



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2019/20

DOCTORANDO: RIAL CRESTELO, DAVID  
D.N.I./PASAPORTE: \*\*\*\*4788X

PROGRAMA DE DOCTORADO: D420-CIENCIAS DE LA SALUD  
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: BIOLOGÍA DE SISTEMAS  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 11/10/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de MANUEL RODRÍGUEZ ZAPATA // MIGUEL TORRALBA GONZÁLEZ DE SUSO.

Sobre el siguiente tema: ESTUDIO DE EFECTIVIDAD, TOLERANCIA Y PREDICTORES DE EVOLUCIÓN DESFAVORABLE DEL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C CON AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS EN UNA COHORTE MULTICÉNTRICA DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 11 de octubre de 2019

EL PRESIDENTE

Fdo.: SANTIAGO MORENO GUILLÉN

EL SECRETARIO

Fdo.: RAFAEL RUBIO GARCÍA

EL VOCAL

Fdo.: JUAN JULIÁN GONZÁLEZ GARCÍA

Con fecha 28 de octubre de 2019, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"  
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: RIAL CRESTELO, DAVID

<sup>1</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad  
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO  
Servicio de Estudios Oficiales de  
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo  
presentado la misma en formato:  soporte electrónico  impreso en papel, para el depósito de la  
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: \_\_\_\_\_ se procede, con  
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_



Fdo. El Funcionario



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud (D420)

**Estudio de efectividad, tolerancia y predictores de evolución desfavorable del tratamiento del virus de la hepatitis C con agentes antivirales directos en una cohorte multicéntrica de pacientes con infección por VIH**

**Tesis doctoral presentada por**

**DAVID RIAL CRESTELO**

**2019**



Programa de Doctorado en CIENCIAS DE LA SALUD (D420)

**Estudio de efectividad, tolerancia y predictores de evolución desfavorable del tratamiento del virus de la hepatitis C con agentes antivirales directos en una cohorte multicéntrica de pacientes con infección por VIH**

**Tesis doctoral presentada por:**

**DAVID RIAL CRESTELO**

Tutor: **Dr. Gabriel de Arriba de la Fuente**

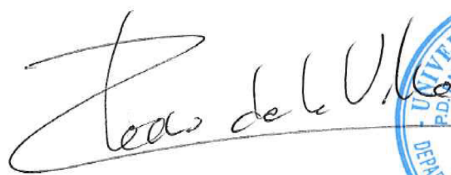
Directores: **Dr. Miguel Torralba González de Suso y Dr. Manuel Rodríguez Zapata.**

Alcalá de Henares, 2019

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

**INFORMA** que la Tesis Doctoral **ESTUDIO DE EFECTIVIDAD, TOLERANCIA Y PREDICTORES DE EVOLUCIÓN DESFAVORABLE DEL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C CON AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS EN UNA COHORTE MULTICÉNTRICA DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH**, presentada por D. **DAVID RIAL CRESTELO**, bajo la dirección del Dr. D. Manuel Rodríguez Zapata y del Dr. D. Miguel Torralba González de Suso, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 30 de mayo de 2019.



Fdo.: Pedro de la Villa Polo



## Informe de autorización de defensa

El Dr. Manuel Rodríguez Zapata, Decano de la facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Alcalá de Henares (Madrid) y jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Guadalajara,

El Dr. Miguel Torralba González de Suso, profesor asociado en el Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá de Henares (Madrid) y facultativo especialista en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Guadalajara

y

El Dr. Gabriel de Arriba de la Fuente, profesor titular en el Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares (Madrid), y Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Guadalajara,

### CERTIFICAN:

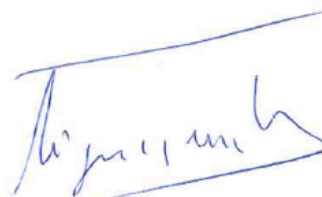
Que el trabajo de investigación titulado: "Estudio de efectividad, tolerancia y predictores de evolución desfavorable del tratamiento del virus de la hepatitis C con agentes antivirales directos en una cohorte multicéntrica de pacientes con infección por VIH" ha sido realizado bajo nuestra dirección y tutela por Don David Rial Crestelo en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Guadalajara, para optar al Grado de Doctora por la Universidad de Alcalá de Henares (Madrid).

