valor de  $p < 0.05$ . Cuando ésta se produjo, la diferencia de medias fue empleada para cuantificar la magnitud del efecto y el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) para aumentar la precisión del análisis.

#### 4.12. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM) y por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de las Áreas de Salud II y VIII de la Región de Murcia.



Los investigadores siguieron las normas éticas elementales en materia de investigación con seres humanos. Para ello, se siguieron las recomendaciones de la Declaración de Helsinki (Finlandia, 1964), teniéndose en cuenta la última enmienda realizada en Fortaleza (Brasil, 2013). También se respetaron las normas de Buena Práctica Clínica propuestas por la Comunidad Económica Europea (CEE), las cuales fueron publicadas por el Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) en 1994 (Versión III/5085/94 Final).

Los pacientes fueron informados tanto del carácter voluntario del estudio como de la opción de abandonarlo cuando así lo desearan. En todo momento se respetó la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Tanto los investigadores como el resto de las personas implicadas en el estudio respetaron la confidencialidad de la información referente a los pacientes, utilizando sus datos personales sin otra finalidad que la realización de este trabajo. No se conservó copia alguna de Información Confidencial tras la conclusión del estudio.

#### 4.13. FUENTES DE FINANCIACIÓN

No se obtuvo financiación alguna.

#### 4.14. CONFLICTOS DE INTERÉS

Los investigadores no tuvieron ningún conflicto de interés.



## **V – RESULTADOS**



## V - RESULTADOS

### 5.1. VARIABLES PROPIAS

La Tabla 3 proporciona la prevalencia de cada variable propia de los pacientes. Existió predominio masculino (175 de 248, 70.6%,  $p = 0.011$ ), oscilando la edad entre 28 y 83 años ( $p = 0.005$ ).

**Tabla 3.** Descripción de la prevalencia de cada variable propia.

Parámetro	Infección crónica por el VHC ( $n = 248$ )	$p =$
Varones/mujeres, $n$ (%)	175 (70.6)/73 (29.4)	0.011
Edad, $X$ (DT)	54.6 (10.2)	0.005
VIH, $n$ (%)	30 (12.1)	0.065
Esteatosis hepática leve, $n$ (%)	33 (13.3)	0.087
Síndrome metabólico, $n$ (%)	24 (9.7)	0.042
Consumo elevado de alcohol, $n$ (%)	24 (9.7)	0.007
Naïve, $n$ (%)	159 (64.1)	
IT IFN, $n$ (%)	8 (3.2)	
RP AADs, $n$ (%)	11 (4.5)	0.029
RP IFN, $n$ (%)	28 (11.3)	
NR AADs, $n$ (%)	6 (2.4)	
NR IFN, $n$ (%)	36 (14.5)	
Subtipo 1a, $n$ (%)	80 (32.2)	
Subtipo 1b, $n$ (%)	108 (43.6)	
GT 2, $n$ (%)	3 (1.3)	0.018
GT 3, $n$ (%)	36 (14.5)	
GT 4, $n$ (%)	21 (8.4)	
Subgrupo F4, $n$ (%)	77 (31.0)	
Subgrupo F3, $n$ (%)	55 (22.2)	0.667
Subgrupo F2, $n$ (%)	53 (21.4)	
Subgrupo F0-F1, $n$ (%)	63 (25.4)	

Con respecto a las comorbilidades, hubo 30 pacientes (12.1%,  $p = 0.065$ ) con infección por el VIH, 33 (13.3%,  $p = 0.087$ ) con esteatosis hepática leve,

24 (9.7%,  $p = 0.042$ ) con síndrome metabólico y 24 (9.7%,  $p = 0.007$ ) con alto consumo de alcohol activo.

Según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC, hubo 159 pacientes (64.1%,  $p = 0.029$ ) Naïve, 8 (3.2%) con IT IFN, 11 (4.5%) con RP AADs, 28 (11.3%) con RP IFN, 6 (2.4%) con NR AADs, y 36 (14.5%) con NR IFN.

En lo referente a la información genotípica, el GT 1 (188 pacientes, 75.8%,  $p = 0.018$ ) fue el más frecuente, mostrando el subtipo 1b (108, 57.4%) mayor prevalencia relativa que el subtipo 1a (80, 42.6%). Los GTs 2, 3 y 4 presentaron las siguientes prevalencias: 1.2% (3,  $p = 0.018$ ), 13.7% (34) y 9.3% (23), respectivamente.

Tomando como referencia el estadio de FH basal mediante FibroScan®, la composición de los subgrupos fue la siguiente: 77 pacientes F4 (31.0%,  $p = 0.667$ ), 55 pacientes F3 (22.2%), 53 pacientes F2 (21.4%) y 63 pacientes F0-F1 (25.4%).

## 5.2. COMPLICACIONES

La Tabla 4 muestra la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección crónica por el VHC. Tras completar la pauta terapéutica, 40 de los 248 pacientes (16.1%,  $p = 0.020$ ) tuvieron al menos una complicación por el VHC, presentando 23 de ellos (9.3%) más de una. Hubo 14 fallecimientos (5.6%), 5 de los cuales (35.7%) se debieron a complicaciones por el VHC, mostrando el subgrupo F4 la tasa más elevada.

**Tabla 4.** Descripción de la incidencia de pacientes con al menos una complicación por el VHC, pacientes con más de una complicación por el VHC, pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC y pacientes fallecidos debido a otras causas en cada subgrupo.

	<b>Subgrupo F4</b> ( <i>n</i> = 77)	<b>Subgrupo F3</b> ( <i>n</i> = 55)	<b>Subgrupo F2</b> ( <i>n</i> = 53)	<b>Subgrupo F0-F1</b> ( <i>n</i> = 63)
Al menos una Complicación por el VHC	27 (35.1%)	5 (9.1%)	6 (11.3%)	2 (3.2%)
Más de una Complicación por el VHC	22 (28.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Fallecidos por el VHC	4 (5.2%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Fallecidos por otras causas	4 (5.2%)	1 (1.8%)	3 (5.6%)	1 (1.6%)

La Tabla 5 proporciona la incidencia de cada complicación en función del subgrupo. Hubo 13 pacientes (5.2%,  $p = 0.020$ ) que desarrollaron CHC, 6 (2.4%) con indicación de TOH, 14 (5.6%) con ascitis, 5 (2.0%) con encefalopatía hepática, 19 (7.8%) con varices gástricas/esofágicas, 11 (4.4%) con fracaso renal y 6 (2.4%) desarrollaron un tumor extrahepático.

**Tabla 5.** Descripción de la incidencia de cada complicación desarrollada en cada subgrupo.

	<b>Subgrupo</b> <b>F4</b> ( <i>n</i> = 77)	<b>Subgrupo</b> <b>F3</b> ( <i>n</i> = 55)	<b>Subgrupo</b> <b>F2</b> ( <i>n</i> = 53)	<b>Subgrupo</b> <b>F0-F1</b> ( <i>n</i> = 63)
CHC	12 (15.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Indicación de TOH	6 (7.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ascitis	9 (11.7%)	3 (5.4%)	2 (3.8%)	0 (0%)
Encefalopatía hepática	4 (5.2%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Varices gástricas/esofágicas	17 (22.1%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0 (0%)
Fracaso renal	5 (6.5%)	0 (0%)	4 (7.6%)	2 (3.2%)
Tumor extrahepático	3 (3.9%)	2 (3.6%)	1 (1.9%)	0 (0%)

Tal como muestra la Tabla 5, la mayoría de las complicaciones por el VHC aparecieron en el subgrupo F4, teniendo las varices gástricas/esofágicas la mayor incidencia. De este modo, la incidencia de complicaciones es directamente proporcional al valor de FibroScan® basal, cuyos valores muy elevados constituyen un punto de no retorno.

### 5.3. PAUTAS TERAPÉUTICAS

Hubo tratamientos de 8 semanas (13 pacientes, 5.2%), 12 semanas (185, 74.6%), 16 semanas (7, 2.8%), 24 semanas (38, 15.4%) y 40 semanas (5, 2.0%). La pauta escogida con mayor frecuencia fue “OMB/PAR/RIT + DAS 12 semanas” (44 de 248 pacientes, 17.7%).

En cuanto a los 17 pacientes previamente tratados con AADs, 5 (29.4%,  $p = 0.614$ ) presentaron MARs a los distintos AADs, 4 de ellos (23.5%) en la región NS5A y 1 (5.9%) en la región NS3. Esto se observó en 2 pacientes con el subtipo 1a (11.8%), 2 con el subtipo 1b (11.8%) y 1 con el GT 3 (1, 5.9%). Los polimorfismos aislados en la región NS5A fueron A92E, L31M, Y93C e Y93H, mientras que el polimorfismo Q80K apareció en la región NS3.

No se observó ninguna reacción adversa grave a ningún fármaco. Solamente 8 pacientes (3.2%,  $p = 0.410$ ) presentaron reacciones adversas leves, por lo que no hubo ninguna interrupción de la pauta.

### 5.4. REGRESIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

La tasa global de RFH fue del 77.8 % (144 de 185 pacientes F2/F3/F4,  $p = 0.001$ ) al final del período de seguimiento, existiendo significación estadística.

El subgrupo F4 presentó la tasa de RFH más baja, siendo del 57.2 % (44 de 77,  $p = 0.018$ ). Los subgrupos F3 y F2 tuvieron tasas muy similares, alcanzando el 92.7 % (51 de 55,  $p = 0.020$ ) y el 92.4 % (49 de 53,  $p = 0.010$ ), respectivamente.

En cuanto a los pacientes F4 que no lograron la RFH, el 72.3% (24 de 33,  $p = 0.018$ ) disminuyeron su valor medio de FibroScan® al final del período de seguimiento. Además, 60 de 63 pacientes F0-F1 (95.2 %,  $p = 0.020$ ) también alcanzaron dicho objetivo. Existió significación estadística en ambos casos.



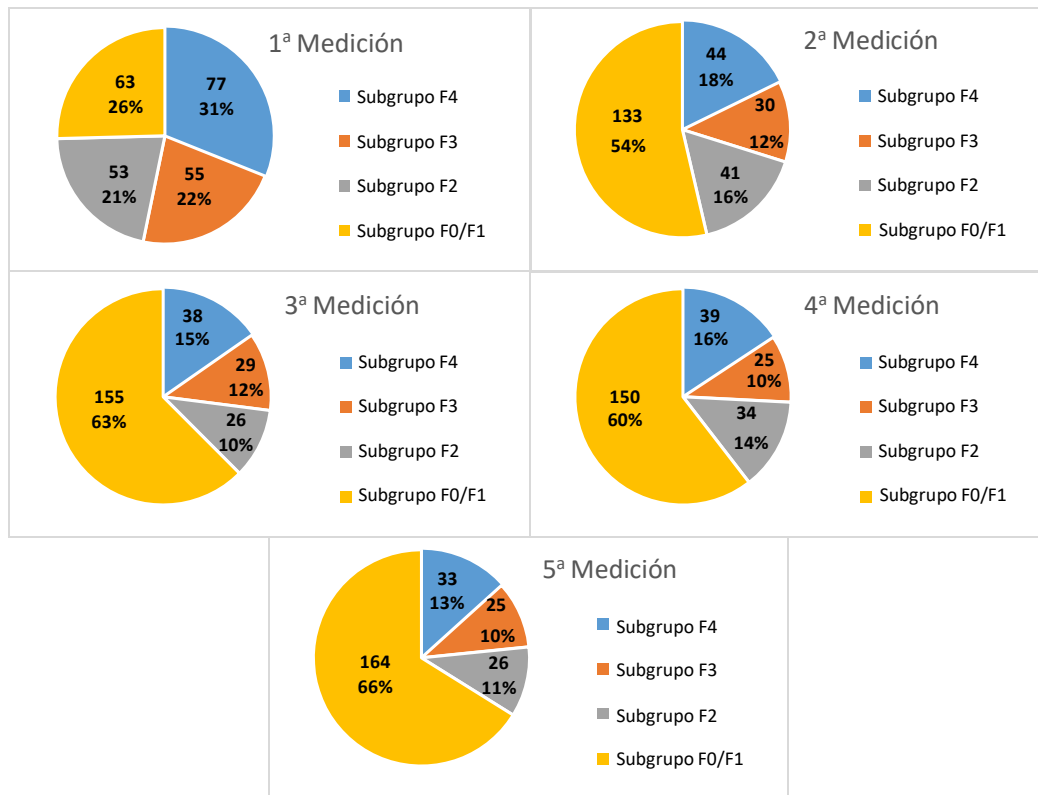
## 5.5. VARIACIÓN

## 5.5.1. En la composición de los subgrupos

Tanto la Tabla 6 como la Figura 8 muestran cómo cambió la distribución de pacientes en los diferentes subgrupos según las variaciones en el estadio de FH a lo largo del período de seguimiento, destacando el aumento progresivo del subgrupo F0-F1.

**Tabla 6.** Descripción de la composición de cada subgrupo según los cambios en el estadio de FH a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Subgrupo	Subgrupo	Subgrupo	Subgrupo
	F4	F3	F2	F0-F1
1 <sup>a</sup>	77 (31.0%)	55 (22.2%)	53 (21.4%)	63 (25.4%)
2 <sup>a</sup>	44 (17.8%)	30 (12.1%)	41 (16.5%)	133 (53.6%)
3 <sup>a</sup>	38 (15.3%)	29 (11.7%)	26 (10.5%)	155 (62.5%)
4 <sup>a</sup>	39 (15.7%)	25 (10.1%)	34 (13.7%)	150 (60.5%)
5 <sup>a</sup>	33 (13.3%)	25 (10.1%)	26 (10.5%)	164 (66.1%)

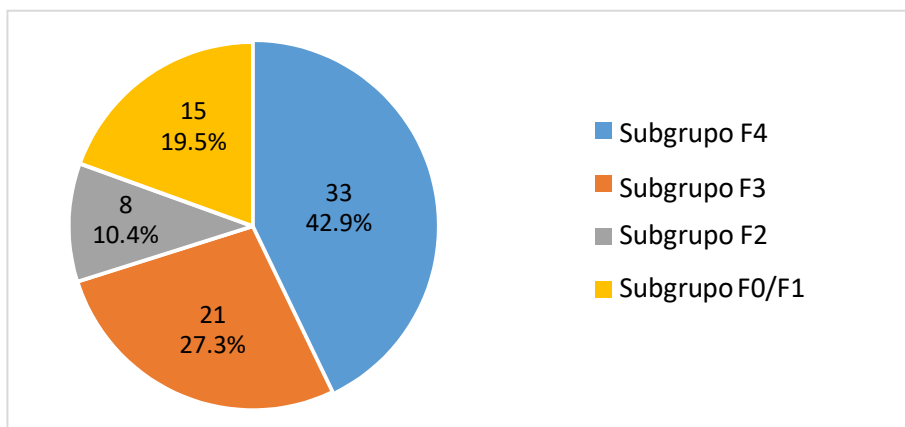


**Figura 8.** Descripción de la composición de cada subgrupo según los cambios en el estadio de FH a lo largo del período de seguimiento.

### 5.5.2. En el subgrupo F4

Tal como muestra la Figura 9, 21 (27.3%) de estos 77 pacientes pasaron al subgrupo F3, 8 (10.4%) pasaron al subgrupo F2 y 15 (19.5%) pasaron al subgrupo F0-F1 al final del período de seguimiento.

Por tanto, un total de 44 pacientes (57.2%) abandonaron el subgrupo F4, 17 (38.6%) tras completar la pauta a las 12 semanas, 15 (34.1%) al año, 2 (4.6%) a los dos años y 10 (22.7%) a los tres años.

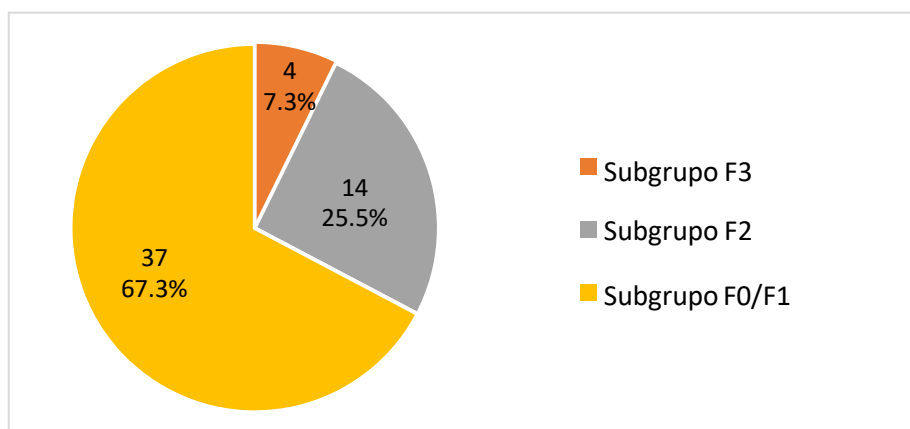


**Figura 9.** Descripción del estadio de FH en los pacientes F4 al final del período de seguimiento.

### 5.5.3. En los subgrupos no F4

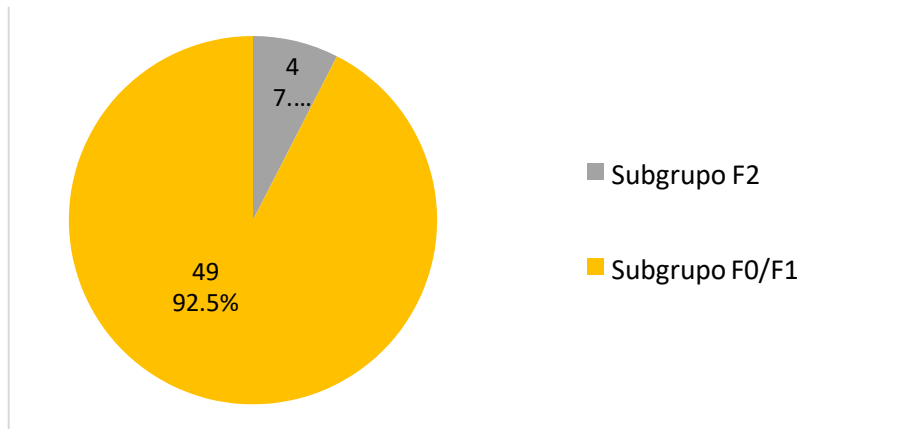
Ninguno (0%) de estos 171 pacientes pasó a un estadio de FH superior al final del período de seguimiento.

Tal como muestra la Figura 10, 51 (92.8%) de los 55 pacientes F3 pasaron a un estadio de FH inferior, 14 (25.5%) a F2 y 37 (67.3%) a F0-F1. De estos 51 pacientes, 30 (58.8%) lo consiguieron tras completar la pauta a las 12 semanas, 14 (27.5%) al año, 5 (9.8%) a los dos años y 2 (3.9%) a los tres años.



**Figura 10.** Descripción del estadio de FH en los pacientes F3 al final del período de seguimiento.

Tal como muestra la Figura 11, 49 (92.5%) de los 53 pacientes F2 pasaron al subgrupo F0-F1. De estos 49 pacientes, 39 (79.5%) lo consiguieron tras completar la pauta a las 12 semanas, 6 (12.3%) al año y 4 (8.2%) a los tres años.



**Figura 11.** Descripción del estadio de FH en los pacientes F2 al final del período de seguimiento.

En conclusión, los pacientes no F4 lograron una mayor y precoz RFH que los pacientes del subgrupo F4.

#### 5.5.4. En el desarrollo de carcinoma hepatocelular según el subgrupo

Debido a su gran importancia en el pronóstico de la infección crónica por el VHC, este apartado describe y analiza el estadio de FH en los pacientes que desarrollaron CHC. De estos 13 pacientes, 12 (92.3%,  $p = 0.020$ ) pertenecían al subgrupo F4 y 1 (7.7%) al subgrupo F3. Por tanto, ningún paciente con niveles bajos de FH desarrolló CHC.

De los 12 pacientes F4, 10 (83.4%) mantuvieron dicho estadio de FH al final del período de seguimiento, 1 (8.3%) pasó al subgrupo F3 y 1 (8.3%) pasó al subgrupo F2. Además, 16.6 kPa fue el valor más bajo de FibroScan® basal observado en estos pacientes.

El paciente F3 pasó al subgrupo F1 al final del período de seguimiento, siendo 9.7 kPa su valor de FibroScan® basal.

La Tabla 7 muestra la variación del valor de FibroScan® en los pacientes con CHC a lo largo del período de seguimiento.

**Tabla 7.** Evolución del valor de FibroScan® en los 13 pacientes que desarrollaron CHC a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1ª	20.9	18.6	16.6	9.7	38.4	23.0	49.6	21.3	38.6	34.3	32.4	20.3	34.9
2ª	13.6	14.3	10.4	5.7	31.7	17.6	46.4	10.7	15.6	24.3	19.8	13.4	24.8
3ª	10.0	15.2	8.6	5.3	29.9	14.1	41.6	10.5	17.2	22.8	17.6	11.5	23.5
4ª	10.0	14.6	8.8	6.0	33.5	16.3	43.7	11.1	18.1	24.1	21.1	10.8	26.9
5ª	16.1	14.8	9.2	5.7	30.4	15.7	42.2	10.2	16.6	23.5	20.2	10.0	27.2

## 5.6. VALOR MEDIO DE FIBROSCAN®

### 5.6.1. Según el subgrupo

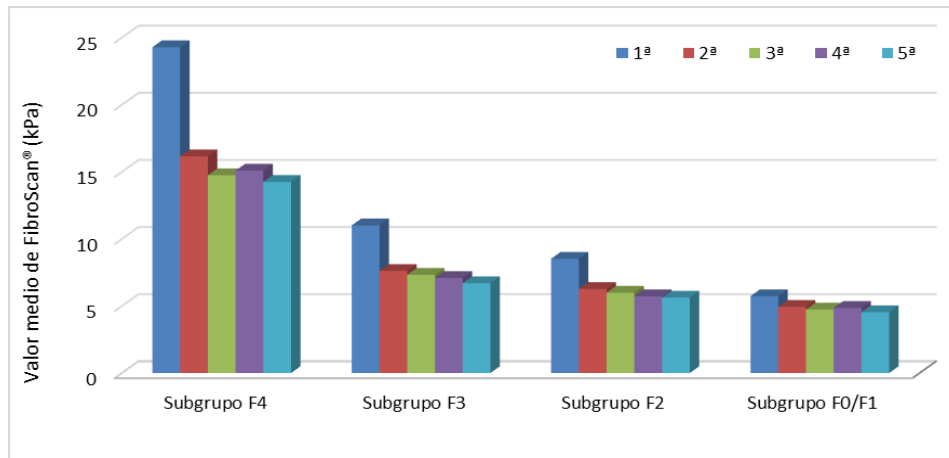
Tal como muestra la Figura 12, el valor medio disminuyó en todos los subgrupos al final del período de seguimiento, existiendo significación estadística ( $p = 0.000$ ). El Anexo 3 proporciona información complementaria referente tanto a este apartado como a los apartados 5.6.2. y 5.6.3.

Subgrupo F4: 1ª 24.282 kPa, 2ª 16.149 kPa, 3ª 14.742 kPa, 4ª 15.087 kPa y 5ª 14.244 kPa.

Subgrupo F3: 1ª 11.007 kPa, 2ª 7.609 kPa, 3ª 7.322 kPa, 4ª 7.087 kPa y 5ª 6.700 kPa.

Subgrupo F2: 1ª 8.517 kPa, 2ª 6.266 kPa, 3ª 5.989 kPa, 4ª 5.726 kPa y 5ª 5.623 kPa.

Subgrupo F0-F1: 1ª 5.730 kPa, 2ª 4.933 kPa, 3ª 4.733 kPa, 4ª 4.860 kPa y 5ª 4.533 kPa.

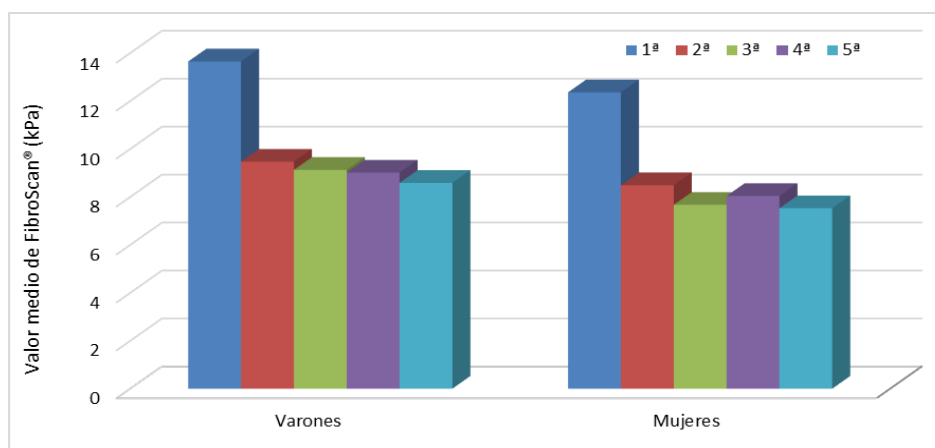


**Figura 12.** Evolución del valor medio de FibroScan® según el estadio de FH basal a lo largo del período de seguimiento.

### 5.6.2. Según variables propias

Este apartado describe y analiza el valor medio de FibroScan® en función del género, las comorbilidades, el GT y el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

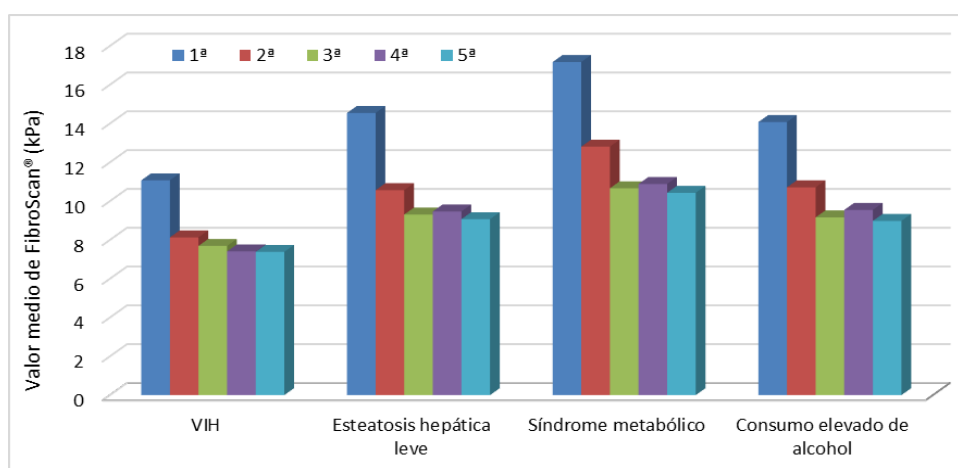
La Figura 13 muestra que el valor medio fue ligeramente más elevado en los pacientes varones, no existiendo significación estadística ( $p = 0.256$ ). Ambos géneros presentaron una gran reducción del valor medio en la segunda medición, manteniéndose estable en las mediciones posteriores.



**Figura 13.** Evolución del valor medio de FibroScan® en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

Tal como muestra la Figura 14, el valor medio varió en función de la etiología, siendo más alto en los pacientes con síndrome metabólico. Los pacientes con esteatosis hepática leve y con consumo elevado de alcohol mostraron un valor medio muy similar, el cual fue sensiblemente inferior en los pacientes coinfectados por el VIH.

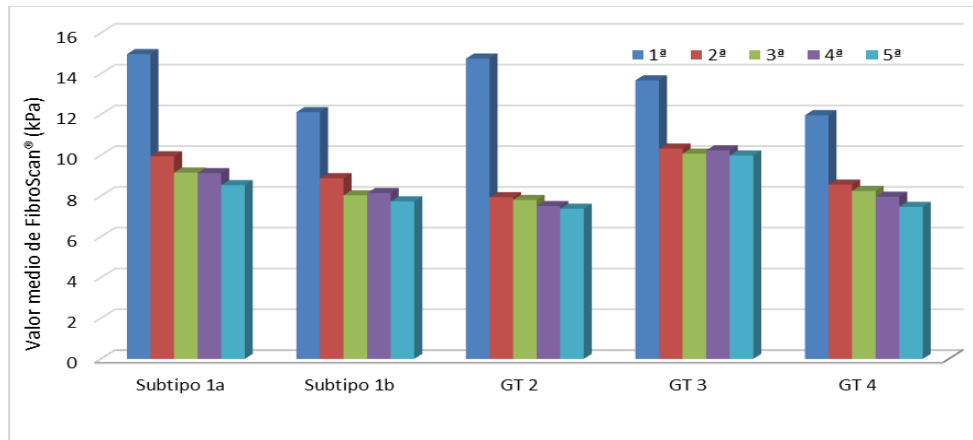
Todos presentaron una gran disminución de su valor medio en la segunda medición, permaneciendo estable en las mediciones posteriores. No existió significación estadística en los pacientes con VIH ( $p = 0.313$ ), con esteatosis hepática leve ( $p = 0.439$ ), con síndrome metabólico leve ( $p = 0.060$ ) ni con consumo elevado de alcohol ( $p = 0.561$ ).



**Figura 14.** Evolución del valor medio de FibroScan® en pacientes con VIH, esteatosis hepática leve, síndrome metabólico y consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

La Figura 15 muestra que los pacientes con subtipo 1a y GT 2 presentaron el valor medio más elevado, siendo ligeramente superior en los primeros. Los pacientes con GT 3 mostraron un valor medio más alto que los pacientes con subtipo 1b y GT 4. Además, los pacientes con GT 2 y GT 3 tuvieron la mayor y menor disminución de su valor medio, respectivamente.

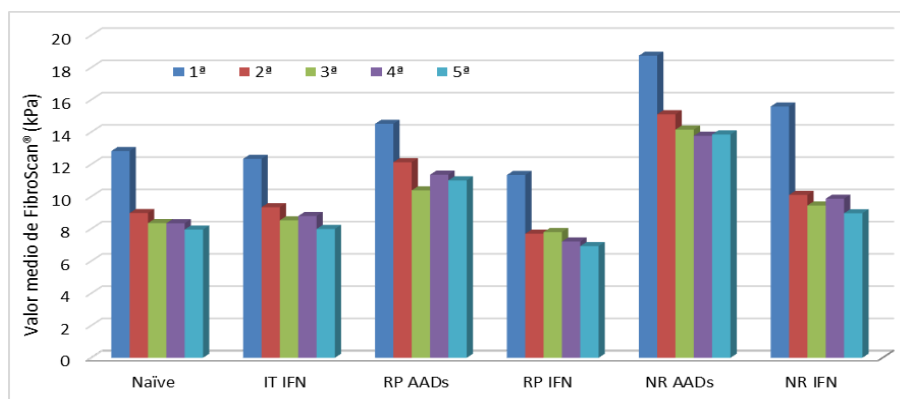
Todos presentaron una gran reducción de su valor medio en la segunda medición, manteniéndose estable en las mediciones posteriores. No existió significación estadística ( $p = 0.599$ ).



**Figura 15.** Evolución del valor medio de FibroScan® según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Tal como muestra la Figura 16, los pacientes con NR AADs y RP IFN mostraron el valor medio más elevado y más bajo, respectivamente. Los pacientes con RP AADs y NR IFN presentaron un valor medio muy similar, siendo ligeramente superior en los primeros. De la misma manera, los pacientes Naïve y con IT IFN y tuvieron valores similares.

Todos presentaron una gran reducción de su valor medio en la segunda medición, permaneciendo estable en las mediciones posteriores. Los pacientes con NR IFN mostraron la mayor disminución. No existió significación estadística ( $p = 0.274$ ).