Que el estudio reúne los requisitos científicos, metodológicos y formales para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid, a 7 de mayo de 2019.



Dr. Rodríguez Zapata



Dr. Torralba González de Suso



Dr. de Arriba de la Fuente

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>6</b>
<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>7</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>8</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VIH Y VHC</b> .....	<b>10</b>
<b>2. ESTRUCTURA MOLECULAR DEL VHC</b> .....	<b>12</b>
<b>3. MECANISMO DE INFECCIÓN DEL VHC</b> .....	<b>12</b>
<b>4. HISTORIA NATURAL DEL VHC E INMUNOPATOGENIA</b> .....	<b>14</b>
4.1 FIBROSIS HEPÁTICA .....	16
4.2 HEPATOCARCINOMA.....	16
<b>5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS</b> .....	<b>16</b>
5.1 MANIFESTACIONES HEPÁTICAS .....	17
5.2 MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS <sup>29</sup> .....	17
<b>6. TRATAMIENTO DEL VHC: HISTORIA Y ACTUALIDAD</b> .....	<b>18</b>
6.1 INTERFERÓN Y RIBAVIRINA .....	18
6.2 TELAPREVIR Y BOCEPREVIR .....	19
6.3 TERAPIAS LIBRES DE INTEFERÓN.....	20
6.4 SOFOSBUVIR-RIBAVIRINA.....	22
6.5 DACLATASVIR-SOFOSBUVIR.....	28
6.6 SIMEPREVIR-SOFOSBUVIR .....	32
6.7 LEDIPASVIR-SOFOSBUVIR.....	35
6.8 OMBITASVIR-PARITAPREVIR-RITONAVIR .....	40
6.9 OMBITASVIR-PARITAPREVIR-RITONAVIR Y DASABUVIR.....	43
6.10 SOFOSBUVIR Y VELPATASVIR.....	49
6.11 ELBASVIR Y GRAZOPREVIR.....	53
6.12 PIBRENTASVIR/GLECAPREVIR .....	59
<b>7. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO</b> .....	<b>64</b>
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO</b> .....	<b>65</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>65</b>
<b>1. OBJETIVOS PRIMARIOS:</b> .....	<b>65</b>
<b>2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:</b> .....	<b>65</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>68</b>
<b>1. MEDIOS Y RECURSOS MATERIALES DISPONIBLES</b> .....	<b>68</b>
<b>2. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES</b> .....	<b>69</b>
<b>3. DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	<b>69</b>
<b>4. PERIODO DE INCLUSIÓN Y PERIODO DE SEGUIMIENTO</b> .....	<b>70</b>
<b>5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN</b> .....	<b>71</b>
5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	71
5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	71
<b>6. TAMAÑO DE LA MUESTRA</b> .....	<b>71</b>