**Figura 16.** Evolución del valor medio de FibroScan® según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

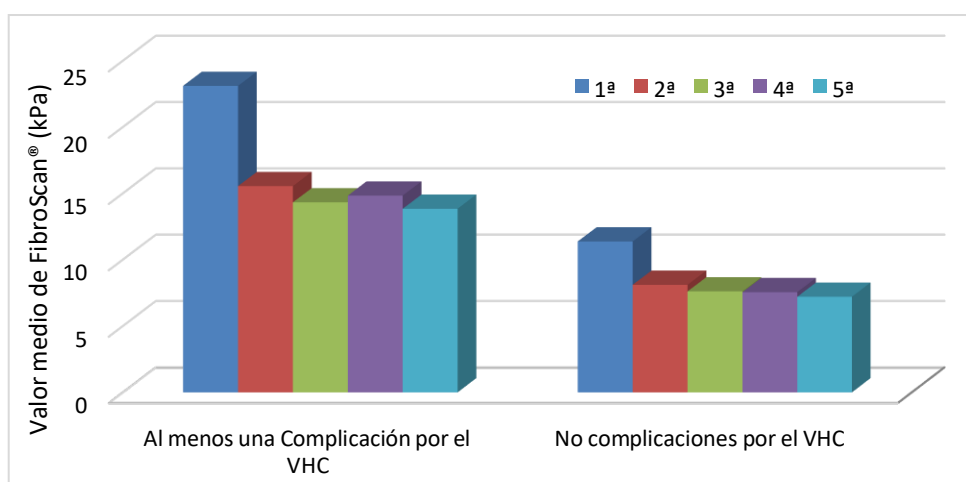


En conclusión, los pacientes con síndrome metabólico, subtipo 1a y NR AADs tuvieron el valor medio de FibroScan® más elevado.

### 5.6.3. Según complicaciones

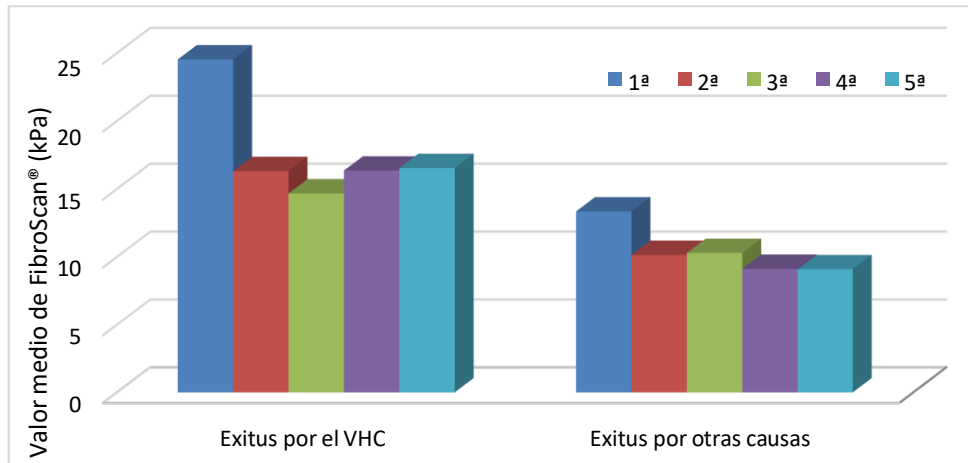
Este apartado describe y analiza el valor medio de FibroScan® en función de las complicaciones por el VHC desarrolladas tras completar la pauta.

Tal como muestra la Figura 17, el valor medio fue mucho más elevado en los pacientes con al menos una complicación por el VHC, existiendo significación estadística ( $p = 0.000$ ). Tanto éstos como los pacientes sin complicaciones por el VHC presentaron una gran disminución de su valor medio en la segunda medición, manteniéndose estable en las mediciones posteriores.



**Figura 17.** Evolución del valor medio de FibroScan® en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

La Figura 18 muestra que el valor medio fue mucho más alto en los pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC, existiendo significación estadística ( $p = 0.047$ ). Tanto éstos como los pacientes fallecidos debido a otras causas mostraron una gran reducción de su valor medio en la segunda medición, permaneciendo estable en las mediciones posteriores.



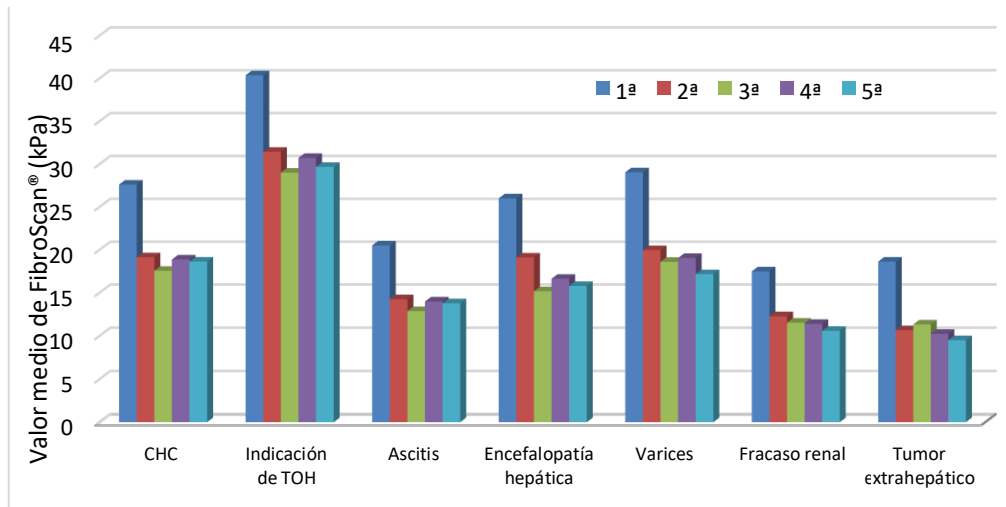
**Figura 18.** Evolución del valor medio de FibroScan® en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC y pacientes fallecidos debido a otras causas a lo largo del período de seguimiento.

De esta manera, el valor medio de los pacientes con al menos una complicación del VHC fue muy similar al de los pacientes fallecidos por complicaciones del VHC, siendo ligeramente mayor en estos últimos.

Tal como muestra la Figura 19, los pacientes con indicación de TOH y fracaso renal mostraron el valor medio más elevado y más bajo, respectivamente. Los pacientes con CHC, encefalopatía hepática y varices gástricas/esofágicas tuvieron un valor medio muy parecido, siendo superior en los últimos.

Todos mostraron una gran disminución de su valor medio en la segunda medición, manteniéndose estable en las mediciones posteriores. Los pacientes con indicación de TOH y varices gástricas/esofágicas presentaron la mayor reducción.

Existió significación estadística en los pacientes con CHC ( $p = 0.000$ ), con indicación de TOH ( $p = 0.000$ ), con ascitis ( $p = 0.006$ ), con encefalopatía hepática ( $p = 0.008$ ) y con varices gástricas/esofágicas ( $p = 0.000$ ). No existió significación estadística en los pacientes con fracaso renal ( $p = 0.180$ ) ni con tumor extrahepático ( $p = 0.430$ ).



**Figura 19.** Evolución del valor medio de FibroScan® según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

En conclusión, los pacientes con *exitus* por el VHC e indicación de TOH tuvieron el valor medio de FibroScan® más elevado.

## 5.7. VALOR MEDIO DE APRI

### 5.7.1. Según el subgrupo

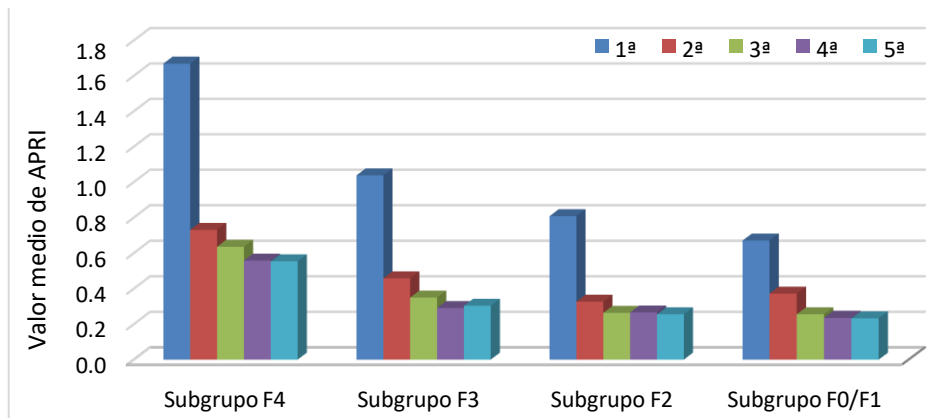
Tal como muestra la Figura 20, el valor medio disminuyó en todos los subgrupos al final del período de seguimiento, existiendo significación estadística ( $p = 0.000$ ). El Anexo 4 proporciona información complementaria referente tanto a este apartado como a los apartados 5.7.2. y 5.7.3.

Subgrupo F4: 1ª 1.668, 2ª 0.730, 3ª 0.635, 4ª 0.557 y 5ª 0.553.

Subgrupo F3: 1ª 1.037, 2ª 0.457, 3ª 0.349, 4ª 0.290 y 5ª 0.303.

Subgrupo F2: 1ª 0.807, 2ª 0.326, 3ª 0.263, 4ª 0.265 y 5ª 0.255.

Subgrupo F0-F1: 1ª 0.670, 2ª 0.366, 3ª 0.255, 4ª 0.235 y 5ª 0.232.

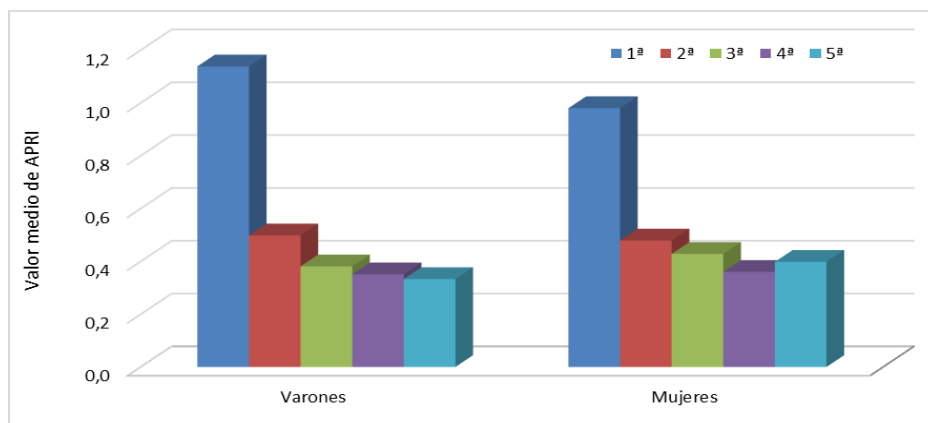


**Figura 20.** Evolución del valor medio de APRI según el estadio de FH basal a lo largo del período de seguimiento.

### 5.7.2. Según variables propias

Este apartado describe y analiza el valor medio de APRI en función del género, las comorbilidades, el GT y el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

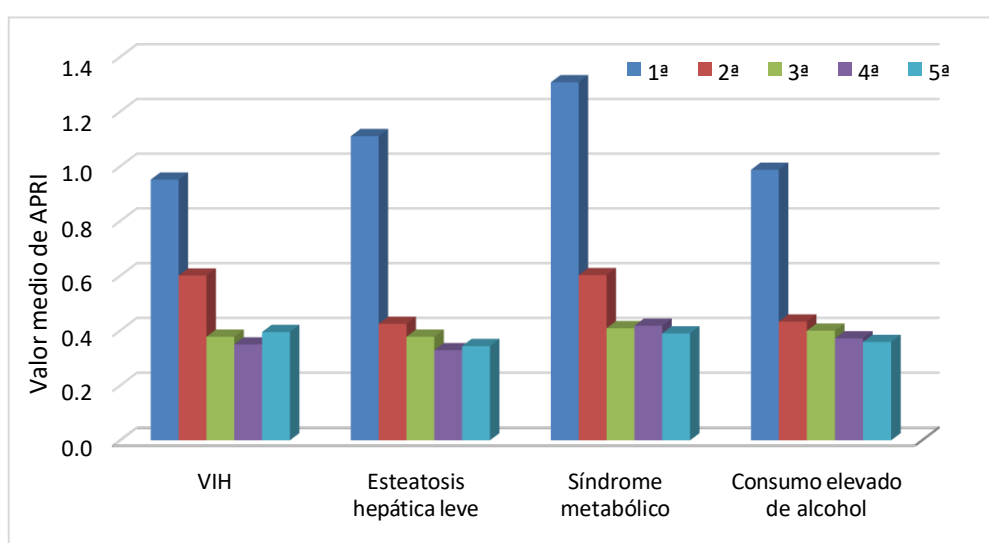
La Figura 21 muestra que el valor medio fue ligeramente más elevado en los pacientes varones en las dos primeras mediciones, no existiendo significación estadística ( $p = 0.850$ ). Ambos géneros presentaron una gran reducción del valor medio en la segunda medición, manteniéndose estable en las mediciones posteriores.



**Figura 21.** Evolución del valor medio de APRI en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

Tal como muestra la Figura 22, los pacientes con síndrome metabólico tuvieron el valor medio más alto. Los pacientes coinfectados por el VIH presentaron el valor medio más bajo, el cual fue similar al de los pacientes con consumo elevado de alcohol.

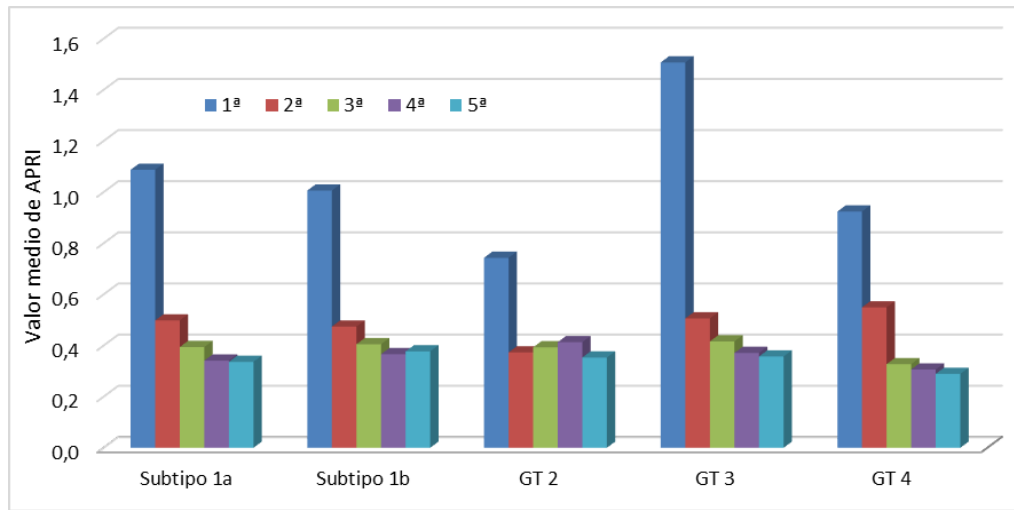
Todos presentaron una gran disminución de su valor medio en la segunda medición, permaneciendo estable en las mediciones posteriores. No existió significación estadística en los pacientes con VIH ( $p = 0.972$ ), con esteatosis hepática leve ( $p = 0.770$ ), con síndrome metabólico leve ( $p = 0.295$ ) ni con consumo elevado de alcohol ( $p = 0.745$ ).



**Figura 22.** Evolución del valor medio de APRI en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

La Figura 23 muestra que los pacientes con GT 3 y GT 2 tuvieron el valor medio más elevado y más bajo, respectivamente.

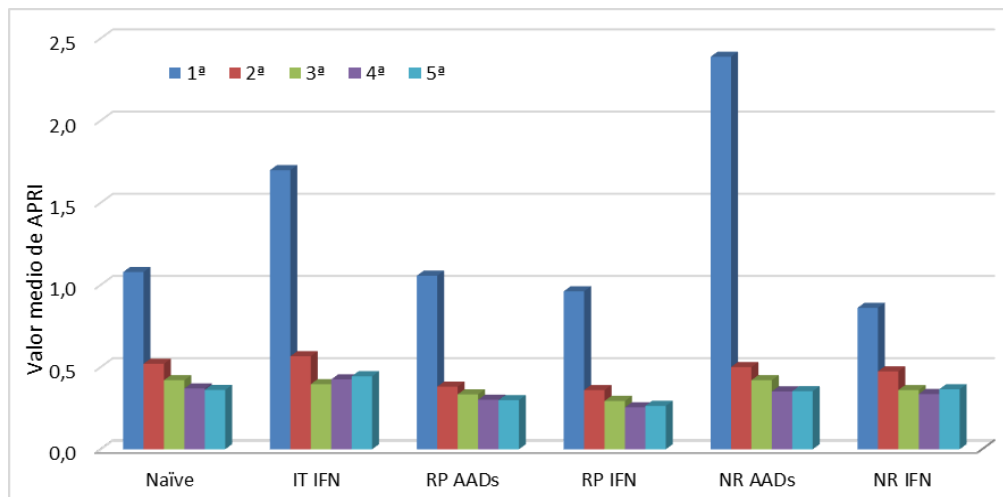
Todos presentaron una gran reducción de su valor medio en la segunda medición, el cual fue prácticamente idéntico en todos los GTs en las mediciones posteriores. No existió significación estadística ( $p = 0.696$ ).



**Figura 23.** Evolución del valor medio de APRI según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Tal como muestra la Figura 24, los pacientes con NR AADs mostraron el valor medio más elevado, seguidos de los pacientes con IT IFN. Los pacientes con NR IFN tuvieron el valor medio más bajo.

Todos presentaron una gran reducción de su valor medio en la segunda medición, permaneciendo estable en las mediciones posteriores. No existió significación estadística ( $p = 0.456$ ).



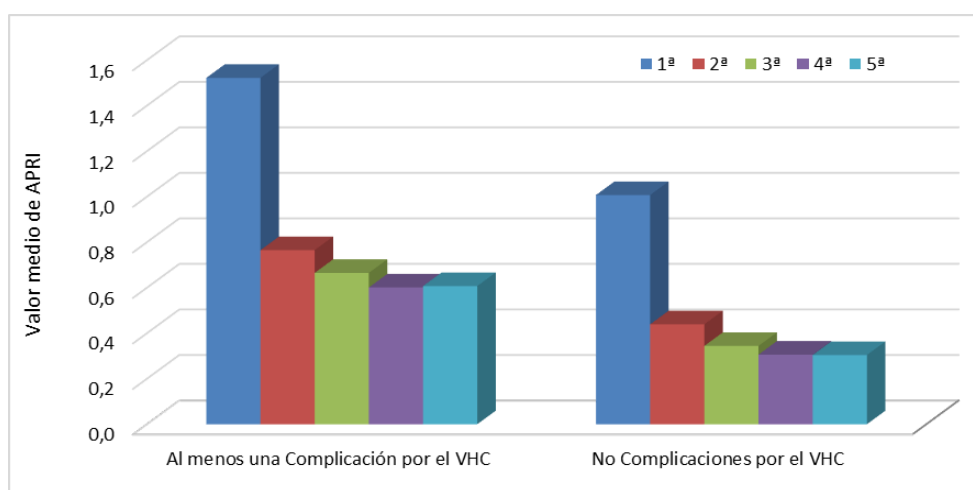
**Figura 24.** Evolución del valor medio de APRI según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

En conclusión, los pacientes con síndrome metabólico, GT 3 y NR AADs tuvieron el valor medio de APRI más elevado.

### 5.7.3. Según complicaciones

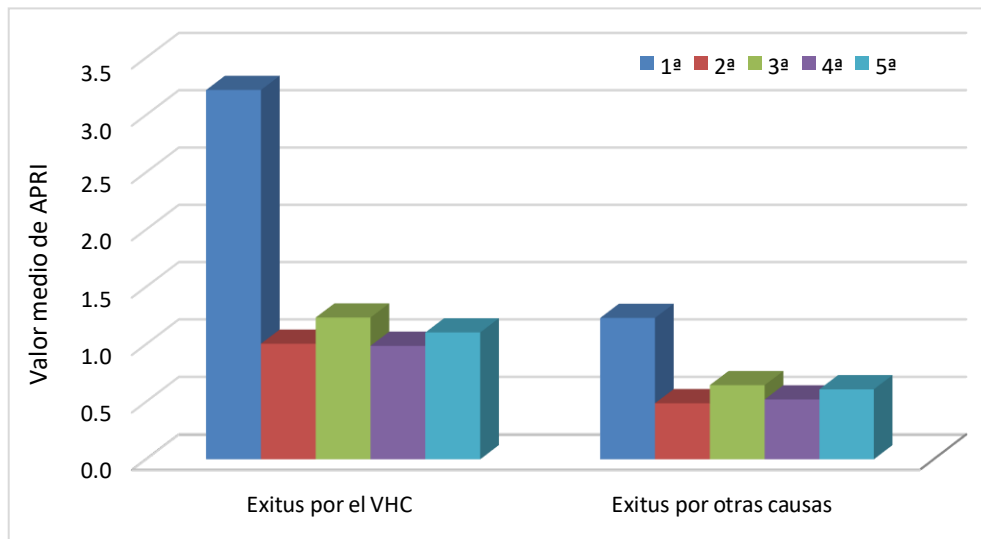
Este apartado describe y analiza el valor medio de APRI en función de las complicaciones por el VHC desarrolladas tras completar la pauta.

Tal como muestra la Figura 25, el valor medio fue mucho más elevado en los pacientes con al menos una complicación por el VHC, existiendo significación estadística ( $p = 0.000$ ). Tanto éstos como los pacientes sin complicaciones por el VHC presentaron una gran disminución de su valor medio en la segunda medición, manteniéndose estable en las mediciones posteriores.



**Figura 25.** Evolución del valor medio de APRI en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

La Figura 26 muestra que el valor medio fue mucho más alto en los pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC, existiendo significación estadística ( $p = 0.001$ ). Tanto éstos como los pacientes fallecidos debido a otras causas mostraron una gran reducción de su valor medio en la segunda medición, permaneciendo estable en las mediciones posteriores.



**Figura 26.** Evolución del valor medio de APRI en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC y pacientes fallecidos debido a otras causas a lo largo del período de seguimiento.

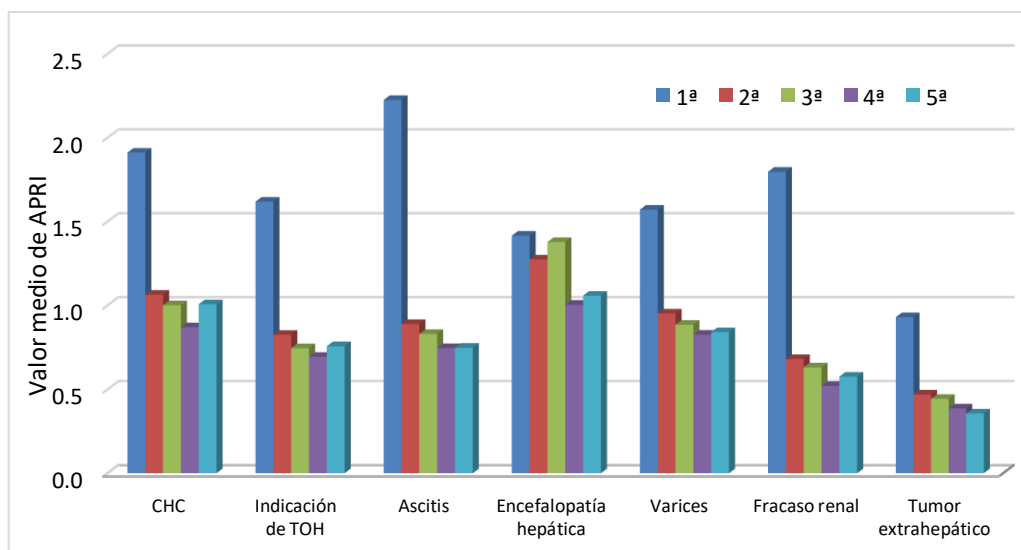
De esta manera, el valor medio de los pacientes fallecidos por complicaciones del VHC fue muy superior al de los pacientes con al menos una complicación por el VHC.

Tal como muestra la Figura 27, los pacientes con ascitis y tumor extrahepático mostraron el valor medio más elevado y más bajo, respectivamente. Los pacientes con CHC, fracaso renal e indicación de TOH tuvieron un valor medio muy parecido, siendo superior en los primeros.

La mayoría de los subgrupos mostraron una gran disminución de su valor medio en la segunda medición, manteniéndose estable en las mediciones posteriores. En cambio, el valor medio de los pacientes con encefalopatía hepática apenas descendió durante la segunda y tercera mediciones, presentando un leve descenso en las dos últimas mediciones.

Existió significación estadística en los pacientes con CHC ( $p = 0.000$ ), con indicación de TOH ( $p = 0.000$ ), con ascitis ( $p = 0.001$ ), con encefalopatía hepática ( $p = 0.000$ ), con varices gástricas/esofágicas ( $p = 0.000$ ) y con fracaso renal ( $p = 0.017$ ). No existió significación estadística en los pacientes con tumor extrahepático ( $p = 0.904$ ).





**Figura 27.** Evolución del valor medio de APRI según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

En conclusión, los pacientes con *exitus* por el VHC y ascitis tuvieron el valor medio de APRI más elevado.

## 5.8. VALOR MEDIO DE FIB-4

### 5.8.1. Según el subgrupo

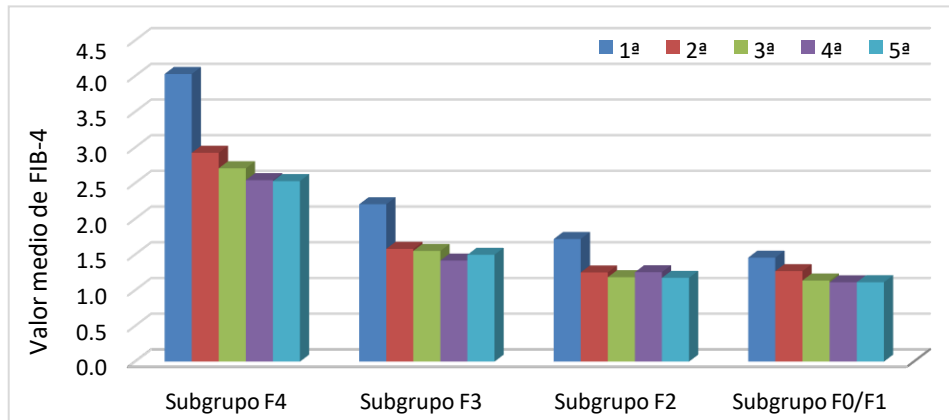
Tal como muestra la Figura 28, el valor medio disminuyó en todos los subgrupos al final del período de seguimiento, existiendo significación estadística ( $p = 0.000$ ). El Anexo 5 proporciona información complementaria referente tanto a este apartado como a los apartados 5.8.2. y 5.8.3.

Subgrupo F4: 1ª 4.029, 2ª 2.925, 3ª 2.708, 4ª 2.542 y 5ª 2.528.

Subgrupo F3: 1ª 1.997, 2ª 1.585, 3ª 1.550, 4ª 1.415 y 5ª 1.514.

Subgrupo F2: 1ª 1.717, 2ª 1.249, 3ª 1.182, 4ª 1.252 y 5ª 1.173.

Subgrupo F0-F1: 1ª 1.463, 2ª 1.267, 3ª 1.122, 4ª 1.083 y 5ª 1.112.

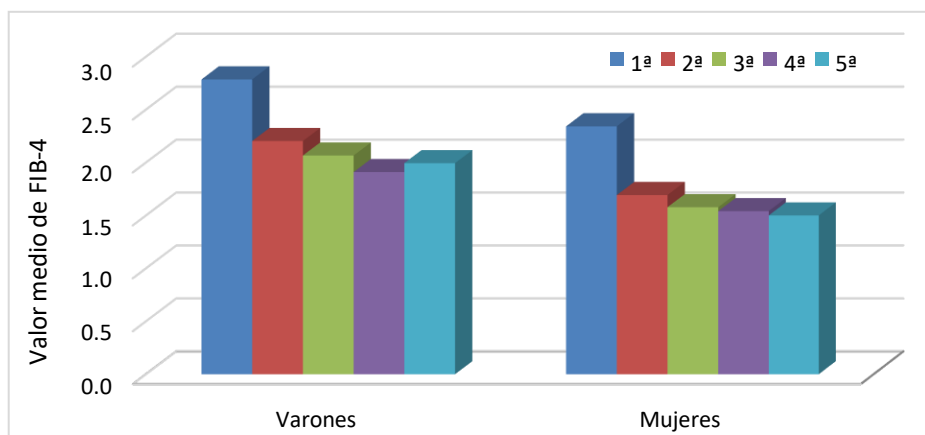


**Figura 28.** Evolución del valor medio de FIB-4 según el estadio de FH basal a lo largo del período de seguimiento.

### 5.8.2. Según variables propias

Este apartado describe y analiza el valor medio de FIB-4 en función del género, las comorbilidades, el GT y el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

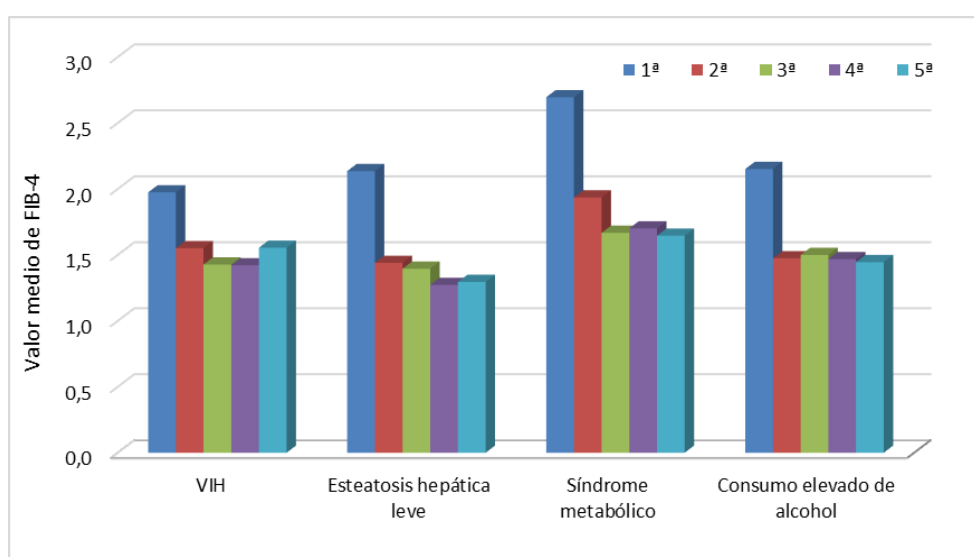
La Figura 29 muestra que el valor medio fue más elevado en los pacientes varones, existiendo significación estadística ( $p = 0.029$ ). Ambos géneros presentaron una gran reducción del valor medio en la segunda medición, manteniéndose estable en las mediciones posteriores.



**Figura 29.** Evolución del valor medio de FIB-4 en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

Tal como muestra la Figura 30, los pacientes con síndrome metabólico tuvieron el valor medio más elevado. Los subgrupos restantes mostraron un valor medio muy similar, el cual fue ligeramente inferior en los pacientes coinfectados por el VIH.

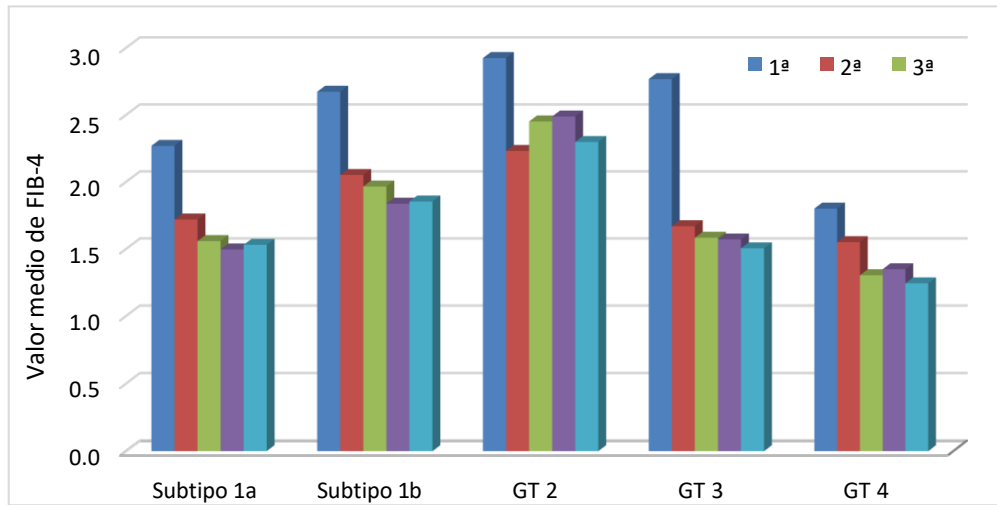
Todos presentaron una gran disminución de su valor medio en la segunda medición, permaneciendo estable en las mediciones posteriores. No existió significación estadística en los pacientes con VIH ( $p = 0.277$ ), con esteatosis hepática leve ( $p = 0.143$ ), con síndrome metabólico leve ( $p = 0.844$ ) ni con consumo elevado de alcohol ( $p = 0.376$ ).



**Figura 30.** Evolución del valor medio de FIB-4 en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

La Figura 31 muestra que los pacientes con GT 2 presentaron el valor medio más elevado, teniendo los pacientes con GT 3 y subtipo 1b un valor medio muy similar. Los pacientes con el GT 4 mostraron el valor medio más bajo.

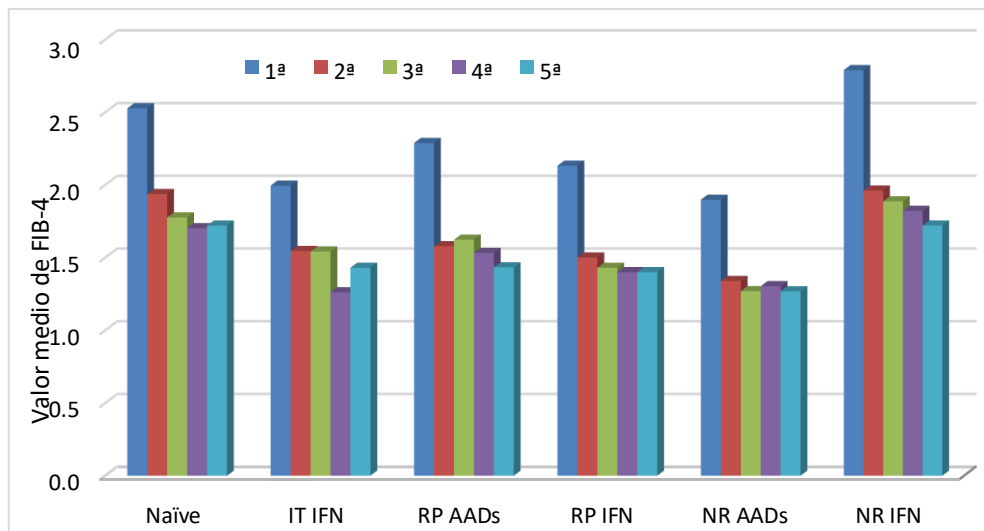
Todos disminuyeron su valor medio en la segunda medición, evidenciándose una mayor reducción en los pacientes con GT 3 y GT 4. No existió significación estadística ( $p = 0.284$ ).



**Figura 31.** Evolución del valor medio de FIB-4 según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Tal como muestra la Figura 32, los pacientes con NR IFN y NR AADs mostraron el valor medio más elevado y más bajo, respectivamente.

Todos redujeron su valor medio en la segunda medición, permaneciendo estable en las mediciones posteriores. No existió significación estadística ( $p = 0.739$ ).



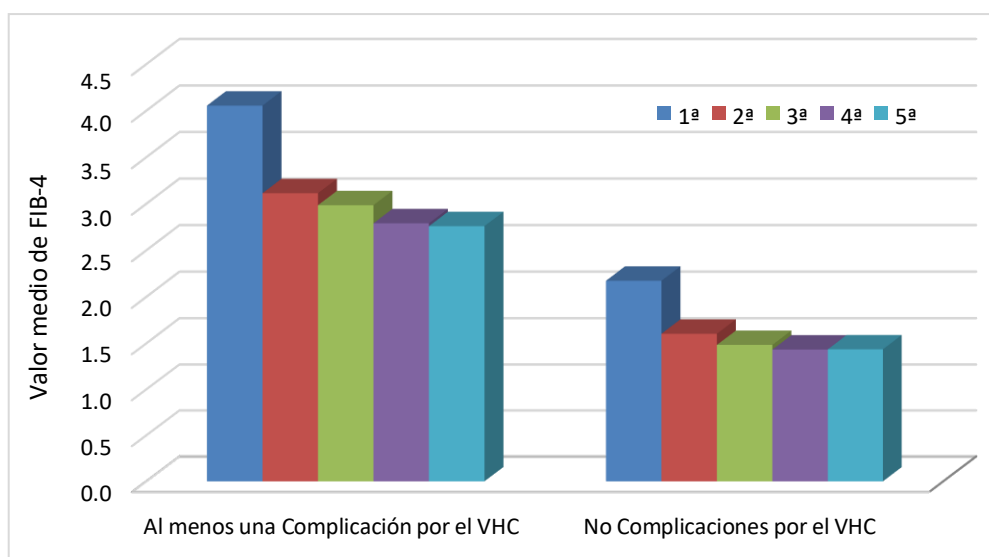
**Figura 32.** Evolución del valor medio de FIB-4 según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

En conclusión, los pacientes con género masculino, síndrome metabólico, GT 2 y NR IFN tuvieron el valor medio de FIB-4 más elevado.

### 5.8.3. Según complicaciones

Este apartado describe y analiza el valor medio de FIB-4 en función de las complicaciones por el VHC desarrolladas tras completar la pauta.

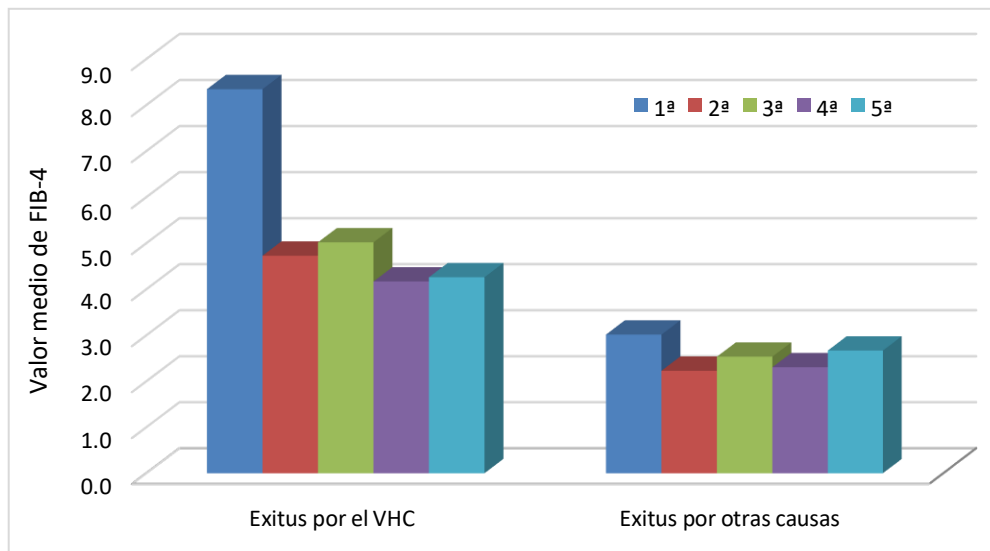
Tal como muestra la Figura 33, el valor medio fue mucho más elevado en los pacientes con al menos una complicación por el VHC, existiendo significación estadística ( $p = 0.000$ ). Tanto éstos como los pacientes sin complicaciones por el VHC presentaron una leve reducción de su valor medio en la segunda medición, manteniéndose estable en las mediciones posteriores.



**Figura 33.** Evolución del valor medio de FIB-4 en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

La Figura 34 muestra que el valor medio fue mucho más alto en los pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC, existiendo significación estadística ( $p = 0.001$ ). Éstos mostraron una gran reducción de su valor medio en la segunda medición, permaneciendo estable en las mediciones posteriores.

Por otro lado, el valor medio de los pacientes fallecidos debido a otras causas presentó una leve disminución en la segunda medición, sufriendo un leve aumento en las siguientes mediciones.



**Figura 34.** Evolución del valor medio de FIB-4 en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC y pacientes fallecidos debido a otras causas a lo largo del período de seguimiento.

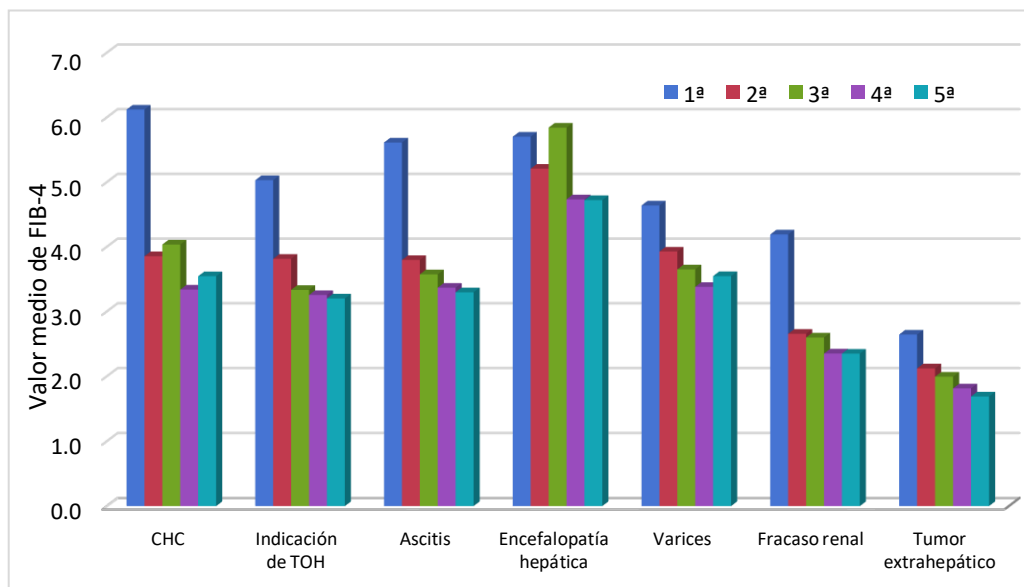
De esta manera, el valor medio de los pacientes fallecidos por complicaciones del VHC fue muy superior al de los pacientes con al menos una complicación por el VHC.

Tal como muestra la Figura 35, los pacientes con CHC mostraron el valor medio más elevado, teniendo los pacientes con encefalopatía hepática y ascitis un valor cercano, siendo ligeramente superior en los primeros. Los pacientes con tumor extrahepático mostraron claramente el valor medio más bajo.

La mayoría de los subgrupos mostraron una leve disminución de su valor medio en la segunda medición, manteniéndose estable en las mediciones posteriores. En cambio, el valor medio de los pacientes con encefalopatía hepática no disminuyó durante la segunda y tercera mediciones, presentando un mínimo descenso en las dos últimas mediciones.

Existió significación estadística en los pacientes con CHC ( $p = 0.000$ ), con indicación de TOH ( $p = 0.002$ ), con ascitis ( $p = 0.000$ ), con encefalopatía hepática ( $p = 0.000$ ), con varices gástricas/esofágicas ( $p = 0.000$ ) y con fracaso renal ( $p = 0.033$ ).

No existió significación estadística en los pacientes con tumor extrahepático ( $p = 0.770$ ).



**Figura 35.** Evolución del valor medio de FIB-4 según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

En conclusión, los pacientes con *exitus* por el VHC y encefalopatía hepática tuvieron el valor medio de FIB-4 más elevado.

## 5.9. VALORMEDIO DE FORNS

### 5.9.1. Según el subgrupo

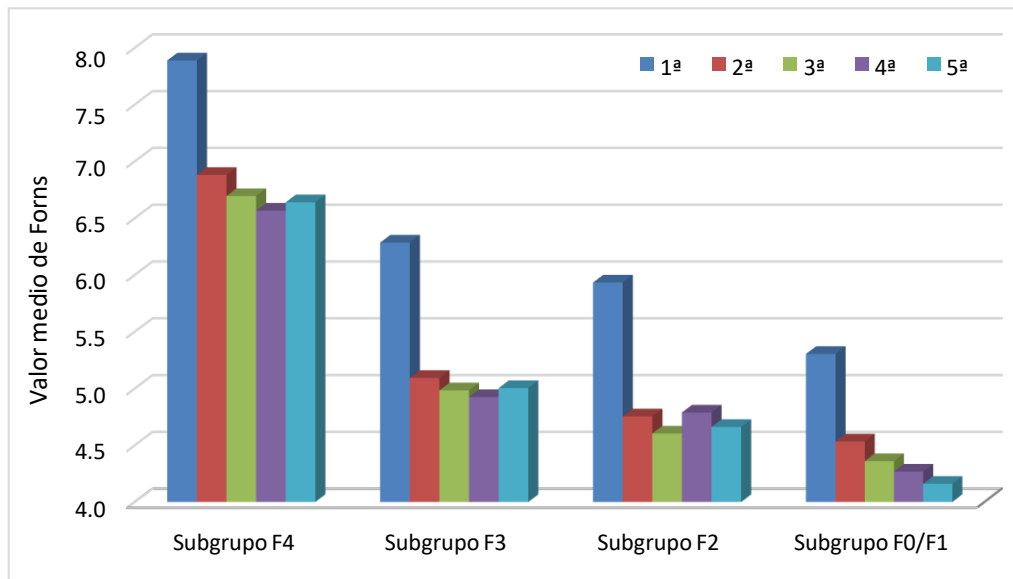
Tal como muestra la Figura 36, el valor medio disminuyó en todos los subgrupos al final del período de seguimiento, existiendo significación estadística ( $p = 0.000$ ). El Anexo 6 proporciona información complementaria referente tanto a este apartado como a los apartados 5.9.2. y 5.9.3.

Subgrupo F4: 1ª 7.888, 2ª 6.880, 3ª 6.694, 4ª 6.565 y 5ª 6.639.

Subgrupo F3: 1ª 5.942, 2ª 5.093, 3ª 4.983, 4ª 4.868 y 5ª 5.002.

Subgrupo F2: 1ª 5.938, 2ª 4.788, 3ª 4.603, 4ª 4.788 y 5ª 4.661.

Subgrupo F0-F1: 1ª 5.304, 2ª 4.540, 3ª 4.360, 4ª 4.268 y 5ª 4.160.



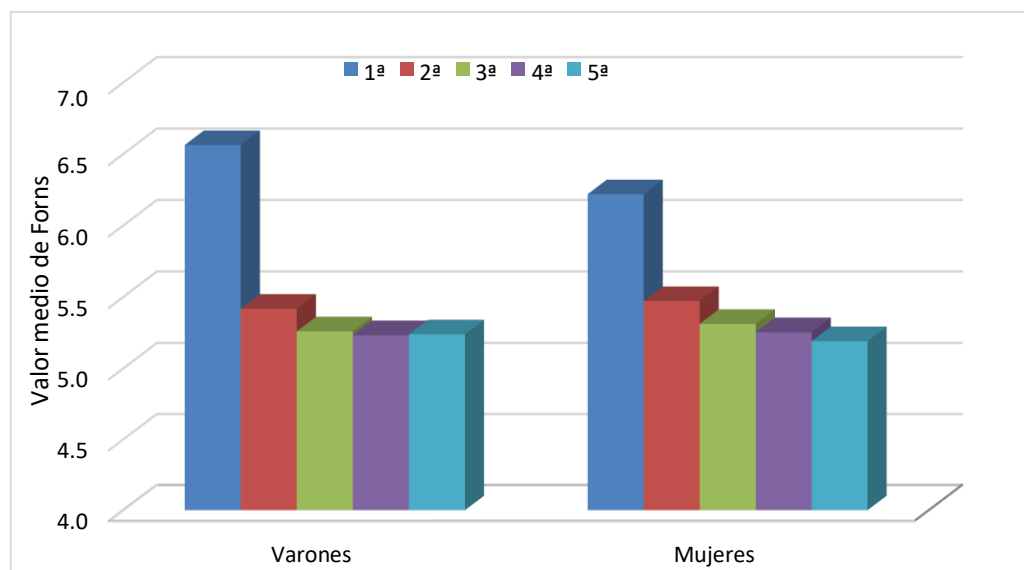
**Figura 36.** Evolución del valor medio de Forns según el estadio de FH basal a lo largo del período de seguimiento.

### 5.9.2. Según variables propias

Este apartado describe y analiza el valor medio de Forns en función del género, las comorbilidades, el GT y el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

La Figura 37 muestra que el valor medio fue muy similar en ambos géneros, no existiendo significación estadística ( $p = 0.826$ ). Hubo un leve descenso en la segunda medición, el cual se mantuvo estable en las mediciones posteriores. El valor medio de la primera medición fue ligeramente más elevado en los pacientes varones, invirtiéndose esta tendencia en la segunda medición.

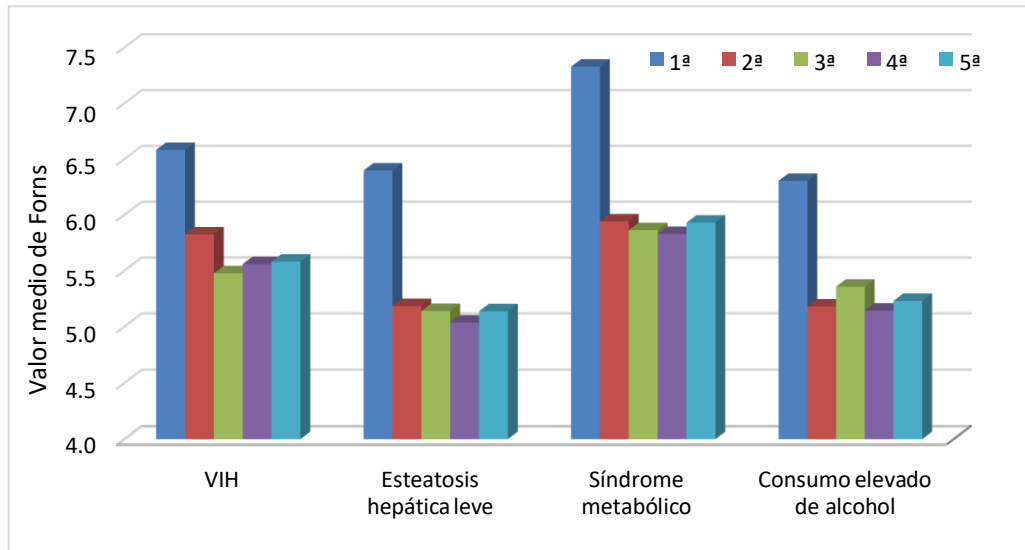




**Figura 37.** Evolución del valor medio de Forns en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

Tal como muestra la Figura 38, los pacientes con síndrome metabólico tuvieron el valor medio más alto. Los subgrupos restantes mostraron un valor medio muy similar, el cual fue ligeramente inferior en los pacientes con consumo elevado de alcohol.

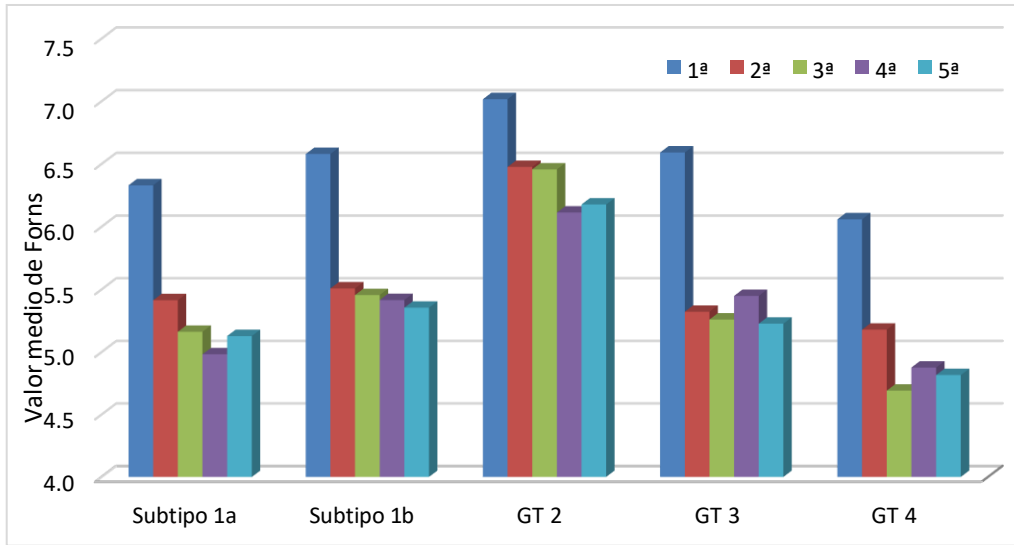
Todos presentaron una gran disminución de su valor medio en la segunda medición, permaneciendo estable en las mediciones posteriores. No existió significación estadística en los pacientes con VIH ( $p = 0.353$ ), con esteatosis hepática leve ( $p = 0.600$ ), con síndrome metabólico leve ( $p = 0.054$ ) ni con consumo elevado de alcohol ( $p = 0.802$ ).



**Figura 38.** Evolución del valor medio de Forns en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

La Figura 39 muestra que los pacientes con GT 2 y GT 4 tuvieron el valor medio más elevado y más bajo, respectivamente.

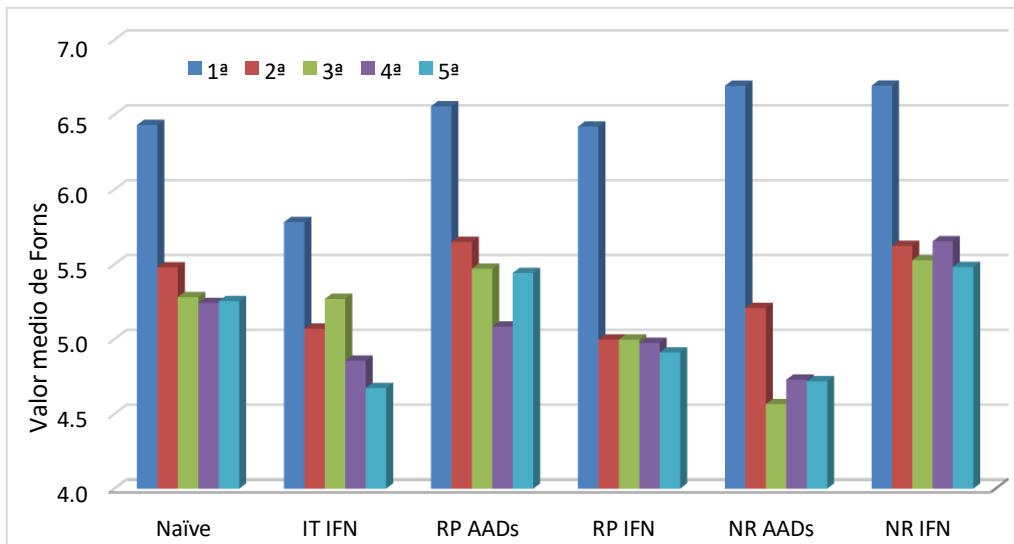
La mayoría de los subgrupos presentaron una gran disminución de su valor medio en la segunda medición, permaneciendo estable en las mediciones posteriores. En cambio, el valor medio de los pacientes con GT 2 mostró una mínima reducción en las siguientes mediciones. No existió significación estadística ( $p = 0.537$ ).



**Figura 39.** Evolución del valor medio de Forns según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Tal como muestra la Figura 40, los pacientes con NR IFN y IT IFN mostraron el valor medio más elevado y más bajo, respectivamente.

Todos presentaron una disminución de su valor medio en la segunda medición, permaneciendo estable en las mediciones posteriores. No existió significación estadística ( $p = 0.821$ ).



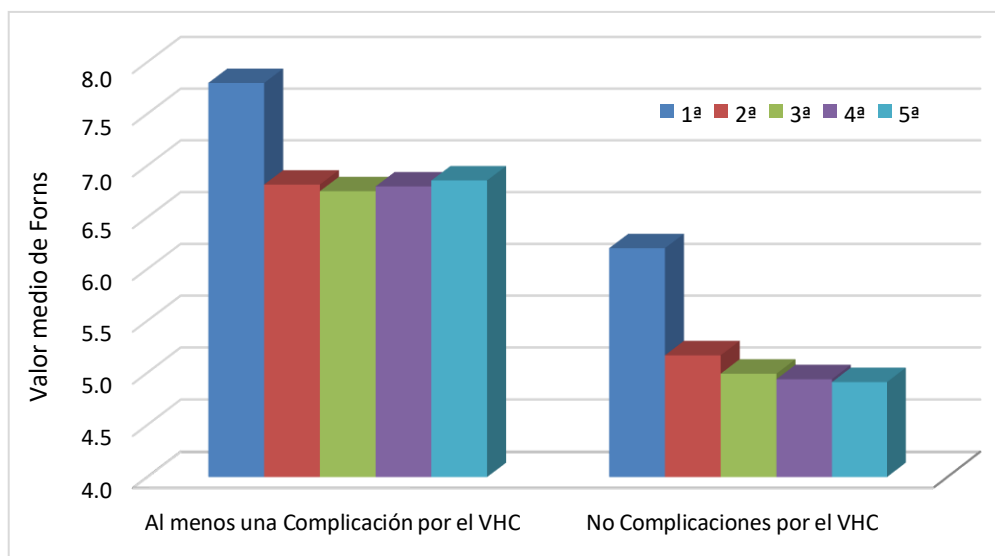
**Figura 40.** Evolución del valor medio de Forns según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

En conclusión, los pacientes con síndrome metabólico, GT 2 y NR IFN tuvieron el valor medio de Forns más elevado.

### 5.9.3. Según complicaciones

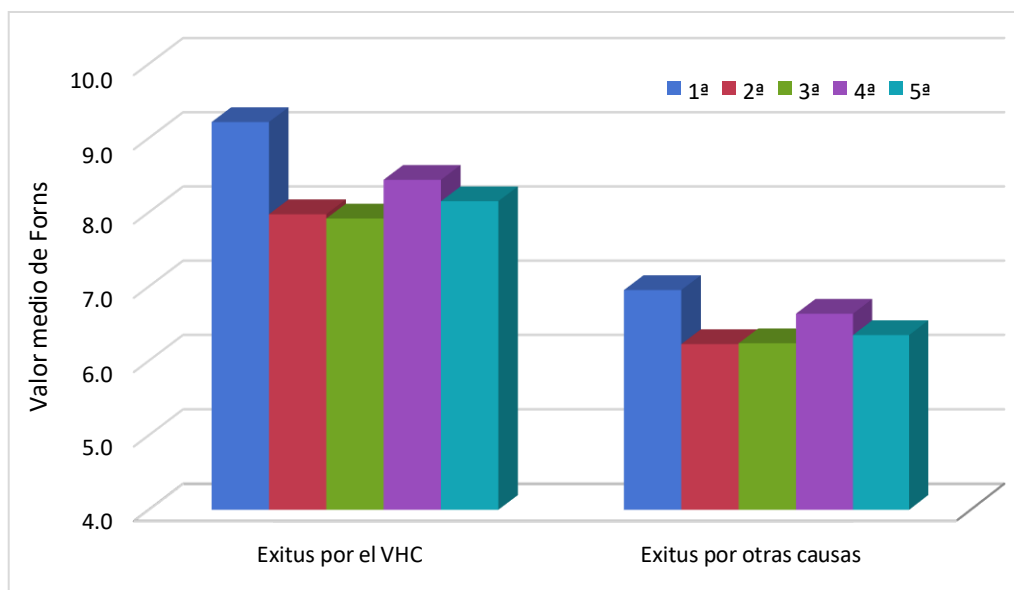
Este apartado describe y analiza el valor medio de Forns en función de las complicaciones por el VHC desarrolladas tras completar la pauta.

Tal como muestra la Figura 41, el valor medio fue más elevado en los pacientes con al menos una complicación por el VHC, existiendo significación estadística ( $p = 0.000$ ). Tanto éstos como los pacientes sin complicaciones por el VHC presentaron un leve descenso de su valor medio en la segunda medición, manteniéndose estable en las mediciones posteriores.



**Figura 41.** Evolución del valor medio de Forns en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

La Figura 42 muestra que el valor medio fue mucho más alto en los pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC, existiendo significación estadística ( $p = 0.001$ ). Tanto éstos como los pacientes fallecidos debido a otras causas mostraron una leve reducción de su valor medio en la segunda medición, permaneciendo estable en las mediciones posteriores.



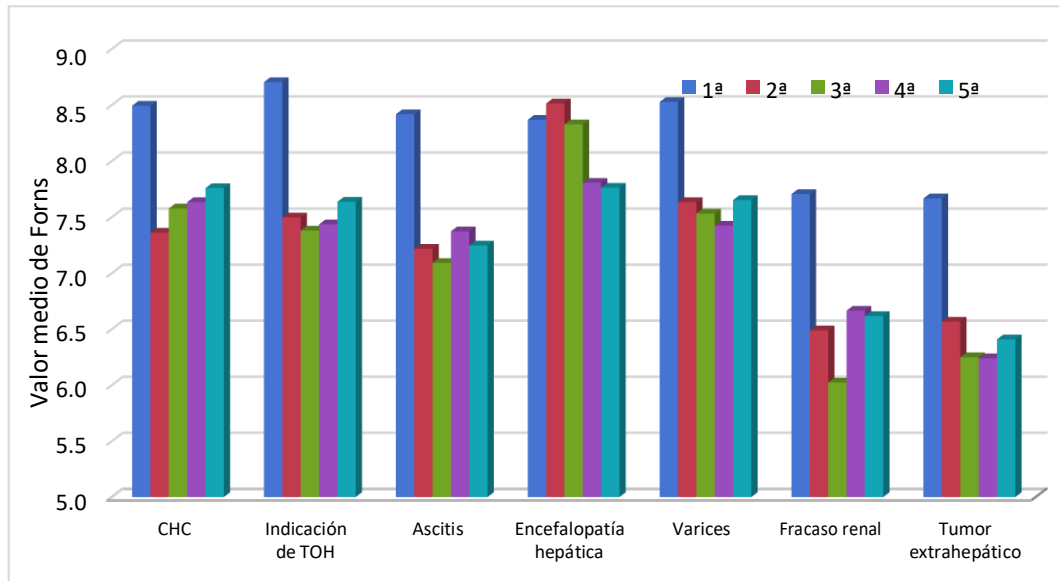
**Figura 42.** Evolución del valor medio de Forns en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC y pacientes fallecidos debido a otras causas a lo largo del período de seguimiento.