<b>7. METODOLOGÍA .....</b>	<b>72</b>
<b>8. VARIABLES QUE SE INCLUYERON EN EL ESTUDIO .....</b>	<b>73</b>
8.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS .....	73
8.2 CARACTERÍSTICAS BASALES INMUNOVIROLÓGICAS BASALES (VIH) .....	73
8.3 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA INFECCIÓN POR VHC .....	73
8.4 ANÁLISIS DE LA FIBROSIS HEPÁTICA MEDIANTE ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA	75
8.5 VARIABLES ANALÍTICAS (DETERMINACIONES BASALES, TRAS HABER FINALIZADO EL TRATAMIENTO Y AL MENOS 12 SEMANAS DE FINALIZADO EL MISMO) .....	75
8.6 VARIABLES CLÍNICAS DE EVOLUCIÓN (EN POBLACIÓN CIRRÓTICA) .....	75
8.7 TRATAMIENTO CON TERAPIAS LIBRES DE INTERFERÓN .....	75
8.8 EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE TRATAMIENTO.....	76
8.9 EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD.....	76
8.10 CAUSAS DE CENSURA PREVIAS AL FIN DEL SEGUIMIENTO PROGRAMADO .	76
<b>9. RECOGIDA DE DATOS .....</b>	<b>77</b>
<b>10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....</b>	<b>77</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>79</b>
<b>1. ESTUDIO DESCRIPTIVO.....</b>	<b>79</b>
1.2 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA COHORTE GLOBAL.....	79
1.2 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN CIRRÓTICA .....	93
<b>2. EFECTIVIDAD VIROLÓGICA.....</b>	<b>108</b>
2.1 EFECTIVIDAD VIROLÓGICA EN LA COHORTE GENERAL .....	108
2.2 EFECTIVIDAD VIROLÓGICA EN LA POBLACIÓN CIRRÓTICA .....	123
2.3 REGÍMENES SUBÓPTIMOS .....	131
2.4 FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.....	138
<b>3. VALOR DE LA CARGA VIRAL NEGATIVA A FIN DE TRATAMIENTO.</b>	<b>155</b>
<b>4. VALOR DE LOS SCORES PREDICTIVOS DE FIBROSIS (APRI Y FIB-4)</b>	<b>156</b>
<b>5. RESCATES.....</b>	<b>157</b>
<b>6. EVOLUCIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA TRAS EL TRATAMIENTO CON AAD .....</b>	<b>160</b>
6.1 FACTORES PREDICTORES DE REGRESIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA .....	161
<b>7. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS TRAS EL TRATAMIENTO CON AAD .....</b>	<b>171</b>
7.1 FUNCIÓN RENAL .....	171
7.2 PARÁMETROS HEPÁTICOS.....	173
7.3 PARÁMETROS ANALÍTICOS DE FUNCIÓN HEPÁTICA.....	179
7.4 CHILD-TURCOTTE-PUGH Y MELD.....	185
<b>8. EVOLUCIÓN CLÍNICA TRAS EL TRATAMIENTO.....</b>	<b>189</b>
8.1 INFECCIONES MAYORES.....	190
8.2 NEOPLASIAS .....	191
8.3 EVENTO CARDIOVASCULAR .....	191
8.4 DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA .....	192
8.5 ÉXITUS.....	192
<b>9. TOLERANCIA AL TRATAMIENTO CON AADS.....</b>	<b>193</b>
9.1 EVENTOS CLÍNICOS.....	195
9.2 EVENTOS ANALÍTICOS .....	197
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>200</b>
<b>1. CONSIDERACIONES GENERALES.....</b>	<b>200</b>

<b>2. CARACTERÍSTICAS BASALES.....</b>	<b>201</b>
<b>3. EFECTIVIDAD VIROLÓGICA.....</b>	<b>205</b>
<b>4. RESCATES.....</b>	<b>213</b>
<b>5. EVOLUCIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA.....</b>	<b>214</b>
<b>6. EVOLUCIÓN ANALÍTICA TRAS EL TRATAMIENTO.....</b>	<b>218</b>
<b>7. EVOLUCIÓN CLÍNICA TRAS EL TRATAMIENTO.....</b>	<b>220</b>
<b>8. TOLERANCIA A LOS AADS.....</b>	<b>221</b>
<b>9. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....</b>	<b>222</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>227</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>228</b>
<b>TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>241</b>
<b>ANEXO 1. PUBLICACIONES.....</b>	<b>250</b>
<b>ANEXO 2. COMUNICACIONES A CONGRESOS.....</b>	<b>251</b>
<b>ANEXO 3. SINTAXIS (CASTELLANO).....</b>	<b>252</b>
<b>ANEXO 4. SINTAXIS (INGLÉS).....</b>	<b>253</b>
<b>ANEXO 5. AUTORIZACIONES DE LOS CENTROS DE CESIÓN DE DATOS.....</b>	<b>254</b>

## Agradecimientos

A los pacientes de nuestras consultas, verdaderos protagonistas de las historias que dan forma a esta tesis y dan sentido a nuestras vidas.