De esta manera, el valor medio de los pacientes fallecidos por complicaciones del VHC fue ligeramente superior al de los pacientes con al menos una complicación por el VHC.

Tal como muestra la Figura 43, los pacientes con indicación de TOH mostraron el valor medio más elevado, el cual fue similar al de los pacientes con CHC, ascitis, encefalopatía hepática y varices gástricas/esofágicas. El valor medio fue ligeramente inferior en los pacientes con fracaso renal y tumor extrahepático.

La mayoría de los subgrupos mostraron una leve disminución de su valor medio en la segunda medición, manteniéndose estable en las mediciones posteriores. En cambio, el valor medio de los pacientes con encefalopatía hepática no disminuyó durante la segunda y tercera mediciones, presentando un mínimo descenso en las dos últimas mediciones.

Existió significación estadística en los pacientes con CHC ( $p = 0.000$ ), con indicación de TOH ( $p = 0.002$ ), con ascitis ( $p = 0.000$ ), con encefalopatía hepática ( $p = 0.001$ ), con varices gástricas/esofágicas ( $p = 0.000$ ) y con fracaso renal ( $p = 0.007$ ). No existió significación estadística en los pacientes con tumor extrahepático ( $p = 0.118$ ).



**Figura 43.** Evolución del valor medio de Forn's según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

En conclusión, los pacientes con *exitus* por el VHC y encefalopatía hepática tuvieron el valor medio de Forn's más elevado.

## 5.10. CORRELACIÓN

### 5.10.1. Entre FibroScan® y cada índice indirecto

La Tabla 8 muestra la asociación positiva significativa entre FibroScan® y cada índice indirecto ( $p = 0.000$ ) en todos los pacientes a lo largo del período de seguimiento.

**Tabla 8.** Descripción de la correlación general entre FibroScan® y cada índice indirecto a lo largo del período de seguimiento.

<b>Correlación general</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>FibroScan®</b>	<b>FibroScan®</b>	<b>FibroScan®</b>
	<b>- APRI</b>	<b>- FIB-4</b>	<b>- Forns</b>
1 <sup>a</sup>	0.368	0.572	0.549
2 <sup>a</sup>	0.410	0.530	0.547
3 <sup>a</sup>	0.449	0.476	0.516
4 <sup>a</sup>	0.495	0.523	0.535
5 <sup>a</sup>	0.470	0.473	0.543

La correlación general más elevada se observó entre FibroScan® y Forns. La correlación general entre FibroScan® y APRI fue la más baja, siendo además la menor en todos los subgrupos.

Las Tablas 9, 10, 11 y 12 muestran la relación lineal entre FibroScan® y cada índice indirecto según el subgrupo a lo largo del período de seguimiento.

**Tabla 9.** Descripción de la correlación entre FibroScan® y cada índice indirecto en los pacientes del subgrupo F4 a lo largo del período de seguimiento.

<b>Correlación en el subgrupo F4</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>FibroScan®</b>	<b>FibroScan®</b>	<b>FibroScan®</b>
	<b>- APRI</b>	<b>- FIB-4</b>	<b>- Forns</b>
1 <sup>a</sup>	0.461	0.716	0.642
2 <sup>a</sup>	0.506	0.653	0.619
3 <sup>a</sup>	0.553	0.612	0.630
4 <sup>a</sup>	0.623	0.627	0.605
5 <sup>a</sup>	0.538	0.603	0.638

La correlación más elevada se observó entre FibroScan® y FIB-4, siendo ligeramente superior a la de FibroScan® y Forns.

**Tabla 10.** Descripción de la correlación entre FibroScan® y cada índice indirecto en los pacientes del subgrupo F3 a lo largo del período de seguimiento.

<b>Correlación en el subgrupo F3</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>FibroScan®</b>	<b>FibroScan®</b>	<b>FibroScan®</b>
	<b>- APRI</b>	<b>- FIB-4</b>	<b>- Forns</b>
1 <sup>a</sup>	0.326	0.509	0.491
2 <sup>a</sup>	0.351	0.522	0.498
3 <sup>a</sup>	0.378	0.413	0.449
4 <sup>a</sup>	0.415	0.504	0.474
5 <sup>a</sup>	0.403	0.421	0.488

La correlación más elevada se observó entre FibroScan® y FIB-4, siendo ligeramente superior a la de FibroScan® y Forns.

**Tabla 11.** Descripción de la correlación entre FibroScan® y cada índice indirecto en los pacientes del subgrupo F2 a lo largo del período de seguimiento.

<b>Correlación en el subgrupo F2</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>FibroScan®</b>	<b>FibroScan®</b>	<b>FibroScan®</b>
	<b>- APRI</b>	<b>- FIB-4</b>	<b>- Forns</b>
1 <sup>a</sup>	0.269	0.386	0.437
2 <sup>a</sup>	0.338	0.369	0.461
3 <sup>a</sup>	0.309	0.311	0.429
4 <sup>a</sup>	0.374	0.378	0.442
5 <sup>a</sup>	0.396	0.327	0.456

La correlación más elevada se observó entre FibroScan® y Forns, al igual que en el total de la muestra.

**Tabla 12.** Descripción de la correlación entre FibroScan® y cada índice indirecto en los pacientes del subgrupo F0-F1 a lo largo del período de seguimiento.

<b>Correlación en el subgrupo F0-F1</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>FibroScan®</b>	<b>FibroScan®</b>	<b>FibroScan®</b>
	<b>- APRI</b>	<b>- FIB-4</b>	<b>- Forns</b>
1 <sup>a</sup>	0.416	0.639	0.584
2 <sup>a</sup>	0.439	0.588	0.572
3 <sup>a</sup>	0.492	0.530	0.546
4 <sup>a</sup>	0.536	0.559	0.569
5 <sup>a</sup>	0.518	0.502	0.555



La correlación más elevada se observó entre FibroScan® y Forns, al igual que en el total de la muestra.

### 5.10.2. Entre los diferentes índices indirectos

La Tabla 13 muestra la asociación significativa positiva entre los diferentes índices indirectos ( $p = 0.000$ ) en todos los pacientes a lo largo del período de seguimiento.

**Tabla 13.** Descripción de la correlación general entre los diferentes índices indirectos a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Correlación general		
	APRI - FIB-4	APRI - Forns	FIB-4 - Forns
1 <sup>a</sup>	0.790	0.611	0.767
2 <sup>a</sup>	0.784	0.715	0.809
3 <sup>a</sup>	0.905	0.695	0.764
4 <sup>a</sup>	0.884	0.725	0.801
5 <sup>a</sup>	0.899	0.705	0.786

La correlación general más elevada se observó entre APRI y FIB-4, siendo la más baja entre APRI y Forns. Esta situación se observó en los cuatro subgrupos.

Las Tablas 14, 15, 16 y 17 muestran la relación lineal entre los diferentes índices indirectos según el subgrupo a lo largo del período de seguimiento.

**Tabla 14.** Descripción de la correlación entre los diferentes índices indirectos en los pacientes del subgrupo F4 a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Correlación en el subgrupo F4		
	APRI - FIB-4	APRI - Forns	FIB-4 - Forns
1 <sup>a</sup>	0.864	0.684	0.871
2 <sup>a</sup>	0.892	0.821	0.883
3 <sup>a</sup>	0.953	0.726	0.837
4 <sup>a</sup>	0.923	0.831	0.877
5 <sup>a</sup>	0.940	0.818	0.944

**Tabla 15.** Descripción de la correlación entre los diferentes índices indirectos en los pacientes del subgrupo F3 a lo largo del período de seguimiento.

<b>Correlación en el subgrupo F3</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>APRI - FIB-4</b>	<b>APRI - Forns</b>	<b>FIB-4 - Forns</b>
1 <sup>a</sup>	0.767	0.562	0.716
2 <sup>a</sup>	0.625	0.558	0.764
3 <sup>a</sup>	0.819	0.661	0.721
4 <sup>a</sup>	0.827	0.596	0.772
5 <sup>a</sup>	0.859	0.571	0.699

**Tabla 16.** Descripción de la correlación entre los diferentes índices indirectos en los pacientes del subgrupo F2 a lo largo del período de seguimiento.

<b>Correlación en el subgrupo F2</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>APRI - FIB-4</b>	<b>APRI - Forns</b>	<b>FIB-4 - Forns</b>
1 <sup>a</sup>	0.596	0.461	0.683
2 <sup>a</sup>	0.719	0.613	0.689
3 <sup>a</sup>	0.862	0.587	0.612
4 <sup>a</sup>	0.818	0.608	0.658
5 <sup>a</sup>	0.836	0.642	0.635

**Tabla 17.** Descripción de la correlación entre los diferentes índices indirectos en los pacientes del subgrupo F0-F1 a lo largo del período de seguimiento.

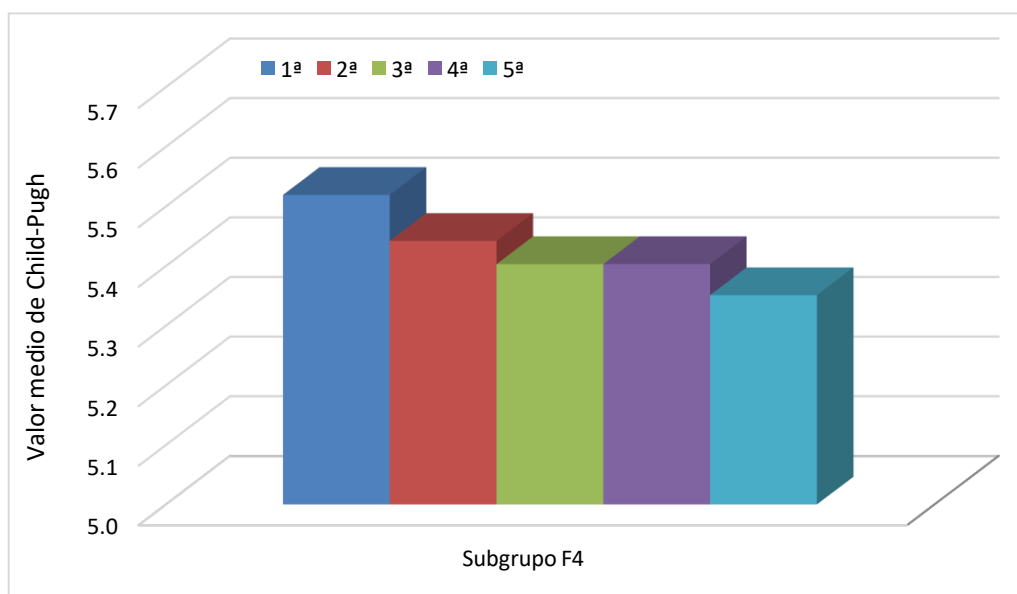
<b>Correlación en el subgrupo F0-F1</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>APRI - FIB-4</b>	<b>APRI - Forns</b>	<b>FIB-4 - Forns</b>
1 <sup>a</sup>	0.853	0.729	0.775
2 <sup>a</sup>	0.877	0.792	0.887
3 <sup>a</sup>	0.936	0.773	0.796
4 <sup>a</sup>	0.968	0.832	0.872
5 <sup>a</sup>	0.924	0.765	0.813

## 5.11. VALORMEDIO DE CHILD-PUGH

## 5.11.1. En el subgrupo F4

Tal como muestra la Figura 44, el valor medio disminuyó progresivamente. Dicho valor presentó un leve descenso al final del período de seguimiento, existiendo significación estadística ( $p = 0.000$ ). El Anexo 7 proporciona información complementaria referente tanto a este apartado como a los apartados 5.11.2. y 5.11.3.

Subgrupo F4: 1ª 5.519, 2ª 5.442, 3ª 5.403, 4ª 5.403 y 5ª 5.351.



**Figura 44.** Evolución del valor medio de Child-Pugh en el subgrupo F4 a lo largo del período de seguimiento.

Las Tablas 18 y 19 muestran cómo cambió la distribución de pacientes según el valor de Child-Pugh cuantitativo y cualitativo a lo largo del período de seguimiento.

**Tabla 18.** Distribución de los pacientes cirróticos según el valor de Child-Pugh cuantitativo a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
1 <sup>a</sup>	57	9	7	1	1	2	0	0
2 <sup>a</sup>	61	5	7	1	3	0	0	0
3 <sup>a</sup>	63	5	6	1	0	1	1	0
4 <sup>a</sup>	63	5	7	0	0	1	0	1
5 <sup>a</sup>	65	4	5	2	0	0	0	1

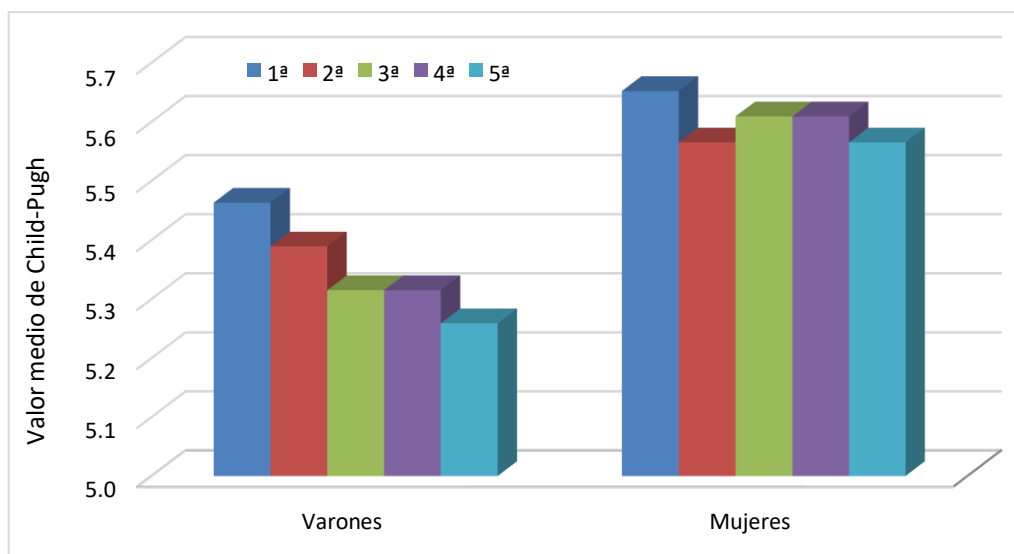
**Tabla 19.** Distribución de los pacientes cirróticos según el valor de Child-Pugh cualitativo a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
1 <sup>a</sup>	66	9	2
2 <sup>a</sup>	66	11	0
3 <sup>a</sup>	68	7	2
4 <sup>a</sup>	68	7	2
5 <sup>a</sup>	69	7	1

### 5.11.2. Según variables propias

Este apartado describe y analiza el valor medio de Child-Pugh en función del género, las comorbilidades, el GT y el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

La Figura 45 muestra que el valor medio fue más elevado en las pacientes mujeres, el cual fluctuó sin apenas disminuir. Por otro lado, el valor medio de los pacientes varones se redujo de manera progresiva. No existió significación estadística ( $p = 0.321$ ).

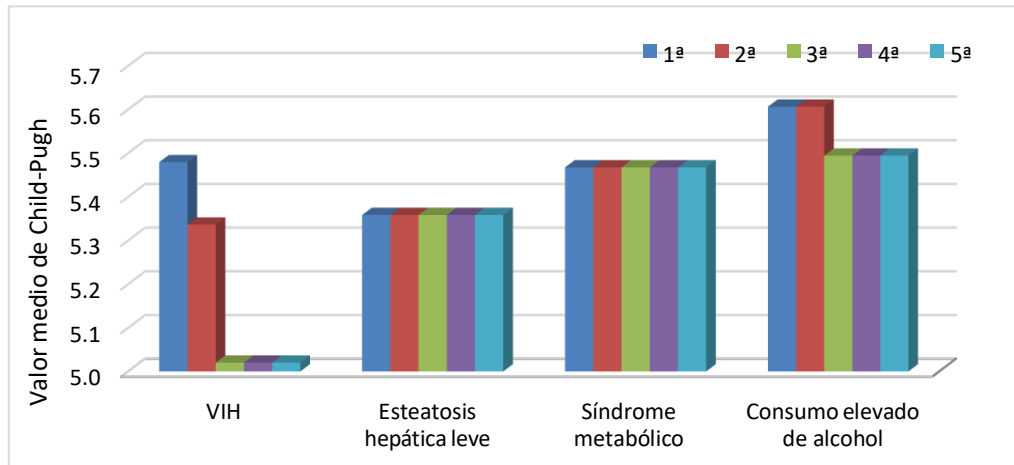


**Figura 45.** Evolución del valor medio de Child-Pugh en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

Tal como muestra la Figura 46, los pacientes con consumo elevado de alcohol tuvieron el valor medio más alto, el cual descendió en la tercera medición y permaneció estable en las mediciones posteriores.

El valor de los pacientes con síndrome metabólico fue ligeramente superior al de los pacientes con esteatosis hepática leve, sin variaciones en ambos casos. Los pacientes con coinfección por el VIH tuvieron el valor medio más bajo, disminuyendo en las mediciones segunda y tercera.

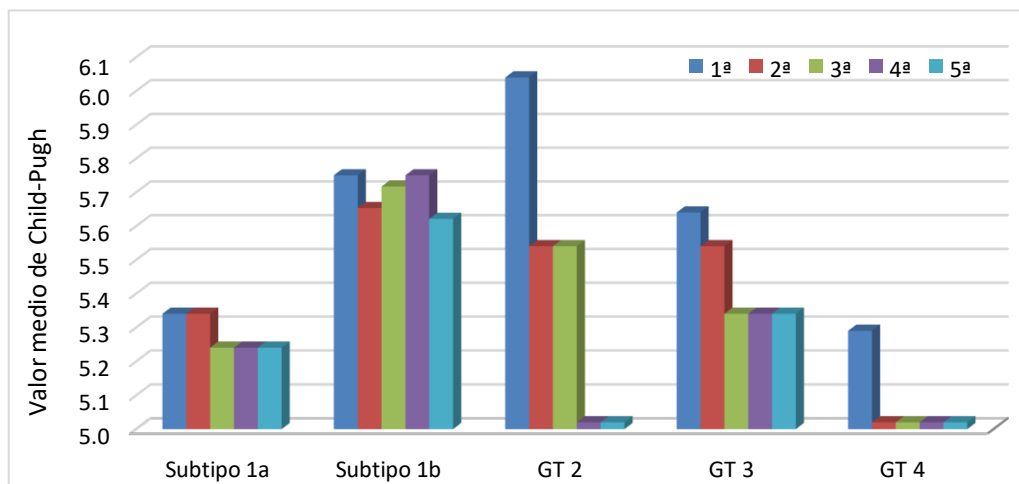
No existió significación estadística en los pacientes con VIH ( $p = 0.446$ ), con esteatosis hepática leve ( $p = 0.654$ ), con síndrome metabólico leve ( $p = 0.980$ ) ni con consumo elevado de alcohol ( $p = 0.838$ ).



**Figura 46.** Evolución del valor medio de Child-Pugh en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

La Figura 47 muestra que los pacientes con subtipo 1b presentaron el valor medio más elevado, no existiendo significación estadística ( $p = 0.535$ ). Dicho valor fluctuó y mostró una mínima reducción al final del período de seguimiento.

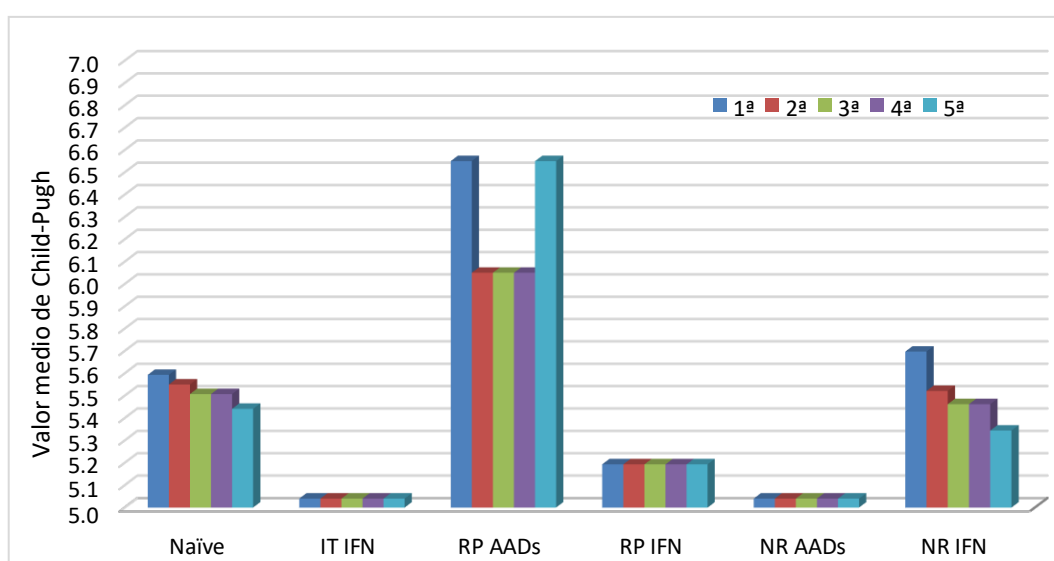
Los pacientes con GT 4 tuvieron el valor medio más bajo, teniendo una gran reducción en la segunda medición. Además, los pacientes con GT 2 tuvieron la mayor disminución de su valor medio, mostrando un marcado descenso tanto en la segunda como en la cuarta medición.



**Figura 47.** Evolución del valor medio de Child-Pugh según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Tal como muestra la Figura 48, los pacientes con RP AADs mostraron el valor medio más elevado, no existiendo significación estadística ( $p = 0.759$ ). Dicho valor presentó una gran disminución en la segunda medición y recuperando su valor medio inicial en la última medición.

Los pacientes Naïve y con NR IFN tuvieron valores similares, mostrando una reducción progresiva en las siguientes mediciones. Los pacientes con IT IFN y NR AADs presentaron el valor medio más bajo, el cual mantuvieron a lo largo del período de seguimiento.



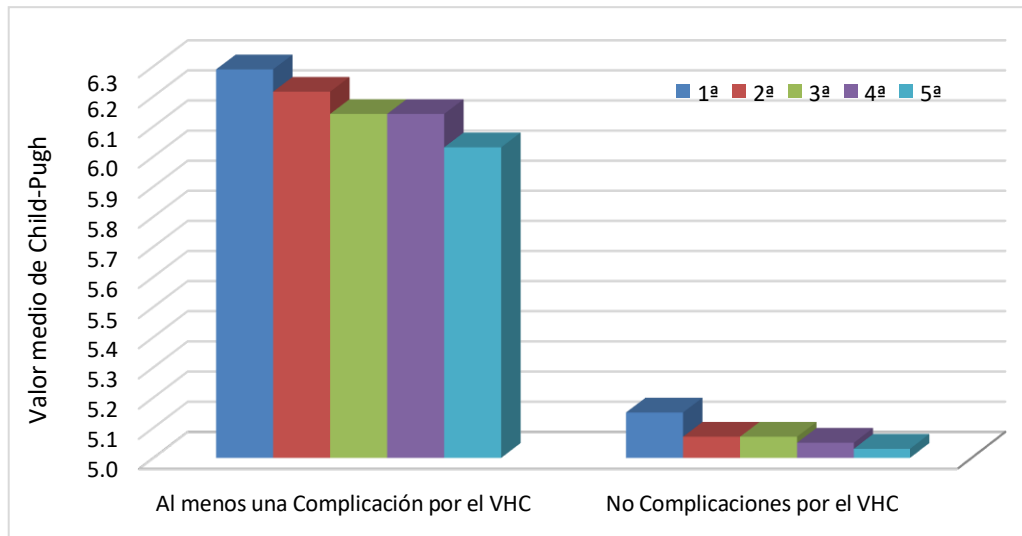
**Figura 48.** Evolución del valor medio de Child-Pugh según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

En conclusión, los pacientes con género femenino, consumo elevado de alcohol, subtipo 1b y RP AADs tuvieron el valor medio de Child-Pugh más elevado.

### 5.11.3. Según complicaciones

Este apartado describe y analiza el valor medio de Child-Pugh en función de las complicaciones por el VHC desarrolladas tras completar la pauta.

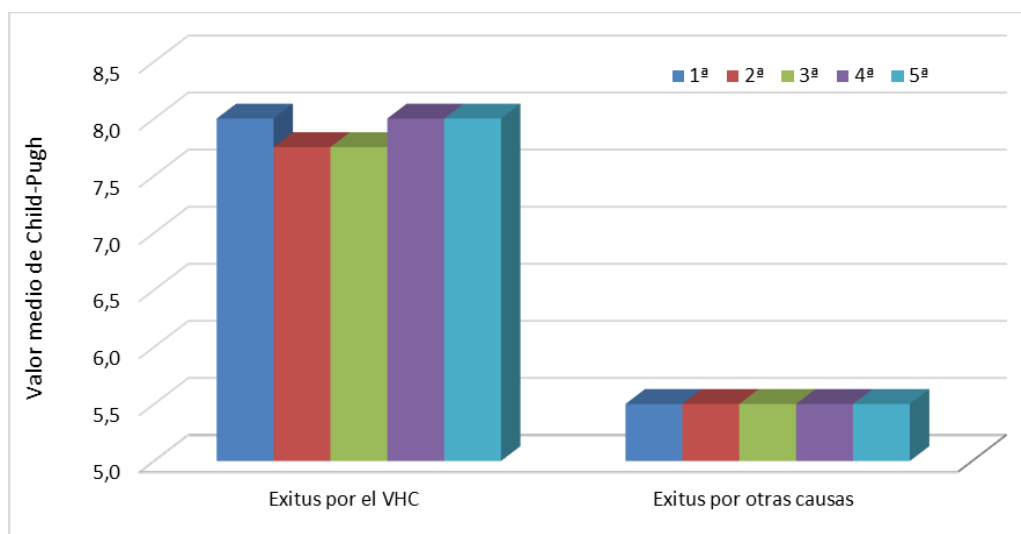
Tal como muestra la Figura 49, el valor medio fue mucho más elevado en los pacientes con al menos una complicación por el VHC, existiendo significación estadística ( $p = 0.000$ ). Tanto éstos como los pacientes sin complicaciones por el VHC presentaron una leve disminución progresiva en las mediciones posteriores.



**Figura 49.** Evolución del valor medio de Child-Pugh en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

La Figura 50 muestra que el valor medio fue mucho más alto en los pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC, disminuyendo en la segunda medición y recuperando su valor medio inicial en la cuarta medición. Los pacientes fallecidos debido a otras causas mantuvieron el mismo valor medio en las mediciones posteriores. Existió significación estadística ( $p = 0.000$ ).





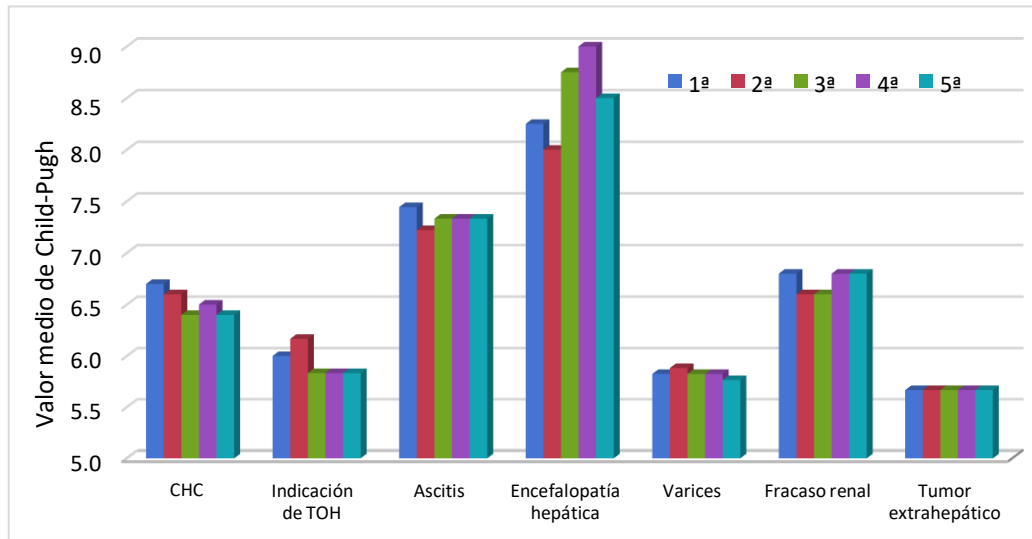
**Figura 50.** Evolución del valor medio de Child-Pugh en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC y pacientes fallecidos debido a otras causas a lo largo del período de seguimiento.

De esta manera, el valor medio de los pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC fue muy superior al de los pacientes con al menos una complicación por el VHC.

Tal como muestra la Figura 51, los pacientes con encefalopatía hepática presentaron el valor medio más elevado, el cual aumentó al final del período de seguimiento tras mostrar un gran aumento en la tercera medición.

El valor medio de los pacientes con ascitis, fracaso renal y CHC fue parecido, siendo mayor en los primeros. El valor medio más bajo se observó en pacientes con indicación de TOH, varices y tumor extrahepático, siendo ligeramente inferior en estos últimos.

Existió significación estadística en los pacientes con CHC ( $p = 0.000$ ), con ascitis ( $p = 0.000$ ), con encefalopatía hepática ( $p = 0.000$ ), con varices gástricas/esofágicas ( $p = 0.000$ ) y con fracaso renal ( $p = 0.003$ ). No existió significación estadística en los pacientes con indicación de TOH ( $p = 0.201$ ) ni con tumor extrahepático ( $p = 0.674$ ).



**Figura 51.** Evolución del valor medio de Child-Pugh según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

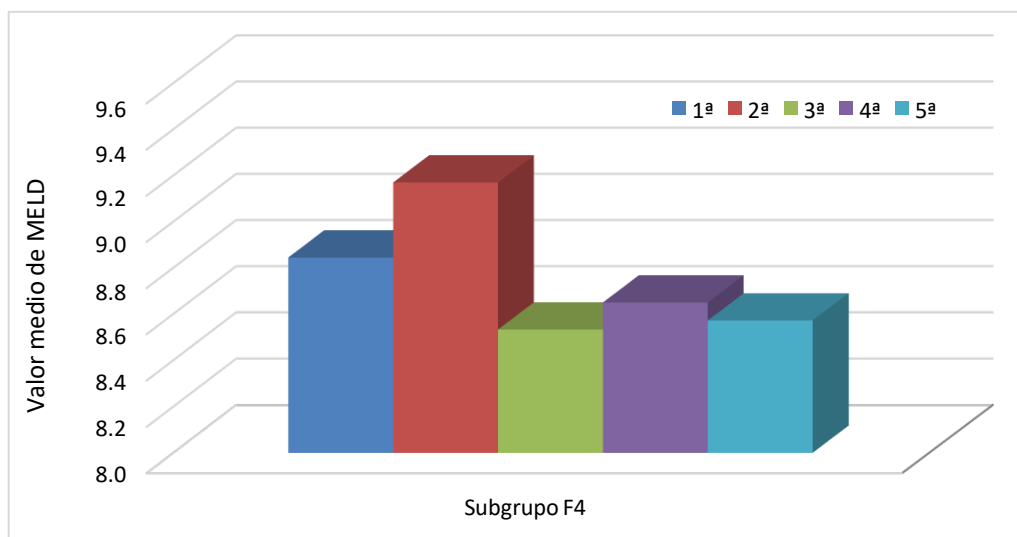
En conclusión, los pacientes con *exitus* por el VHC y encefalopatía hepática tuvieron el valor medio de Child-Pugh más elevado.

## 5.12. VALOR MEDIO DE MELD

### 5.12.1. En el subgrupo F4

Tal como muestra la Figura 52, el valor medio aumentó en la segunda medición y disminuyó progresivamente durante las mediciones posteriores. Dicho valor presentó un leve descenso al final del período de seguimiento, existiendo significación estadística ( $p = 0.000$ ). El Anexo 8 proporciona información complementaria referente tanto a este apartado como a los apartados 5.12.2. y 5.12.3.

Subgrupo F4: 1ª 8.844, 2ª 9.169, 3ª 8.532, 4ª 8.649 y 5ª 8.571.



**Figura 52.** Evolución del valor medio de MELD en el subgrupo F4 a lo largo del período de seguimiento.

La Tabla 20 muestra cómo cambió la distribución de pacientes según el valor de MELD a lo largo del período de seguimiento.

**Tabla 20.** Distribución de los pacientes cirróticos según el valor de MELD a lo largo del período de seguimiento.

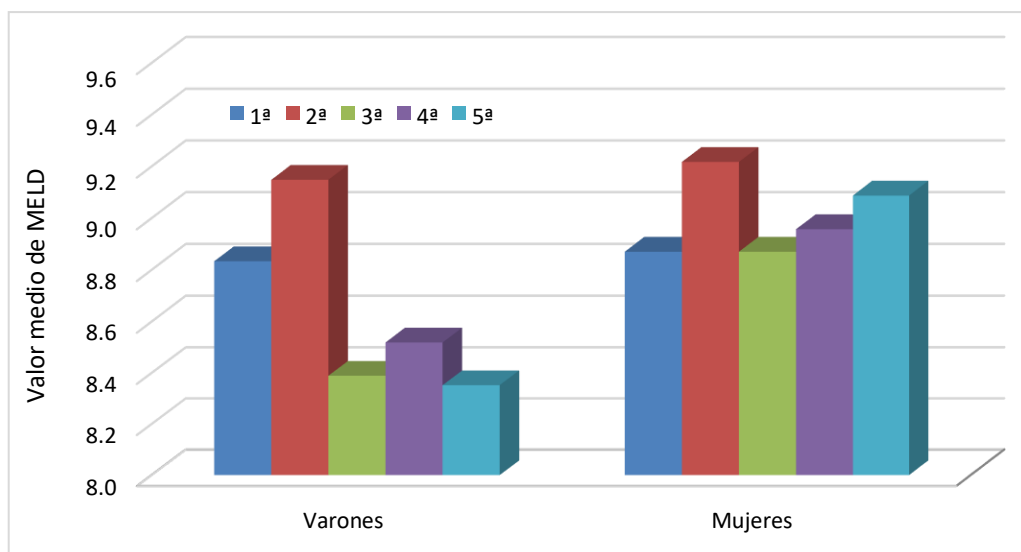
Mediciones	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1ª	3	25	15	11	7	8	4	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
2ª	3	21	20	13	6	5	0	1	2	2	0	1	1	1	0	0	0	0	1
3ª	4	26	20	12	7	1	3	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
4ª	6	21	20	14	5	3	3	2	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0
5ª	10	22	14	10	8	7	1	2	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

### 5.12.2. Según variables propias

Este apartado describe y analiza el valor medio de MELD en función del género, las comorbilidades, el GT y el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

La Figura 53 muestra que el valor medio fue ligeramente más elevado en las pacientes mujeres, aumentando al final del período de seguimiento tras mostrar una gran elevación en la segunda medición y fluctuar en las mediciones posteriores.

El valor medio de los pacientes varones disminuyó al final del período de seguimiento tras aumentar en la segunda medición y presentar una gran reducción en la tercera. No existió significación estadística ( $p = 0.545$ ).

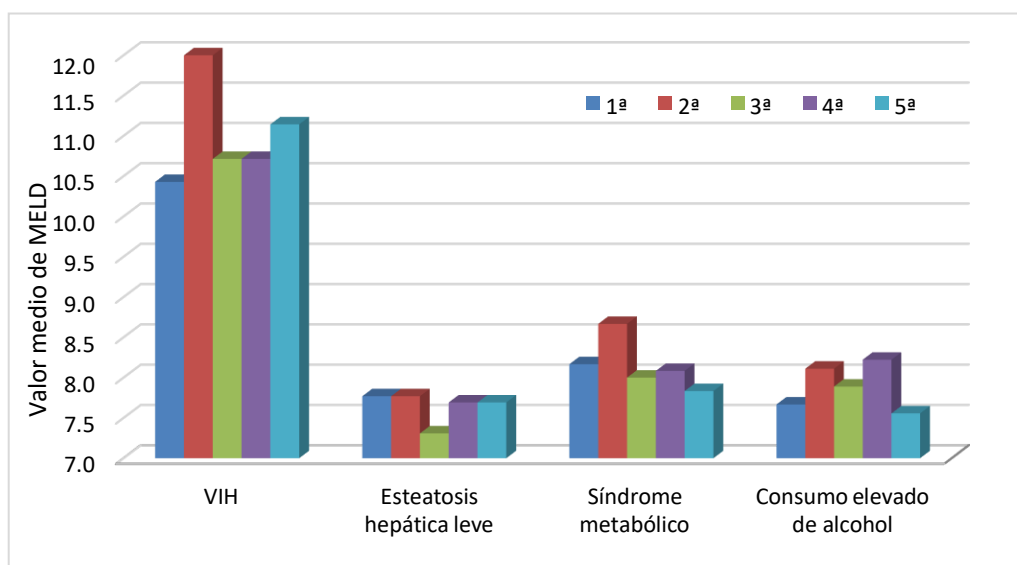


**Figura 53.** Evolución del valor medio de MELD en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

Tal como muestra la Figura 54, los pacientes con coinfección por el VIH presentaron el valor medio más elevado, el cual aumentó al final del período de seguimiento tras mostrar un gran aumento en la segunda medición y en descenso moderado en la tercera medición.

El valor medio más bajo se observó en los pacientes con esteatosis hepática, mostrando un valor medio similar en aquéllos con síndrome metabólico y consumo elevado de alcohol.

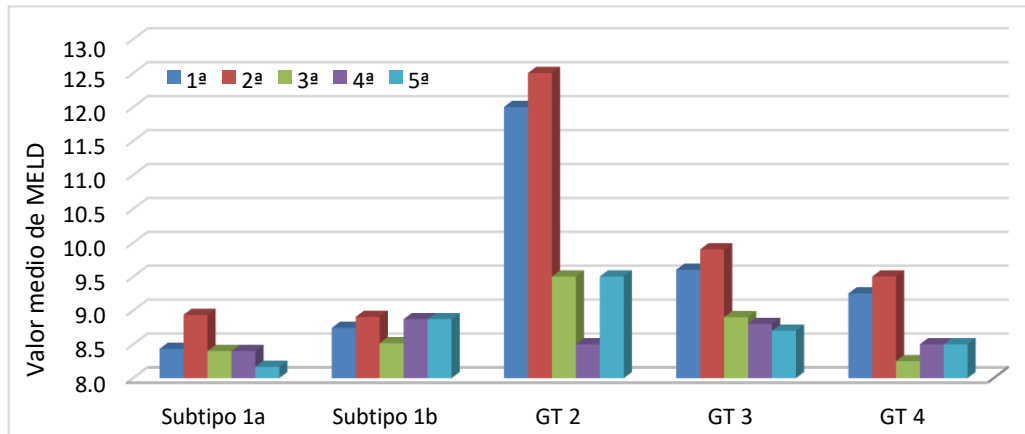
Existió significación estadística en los pacientes con VIH ( $p = 0.006$ ). No existió significación estadística en los pacientes con esteatosis hepática leve ( $p = 0.058$ ), con síndrome metabólico leve ( $p = 0.329$ ) ni con consumo elevado de alcohol ( $p = 0.236$ ).



**Figura 54.** Evolución del valor medio de MELD en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

La Figura 55 muestra que los pacientes con GT 2 tuvieron el valor medio más elevado, no existiendo significación estadística ( $p = 0.779$ ). Dicho valor disminuyó al final del período de seguimiento tras aumentar en la segunda medición y presentar un marcado descenso en la tercera medición.

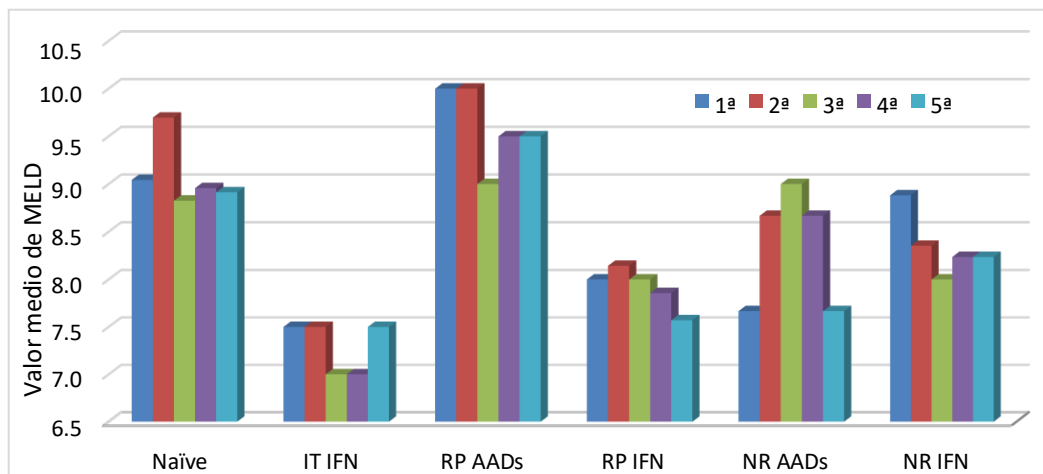
Los pacientes con subtipo 1a tuvieron el valor medio más bajo, mostrando una mínima reducción al final del período de seguimiento tras presentar pequeñas fluctuaciones.



**Figura 55.** Evolución del valor medio de MELD según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Tal como muestra la Figura 56, los pacientes con RP AADs mostraron el valor medio más elevado, no existiendo significación estadística ( $p = 0.626$ ). Dicho valor presentó una leve disminución al final del período de seguimiento tras fluctuar en la tercera y cuarta medición.

Los pacientes Naïve tuvieron el segundo valor medio más alto, presentando un leve descenso al final del período de seguimiento tras aumentar en la segunda medición y mostrar un descenso marcado en la tercera medición. Los pacientes con IT IFN presentaron el valor medio más bajo, el cual disminuyó en la tercera medición y volvió a su valor medio inicial en la última medición.



**Figura 56.** Evolución del valor medio de MELD según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

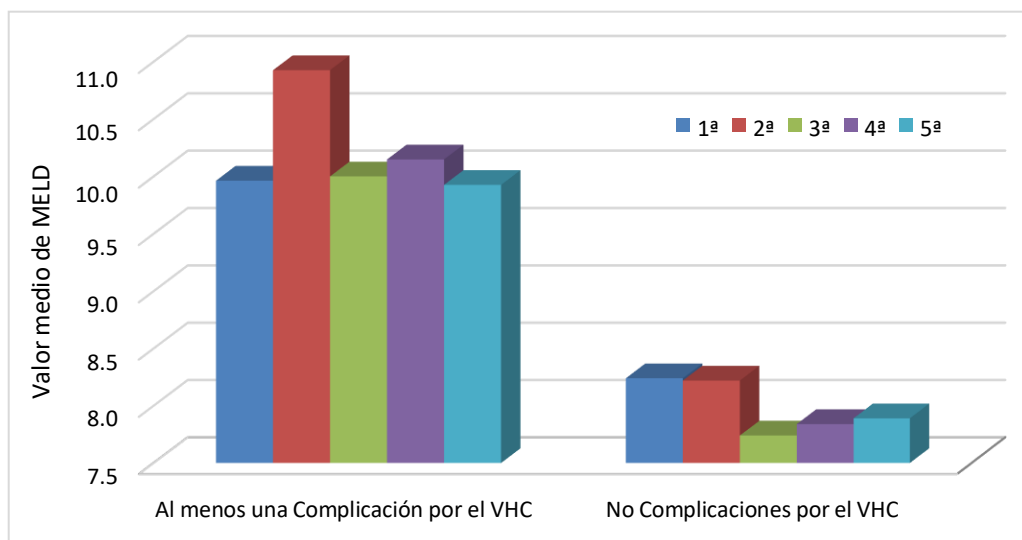
En conclusión, los pacientes con coinfección por el VIH, GT 2 y RP AADs tuvieron el valor medio de MELD más elevado.

### 5.12.3. Según complicaciones

Este apartado describe y analiza el valor medio de MELD en función de las complicaciones por el VHC desarrolladas tras completar la pauta.

Tal como muestra la Figura 57, el valor medio de los pacientes con al menos una complicación por el VHC presentó un gran aumento en la segunda medición, existiendo significación estadística ( $p = 0.000$ ). Dicho valor volvió a su valor inicial en la tercera medición y permaneciendo estable durante las mediciones posteriores.

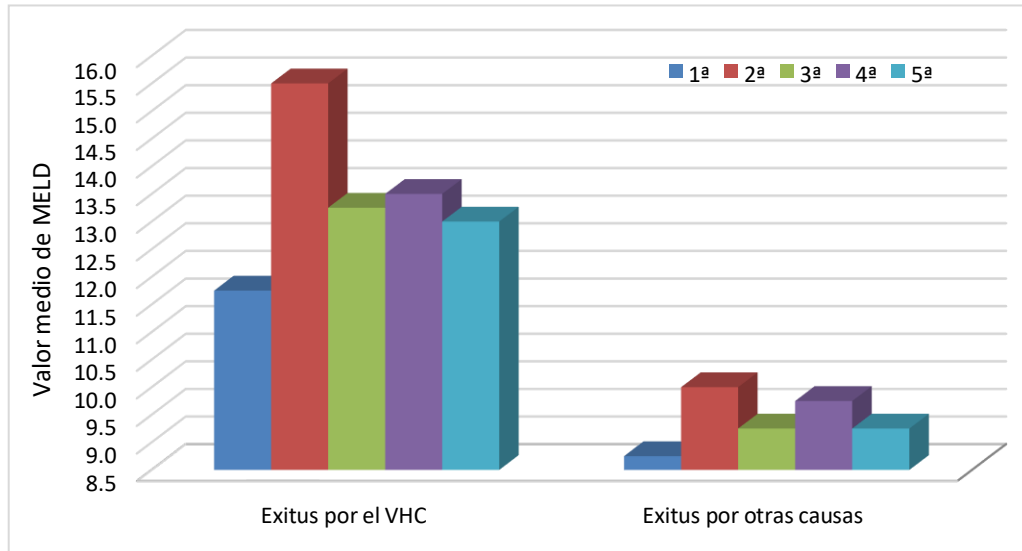
El valor medio de los pacientes sin complicaciones por el VHC disminuyó al final del período de seguimiento, tras mostrar un gran descenso en la tercera medición.



**Figura 57.** Evolución del valor medio de MELD en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

La Figura 58 muestra que el valor medio de los pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC aumentó al final del período de seguimiento, tras mostrar una gran elevación en la segunda medición y una reducción moderada en la tercera medición. El valor medio de los pacientes fallecidos debido a otras causas aumentó al final del período de seguimiento, presentando una gran elevación en la

segunda medición y fluctuando en las mediciones posteriores. Existió significación estadística ( $p = 0.000$ ).



**Figura 58.** Evolución del valor medio de MELD en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC y pacientes fallecidos debido a otras causas a lo largo del período de seguimiento.

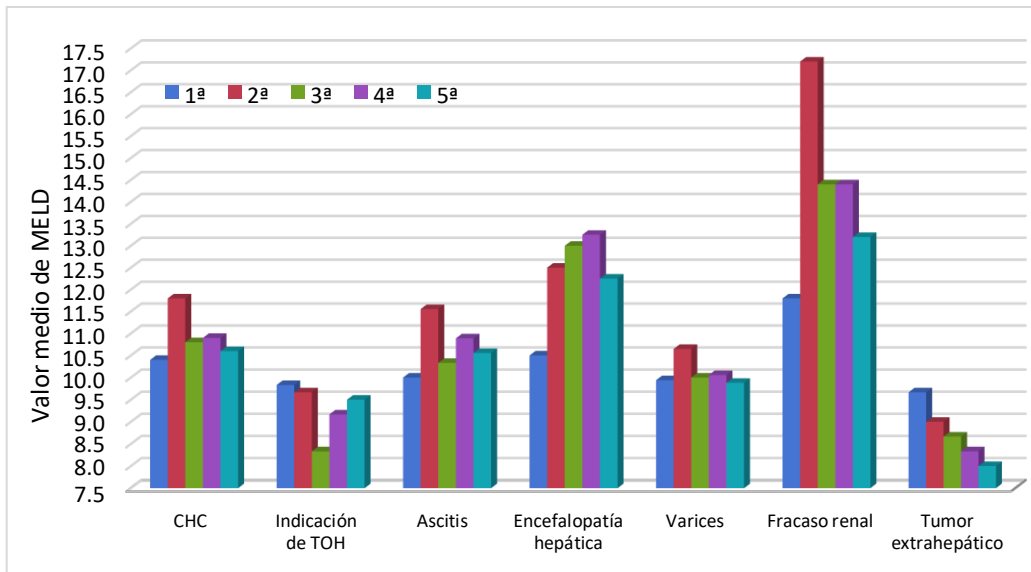
De esta manera, el valor medio de los pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC fue muy superior al de los pacientes con al menos una complicación por el VHC.

Tal como muestra la Figura 59, los pacientes con fracaso renal y encefalopatía hepática mostraron el valor medio más elevado, siendo mayor en los primeros y fluctuando en ambos casos.

Los pacientes con ascitis y CHC presentaron un valor medio similar, siendo ligeramente mayor en estos últimos. Los pacientes con tumor extrahepático tuvieron el valor medio más bajo, mostrando una disminución progresiva.

Existió significación estadística en los pacientes con CHC ( $p = 0.001$ ), con ascitis ( $p = 0.007$ ), con encefalopatía hepática ( $p = 0.001$ ), con varices gástricas/esofágicas ( $p = 0.006$ ) y con fracaso renal ( $p = 0.000$ ). No existió significación estadística en los pacientes con indicación de TOH ( $p = 0.550$ ) ni con tumor extrahepático ( $p = 0.988$ ).





**Figura 59.** Evolución del valor medio de MELD según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

En conclusión, los pacientes con *exitus* por el VHC y fracaso renal tuvieron el valor medio de MELD más elevado.



## **VI – DISCUSIÓN**

---



## VI - DISCUSIÓN

Este trabajo estudió el impacto de las pautas terapéuticas basadas en la combinación de AADs sobre la FH tras la curación de la hepatitis C crónica. De esta manera, se analizó una cohorte de 248 pacientes con infección crónica por el VHC, los cuales habían alcanzado una RVS durante al menos cinco años en un escenario de vida real.

Se evaluó el impacto de la RVS en términos de RFH a largo plazo, que reduce las complicaciones por el VHC. Esto se llevó a cabo mediante la elastografía de transición unidimensional (FibroScan®) e índices indirectos (APRI, FIB-4 y Forns). Con objeto de evitar la alteración de la FH por una agresión hepática de otro origen, se excluyó a pacientes con otros virus hepatotropos o con carga viral detectable de VIH.

La media de edad fue 54.6 (10.2) años y hubo más del doble de varones (70.6%) que de mujeres (29.4%), siendo estos datos son muy similares a los de otros estudios nacionales. Sin embargo, la tasa de pacientes coinfectados por VHC/VIH (12.1%) fue inferior (183).

Con respecto al historial de tratamiento para la hepatitis C crónica, el 64.1% fueron pacientes Naïve, lo que concuerda con los datos de otros trabajos. En cambio, el porcentaje de pacientes que habían sido tratados con pautas basadas en IFN fue del 29.0%, siendo claramente inferior al de otros trabajos (184,185).

En cuanto a los GTs, nuestra distribución fue muy similar a la del estudio GEHEP 005: GT 1 65.8%, GT 2 1.3%, GT 3 14.5% y GT 4 8.4%. El subtipo 1b fue más prevalente que el subtipo 1a (57.4% vs. 42.6%), si bien este último predominó en los pacientes con coinfección VHC/VIH. Sin embargo, en nuestro trabajo no se encontró ningún paciente con los GTs 5-6 (183).

En comparación con los estudios que sugieren una posible asociación entre el GT 3 y una progresión fibrótica más rápida, los pacientes con GT 3 en nuestra cohorte no tenían los valores de FH más altos. Sin embargo, sus valores de FH disminuyeron menos que los de los GTs restantes (43).

En comparación con otros trabajos similares al nuestro, la proporción de pacientes del subgrupo F4 (31.0%) fue inferior a la de otros estudios, mientras que la de pacientes del subgrupo F0-F1 (25.4%) fue superior. Por otra parte, la proporción de pacientes de los subgrupos F3 (22.2%) y F2 (21.4%) fueron muy similares (185,186).

En lo referente a la evolución clínica de los pacientes del subgrupo F4, hubo 66 pacientes (85.7%) Child-Pugh clase A, 9 (11.7%) clase B y 2 (2.6%) clase C al inicio del período de seguimiento, y 69 pacientes (89.6%) Child-Pugh clase A, 7 (9.1%) clase B y 1 (1.3%) clase C al final del período de seguimiento.

Tomando como referencia el valor de MELD basal, 35 pacientes (45.5%) disminuyeron, 24 (31.2%) mantuvieron y 18 (23.3%) aumentaron dicho valor al final del período de seguimiento. Además, en términos generales, los pacientes con un valor de MELD basal más elevado presentaron una mayor disminución del mismo. Ambos hechos indican que los pacientes del subgrupo F4 de nuestra cohorte presentaron una mejoría de la función hepática, con independencia de que lograsen o no la RFH.

Las pautas terapéuticas basadas en la combinación de AADs fueron escogidas en base a las recomendaciones emitidas por las guías de práctica clínica. Debido a la presencia de AADs pangenotípicos, el GT presenta una relevancia escasa para la elección del tratamiento. Al igual que en otros estudios, la duración de 12 semanas fue la más frecuente en nuestro trabajo. De esta manera, la pauta "OMB/PAR/RIT + DAS 12 semanas" fue la más empleada (17.7%), siempre en pacientes sin coinfección por el VIH. Cabe destacar que "SOF/LED 12 semanas" (20%) y "SOF/VEL 12 semanas" (20%) fueron las pautas más escogidas en los pacientes coinfectados por el VIH (35,187).

Al igual que sucede en los estudios de resistencias a AADs de otros trabajos, las MARs en la región NS5A fueron las más frecuentes en los pacientes de nuestra cohorte, afectando al GT 1 (23.5%) y GT 3 (5.9%) en mayor y menor proporción, respectivamente (160).

Además de la potencia de los AADs, su mínima toxicidad puede haber contribuido a su elevada efectividad terapéutica. En comparación con otros estudios similares, los pacientes de nuestra cohorte tuvieron menos efectos

secundarios, los cuales fueron leves y poco frecuentes. En este sentido, no fue necesaria la interrupción o suspensión de la pauta en ningún caso (187).

Al igual que en otros estudios similares, este trabajo mostró una elevada tasa global de RFH (77.8%), disminuyendo además el valor medio de FibroScan® basal en todos los subgrupos. Los pacientes del subgrupo F4 fueron los menos propensos en lograr la RFH (57.2%). No obstante, cabe resaltar que la gran mayoría de los pacientes del subgrupo F4 que no alcanzaron la RFH mostraron una tendencia decreciente del valor de FibroScan®, observándose una gran disminución del mismo al final del período de seguimiento (188,189).

Con independencia del género, las comorbilidades, el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC, el GT o el estadio de FH basal, todos estos subgrupos redujeron su valor medio basal tanto de FibroScan® como de los distintos índices indirectos al final del período de seguimiento. Estos datos concuerdan con los de otros trabajos similares. De este modo, se produjo un descenso muy marcado 12 semanas después de finalizar la pauta, siendo debido muy probablemente a la rapidez con la que los AADs logran disminuir tanto la necroinflamación como la fibrogénesis hepática tras la eliminación del VHC. Este descenso se estabilizó al año de completar la pauta, lo que confirma la consecución de la RFH (190).

Los pacientes con complicaciones por el VHC presentaron, con mucha diferencia, los valores de FibroScan® más elevados. Además, el valor medio de FibroScan®, APRI, FIB-4 y Forns fue similar en los pacientes fallecidos debido a otras causas y los pacientes no fallecidos, siendo ligeramente inferiores en estos últimos. Ambos eran muy inferiores al valor medio de los pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC.

Se empleó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la relación entre FibroScan® y cada índice indirecto, así como la relación entre los diferentes índices indirectos a lo largo del período de seguimiento.

La correlación general entre FibroScan® y cada índice indirecto fue moderada-alta durante todo el período de seguimiento, siendo mayor con el índice de Forns. Tras la segmentación por subgrupos, esta correlación mantuvo valores moderadamente altos en los subgrupos F4 y F0-F1, disminuyendo en los subgrupos F2 y F3.

La correlación general entre los diferentes índices indirectos fue alta-muy alta durante todo el período de seguimiento, siendo mayor entre APRI y FIB-4. Tras la segmentación por subgrupos, esta correlación aumenta en los subgrupos F4 y F0-F1, viéndose reducida en los subgrupos F2 y F3.

En términos globales, las correlaciones en nuestro estudio son similares a las de otros trabajos, concluyéndose que la utilización conjunta de FibroScan®, APRI, FIB-4 y Forns aumenta el rendimiento diagnóstico de la FH, sobre todo en los estadios F4 y F0-F1.

Los pacientes del subgrupo F4 fueron los más propensos a desarrollar complicaciones por el VHC (35.1%). Como consecuencia de los defectos adquiridos en su inmunidad, estos pacientes presentan un riesgo aumento de adquirir infecciones, por lo que es conveniente revisar su estado de vacunación antes del inicio del tratamiento antiviral.

En comparación con otros trabajos similares, nuestros pacientes mostraron tasas más bajas de mortalidad (5.6% vs. 9.2%) y de desarrollo de CHC (5.2% vs. 5.52%). Sin embargo, la aparición de varices gástricas/esofágicas (7.8% vs. 4.5%) fue mayor en nuestra cohorte (191).

No hubo ninguna recidiva en el subgrupo F4 durante el período de seguimiento, con una tasa de RFH cercana al 60%. Se observó una tendencia decreciente en el valor medio de FibroScan® en más del 70% de los pacientes que no habían logrado la RFH. Este subgrupo presenta un riesgo elevado de desarrollar complicaciones por el VHC, las cuales alcanzaron el 35% en nuestra cohorte, siendo la incidencia del CHC ligeramente superior al 15%. Ningún paciente F4 con un valor de FibroScan® basal igual o inferior a 16.5 kPa desarrolló CHC.

No hubo ninguna recidiva en los subgrupos F3 y F2 durante el período de seguimiento. Tampoco hubo ningún caso de progresión a un estadio superior de FH, con una tasa de RFH por encima del 90%. Ambos subgrupos tienen un riesgo intermedio de desarrollar complicaciones por el VHC (medio-alto en pacientes F3 y medio-bajo en pacientes F2), habiendo sido inferior al 10% en nuestra cohorte. Por otra parte, cabe resaltar la aparición de un caso de CHC con 9.7 kPa como valor de FibroScan® basal.



No hubo ninguna recidiva en el subgrupo F0-F1 durante el período de seguimiento. Tampoco hubo ningún caso de progresión a un estadio superior de FH, con una tendencia decreciente en el valor medio de FibroScan® en más del 95% de los casos. Este subgrupo presenta un riesgo bajo para el desarrollo de complicaciones por el VHC, las cuales fueron inferiores al 5% en nuestra cohorte.

Nuestra experiencia en vida real apoya las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales, las cuales aconsejan dar el alta a aquellos pacientes con FH leve-moderada (METAVIR F0-F2) sin comorbilidades ni otros factores de riesgo. Por otro lado, se recomiendan controles mediante ecografía abdominal en los pacientes con FH avanzada ( $\geq$  F3) o con criterios ecográficos de CH (36).

Teniendo en cuenta los hallazgos de este trabajo, podría considerarse la realización de controles ecográficos abdominales semestrales en todos los pacientes que hayan desarrollado complicaciones por el VHC, con independencia del estadio de FH basal. Además, podría considerarse la realización de controles ecográficos abdominales anuales en pacientes F3 sin criterios ecográficos de CH que no hayan desarrollado complicaciones por el VHC y cuyo estadio de FH no sea F0-F1.

Teniendo en cuenta los hallazgos de este trabajo, podría considerarse la finalización del seguimiento en pacientes F2 sin criterios ecográficos de CH que no hayan desarrollado complicaciones por el VHC y cuyo estadio de FH sea F0-F1. Además, podría considerarse la conclusión del seguimiento en los pacientes del subgrupo F0-F1 sin criterios ecográficos de CH que no hayan desarrollado complicaciones por el VHC después de un año.



## **VII – CONCLUSIONES**

---



## VII - CONCLUSIONES

1. La media de edad de los pacientes fue  $54.6 \pm 10.2$ , existiendo un gran predominio del género masculino (70.6%). El 31.0% de pacientes pertenecían al subgrupo F4 y el 12.1% presentaron coinfección por el VIH. El GT 1 fue el más frecuente (75.8%), teniendo el subtipo 1b mayor prevalencia relativa (43.6%).

2. La pauta escogida con mayor frecuencia fue “OMB/PAR/RIT + DAS 12 semanas” (17.7%). Solamente el 3.2% de pacientes sufrieron reacciones adversas leves, por lo que no hubo ninguna suspensión de la pauta.

3. El 16.1% de pacientes tuvieron una o más complicaciones derivadas de la hepatitis C crónica. Así, el 5.2% de pacientes desarrollaron CHC, el 2.4% recibieron la indicación de TOH y el 2.0% fallecieron debido a complicaciones causadas por la CH.

4. Los pacientes con un valor medio de FibroScan® más elevado pertenecían a los siguientes subgrupos: *exitus* por el VHC e indicación de TOH.

5. Tomando el valor de FibroScan® basal como referencia, el 77.8% de pacientes lograron la RFH, presentando los pacientes del subgrupo F4 la tasa más baja (57.2%). La mayoría de los pacientes mostraron una gran disminución de su valor en la segunda medición, permaneciendo estable durante las siguientes mediciones.

6. Tomando los valores de FibroScan® como referencia, ningún paciente no F4 progresó hacia un estadio de FH superior al final del período de seguimiento. Por otra parte, se observó un descenso del valor medio de FibroScan® en todos los estadios de FH.

7. Tomando los valores de FibroScan® como referencia, el 92.3% de las pacientes que desarrollaron CHC pertenecían al subgrupo F4. Solamente el 16.6% de estos pacientes lograron la RFH.

8. En términos generales, se observó una correlación lineal moderada entre FibroScan® y cada índice indirecto, siendo ligeramente más elevada con el índice de Forns. Además, existió una correlación lineal alta entre los índices indirectos, siendo más elevada entre APRI y FIB-4.



## **VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

---





## VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### 8.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

#### De un estudio de cohortes

- . Eficiencia disminuida en enfermedades con un largo período de latencia, como la infección crónica por el VHC.
- . Incapacidad para realizar comparaciones adecuadas y para extraer conclusiones significativas en aquellos subgrupos con un número reducido de pacientes.
- . Aumento del número de abandonos debido a la necesidad de un largo período de seguimiento.

#### De FibroScan®

- . Alta variabilidad interobservador: los valores de rigidez hepática pueden cambiar en función del facultativo que realiza la medición.
- . Sobreestimación de la FH de origen hepático: destacan la colestasis intrahepática, el fallo hepático agudo y la ascitis. Además, la inflamación hepática debida a otras causas y la dilatación de las vías biliares pueden elevar el valor de elasticidad hepática.
- . Sobreestimación de la FH de origen no hepático: destacan la insuficiencia cardíaca congestiva, la obesidad, los espacios intercostales estrechos y la colestasis extrahepática, entre otras causas.

#### Propias del estudio

- . Análisis estadístico sólo en pacientes que alcanzaron una RVS: la alta efectividad terapéutica de los AADs propició que únicamente 3 pacientes no lograsen una RVS.
- . Alcoholismo crónico: puede alterar el grado de rigidez hepática, lo que impide la adecuada regeneración del hígado tras completar la pauta. Por este motivo se excluyó a los pacientes con ingesta activa de alcohol.

. Ausencia de datos histológicos: no se pudo confirmar mediante biopsia hepática si la disminución de los valores de FibroScan® e índices indirectos fue debida a la desaparición de la actividad necroinflamatoria o a la reducción de la rigidez hepática.

. Infradiagnóstico de pacientes del subgrupo F4: dada la necesidad de tratamiento precoz, en algunos casos se inició la pauta antes de la medición basal. Con la intención de que todos los pacientes fuesen evaluados en idénticas condiciones, éstos no fueron incluidos en el estudio.

. Comorbilidades hepáticas: pueden distorsionar la medición de la FH. Por ello, se excluyó a los pacientes con coinfección por otros virus hepatotropos, lesiones anatómicas hepáticas focales u otras hepatopatías en estadio moderado o severo.

. Ausencia de recogida de posibles factores de confusión: no se pudo recopilar el IMC, pudiendo alterarse la medición de la rigidez hepática mediante FibroScan® con las modificaciones en el peso. Tampoco se recopiló información sobre los niveles de colesterol total o c-LDL, ni sobre el tratamiento hipolipemiante.

## 8.2. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Las pautas basadas en la combinación de AADs son la piedra angular en el objetivo de la erradicación de la hepatitis C para 2030. Además del tratamiento de la infección activa, es fundamental reducir la incidencia de nuevos casos y reinfecciones. Al no disponer de una vacuna frente al VHC, se debe enfatizar en el “tratamiento como prevención”. Para ello, al igual que hizo Egipto recientemente, sería conveniente la implantación del cribado universal en todos los países.

Por otra parte, es conveniente enfatizar en la “microeliminación” del VHC, definida como la búsqueda de los objetivos de la OMS en subpoblaciones especiales: hemofilia, niños o adolescentes, áreas geográficas de difícil acceso, régimen penitenciario, coinfectados por el VIH, etc. De esta manera, deben crearse estrategias para que estos pacientes tengan un rápido acceso tanto a la prevención como al tratamiento, siendo necesario conocer los puntos que deben fortalecerse para garantizar su atención continuada. Para ello, resulta crucial disponer de datos actualizados acerca de la epidemiología del VHC en un territorio geográfico concreto.

## **IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---



**IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Moradpour D, Penin F. Hepatitis C Virus Proteins: From Structure to Function. In: Bartenschlager R, editor. *Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy Current Topics in Microbiology and Immunology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. p. 113–42. doi: 10.1007/978-3-642-27340-7\_5
2. McCaffrey K, Gouklani H, Boo I, Pountourios P, Drummer HE. The variable regions of hepatitis C virus glycoprotein E2 have an essential structural role in glycoprotein assembly and virion infectivity. *Journal of General Virology*. 2011 Jan 1;92(1):112–21. doi: 10.1099/vir.0.026385-0
3. Echeverría N, Moratorio G, Cristina J, Moreno P. Hepatitis C virus genetic variability and evolution. *World J Hepatol*. 2015 Apr 28;7(6):831–45. doi: 10.4254/wjh.v7.i6.831
4. Argentini C, Genovese D, Dettori S, Rapicetta M. HCV genetic variability: from quasispecies evolution to genotype classification. *Future Microbiol*. 2009 Apr;4(3):359–73. doi: 10.2217/fmb.09.8
5. Le Guillou-Guillemette H, Vallet S, Gaudy-Graffin C, Payan C, Pivert A, Goudeau A, et al. Genetic diversity of the hepatitis C virus: impact and issues in the antiviral therapy. *World J Gastroenterol*. 2007 May 7;13(17):2416–26. doi: 10.3748/wjg.v13.i17.2416
6. Elberry MH, Darwish NHE, Mousa SA. Hepatitis C virus management: potential impact of nanotechnology. *Virol J*. 2017;14(88). doi: 10.1186/s12985-017-0753-1
7. Koutsoudakis G, Forns X, Pérez del Pulgar S. Biología molecular aplicada del virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr 13;36(4):280–93. doi: 10.1016/j.gastrohep.2012.11.005
8. Sillanpää M, Melén K, Porkka P, Fagerlund R, Nevalainen K, Lappalainen M, et al. Hepatitis C virus core, NS3, NS4B and NS5A are the major immunogenic proteins in humoral immunity in chronic HCV infection. *Virol J*. 2009 Jun 23;6(84). doi: 10.1186/1743-422X-6-84

9. Trickey A, Fraser H, Lim AG, Peacock A, Colledge S, Walker JG. The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;4(6):435–44. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30085-8.
10. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013 Nov 23;57(3):881–9. doi: 10.1002/hep.26164
11. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014 Sep 15;59(6):765–73. doi: 10.1093/cid/ciu447
12. World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. 2021. 1– 112 p.
13. Ghany MG, Morgan TR; AASLD-IDS A Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. 2020 Feb;71(2):686–721. doi: 10.1002/hep.31060
14. De Brito RJVC, da Silva LF, Santos MB, de Moura PMMF, de Souza CDF, do Carmo RF. A time series analysis of detection and mortality of hepatitis C in Brazil, 2008–2018. *BMC Infect Dis*. 2022 Dec 1;22(1):1– 18. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07063-5>
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2020. Stockholm; 2022.
16. Boada MB, Martínez EV, García-Fulgueiras A. Vigilancia epidemiológica de la hepatitis C. Nuevos diagnósticos en la Región de Murcia Actualización año 2021. Murcia; 2022 Dec.
17. Ministerio de Sanidad C y BS. Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España; 2017-2018. Resultados del 2º Estudio de Seroprevalencia en España (2017 -2018). 2019.
18. World Health Organization. Global hepatitis report. World Health Organization; 2017.

19. Jin F, Dore GJ, Matthews G, Luhmann N. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;6(1):39–56. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30303-4
20. ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses). Table 1 - Confirmed HCV genotypes/subtypes (March 2022). Confirmed HCV genotypes/subtypes. 2022. [accessed 19 Aug 2023] Available from: [https://ictv.global/sg\\_wiki/flaviviridae/hepacivirus/table1](https://ictv.global/sg_wiki/flaviviridae/hepacivirus/table1)
21. World Health Organization. Guidelines for the Screening, Care, Treatment of persons living with Hepatitis C. 2014.
22. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1):S58–68. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012.
23. Himoto T, Masaki T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol*. 2012 Sep; doi: 10.1155/2012/871401
24. Van der Meer A, Feld J, Hofer H, Almasio P, Calvaruso V, Fernández-Rodríguez C. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol*. 2017;66(3):485–93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.017>
25. Audureau E, Carrat F, Layese R, Cagnot C, Asselah T, Guyader D. Personalized surveillance for hepatocellular carcinoma in cirrhosis - using machine learning adapted to HCV status. *J Hepatol*. 2020 Dec;73(6):1434–45. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.052
26. Migdal A, Jagannathan R, Qayed E. Association of Obesity, Diabetes, and Alcohol Use With Liver Fibrosis Among US Adults With Hepatitis C Virus Infection. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e2142282. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.42282>
27. Kim AY, Lauer GM, Ouchi K, Addo MM, Lucas M. The magnitude and breadth of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells depend on absolute CD4+ T-cell count in individuals coinfecting with HIV-1. *Blood*. 2005 Feb 1;105(3):1170–8. doi: 10.1182/blood-2004-06-2336.

28. GeSIDA. Manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH. Guía de práctica clínica de GeSIDA. 2015. [accessed 19 Aug 2023] Available from: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2015-Profilaxispostexposicion-VIH-VHC-VHB.pdf>
29. Konerman MA, Mehta SH, Sutcliffe CG, Vu T, Higgins Y. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting adults: Prospective analysis of 435 liver biopsy pairs. *Hepatology*. 2013 Sep 20;59(3):767–75.
30. Krishna M. Anatomía microscópica del hígado. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2013 Jan 13;2(Supl 5):109. doi: 10.1002/cld.287
31. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1):S15–24. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.039
32. Friedman SL. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008 May;134(6):1655–69. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.003.
33. Solís JA, de la Torre P, Díaz T, García I, Muñoz T. IL-6 and extracellular matrix remodeling. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005 Aug;97(8):575–95. doi: 10.4321/s1130-01082005000800006
34. Novo E, Cannito S, Zamara E. Proangiogenic cytokines as hypoxia-dependent factors stimulating migration of human hepatic stellate cells. *Am J Pathol*. 2007 Jun;170(6):1942–53. doi: 10.2353/ajpath.2007.060887
35. Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis — Fact or fantasy? *Hepatology*. 2006 Jan 30;43(2 Suppl 1):S82–88. doi: 10.1002/hep.20974
36. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021 Sep;75(3):659–89. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025
37. Florea M, Serban T, Tirpe GR, Tirpe A, Lupsor-Platon M. Noninvasive Assessment of Hepatitis C Virus Infected Patients Using Vibration-Controlled Transient Elastography. *J Clin Med*. 2021;10(12):2575. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10122575>



38. Güzelbulut F, Çetinkaya ZA, Sezıklı M, Yaşar B, Ozkara S, Ozkara S. AST-platelet ratio index, Forns index and FIB-4 in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2011 Jun;22(3):279–85. doi: 10.4318/tjg.2011.0213.
39. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Case definitions for acute hepatitis C virus infection: A systematic review. *Hepatology.* 2012 Dec;57(6):1349–60. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.007
40. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice T, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2014 Dec;59(1):109–20. doi: 10.1002/hep.26639
41. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V; AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2023 Update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2023 May 25;ciad319. doi: 10.1093/cid/ciad319
42. García L, González F, Moreno R. Cirrosis hepática. *Medicine-Programa de formación médica continuada acreditado.* 2012 May;11(11):625–33. doi: 10.1016/s0304-5412(12)70359-1
43. Probst A, Dang T, Bochud M, Egger M, Negro F, Bochud Y. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression--a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2011 Nov;18(11):745–59. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01481.x
44. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015 Aug 25;44(4):717–34. doi: 10.1016/j.gtc.2015.07.003
45. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston A, Cradwford D, Shorthouse C, et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):31–4. doi: 10.1053/he.2000.6253

46. Tsertsvadze T, Sharvadze L, Chkhartishvili N, Dzigua L, Karchava M, Gatsereia L, et al. The natural history of recent hepatitis C virus infection among blood donors and injection drug users in the country of Georgia. *Virol J.* 2016 Feb 3;13(22). doi: 10.1186/s12985-016-0478-6.
47. Squadrito G, Cacciola I, Alibrandi A, Pollicino T, Raimondo G. Impact of occult hepatitis B virus infection on the outcome of chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013 Oct;59(4):696–700. doi: 10.1016/j.jhep.2013.05.043
48. Silla M, Rosón B. Evaluación del consumo de alcohol y diagnóstico de patrón de consumo. *Trastor Adict.* 2009 Sep;11(3):191–9. doi: 10.1016/S1575-0973(09)72411-0
49. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol.* 2008 Apr;48(4):606 – 13. doi: 10.1016/j.jhep.2007.11.020
50. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay K, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology.* 2009 Aug;137(2):549–57. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.007.
51. Siphopho PY, Liu YT, Shabangu CS, Huang JF, Huang CF, Yeh MY, et al. The Impact of Steatosis on Chronic Hepatitis C Progression and Response to Antiviral Treatments. *Biomedicines.* 2021 Oct 17;9(10):1491. doi: 10.3390/biomedicines9101491
52. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench J, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression. *Gastroenterology.* 2003 Dec;125(6):1695–704. doi: 10.1053/j.gastro.2003.08.032
53. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005 May 12;42(1):63 –71. doi: 10.1002/hep.20733.
54. García-Álvarez M, Pineda-Tenor D, Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, Resino S. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: A meta-analysis. *Hepatology.* 2014 Jun 27;60(5):1541–50. doi: 10.1002/hep.27281

55. Yu L, Morishima C, Ioannou GN. Dietary cholesterol intake is associated with progression of liver disease in patients with chronic hepatitis C: analysis of the Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment Against Cirrhosis trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;11(12):1661-1666.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.018.
56. Alberti KG, Eckel R, Grundy S, Paul Z, Zimmet PZ, James I, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640–5. doi: 10.1161/circulationaha.109.192644
57. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, et al. HCV Meta-Analysis (on) Individual Patients' Data Study Group. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2006 May;130(6):1636–42. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.014
58. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *Hepatol*. 2014 Nov;61(1):S69–78. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.003
59. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Nov;3(11):1150–9. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00407-6
60. Martínez-Leyva L, Palomino-Besada A, Quesada-Meneses E. Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con cirrosis hepática. *Revista cubana de medicina militar*. 2021 Oct 22;50(4). [accessed 23 Aug 2023] Available from: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1479>
61. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987 Jan;7(1):122–8. doi: 10.1002/hep.1840070124.
62. Homos Medicus. ¿Qué es la cirrosis hepática? Homos Medicus. 2023. [accessed 26 Sep 2023] Available from: <https://homomedicus.com/que-es-la-cirrosis-hepatica-2/>

63. García DS, Martínez AY, Poncino DA, Ferreira RM, Escobar R, Khoury M. Etiología de la cirrosis: los cambios epidemiológicos entre los períodos 1995-2002 y 2010-2017. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2020 Sep 28;50(3):271–8. [accessed 23 Aug 2023] Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199364397026>
64. Llerena S, Cuadrado A, de Lope CR, Crespo J. Complicaciones de la cirrosis hepática. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2020 Apr;13(6):316–26. doi: 10.1016/j.med.2020.04.
65. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol*. 2020 Feb;72(2):250–61. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.025
66. Hayes CN ZPZYCK. Molecular Mechanisms of Hepatocarcinogenesis Following Sustained Virological Response in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Viruses*. 2018 Sep 28;10(10):531. doi: 10.3390/v10100531.
67. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol*. 2010 Aug;53(2):291–7. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.010
68. Chagas AL, Mattos AA, Diniz MA, Felga GEG, Boin IFSF, Silva RCMA, et al. Impact of Brazilian expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *Ann Hepatol*. 2021 May;22:100294. doi: 10.1016/j.aohep.2020.100294
69. Bosch J, Burroughs A. Manifestaciones clínicas y tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes cirróticos. Masson, editor. Vol. tomo 1. Barcelona: Tratado de Hepatología Clínica; 2001. 749–775 p.
70. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: Variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(3):726–48. doi: 10.1053/gast.2001.22580
71. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology*. 2000 Jul;119(1):181–7. doi: 10.1053/gast.2000.8555

72. Arroyo V. Ascitis. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. ELBA SA, editor. 2001. 105–109p.
73. Arroyo V, Ginés P, Planas R, Rodés J. Patogenia, diagnóstico y tratamiento de la ascitis en la cirrosis. Tratado de Hepatología Clínica. Vol. Tomo I. Barcelona: Masson; 2001. 779–818 p.
74. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon M, Irving M, McHutchison J. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med.* 1992 Aug 1;11(3):215–20. doi: 10.7326/0003-4819-117-3-215.
75. Navasa M, Casafount F, Clemente G, Guarner C, De La Mata M, Planas R, et al. Consenso sobre peritonitis bacteriana espontanea en la cirrosis hepática: diagnóstico, tratamiento y profilaxis. *Gastroenterol Hepatol.* 2001;24(1):37–46.
76. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis in the differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from gastrointestinal tract perforation into ascitic fluid. *Hepatology.* 1984 May;4(3):447–50. doi: 10.1002/hep.1840040316
77. Cabrera J. Hidrotórax hepático. In: Berenguer J, Bruguera M, García-Bengoechea M, Rodrigo L, editors. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. ELBA, S.A.; 2001. p. 111–7.
78. Blei AT. Encefalopatía hepática. In: Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzeto M, editors. Tratado de Hepatología Clínica, Volumen 1. Masson S.A.; 2001. p. 855–76.
79. Aguilar J, Serrano P. Encefalopatía hepática. In: Berenguer J, Bruguera M, García-Bengoechea M, Rodrigo L, editors. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. ELBA, S.A.; 2001. p. 139–45.
80. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* 2019 Oct;71(4):811–22. doi: 10.1016/j.jhep.2019.07.002
81. Navasa M, Agusti C. Síndrome hepatopulmonar. In: Berenguer J, Bruguera M, García-Bengoechea M, Rodrigo L, editors. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. ELBA SA; 2001. p. 169–73.

82. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;98(8):e2877. doi: 10.1097/MD.0000000000002877
83. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1989 Apr;24(3):269–76. doi: 10.3109/00365528909093045.
84. Kamath PS, DEKWR, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):464–70. doi: 10.1053/jhep.2001.22172
85. Schillie S, Wester C, Osborne M. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults - United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020 Apr 10;69(2):1–17. doi: 10.15585/mmwr.rr6902a1
86. Molero JM, Linares M, Pérez F, representando al Grupo técnico de cribado de la infección por el VHC del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Guía de cribado de la infección por el virus de la hepatitis C en España, 2020 [Screening guide for Hepatitis C Virus infection in Spain, 2020]. *Aten Primaria*. 2022 Sep 22;53(3):101964. doi: 10.1016/j.aprim.2020.12.005.
87. Ahmad W, Ijaz B, Gull S. A brief review on molecular, genetic and imaging techniques for HCV fibrosis evaluation. *Virology*. 2011 Feb 8;8(53). doi: 10.1186/1743-422X-8-53
88. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343–50. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.018.
89. Aguilera A, Alonso R, Córdoba J, Fuertes A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. 50. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado Mansilla E, Rafael Cantón Moreno R, editors. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2014. 1–48 p. [accessed 3 Sep 2023] Available from: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia50.pdf>

90. Fuertes A. Diagnóstico serológico de la infección por el virus de la hepatitis C. Control Calid SEIMC. 1997; [accessed 3 Sep 2023] Available from:  
<https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/hepatitis.pdf>
91. AEEH, SEPD, SEIMC-GEHEP. Recomendaciones del diagnóstico de infección activa por VHC. Diagnóstico de la hepatitis C en un solo paso. AEEH, SEPD y SEIMC-GEHEP; 2018. [accessed 3 Sep 2023] Available from:  
<https://aehve.org/consenso-para-el-diagnostico-de-la-infeccion-activa-por-vhc-en-un-unico-paso/>
92. Keelan C, Sanabria D. The liver biopsy in viral hepatitis C. *P R Health Sci J*. 2004;23(2):29–34.
93. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, G Molina E, T Pyrsopoulos N, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002 Oct;97(10):2614–8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x.
94. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981 Sep;1(5):431–5. doi: 10.1002/hep.1840010511.
95. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289–93. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.510240201>
96. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol*. 1991 Nov;13(3):372–4. doi: 10.1016/0168-8278(91)90084-o
97. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995 Jun;22(6):696–9. doi: 10.1016/0168-8278(95)80226-6
98. Afdhal N, Bacon B, Patel K, Lawitz E, Gordon S, Nelson D, et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):772–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.12.014>

99. Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Feb;36(1):13–20. doi: 10.1016/j.clinre.2011.08.001
100. Cai C, Song X, Chen X, Zhou W, Jin Q, Chen S, et al. Transient Elastography in Alcoholic Liver Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan 20;2021:8859338. doi: 10.1155/2021/8859338
101. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar;13(3):440-451.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2014.09.046
102. Chen SH, Lai HC, Chiang IP, Su WP, Lin CH, Kao JT, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for Staging Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C After Viral Eradication. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 1;70(1):114–22. doi: 10.1093/cid/ciz161
103. Cequera A, García de León Méndez MC. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Revista Gastroenterol México*. 2014 Jul;79(3):187–99. doi: 10.1016/j.rgmx.2014.05.003
104. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002 Oct;36(4 Pt 1):986–92. doi: 10.1053/jhep.2002.36128
105. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer Jr HC, Perrillo RP, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med*. 1989 Nov 30;321(22):1501–6. doi: 10.1056/NEJM198911303212203
106. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2000 Nov;32(5):1131–7. doi: 10.1053/jhep.2000.19347



107. Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, Rustgi VK. Early virologic response after peginterferon alpha- 2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2007 Oct;14(10):721–9. doi: 10.1111/j.1365-2893.2007.00862.x
108. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Criterios y Recomendaciones Generales Para El Tratamiento Con Boceprevir y Telaprevir de La Hepatitis Crónica C En Pacientes Monoinfectados. 2012. [accessed 8 Sep 2023] Available from: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/TRATAMIENTO\\_HEPATITIS\\_CRONICA\\_C.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/TRATAMIENTO_HEPATITIS_CRONICA_C.pdf)
109. Kieran J, Schmitz S, O’Leary A, Walsh C, Bergin C, Norris S, et al. The relative efficacy of boceprevir and telaprevir in the treatment of hepatitis C virus genotype 1. *Clin Infect Dis.* 2013 Jan;56(2):228–35. doi: 10.1093/cid/cis880
110. AEMPS. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. España. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-BOC/TEL-COINF-Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados por el VIH y trasplantados hepáticos. TRAS/V3/01112014. 2014 Nov. [accessed 25 Sep 2023] Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-criterios-VHC- monoinfectados.pdf>
111. Horsley-Silva J, Vargas H. New Therapies for Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;13(1):22–31.
112. Sofosbuvir (Sovaldi). Hepatitis C Online. 2023.
113. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Simeprevir. Ficha Técnica. 2014.
114. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Sofosbuvir. Ficha Técnica. 2014.

115. Daclatasvir. Ficha Técnica. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). 2014.
116. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir y Dasabuvir PT/V1/20032015. 2015.
117. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ledipasvir/Sofosbuvir. Ficha Técnica. 2015.
118. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa). 2016.
119. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier). 2016.
120. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. Ficha Técnica. 2018.
121. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Glecaprevir/Pibrentasvir. Ficha Técnica. 2018.
122. World Health Organization. Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection. 2022 Jun.
123. Consejo Interterritorial del SNS. Estrategia Terapéutica Para La Hepatitis Crónica Causada Por El Virus de La Hepatitis C En El Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones Generales y Pautas Actuales de Tratamiento. 2015.
124. AEEH y SEIMC. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. 2017 Mar. [accessed 25 Sep 2023] Available from: <https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2017-ManejoHepatitisC-AEEHySEIMC-Marzo.pdf>
125. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020 Nov;73(5):1170–218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018
126. Dick TB, Lindberg LS, Ramirez DD, Charlton MR. A clinician's guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection. *Hepatology*. 2016 Feb;63(2):634–43. doi: 10.1002/hep.27920.

127. Chung RT, Gale Jr M, Polyak SJ, Lemon SM, Liang TJ, Hoofnagle JH. Mechanisms of action of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C: Summary of a workshop. *Hepatology*. 2007 Jan;47(1):306–20. doi: 10.1002/hep.22070
128. Content J. Mechanisms of induction and action of interferons. *Verh K Acad Geneesk Belg*. 2009;71(1– 2):51–71.
129. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Peginterferón Alfa-2a. Ficha Técnica. 2007.
130. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Peginterferon Alfa-2b. 2010.
131. Pawlotsky JM, Dahari H, Neumann AU, Hezode C, Germanidis G, Lonjon I, et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):703–14. doi: 10.1053/j.gastro.2003.12.002
132. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ribavirina. 2014.
133. Pecoraro V, Banzi R, Cariani E, Chester J, Villa E, D’Amico R, et al. New Direct-Acting Antivirals for the Treatment of Patients With Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2019 Jul;9(4):522–38. doi: 10.1016/j.jceh.2018.07.004
134. Butt AA, Kanwal F. Boceprevir and telaprevir in the management of hepatitis C virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2012 Jan 1;54(1):96–104. doi: 10.1093/cid/cir774
135. Takehara T. Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Aug;12(8):909–17. doi: 10.1586/14787210.2014.925800
136. Martinello M, Bhagani S, Gane E, Orkin C, Cooke G, Dore GJ, et al. Shortened therapy of eight weeks with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir is highly effective in people with recent HCV genotype 1 infection. *J Viral Hepat*. 2018 Oct;25(10):1180–8. doi: 10.1111/jvh.12917
137. Keating GM. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir: A Review in Chronic HCV Genotype 4 Infection. *Drugs*. 2016 Jan;152(1):164–75. doi: 10.1007/s40265-016-0612-1

138. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology*. 2017 Jan;152(1):164–75. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.045
139. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatology*. 2018 Feb;67(2):514–23. doi: 10.1002/hep.29541
140. Sarrazin C, Cooper CL, Manns MP, Reddy KR, Kowdley KV, Roberts SK, et al. No impact of resistance - associated substitutions on the efficacy of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for 12 weeks in HCV DAA-experienced patients. *J Hepatol*. 2018 Dec;69(6):1221–30. doi: 10.1016/j.jhep.2018.07.023
141. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein Y, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014 Feb;78(2):245–56. doi: 10.1056/NEJMoa1306218
142. Scott LJ. Ledipasvir/Sofosbuvir: A Review in Chronic Hepatitis C. *Drugs*. 2018 Feb;78(2):245–56. doi: 10.1007/s40265-018-0864-z
143. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2599–607. doi: 10.1056/NEJMoa1512610
144. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2608–17. doi: 10.1056/NEJMoa1512612
145. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, et al. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. *Clin Infect Dis*. 2016 Jan 1;62(1):32–6. doi: 10.1093/cid/civ722
146. Brown Jr RS, Buti M, Rodrigues L. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol*. 2020 Mar;72(3):441–9. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.020

147. Lawitz E, Jacobson IM, Nelson DR, Zeuzem S, Sulkowski MS, Esteban R, et al. Development of sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Nov;1358:56–67. doi: 10.1111/nyas.12832
148. Gane EJ, Metivier S, Nahass R, Ryan M, Stedman CA, Svarovskaia ES, et al. The emergence of NS5B resistance associated substitution S282T after sofosbuvir-based treatment. *Hepatology Commun.* 2017 Jun 22;1(6):538–49. doi: 10.1002/hep4.1060
149. El Kassas M, Elbaz T, Hafez E, Wifi MN, Esmat G. Discovery and preclinical development of dasabuvir for the treatment of hepatitis C infection. *Expert Opin Drug Discov.* 2017 Jun;12(6):635–42. doi: 10.1080/17460441.2017.1322955
150. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;335(23):2444–51. doi: 10.1056/NEJMct061675
151. Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP., Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011 Mar 31;364(13):1195–206. doi: 10.1056/NEJMoa1010494
152. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Bisceglie AMD, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011 Jun 23;364(25):2405–16. doi: 10.1056/NEJMoa1012912
153. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet.* 2014 Nov 15;384(9956):1756–65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61036-9
154. Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, et al. Safety and efficacy of daclatasvir- sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatology.* 2017 Jan;66(1):39–47. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.021
155. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Dasabuvir. Ficha técnica. 2015.

156. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014 May 15;370(20):1879–88. doi: 10.1056/NEJMoa1402355
157. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology*. 2015 Jul;62(1):79–86. doi: 10.1002/hep.27826
158. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Wahl J, Ben Ari Z, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015 Jul 7;163(1):1–13. doi: 10.7326/M15-0785
159. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015 Oct 17;386(10003):1537–45. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9
160. Vermehren J, Serfert Y, Cornberg M, Stoehr A, Klinker H, Simon KG, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for patients with failure of previous direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: Results from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). *Z Gastroenterol*. 2020 Sep;58(9):841–6. doi: 10.1055/a-1217-7669
161. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Armen Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):354–69. doi: 10.1056/NEJMoa1702417
162. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar;16(3):417–26. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.027
163. Höner Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, Deterding K, Port K, Manns M, et al. Drug–Drug Interactions With Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 1;62(5):561–7. doi: 10.1093/cid/civ973

164. Esposito I, Labarga P, Barreiro P, Fernández-Montero JV, De Mendoza C, Benítez-Gutiérrez L, et al. Dual antiviral therapy for HIV and hepatitis C - drug interactions and side effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Jul 28;14(9). doi: 10.1517/14740338.2015.1073258
165. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Riesgo de Bradicardia Severa y Bloqueo Cardíaco Asociado a La Administración de Harvoni® y La Combinación de Sovaldi® Más Daklinza®, Con Amiodarona. 2015.
166. Chevaliez S, Asselah T. Mechanisms of non-response to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35:S31–41. doi: [https://doi.org/10.1016/s2210-7401\(11\)70005-5](https://doi.org/10.1016/s2210-7401(11)70005-5)
167. Masaki T, Suzuki R, Murakami K, Aizaki H, Ishii K, Murayama A, et al. Interaction of hepatitis C virus nonstructural protein 5A with core protein is critical for the production of infectious virus particles. *J Virol.* 2008 Aug;82(16):7964–76. doi: 10.1128/JVI.00826-08
168. Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Backus LI. Real-world effectiveness of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in 573 direct-acting antiviral experienced hepatitis C patients. *J Viral Hepat.* 2019 Aug;26(8):980–90. doi: 10.1111/jvh.13115
169. Ledinghen V, Anne V, Jose U. Sofosbuvir + Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with difficult to treat HCV infection. Final results of the French compassionate use. *J Hepatol.* 2018 Apr;68:S259. doi: 10.1016/S0168-8278(18)30732-3
170. World Health Organization. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030. 2022 Jul.
171. Razavi H, Sanchez Y, Yuen C, Cornberg M. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. *Liver Int.* 2020 Mar;40(3):522–9. doi: 10.1111/liv.14324
172. Liberto MC, Marascio N. Special Issue “Chronic HCV Infection: Clinical Advances and Eradication Perspectives”. *J Clin Med.* 2022;11(2):359. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11020359>
173. Zoratti MJ, Siddiqua A, Morassut RE. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A systematic literature review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020 Jan;18:100237. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.12.007

174. Mar J, Ibarrondo O, Martínez-Baz I, Juanbeltz R, San Miguel R, Casado I. Economic evaluation of a population strategy for the treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(10):621–8. doi: <https://doi.org/10.17235/reed.2018.5605/2018>
175. Ezzat S, Gamkrelidze I, Osman A. Impacts of the Egyptian national screening and treatment programme for viral hepatitis C: A cost-effectiveness model. *Liver Int.* 2023 Jul;43(7):1417–26. doi: [10.1111/liv.15584](https://doi.org/10.1111/liv.15584)
176. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect Dis.* 2015 Jan 17;15(19). doi: [10.1186/s12879-015-0748-8](https://doi.org/10.1186/s12879-015-0748-8)
177. Backus L, Belperio P, Shahoumian T, Mole L. Direct-acting antiviral sustained virologic response: Impact on mortality in patients without advanced liver disease. *Hepatology.* 2018;68(3):827–838. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29811>
178. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J, Lammert F, et al. Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. *JAMA.* 2012 Dec 26;308(24):2584–693. doi: [10.1001/jama.2012.144878](https://doi.org/10.1001/jama.2012.144878)
179. Fernandes F, Piedade J, Guimaraes L, Nunes E, Chaves U, Goldenzon R. Effectiveness of direct-acting agents for hepatitis C and liver stiffness changing after sustained virological response. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(12):2187–95. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.14707>
180. Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londoño M, Hernández-Gea V, Ruiz P. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology.* 2018;67(5):1683–94. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29557>
181. Díez C, Berenguer J, Ibañez-Samaniego L, Llop E, Pérez-Latorre L, Catalina MV, et al. Persistence of Clinically Significant Portal Hypertension After Eradication of Hepatitis C Virus in Patients With Advanced Cirrhosis. *Clin Infect Dis.* 2020 Dec;71(10):2726–9. doi: [10.1093/cid/ciaa502](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa502)



182. Calleja JL, Macias J, Fornis X, Garcia F, Berenguer M, Garcia Deltoro M, et al. Guidelines on treatment of hepatitis C virus infection. Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Nov;41(9):597–608. doi: 10.1016/j.gastrohep.2018.07.010
183. Aguilera A, Navarro D, Rodríguez-Frias F, Viciano I, Martínez-Sapiña AM, Rodríguez MJ, et al. Prevalence and distribution of hepatitis C virus genotypes in Spain during the 2000-2015 period (the GEHEP 005 study). *J Viral Hepat*. 2017 Sep;24(9):725–32. doi: 10.1111/jvh.12700
184. Buti M, Franco A, Carmona I, Sánchez-Ruano JJ, Sansó A, Berenguer M, et al. Profiles and clinical management of hepatitis C patients in Spain: disHCovery study. *Rev Esp Quimioter*. 2015 Jun;28(3):145–53. [accessed 26 Sep 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26032999/>
185. Juanbeltz R, Zozaya JM, Repáraz J, Castilla J, Sarobe MT, Úriz Otano JI, et al. Efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica. *An Sist Sanit Navar*. 2017;40(1):57–66. doi: 10.23938/ASSN.0006
186. Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;16(1):27-38.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.038
187. Barrañón Pérez L, Soler Company E, Lorente Fernández L, Pérez Pons J. Efectividad y seguridad de los antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C. *Rev OFIL*. 2016;26(4):243–50.
188. Huang R, Rao H, Yang M, Gao Y, Wang J, Jin Q, et al. Noninvasive Measurements Predict Liver Fibrosis Well in Hepatitis C Virus Patients After Direct-Acting Antiviral Therapy. *Dig Dis Sci*. 2020 May;65(5):1491–500. doi: 10.1007/s10620-019-05886-y
189. Stasi C, Sadalla S, Carradori E, Monti M, Petracchia L, Madia F, et al. Longitudinal evaluation of liver stiffness and outcomes in patients with chronic hepatitis C before and after short- and long-term IFN-free antiviral treatment. *Curr Med Res Opin*. 2020 Feb;36(2):245–9. doi: 10.1080/03007995.2019.1691517

- 
190. Bachofner JA, Valli PV, Kröger A, Bergamin I, Künzler P, Baserga A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int.* 2017 Mar;37(3):369–76. doi: 10.1111/liv.13256
  191. Badia E, Fernández C, Puebla A, Gozalo Marín V, Vinuesa Campo R, Calvo Simal S, et al. Evolution of patients with chronic hepatitis C infection with advanced fibrosis or cirrhosis cured with direct-acting antivirals. Long-term follow-up. *Gastroenterol Hepatol.* 2022 Dec;45(10):767–79. doi: 10.1016/j.gastrohep.2022.02.002

# X – ANEXOS

---



## X - ANEXOS

### ANEXO I. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Le proponemos participar en el estudio de investigación titulado: “Análisis de la variación de la fibrosis hepática mediante elastografía de transición unidimensional tras el tratamiento con fármacos antivirales de acción directa en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C”.

Es importante que comprenda el objetivo del estudio antes de confirmar su participación. Por favor, lea detenidamente este documento y realice las preguntas que usted considere oportunas.

**Introducción:** La infección por el virus de la hepatitis C afecta a cerca de 58 millones de personas en el mundo, siendo la causa de alrededor de 290.000 fallecimientos cada año. El tratamiento con los fármacos antivirales de acción directa alcanza unas tasas de curación cercanas al 100%, lo que puede reducir la fibrosis hepática y disminuir las complicaciones ocasionadas por la hepatitis C crónica.

**Objetivo:** Analizar la variación de la fibrosis hepática en cada subgrupo tras la curación de la hepatitis C a las 12 semanas, al año, a los dos años y a los tres años.

**Procedimiento:** Su médico responsable le realizará: una serología (para cuantificar la carga del virus de la hepatitis C), una analítica (para determinar los niveles de APRI, albúmina, bilirrubina, creatinina, FIB-4, Forns, INR) y una medición con FibroScan® (técnica de imagen no invasiva que estima la fibrosis hepática).

**Riesgos:** Sus datos personales serán guardados con absoluta confidencialidad, no existiendo riesgo alguno en la aplicación de este protocolo.

**Beneficios:** La participación en el estudio no se acompañada de ninguna contraprestación o beneficio personal.

**Participación voluntaria/Derecho de retirada:** Puede abandonar el estudio cuando usted lo desee, sin necesidad de justificar sus razones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

**Permiso para la revisión de Historias Clínicas:** Las personas involucradas en este estudio recogerán información de su historia clínica. Siguiendo la ley 15/99 de protección de datos de carácter personal, su información personal será tratada de forma confidencial y será anotada en una base de datos. El presente estudio sigue las normas éticas elementales en materia de investigación con seres humanos.

**Preguntas e información:** Podrá contactar con las personas involucradas en este estudio ante cualquier duda o pregunta.

## ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del estudio:** “Variación del grado de fibrosis hepática mediante elastografía de transición unidimensional tras el tratamiento con fármacos antivirales de acción directa en pacientes monoinfectados por el virus de la hepatitis C”.

Yo ..... he leído la hoja de información acerca de las características del estudio, he recibido la información suficiente y he hecho todas las preguntas que he considerado oportunas.

He sido informado/a por el/la Dr/Dra .....

Comprendo que mi participación en este estudio es voluntaria y que puedo abandonarlo cuando yo lo desee, sin necesidad de justificar mis razones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Otorgo libremente mi consentimiento para participar en este estudio.

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

Firma del participante

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

Firma del investigador

### ANEXO III. VALORES MEDIOS DE FIBROSCAN®

**Tabla A3.1.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FibroScan®</b>	
	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
1 <sup>a</sup>	13.645	12.359
2 <sup>a</sup>	9.465	8.484
3 <sup>a</sup>	9.124	7.667
4 <sup>a</sup>	9.009	8.036
5 <sup>a</sup>	8.582	7.524

**Tabla A3.2.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con VIH y pacientes sin VIH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FibroScan®</b>	
	<b>VIH</b>	<b>No VIH</b>
1 <sup>a</sup>	11.070	13.557
2 <sup>a</sup>	8.130	9.454
3 <sup>a</sup>	7.690	8.820
4 <sup>a</sup>	7.407	8.894
5 <sup>a</sup>	7.383	8.383

**Tabla A3.3.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con esteatosis hepática leve y pacientes sin esteatosis hepática leve a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FibroScan®</b>	
	<b>Esteatosis hepática leve</b>	<b>No Esteatosis hepática leve</b>
1 <sup>a</sup>	14.542	13.059
2 <sup>a</sup>	10.564	9.099
3 <sup>a</sup>	9.306	8.587
4 <sup>a</sup>	9.467	8.599
5 <sup>a</sup>	9.067	8.138



**Tabla A3.4.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con síndrome metabólico y pacientes sin síndrome metabólico a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de FibroScan®	
	Síndrome metabólico	No Síndrome metabólico
1 <sup>a</sup>	17.171	12.837
2 <sup>a</sup>	12.808	8.917
3 <sup>a</sup>	10.662	8.471
4 <sup>a</sup>	10.883	8.482
5 <sup>a</sup>	10.429	8.029

**Tabla A3.5.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con consumo elevado de alcohol y pacientes sin consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de FibroScan®	
	Consumo elevado de alcohol	No Consumo elevado de alcohol
1 <sup>a</sup>	14.075	13.168
2 <sup>a</sup>	10.712	9.142
3 <sup>a</sup>	9.162	8.632
4 <sup>a</sup>	9.546	8.625
5 <sup>a</sup>	8.979	8.185

**Tabla A3.6.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de FibroScan®			
	VIH	Esteatosis hepática leve	Síndrome metabólico	Consumo elevado de alcohol
1 <sup>a</sup>	11.070	14.542	17.171	14.075
2 <sup>a</sup>	8.130	10.564	12.808	10.712
3 <sup>a</sup>	7.690	9.306	10.662	9.162
4 <sup>a</sup>	7.407	9.467	10.883	9.546
5 <sup>a</sup>	7.383	9.067	10.429	8.979

**Tabla A3.7.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® según el GT a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de FibroScan®</b>					
<b>Mediciones</b>	<b>Subtipo 1a</b>	<b>Subtipo 1b</b>	<b>GT 2</b>	<b>GT 3</b>	<b>GT 4</b>
1 <sup>a</sup>	14.953	12.106	14.733	13.668	11.957
2 <sup>a</sup>	9.941	8.867	7.933	10.321	8.552
3 <sup>a</sup>	9.141	8.026	7.800	10.068	8.243
4 <sup>a</sup>	9.112	8.137	7.500	10.232	7.957
5 <sup>a</sup>	8.525	7.728	7.367	9.982	7.461

**Tabla A3.8.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de FibroScan®</b>						
<b>Mediciones</b>	<b>Naïve</b>	<b>IT IFN</b>	<b>RP AADs</b>	<b>RP IFN</b>	<b>NR AADs</b>	<b>NR IFN</b>
1 <sup>a</sup>	12.820	12.338	14.509	11.336	18.733	15.583
2 <sup>a</sup>	8.975	9.337	12.127	7.696	15.100	10.100
3 <sup>a</sup>	8.352	8.525	10.382	7.796	14.150	9.442
4 <sup>a</sup>	8.342	8.788	11.355	7.211	13.767	9.864
5 <sup>a</sup>	7.952	7.987	11.000	6.925	13.850	8.961

**Tabla A3.9.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con CH y pacientes sin CH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de FibroScan®</b>		
<b>Mediciones</b>	<b>CH</b>	<b>No CH</b>
1 <sup>a</sup>	24.282	8.291
2 <sup>a</sup>	16.149	6.207
3 <sup>a</sup>	14.742	5.955
4 <sup>a</sup>	15.087	5.845
5 <sup>a</sup>	14.244	5.568

**Tabla A3.10.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en cada subgrupo de pacientes sin CH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de FibroScan®</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>Subgrupo F3</b>	<b>Subgrupo F2</b>	<b>Subgrupo F0-F1</b>
1 <sup>a</sup>	11.007	8.517	5.730
2 <sup>a</sup>	7.609	6.266	4.933
3 <sup>a</sup>	7.322	5.989	4.733
4 <sup>a</sup>	7.087	5.726	4.860
5 <sup>a</sup>	6.700	5.623	4.533

**Tabla A3.11.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de FibroScan®</b>		
<b>Mediciones</b>	<b>Al menos una Complicación por el VHC</b>	<b>No Complicaciones por el VHC</b>
1 <sup>a</sup>	23.095	11.364
2 <sup>a</sup>	15.535	8.094
3 <sup>a</sup>	14.312	7.600
4 <sup>a</sup>	14.820	7.540
5 <sup>a</sup>	13.828	7.191

**Tabla A3.12.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con CHC y pacientes sin CHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de FibroScan®</b>		
<b>Mediciones</b>	<b>CHC</b>	<b>No CHC</b>
1 <sup>a</sup>	27.584	12.591
2 <sup>a</sup>	19.100	8.839
3 <sup>a</sup>	17.523	8.273
4 <sup>a</sup>	18.846	8.244
5 <sup>a</sup>	18.600	7.782

**Tabla A3.13.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con indicación de TOH y pacientes sin indicación de TOH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FibroScan®</b>	
	<b>Indicación de TOH</b>	<b>No Indicación de TOH</b>
1 <sup>a</sup>	40.333	12.585
2 <sup>a</sup>	31.417	8.745
3 <sup>a</sup>	28.983	8.180
4 <sup>a</sup>	30.700	8.169
5 <sup>a</sup>	29.650	7.731

**Tabla A3.14.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con ascitis y pacientes sin ascitis a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FibroScan®</b>	
	<b>Ascitis</b>	<b>No Ascitis</b>
1 <sup>a</sup>	20.486	12.824
2 <sup>a</sup>	14.214	9.000
3 <sup>a</sup>	12.836	8.435
4 <sup>a</sup>	13.950	8.401
5 <sup>a</sup>	13.743	7.934

**Tabla A3.15.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con encefalopatía hepática y pacientes sin encefalopatía hepática a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FibroScan®</b>	
	<b>Encefalopatía hepática</b>	<b>No Encefalopatía hepática</b>
1 <sup>a</sup>	25.980	12.994
2 <sup>a</sup>	19.080	9.093
3 <sup>a</sup>	15.140	8.550
4 <sup>a</sup>	16.600	8.552
5 <sup>a</sup>	15.760	8.107

**Tabla A3.16.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con varices gástricas/esofágicas y pacientes sin varices gástricas/esofágicas a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FibroScan®</b>	
	<b>Varices gástricas/esofágicas</b>	<b>No Varices gástricas/esofágicas</b>
1 <sup>a</sup>	29.021	11.948
2 <sup>a</sup>	19.947	8.410
3 <sup>a</sup>	18.568	7.863
4 <sup>a</sup>	19.026	7.859
5 <sup>a</sup>	17.132	7.526

**Tabla A3.17.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con fracaso renal y pacientes sin fracaso renal a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FibroScan®</b>	
	<b>Fracaso renal</b>	<b>No Fracaso renal</b>
1 <sup>a</sup>	17.464	13.061
2 <sup>a</sup>	12.245	9.157
3 <sup>a</sup>	11.500	8.552
4 <sup>a</sup>	11.364	8.592
5 <sup>a</sup>	10.564	8.155

**Tabla A3.18.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes con tumor extrahepático y pacientes sin tumor extrahepático a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FibroScan®</b>	
	<b>Tumor extrahepático</b>	<b>No Tumor extrahepático</b>
1 <sup>a</sup>	18.600	13.124
2 <sup>a</sup>	10.633	9.261
3 <sup>a</sup>	11.300	8.618
4 <sup>a</sup>	10.217	8.677
5 <sup>a</sup>	9.483	8.231

**Tabla A3.19.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de FibroScan®</b>							
<b>Mediciones</b>	<b>CHC</b>	<b>Indicación de TOH</b>	<b>Ascitis</b>	<b>Encefalopatía hepática</b>	<b>Varices gástricas/ esofágicas</b>	<b>Fracaso renal</b>	<b>Tumor extrahepático</b>
1 <sup>a</sup>	27.584	40.333	20.486	25.980	29.021	17.464	18.600
2 <sup>a</sup>	19.100	31.417	14.214	19.080	19.947	12.245	10.633
3 <sup>a</sup>	17.523	28.983	12.836	15.140	18.568	11.500	11.300
4 <sup>a</sup>	18.846	30.7	13.950	16.600	19.026	11.364	10.217
5 <sup>a</sup>	18.600	29.65	13.743	15.760	17.132	10.564	9.483

**Tabla A3.20.** Descripción cuantitativa del valor medio de FibroScan® en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC, pacientes fallecidos debido a otras causas y pacientes no fallecidos a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de FibroScan®</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>Exitus por el VHC</b>	<b>Exitus por otras causas</b>	<b>No fallecidos</b>
1 <sup>a</sup>	24.540	13.333	13.012
2 <sup>a</sup>	16.300	10.133	9.112
3 <sup>a</sup>	14.660	10.278	8.494
4 <sup>a</sup>	16.340	9.111	8.536
5 <sup>a</sup>	16.520	9.078	8.054

#### ANEXO IV. VALORES MEDIOS DE APRI

**Tabla A4.1.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de APRI</b>	
	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
1 <sup>a</sup>	1.138	0.980
2 <sup>a</sup>	0.498	0.479
3 <sup>a</sup>	0.381	0.428
4 <sup>a</sup>	0.351	0.360
5 <sup>a</sup>	0.333	0.398

**Tabla A4.2.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con VIH y pacientes sin VIH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de APRI</b>	
	<b>VIH</b>	<b>No VIH</b>
1 <sup>a</sup>	0.951	1.110
2 <sup>a</sup>	0.600	0.477
3 <sup>a</sup>	0.377	0.398
4 <sup>a</sup>	0.349	0.354
5 <sup>a</sup>	0.394	0.347

**Tabla A4.3.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con esteatosis hepática leve y pacientes sin esteatosis hepática leve a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de APRI</b>	
	<b>Esteatosis hepática leve</b>	<b>No Esteatosis hepática leve</b>
1 <sup>a</sup>	1.110	1.087
2 <sup>a</sup>	0.424	0.502
3 <sup>a</sup>	0.377	0.398
4 <sup>a</sup>	0.328	0.358
5 <sup>a</sup>	0.343	0.354

**Tabla A4.4.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con síndrome metabólico y pacientes sin síndrome metabólico a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de APRI	
	Síndrome metabólico	No Síndrome metabólico
1 <sup>a</sup>	1.307	1.067
2 <sup>a</sup>	0.602	0.480
3 <sup>a</sup>	0.408	0.394
4 <sup>a</sup>	0.417	0.347
5 <sup>a</sup>	0.389	0.349

**Tabla A4.5.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con consumo elevado de alcohol y pacientes sin consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de APRI	
	Consumo elevado de alcohol	No Consumo elevado de alcohol
1 <sup>a</sup>	0.987	1.101
2 <sup>a</sup>	0.432	0.498
3 <sup>a</sup>	0.399	0.395
4 <sup>a</sup>	0.371	0.352
5 <sup>a</sup>	0.358	0.352

**Tabla A4.6.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de APRI			
	VIH	Esteatosis hepática leve	Síndrome metabólico	Consumo elevado de alcohol
1 <sup>a</sup>	0.951	1.110	1.307	0.987
2 <sup>a</sup>	0.600	0.424	0.602	0.432
3 <sup>a</sup>	0.377	0.377	0.408	0.399
4 <sup>a</sup>	0.349	0.328	0.417	0.371
5 <sup>a</sup>	0.394	0.343	0.389	0.358



**Tabla A4.7.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI según el GT a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de APRI</b>					
<b>Mediciones</b>	<b>Subtipo 1a</b>	<b>Subtipo 1b</b>	<b>GT 2</b>	<b>GT 3</b>	<b>GT 4</b>
1 <sup>a</sup>	1.087	1.006	0.743	1.507	0.924
2 <sup>a</sup>	0.498	0.474	0.373	0.506	0.549
3 <sup>a</sup>	0.394	0.405	0.393	0.416	0.327
4 <sup>a</sup>	0.341	0.366	0.413	0.371	0.306
5 <sup>a</sup>	0.336	0.377	0.353	0.357	0.289

**Tabla A4.8.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de APRI</b>						
<b>Mediciones</b>	<b>Naïve</b>	<b>IT IFN</b>	<b>RP AADs</b>	<b>RP IFN</b>	<b>NR AADs</b>	<b>NR IFN</b>
1 <sup>a</sup>	1.078	1.698	1.056	0.961	2.388	0.860
2 <sup>a</sup>	0.520	0.566	0.381	0.360	0.500	0.474
3 <sup>a</sup>	0.420	0.396	0.334	0.294	0.420	0.360
4 <sup>a</sup>	0.370	0.425	0.301	0.255	0.352	0.336
5 <sup>a</sup>	0.361	0.444	0.299	0.264	0.353	0.365

**Tabla A4.9.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con CH y pacientes sin CH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de APRI</b>		
<b>Mediciones</b>	<b>CH</b>	<b>No CH</b>
1 <sup>a</sup>	1.668	0.830
2 <sup>a</sup>	0.730	0.384
3 <sup>a</sup>	0.635	0.288
4 <sup>a</sup>	0.557	0.262
5 <sup>a</sup>	0.553	0.262

**Tabla A4.10.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en cada subgrupo de pacientes sin CH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de APRI</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>Subgrupo F3</b>	<b>Subgrupo F2</b>	<b>Subgrupo F0-F1</b>
1 <sup>a</sup>	1.037	0.807	0.670
2 <sup>a</sup>	0.457	0.326	0.371
3 <sup>a</sup>	0.349	0.263	0.255
4 <sup>a</sup>	0.290	0.265	0.235
5 <sup>a</sup>	0.303	0.255	0.232

**Tabla A4.11.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de APRI</b>		
<b>Mediciones</b>	<b>Al menos una Complicación por el VHC</b>	<b>No Complicaciones por el VHC</b>
1 <sup>a</sup>	1.522	1.007
2 <sup>a</sup>	0.765	0.439
3 <sup>a</sup>	0.665	0.344
4 <sup>a</sup>	0.601	0.306
5 <sup>a</sup>	0.607	0.304

**Tabla A4.12.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con CHC y pacientes sin CHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de APRI</b>		
<b>Mediciones</b>	<b>CHC</b>	<b>No CHC</b>
1 <sup>a</sup>	1.909	1.024
2 <sup>a</sup>	1.062	0.460
3 <sup>a</sup>	0.999	0.362
4 <sup>a</sup>	0.868	0.325
5 <sup>a</sup>	1.005	0.317

**Tabla A4.13.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con indicación de TOH y pacientes sin indicación de TOH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de APRI</b>	
	<b>Indicación de TOH</b>	<b>No Indicación de TOH</b>
1 <sup>a</sup>	1.617	1.077
2 <sup>a</sup>	0.823	0.484
3 <sup>a</sup>	0.743	0.387
4 <sup>a</sup>	0.692	0.345
5 <sup>a</sup>	0.755	0.343

**Tabla A4.14.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con ascitis y pacientes sin ascitis a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de APRI</b>	
	<b>Ascitis</b>	<b>No Ascitis</b>
1 <sup>a</sup>	2.223	1.023
2 <sup>a</sup>	0.887	0.468
3 <sup>a</sup>	0.828	0.370
4 <sup>a</sup>	0.744	0.330
5 <sup>a</sup>	0.746	0.329

**Tabla A4.15.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con encefalopatía hepática y pacientes sin encefalopatía hepática a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de APRI</b>	
	<b>Encefalopatía hepática</b>	<b>No Encefalopatía hepática</b>
1 <sup>a</sup>	1.414	1.084
2 <sup>a</sup>	1.272	0.476
3 <sup>a</sup>	1.376	0.375
4 <sup>a</sup>	1.002	0.340
5 <sup>a</sup>	1.056	0.338

**Tabla A4.16.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con varices gástricas/esofágicas y pacientes sin varices gástricas/esofágicas a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de APRI</b>	
	<b>Varices gástricas/esofágicas</b>	<b>No Varices gástricas/esofágicas</b>
1 <sup>a</sup>	1.569	1.051
2 <sup>a</sup>	0.950	0.454
3 <sup>a</sup>	0.883	0.355
4 <sup>a</sup>	0.824	0.315
5 <sup>a</sup>	0.839	0.312

**Tabla A4.17.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con fracaso renal y pacientes sin fracaso renal a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de APRI</b>	
	<b>Fracaso renal</b>	<b>No Fracaso renal</b>
1 <sup>a</sup>	1.795	1.058
2 <sup>a</sup>	0.679	0.483
3 <sup>a</sup>	0.629	0.385
4 <sup>a</sup>	0.519	0.346
5 <sup>a</sup>	0.574	0.342

**Tabla A4.18.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes con tumor extrahepático y pacientes sin tumor extrahepático a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de APRI</b>	
	<b>Tumor extrahepático</b>	<b>No Tumor extrahepático</b>
1 <sup>a</sup>	0.928	1.094
2 <sup>a</sup>	0.468	0.492
3 <sup>a</sup>	0.442	0.394
4 <sup>a</sup>	0.385	0.353
5 <sup>a</sup>	0.355	0.353

**Tabla A4.19.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de APRI</b>							
<b>Mediciones</b>	<b>CHC</b>	<b>Indicación de TOH</b>	<b>Ascitis</b>	<b>Encefalopatía hepática</b>	<b>Varices gástricas/ esofágicas</b>	<b>Fracaso renal</b>	<b>Tumor extrahepático</b>
1 <sup>a</sup>	1.909	1.617	2.223	1.414	1.569	1.795	0.928
2 <sup>a</sup>	1.062	0.823	0.887	1.272	0.950	0.679	0.468
3 <sup>a</sup>	0.999	0.743	0.828	1.376	0.883	0.629	0.442
4 <sup>a</sup>	0.868	0.692	0.744	1.002	0.824	0.519	0.385
5 <sup>a</sup>	1.005	0.755	0.746	1.056	0.839	0.574	0.355

**Tabla A4.20.** Descripción cuantitativa del valor medio de APRI en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC, pacientes fallecidos debido a otras causas y pacientes no fallecidos a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de APRI</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>Exitus por el VHC</b>	<b>Exitus por otras causas</b>	<b>No fallecidos</b>
1 <sup>a</sup>	3.218	1.229	1.040
2 <sup>a</sup>	1.004	0.487	0.481
3 <sup>a</sup>	1.232	0.644	0.368
4 <sup>a</sup>	0.986	0.520	0.334
5 <sup>a</sup>	1.102	0.608	0.327

## ANEXO V. VALORES MEDIOS DE FIB-4

**Tabla A5.1.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FIB-4</b>	
	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
1 <sup>a</sup>	2.785	2.342
2 <sup>a</sup>	2.203	1.693
3 <sup>a</sup>	2.066	1.578
4 <sup>a</sup>	1.910	1.541
5 <sup>a</sup>	1.994	1.500

**Tabla A5.2.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con VIH y pacientes sin VIH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FIB-4</b>	
	<b>VIH</b>	<b>No VIH</b>
1 <sup>a</sup>	1.974	2.546
2 <sup>a</sup>	1.551	1.888
3 <sup>a</sup>	1.427	1.767
4 <sup>a</sup>	1.421	1.685
5 <sup>a</sup>	1.554	1.663

**Tabla A5.3.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con esteatosis hepática leve y pacientes sin esteatosis hepática leve a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FIB-4</b>	
	<b>Esteatosis hepática leve</b>	<b>No Esteatosis hepática leve</b>
1 <sup>a</sup>	2.135	2.529
2 <sup>a</sup>	1.439	1.910
3 <sup>a</sup>	1.395	1.776
4 <sup>a</sup>	1.272	1.711
5 <sup>a</sup>	1.295	1.704

**Tabla A5.4.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con síndrome metabólico y pacientes sin síndrome metabólico a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de FIB-4	
	Síndrome metabólico	No Síndrome metabólico
1 <sup>a</sup>	2.695	2.453
2 <sup>a</sup>	1.935	1.838
3 <sup>a</sup>	1.667	1.732
4 <sup>a</sup>	1.701	1.648
5 <sup>a</sup>	1.645	1.650

**Tabla A5.5.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con consumo elevado de alcohol y pacientes sin consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de FIB-4	
	Consumo elevado de alcohol	No Consumo elevado de alcohol
1 <sup>a</sup>	2.151	2.511
2 <sup>a</sup>	1.474	1.887
3 <sup>a</sup>	1.499	1.750
4 <sup>a</sup>	1.468	1.673
5 <sup>a</sup>	1.445	1.672

**Tabla A5.6.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de FIB-4			
	VIH	Esteatosis hepática leve	Síndrome metabólico	Consumo elevado de alcohol
1 <sup>a</sup>	1.974	2.135	2.695	2.151
2 <sup>a</sup>	1.551	1.439	1.935	1.474
3 <sup>a</sup>	1.427	1.395	1.667	1.499
4 <sup>a</sup>	1.421	1.272	1.701	1.468
5 <sup>a</sup>	1.554	1.295	1.645	1.445

**Tabla A5.7.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 según el GT a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de FIB-4</b>						
<b>Mediciones</b>	<b>Subtipo 1a</b>	<b>Subtipo 1b</b>	<b>GT 2</b>	<b>GT 3</b>	<b>GT 4</b>	
1 <sup>a</sup>	2.268	2.672	2.923	2.766	1.800	
2 <sup>a</sup>	1.719	2.051	2.230	1.669	1.550	
3 <sup>a</sup>	1.558	1.965	2.450	1.583	1.303	
4 <sup>a</sup>	1.496	1.837	2.487	1.570	1.348	
5 <sup>a</sup>	1.530	1.853	2.297	1.504	1.243	

**Tabla A5.8.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de FIB-4</b>						
<b>Mediciones</b>	<b>Naïve</b>	<b>IT IFN</b>	<b>RP AADs</b>	<b>RP IFN</b>	<b>NR AADs</b>	<b>NR IFN</b>
1 <sup>a</sup>	2.526	1.994	2.287	2.131	1.897	2.789
2 <sup>a</sup>	1.936	1.544	1.577	1.500	1.338	1.960
3 <sup>a</sup>	1.775	1.541	1.622	1.429	1.268	1.886
4 <sup>a</sup>	1.701	1.260	1.531	1.399	1.302	1.821
5 <sup>a</sup>	1.719	1.429	1.432	1.399	1.267	1.719

**Tabla A5.9.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con CH y pacientes sin CH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de FIB-4</b>		
<b>Mediciones</b>	<b>CH</b>	<b>No CH</b>
1 <sup>a</sup>	4.029	1.777
2 <sup>a</sup>	2.925	1.362
3 <sup>a</sup>	2.708	1.283
4 <sup>a</sup>	2.542	1.252
5 <sup>a</sup>	2.528	1.254



**Tabla A5.10.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en cada subgrupo de pacientes sin CH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de FIB-4</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>Subgrupo F3</b>	<b>Subgrupo F2</b>	<b>Subgrupo F0-F1</b>
1 <sup>a</sup>	2.204	1.717	1.456
2 <sup>a</sup>	1.579	1.249	1.267
3 <sup>a</sup>	1.550	1.182	1.135
4 <sup>a</sup>	1.415	1.252	1.111
5 <sup>a</sup>	1.496	1.173	1.112

**Tabla A5.11.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de FIB-4</b>		
<b>Mediciones</b>	<b>Al menos una Complicación por el VHC</b>	<b>No Complicaciones por el VHC</b>
1 <sup>a</sup>	4.055	2.173
2 <sup>a</sup>	3.114	1.604
3 <sup>a</sup>	2.985	1.484
4 <sup>a</sup>	2.791	1.434
5 <sup>a</sup>	2.760	1.436

**Tabla A5.12.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con CHC y pacientes sin CHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de FIB-4</b>		
<b>Mediciones</b>	<b>CHC</b>	<b>No CHC</b>
1 <sup>a</sup>	6.119	2.307
2 <sup>a</sup>	3.853	1.754
3 <sup>a</sup>	4.034	1.619
4 <sup>a</sup>	3.337	1.575
5 <sup>a</sup>	3.544	1.562

**Tabla A5.13.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con indicación de TOH y pacientes sin indicación de TOH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FIB-4</b>	
	<b>Indicación de TOH</b>	<b>No Indicación de TOH</b>
1 <sup>a</sup>	5.028	2.413
2 <sup>a</sup>	3.813	1.799
3 <sup>a</sup>	3.332	1.686
4 <sup>a</sup>	3.253	1.613
5 <sup>a</sup>	3.200	1.611

**Tabla A5.14.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con ascitis y pacientes sin ascitis a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FIB-4</b>	
	<b>Ascitis</b>	<b>No Ascitis</b>
1 <sup>a</sup>	5.610	2.289
2 <sup>a</sup>	3.795	1.731
3 <sup>a</sup>	3.573	1.615
4 <sup>a</sup>	3.366	1.550
5 <sup>a</sup>	3.295	1.551

**Tabla A5.15.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con encefalopatía hepática y pacientes sin encefalopatía hepática a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FIB-4</b>	
	<b>Encefalopatía hepática</b>	<b>No Encefalopatía hepática</b>
1 <sup>a</sup>	5.700	2.410
2 <sup>a</sup>	5.206	1.778
3 <sup>a</sup>	5.840	1.641
4 <sup>a</sup>	4.732	1.589
5 <sup>a</sup>	4.720	1.586

**Tabla A5.16.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con varices gástricas/esofágicas y pacientes sin varices gástricas/esofágicas a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FIB-4</b>	
	<b>Varices gástricas/esofágicas</b>	<b>No Varices gástricas/esofágicas</b>
1 <sup>a</sup>	4.637	2.297
2 <sup>a</sup>	3.925	1.675
3 <sup>a</sup>	3.649	1.566
4 <sup>a</sup>	3.379	1.509
5 <sup>a</sup>	3.545	1.492

**Tabla A5.17.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con fracaso renal y pacientes sin fracaso renal a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FIB-4</b>	
	<b>Fracaso renal</b>	<b>No Fracaso renal</b>
1 <sup>a</sup>	4.189	2.397
2 <sup>a</sup>	2.654	1.810
3 <sup>a</sup>	2.597	1.685
4 <sup>a</sup>	2.349	1.620
5 <sup>a</sup>	2.347	1.617

**Tabla A5.18.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes con tumor extrahepático y pacientes sin tumor extrahepático a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de FIB-4</b>	
	<b>Tumor extrahepático</b>	<b>No Tumor extrahepático</b>
1 <sup>a</sup>	2.642	2.472
2 <sup>a</sup>	2.120	1.841
3 <sup>a</sup>	1.993	1.719
4 <sup>a</sup>	1.812	1.649
5 <sup>a</sup>	1.688	1.649

**Tabla A5.19.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de FIB-4</b>							
<b>Mediciones</b>	<b>CHC</b>	<b>Indicación de TOH</b>	<b>Ascitis</b>	<b>Encefalopatía hepática</b>	<b>Varices gástricas/ esofágicas</b>	<b>Fracaso renal</b>	<b>Tumor extrahepático</b>
1 <sup>a</sup>	6.119	5.028	5.610	5.700	4.637	4.189	2.642
2 <sup>a</sup>	3.853	3.813	3.795	5.206	3.925	2.654	2.120
3 <sup>a</sup>	4.034	3.332	3.573	5.840	3.649	2.597	1.993
4 <sup>a</sup>	3.337	3.253	3.366	4.732	3.379	2.349	1.812
5 <sup>a</sup>	3.544	3.200	3.295	4.720	3.545	2.347	1.688

**Tabla A5.20.** Descripción cuantitativa del valor medio de FIB-4 en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC, pacientes fallecidos debido a otras causas y pacientes no fallecidos a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de FIB-4</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>Exitus por el VHC</b>	<b>Exitus por otras causas</b>	<b>No fallecidos</b>
1 <sup>a</sup>	8.346	3.016	2.330
2 <sup>a</sup>	4.730	2.230	1.771
3 <sup>a</sup>	5.020	2.537	1.624
4 <sup>a</sup>	4.170	2.307	1.574
5 <sup>a</sup>	4.262	2.669	1.555

## ANEXO VI. VALORES MEDIOS DE FORNS

**Tabla A6.1.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes varones y pacientes mujeres a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Forns</b>	
	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
1 <sup>a</sup>	6.562	6.218
2 <sup>a</sup>	5.417	5.471
3 <sup>a</sup>	5.259	5.311
4 <sup>a</sup>	5.232	5.253
5 <sup>a</sup>	5.238	5.190

**Tabla A6.2.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con VIH y pacientes sin VIH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Forns</b>	
	<b>VIH</b>	<b>No VIH</b>
1 <sup>a</sup>	6.580	6.441
2 <sup>a</sup>	5.823	5.380
3 <sup>a</sup>	5.475	5.247
4 <sup>a</sup>	5.558	5.194
5 <sup>a</sup>	5.580	5.175

**Tabla A6.3.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con esteatosis hepática leve y pacientes sin esteatosis hepática leve a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Forns</b>	
	<b>Esteatosis hepática leve</b>	<b>No Esteatosis hepática leve</b>
1 <sup>a</sup>	6.396	6.468
2 <sup>a</sup>	5.182	5.472
3 <sup>a</sup>	5.138	5.296
4 <sup>a</sup>	5.035	5.269
5 <sup>a</sup>	5.136	5.237

**Tabla A6.4.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con síndrome metabólico y pacientes sin síndrome metabólico a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de Forns	
	Síndrome metabólico	No Síndrome metabólico
1 <sup>a</sup>	7.326	6.365
2 <sup>a</sup>	5.940	5.379
3 <sup>a</sup>	5.862	5.212
4 <sup>a</sup>	5.827	5.175
5 <sup>a</sup>	5.929	5.148

**Tabla A6.5.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con consumo elevado de alcohol y pacientes sin consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de Forns	
	Consumo elevado de alcohol	No Consumo elevado de alcohol
1 <sup>a</sup>	6.303	6.475
2 <sup>a</sup>	5.177	5.461
3 <sup>a</sup>	5.355	5.266
4 <sup>a</sup>	5.141	5.249
5 <sup>a</sup>	5.228	5.223

**Tabla A6.6.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con VIH, pacientes con esteatosis hepática leve, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de Forns			
	VIH	Esteatosis hepática leve	Síndrome metabólico	Consumo elevado de alcohol
1 <sup>a</sup>	6.580	6.396	7.326	6.303
2 <sup>a</sup>	5.823	5.182	5.940	5.177
3 <sup>a</sup>	5.475	5.138	5.862	5.355
4 <sup>a</sup>	5.558	5.035	5.827	5.141
5 <sup>a</sup>	5.580	5.136	5.929	5.228

**Tabla A6.7.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns según el GT a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Forns</b>				
	<b>Subtipo 1a</b>	<b>Subtipo 1b</b>	<b>GT 2</b>	<b>GT 3</b>	<b>GT 4</b>
1 <sup>a</sup>	6.330	6.580	7.017	6.592	6.059
2 <sup>a</sup>	5.414	5.508	6.477	5.322	5.179
3 <sup>a</sup>	5.162	5.455	6.457	5.260	4.691
4 <sup>a</sup>	4.982	5.415	6.113	5.448	4.876
5 <sup>a</sup>	5.128	5.354	6.177	5.227	4.816

**Tabla A6.8.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Forns</b>					
	<b>Naïve</b>	<b>IT IFN</b>	<b>RP AADs</b>	<b>RP IFN</b>	<b>NR AADs</b>	<b>NR IFN</b>
1 <sup>a</sup>	6.430	5.781	6.555	6.419	6.692	6.693
2 <sup>a</sup>	5.479	5.069	5.649	4.996	5.207	5.622
3 <sup>a</sup>	5.280	5.268	5.470	4.996	4.565	5.526
4 <sup>a</sup>	5.240	4.855	5.083	4.974	4.728	5.653
5 <sup>a</sup>	5.253	4.672	5.441	4.910	4.718	5.481

**Tabla A6.9.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con CH y pacientes sin CH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Forns</b>	
	<b>CH</b>	<b>No CH</b>
1 <sup>a</sup>	7.888	5.814
2 <sup>a</sup>	6.880	4.782
3 <sup>a</sup>	6.694	4.636
4 <sup>a</sup>	6.565	4.641
5 <sup>a</sup>	6.639	4.586

**Tabla A6.10.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en cada subgrupo de pacientes sin CH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Forns</b>		
	<b>Subgrupo F3</b>	<b>Subgrupo F2</b>	<b>Subgrupo F0-F1</b>
1 <sup>a</sup>	6.284	5.933	5.304
2 <sup>a</sup>	5.093	4.754	4.533
3 <sup>a</sup>	4.983	4.603	4.360
4 <sup>a</sup>	4.924	4.788	4.268
5 <sup>a</sup>	5.003	4.661	4.160

**Tabla A6.11.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con al menos una complicación por el VHC y pacientes sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Forns</b>	
	<b>Al menos una Complicación por el VHC</b>	<b>No Complicaciones por el VHC</b>
1 <sup>a</sup>	7.798	6.201
2 <sup>a</sup>	6.816	5.167
3 <sup>a</sup>	6.752	4.991
4 <sup>a</sup>	6.798	4.938
5 <sup>a</sup>	6.856	4.910

**Tabla A6.12.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con CHC y pacientes sin CHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Forns</b>	
	<b>CHC</b>	<b>No CHC</b>
1 <sup>a</sup>	8.492	6.364
2 <sup>a</sup>	7.359	5.344
3 <sup>a</sup>	7.575	5.168
4 <sup>a</sup>	7.632	5.127
5 <sup>a</sup>	7.757	5.106



**Tabla A6.13.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con indicación de TOH y pacientes sin indicación de TOH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Forns</b>	
	<b>Indicación de TOH</b>	<b>No Indicación de TOH</b>
1 <sup>a</sup>	8.703	6.403
2 <sup>a</sup>	7.495	5.382
3 <sup>a</sup>	7.378	5.223
4 <sup>a</sup>	7.433	5.184
5 <sup>a</sup>	7.635	5.164

**Tabla A6.14.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con ascitis y pacientes sin ascitis a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Forns</b>	
	<b>Ascitis</b>	<b>No Ascitis</b>
1 <sup>a</sup>	8.416	6.341
2 <sup>a</sup>	7.215	5.327
3 <sup>a</sup>	7.089	5.166
4 <sup>a</sup>	7.371	5.111
5 <sup>a</sup>	7.244	5.103

**Tabla A6.15.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con encefalopatía hepática y pacientes sin encefalopatía hepática a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Forns</b>	
	<b>Encefalopatía hepática</b>	<b>No Encefalopatía hepática</b>
1 <sup>a</sup>	8.366	6.419
2 <sup>a</sup>	8.512	5.370
3 <sup>a</sup>	8.326	5.212
4 <sup>a</sup>	7.804	5.185
5 <sup>a</sup>	7.760	5.172

**Tabla A6.16.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con varices gástricas/esofágicas y pacientes sin varices gástricas/esofágicas a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Forns</b>	
	<b>Varices gástricas/esofágicas</b>	<b>No Varices gástricas/esofágicas</b>
1 <sup>a</sup>	8.526	6.287
2 <sup>a</sup>	7.632	5.251
3 <sup>a</sup>	7.530	5.088
4 <sup>a</sup>	7.422	5.057
5 <sup>a</sup>	7.650	5.023

**Tabla A6.17.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con fracaso renal y pacientes sin fracaso renal a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Forns</b>	
	<b>Fracaso renal</b>	<b>No Fracaso renal</b>
1 <sup>a</sup>	7.704	6.400
2 <sup>a</sup>	6.487	5.384
3 <sup>a</sup>	6.022	5.240
4 <sup>a</sup>	6.663	5.172
5 <sup>a</sup>	6.615	5.159

**Tabla A6.18.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes con tumor extrahepático y pacientes sin tumor extrahepático a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Forns</b>	
	<b>Tumor extrahepático</b>	<b>No Tumor extrahepático</b>
1 <sup>a</sup>	7.665	6.428
2 <sup>a</sup>	6.565	5.405
3 <sup>a</sup>	6.248	5.251
4 <sup>a</sup>	6.238	5.213
5 <sup>a</sup>	6.407	5.195

**Tabla A6.19.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de Forns</b>							
<b>Mediciones</b>	<b>CHC</b>	<b>Indicación de TOH</b>	<b>Ascitis</b>	<b>Encefalopatía hepática</b>	<b>Varices gástricas/ esofágicas</b>	<b>Fracaso renal</b>	<b>Tumor extrahepático</b>
1 <sup>a</sup>	8.492	8.703	8.416	8.366	8.526	7.704	7.665
2 <sup>a</sup>	7.359	7.495	7.215	8.512	7.632	6.487	6.565
3 <sup>a</sup>	7.575	7.378	7.089	8.326	7.530	6.022	6.248
4 <sup>a</sup>	7.632	7.433	7.371	7.804	7.422	6.663	6.238
5 <sup>a</sup>	7.757	7.635	7.244	7.760	7.650	6.615	6.407

**Tabla A6.20.** Descripción cuantitativa del valor medio de Forns en pacientes fallecidos debido a complicaciones por el VHC, pacientes fallecidos debido a otras causas y pacientes no fallecidos a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de Forns</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>Exitus por el VHC</b>	<b>Exitus por otras causas</b>	<b>No fallecidos</b>
1 <sup>a</sup>	9.216	6.953	6.380
2 <sup>a</sup>	7.974	6.224	5.348
3 <sup>a</sup>	7.916	6.236	5.181
4 <sup>a</sup>	8.438	6.634	5.116
5 <sup>a</sup>	8.150	6.346	5.118

## ANEXO VII. VALORES MEDIOS DE CHILD-PUGH

**Tabla A7.1.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Child-Pugh</b>
	<b>CH</b>
1 <sup>a</sup>	5.519
2 <sup>a</sup>	5.442
3 <sup>a</sup>	5.403
4 <sup>a</sup>	5.403
5 <sup>a</sup>	5.351

**Tabla A7.2.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes varones del subgrupo F4 y pacientes mujeres del subgrupo F4 a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Child-Pugh</b>	
	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
1 <sup>a</sup>	5.463	5.652
2 <sup>a</sup>	5.389	5.565
3 <sup>a</sup>	5.315	5.609
4 <sup>a</sup>	5.315	5.609
5 <sup>a</sup>	5.259	5.565

**Tabla A7.3.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con VIH y pacientes del subgrupo F4 sin VIH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Child-Pugh</b>	
	<b>VIH</b>	<b>No VIH</b>
1 <sup>a</sup>	5.429	5.529
2 <sup>a</sup>	5.286	5.457
3 <sup>a</sup>	5.000	5.443
4 <sup>a</sup>	5.000	5.443
5 <sup>a</sup>	5.000	5.386

**Tabla A7.4.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con esteatosis hepática leve y pacientes del subgrupo F4 sin esteatosis hepática leve a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Child-Pugh</b>	
	<b>Esteatosis hepática leve</b>	<b>No Esteatosis hepática leve</b>
1 <sup>a</sup>	5.308	5.562
2 <sup>a</sup>	5.308	5.469
3 <sup>a</sup>	5.308	5.422
4 <sup>a</sup>	5.308	5.422
5 <sup>a</sup>	5.308	5.359

**Tabla A7.5.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con síndrome metabólico y pacientes del subgrupo F4 sin síndrome metabólico a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Child-Pugh</b>	
	<b>Síndrome metabólico</b>	<b>No Síndrome metabólico</b>
1 <sup>a</sup>	5.417	5.538
2 <sup>a</sup>	5.417	5.446
3 <sup>a</sup>	5.417	5.400
4 <sup>a</sup>	5.417	5.400
5 <sup>a</sup>	5.417	5.338

**Tabla A7.6.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con consumo elevado de alcohol y pacientes del subgrupo F4 sin consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Child-Pugh</b>	
	<b>Consumo elevado de alcohol</b>	<b>No Consumo elevado de alcohol</b>
1 <sup>a</sup>	5.556	5.515
2 <sup>a</sup>	5.556	5.426
3 <sup>a</sup>	5.444	5.397
4 <sup>a</sup>	5.444	5.397
5 <sup>a</sup>	5.444	5.338

**Tabla A7.7.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con VIH, pacientes del subgrupo F4 con esteatosis hepática leve, pacientes del subgrupo F4 con síndrome metabólico y pacientes del subgrupo F4 con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de Child-Pugh			
	VIH	Esteatosis hepática leve	Síndrome metabólico	Consumo elevado de alcohol
1 <sup>a</sup>	5.429	5.308	5.417	5.556
2 <sup>a</sup>	5.286	5.308	5.417	5.556
3 <sup>a</sup>	5.000	5.308	5.417	5.444
4 <sup>a</sup>	5.000	5.308	5.417	5.444
5 <sup>a</sup>	5.000	5.308	5.417	5.444

**Tabla A7.8.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de Child-Pugh				
	Subtipo 1a	Subtipo 1b	GT 2	GT 3	GT 4
1 <sup>a</sup>	5.300	5.710	6.000	5.600	5.250
2 <sup>a</sup>	5.300	5.613	5.500	5.500	5.000
3 <sup>a</sup>	5.200	5.677	5.500	5.300	5.000
4 <sup>a</sup>	5.200	5.710	5.000	5.300	5.000
5 <sup>a</sup>	5.200	5.581	5.000	5.300	5.000

**Tabla A7.9.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de Child-Pugh					
	Naïve	IT IFN	RP AADs	RP IFN	NR AADs	NR IFN
1 <sup>a</sup>	5.543	5.000	6.500	5.143	5.000	5.647
2 <sup>a</sup>	5.500	5.000	6.000	5.143	5.000	5.471
3 <sup>a</sup>	5.457	5.000	6.000	5.143	5.000	5.412
4 <sup>a</sup>	5.457	5.000	6.000	5.143	5.000	5.412
5 <sup>a</sup>	5.391	5.000	6.500	5.143	5.000	5.294

**Tabla A7.10.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con al menos una complicación por el VHC y pacientes del subgrupo F4 sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Child-Pugh</b>	
	<b>Al menos una Complicación por el VHC</b>	<b>No Complicaciones por el VHC</b>
1 <sup>a</sup>	6.259	5.120
2 <sup>a</sup>	6.185	5.040
3 <sup>a</sup>	6.111	5.040
4 <sup>a</sup>	6.111	5.020
5 <sup>a</sup>	6.000	5.000

**Tabla A7.11.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con CHC y pacientes del subgrupo F4 sin CHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Child-Pugh</b>	
	<b>CHC</b>	<b>No CHC</b>
1 <sup>a</sup>	6.700	5.343
2 <sup>a</sup>	6.600	5.269
3 <sup>a</sup>	6.400	5.254
4 <sup>a</sup>	6.500	5.239
5 <sup>a</sup>	6.400	5.194

**Tabla A7.12.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con indicación de TOH y pacientes del subgrupo F4 sin indicación de TOH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Child-Pugh</b>	
	<b>CHC</b>	<b>No CHC</b>
1 <sup>a</sup>	6.000	5.479
2 <sup>a</sup>	6.167	5.380
3 <sup>a</sup>	5.833	5.366
4 <sup>a</sup>	5.833	5.366
5 <sup>a</sup>	5.833	5.310

**Tabla A7.13.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con ascitis y pacientes del subgrupo F4 sin ascitis a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Child-Pugh</b>	
	<b>Ascitis</b>	<b>No Ascitis</b>
1 <sup>a</sup>	7.444	5.265
2 <sup>a</sup>	7.222	5.206
3 <sup>a</sup>	7.333	5.147
4 <sup>a</sup>	7.333	5.147
5 <sup>a</sup>	7.333	5.088

**Tabla A7.14.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con encefalopatía hepática y pacientes del subgrupo F4 sin encefalopatía hepática a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Child-Pugh</b>	
	<b>Encefalopatía hepática</b>	<b>No Encefalopatía hepática</b>
1 <sup>a</sup>	8.250	5.370
2 <sup>a</sup>	8.000	5.301
3 <sup>a</sup>	8.750	5.219
4 <sup>a</sup>	9.000	5.205
5 <sup>a</sup>	8.500	5.178

**Tabla A7.15.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con varices gástricas/esofágicas y pacientes del subgrupo F4 sin varices gástricas/esofágicas durante el período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de Child-Pugh</b>	
	<b>Varices gástricas/esofágicas</b>	<b>No Varices gástricas/esofágicas</b>
1 <sup>a</sup>	5.824	5.433
2 <sup>a</sup>	5.882	5.317
3 <sup>a</sup>	5.824	5.283
4 <sup>a</sup>	5.824	5.283
5 <sup>a</sup>	5.765	5.283



**Tabla A7.16.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con fracaso renal y pacientes del subgrupo F4 sin fracaso renal a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de Child-Pugh	
	Fracaso renal	No Fracaso renal
1 <sup>a</sup>	6.800	5.431
2 <sup>a</sup>	6.600	5.361
3 <sup>a</sup>	6.600	5.319
4 <sup>a</sup>	6.800	5.306
5 <sup>a</sup>	6.800	5.250

**Tabla A7.17.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 con tumor extrahepático y pacientes del subgrupo F4 sin tumor extrahepático a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de Child-Pugh	
	Tumor extrahepático	No Tumor extrahepático
1 <sup>a</sup>	5.667	5.514
2 <sup>a</sup>	5.667	5.432
3 <sup>a</sup>	5.667	5.392
4 <sup>a</sup>	5.667	5.392
5 <sup>a</sup>	5.667	5.338

**Tabla A7.18.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de Child-Pugh						
	CHC	Indicación de TOH	Ascitis	Encefalopatía hepática	Varices gástricas/esofágicas	Fracaso renal	Tumor extrahepático
1 <sup>a</sup>	6.700	6.000	7.444	8.250	5.824	6.800	5.667
2 <sup>a</sup>	6.600	6.167	7.222	8.000	5.882	6.600	5.667
3 <sup>a</sup>	6.400	5.833	7.333	8.750	5.824	6.600	5.667
4 <sup>a</sup>	6.500	5.833	7.333	9.000	5.824	6.800	5.667
5 <sup>a</sup>	6.400	5.833	7.333	8.500	5.765	6.800	5.667

**Tabla A7.19.** Descripción cuantitativa del valor medio de Child-Pugh en pacientes del subgrupo F4 fallecidos debido a complicaciones por el VHC, pacientes del subgrupo F4 fallecidos debido a otras causas y pacientes del subgrupo F4 no fallecidos a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de Child-Pugh</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>Exitus por el VHC</b>	<b>Exitus por otras causas</b>	<b>No fallecidos</b>
1 <sup>a</sup>	8.000	5.500	5.377
2 <sup>a</sup>	7.750	5.500	5.304
3 <sup>a</sup>	7.750	5.500	5.261
4 <sup>a</sup>	8.000	5.500	5.246
5 <sup>a</sup>	8.000	5.500	5.188

## ANEXO VIII. VALORES MEDIOS DE MELD

**Tabla A8.1.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de MELD</b>	
	<b>CH</b>	
1 <sup>a</sup>	8.844	
2 <sup>a</sup>	9.169	
3 <sup>a</sup>	8.532	
4 <sup>a</sup>	8.649	
5 <sup>a</sup>	8.571	

**Tabla A8.2.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes varones del subgrupo F4 y pacientes mujeres del subgrupo F4 a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de MELD</b>	
	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
1 <sup>a</sup>	8.833	8.870
2 <sup>a</sup>	9.148	9.217
3 <sup>a</sup>	8.389	8.870
4 <sup>a</sup>	8.519	8.957
5 <sup>a</sup>	8.352	9.087

**Tabla A8.3.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con VIH y pacientes del subgrupo F4 sin VIH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de MELD</b>	
	<b>VIH</b>	<b>No VIH</b>
1 <sup>a</sup>	10.429	8.686
2 <sup>a</sup>	12.000	8.886
3 <sup>a</sup>	10.714	8.314
4 <sup>a</sup>	10.714	8.443
5 <sup>a</sup>	11.143	8.314

**Tabla A8.4.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con esteatosis hepática leve y pacientes del subgrupo F4 sin esteatosis hepática leve a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de MELD</b>	
	<b>Esteatosis hepática leve</b>	<b>No Esteatosis hepática leve</b>
1 <sup>a</sup>	7.769	9.063
2 <sup>a</sup>	7.769	9.453
3 <sup>a</sup>	7.308	8.781
4 <sup>a</sup>	7.692	8.844
5 <sup>a</sup>	7.692	8.750

**Tabla A8.5.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con síndrome metabólico y pacientes del subgrupo F4 sin síndrome metabólico a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de MELD</b>	
	<b>Síndrome metabólico</b>	<b>No Síndrome metabólico</b>
1 <sup>a</sup>	8.167	8.969
2 <sup>a</sup>	8.667	9.262
3 <sup>a</sup>	8.000	8.631
4 <sup>a</sup>	8.083	8.754
5 <sup>a</sup>	7.833	8.708

**Tabla A8.6.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con consumo elevado de alcohol y pacientes del subgrupo F4 sin consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de MELD</b>	
	<b>Consumo elevado de alcohol</b>	<b>No Consumo elevado de alcohol</b>
1 <sup>a</sup>	7.667	9.000
2 <sup>a</sup>	8.111	9.309
3 <sup>a</sup>	7.889	8.618
4 <sup>a</sup>	8.222	8.706
5 <sup>a</sup>	7.556	8.706

**Tabla A8.7.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con VIH, pacientes del subgrupo F4 con esteatosis hepática leve, pacientes del subgrupo F4 con síndrome metabólico y pacientes del subgrupo F4 con consumo elevado de alcohol a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de MELD			
	VIH	Esteatosis hepática leve	Síndrome metabólico	Consumo elevado de alcohol
1 <sup>a</sup>	10.429	7.769	8.167	7.667
2 <sup>a</sup>	12.000	7.769	8.667	8.111
3 <sup>a</sup>	10.714	7.308	8.000	7.889
4 <sup>a</sup>	10.714	7.692	8.083	8.222
5 <sup>a</sup>	11.143	7.692	7.833	7.556

**Tabla A8.8.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 según el GT a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de MELD				
	Subtipo 1a	Subtipo 1b	GT 2	GT 3	GT 4
1 <sup>a</sup>	8.433	8.742	12.000	9.600	9.250
2 <sup>a</sup>	8.933	8.903	12.500	9.900	9.500
3 <sup>a</sup>	8.400	8.516	9.500	8.900	8.250
4 <sup>a</sup>	8.400	8.871	8.500	8.800	8.500
5 <sup>a</sup>	8.167	8.871	9.500	8.700	8.500

**Tabla A8.9.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 según el historial de tratamiento para la infección crónica por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

Mediciones	Valor medio de MELD					
	Naïve	IT IFN	RP AADs	RP IFN	NR AADs	NR IFN
1 <sup>a</sup>	9.043	7.500	10.000	8.000	7.667	8.882
2 <sup>a</sup>	9.696	7.500	10.000	8.143	8.667	8.353
3 <sup>a</sup>	8.826	7.000	9.000	8.000	9.000	8.000
4 <sup>a</sup>	8.957	7.000	9.500	7.857	8.667	8.235
5 <sup>a</sup>	8.913	7.500	9.500	7.571	7.667	8.235

**Tabla A8.10.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con al menos una complicación por el VHC y pacientes del subgrupo F4 sin complicaciones por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de MELD</b>	
	<b>Al menos una Complicación por el VHC</b>	<b>No Complicaciones por el VHC</b>
1 <sup>a</sup>	9.963	8.240
2 <sup>a</sup>	10.926	8.220
3 <sup>a</sup>	10.000	7.740
4 <sup>a</sup>	10.148	7.840
5 <sup>a</sup>	9.926	7.890

**Tabla A8.11.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con CHC y pacientes del subgrupo F4 sin CHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de MELD</b>	
	<b>CHC</b>	<b>No CHC</b>
1 <sup>a</sup>	8.492	6.364
2 <sup>a</sup>	7.359	5.344
3 <sup>a</sup>	7.575	5.168
4 <sup>a</sup>	7.632	5.127
5 <sup>a</sup>	7.757	5.106

**Tabla A8.12.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con indicación de TOH y pacientes del subgrupo F4 sin indicación de TOH a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de MELD</b>	
	<b>CHC</b>	<b>No CHC</b>
1 <sup>a</sup>	9.833	8.761
2 <sup>a</sup>	9.667	9.127
3 <sup>a</sup>	8.333	8.549
4 <sup>a</sup>	9.167	8.606
5 <sup>a</sup>	9.500	8.493

**Tabla A8.13.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con ascitis y pacientes del subgrupo F4 sin ascitis a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de MELD</b>	
	<b>Ascitis</b>	<b>No Ascitis</b>
1 <sup>a</sup>	10.000	8.691
2 <sup>a</sup>	11.556	8.853
3 <sup>a</sup>	10.333	8.294
4 <sup>a</sup>	10.889	8.353
5 <sup>a</sup>	10.556	8.309

**Tabla A8.14.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con encefalopatía hepática y pacientes del subgrupo F4 sin encefalopatía hepática a lo largo del período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de MELD</b>	
	<b>Encefalopatía hepática</b>	<b>No Encefalopatía hepática</b>
1 <sup>a</sup>	10.500	8.753
2 <sup>a</sup>	12.500	9.014
3 <sup>a</sup>	13.000	8.288
4 <sup>a</sup>	13.250	8.397
5 <sup>a</sup>	12.250	8.356

**Tabla A8.15.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con varices gástricas/esofágicas y pacientes del subgrupo F4 sin varices gástricas/esofágicas durante el período de seguimiento.

<b>Mediciones</b>	<b>Valor medio de MELD</b>	
	<b>Varices gástricas/esofágicas</b>	<b>No Varices gástricas/esofágicas</b>
1 <sup>a</sup>	9.941	8.533
2 <sup>a</sup>	10.647	8.750
3 <sup>a</sup>	10.000	8.117
4 <sup>a</sup>	10.059	8.250
5 <sup>a</sup>	9.882	8.200

**Tabla A8.16.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con fracaso renal y pacientes del subgrupo F4 sin fracaso renal a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de MELD</b>		
<b>Mediciones</b>	<b>Fracaso renal</b>	<b>No Fracaso renal</b>
1 <sup>a</sup>	11.800	8.639
2 <sup>a</sup>	17.200	8.611
3 <sup>a</sup>	14.400	8.125
4 <sup>a</sup>	14.400	8.250
5 <sup>a</sup>	13.200	8.250

**Tabla A8.17.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 con tumor extrahepático y pacientes del subgrupo F4 sin tumor extrahepático a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de MELD</b>		
<b>Mediciones</b>	<b>Tumor extrahepático</b>	<b>No Tumor extrahepático</b>
1 <sup>a</sup>	9.667	8.811
2 <sup>a</sup>	9.000	9.176
3 <sup>a</sup>	8.667	8.527
4 <sup>a</sup>	8.333	8.662
5 <sup>a</sup>	8.000	8.595

**Tabla A8.18.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 según cada complicación por el VHC a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de MELD</b>							
<b>Mediciones</b>	<b>CHC</b>	<b>Indicación de TOH</b>	<b>Ascitis</b>	<b>Encefalopatía hepática</b>	<b>Varices gástricas/esofágicas</b>	<b>Fracaso renal</b>	<b>Tumor extrahepático</b>
1 <sup>a</sup>	10.400	9.833	10.000	10.500	9.941	11.800	9.667
2 <sup>a</sup>	11.800	9.667	11.556	12.500	10.647	17.200	9.000
3 <sup>a</sup>	10.800	8.333	10.333	13.000	10.000	14.400	8.667
4 <sup>a</sup>	10.900	9.167	10.889	13.250	10.059	14.400	8.333
5 <sup>a</sup>	10.600	9.500	10.556	12.250	9.882	13.200	8.000



**Tabla A8.19.** Descripción cuantitativa del valor medio de MELD en pacientes del subgrupo F4 fallecidos debido a complicaciones por el VHC, pacientes del subgrupo F4 fallecidos debido a otras causas y pacientes del subgrupo F4 no fallecidos a lo largo del período de seguimiento.

<b>Valor medio de MELD</b>			
<b>Mediciones</b>	<b>Exitus por el VHC</b>	<b>Exitus por otras causas</b>	<b>No fallecidos</b>
1 <sup>a</sup>	11.750	8.750	8.681
2 <sup>a</sup>	15.500	10.000	8.754
3 <sup>a</sup>	13.250	9.250	8.217
4 <sup>a</sup>	13.500	9.750	8.304
5 <sup>a</sup>	13.000	9.250	8.275