A todos los profesionales que han colaborado en este estudio, en especial a los miembros de Gecmei. Gracias por el esfuerzo depositado en la elaboración de esta cohorte.

Al Dr. Rodríguez Zapata, codirector de este proyecto, por sus valiosos consejos durante la residencia y a lo largo de este trabajo, impulsándome siempre a aprender y crecer en el mundo de la Medicina Interna.

Al Dr. Miguel Torralba, director y guionista de esta tesis, a quien le debo mucho de lo que sé acerca del VIH y todo lo que aprendí sobre metodología de la investigación. Quien me enseñó, con entusiasmo contagioso, medicina y otras muchas cosas más. Quien me introdujo en el arte de la medicina clínica, animándome a ejercer bajo tres condiciones fundamentales: humildad, humildad y humildad. Quien me demostró, con su naturaleza incombustible, que el esfuerzo merece la pena. Quien ha sido, en definitiva, mi maestro dentro del hospital.

A mis compañeros, los doctores Rafael Rubio y Federico Pulido, y su equipo de la Unidad de VIH del hospital 12 de Octubre: Lourdes, Oti, Laura, Mireia, Maite, Ade y María. Gracias por acogerme tan cálidamente y apoyarme para completar este trabajo.

A todos aquellos que dedican su tiempo a la investigación con altruismo admirable. Gracias por trabajar de manera desinteresada para mejorar la vida de los demás.

A mis padres, Mariluz y Emilio, el origen de todo, al que vuelvo una y otra vez recibiendo siempre la misma respuesta de lealtad y amor incondicional. Gracias por enseñarme, aconsejarme, guiarme, consolarme, animarme. Por orientarme en el camino y proporcionarme la felicidad. Sin vuestro apoyo, nada de esto hubiese sido posible. Gracias por darme tanto, siempre estaré en deuda con vosotros.

A Marta, mi hermana, y a su (mi) maravillosa familia numerosa. Por transmitir siempre alegría en todo lo que hace sin perder nunca la curiosidad y la pasión con cada proyecto nuevo. Por tu valentía y tu fantástica naturalidad. Por ser un modelo para mí, en lo académico y lo extraacadémico.

A Laura, quien más ha sufrido esta tesis, que no hubiese visto la luz sin su apoyo diario y constante. Por la confianza depositada y la paciencia sin fin. Por estar siempre a mi lado y hacerme ver que las cosas merecen la pena, aún en los momentos más oscuros. Gracias por entenderme y disculpas por el tiempo robado. Lo mejor de este largo camino hacia el doctorado ha sido sin duda, la compañía. Este es sólo un proyecto más de los dos de muchos más que quedan por llegar.

## **Dedicatoria**

Con este trabajo se ha intentado profundizar en el conocimiento de dos enfermedades devastadoras con el fin último de ayudar a quienes la padecen.

A Pedro Crestelo, mi abuelo, quien dedicó su vida a procurar el bien de los demás, a costa muchas veces de su interés propio. Quien supo reconocer el sufrimiento y la falta de amor dónde el resto veíamos maldad. Los que hemos sido testigos de tu obra silenciosa e inmensa, somos privilegiados. Porque es difícil explicar la manera en la que encarnaste la bondad, sin presenciarlo. Tu mensaje es extraordinario y atemporal y está lleno de una humanidad, digna del mejor de los médicos. Gracias por enseñarme a escuchar, entender y acompañar; ahora esto forma parte de mi trabajo. Me hubiese gustado entregarte este libro en persona; sé que lo recibirías con orgullo, como cada pequeño logro del que te he hecho partícipe.

Este pequeño homenaje sólo pretende recordar que tu legado permanece intacto, fuerte y vivo como nunca. Y será transmitido para que nunca desaparezca.

## **Abreviaturas**

RVS: respuesta viral sostenida

CV: carga viral

IFN-Peg: Interferón pegilado

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VHC: virus de la hepatitis C

VHB: virus de la hepatitis B

FV: fracaso virológico

SOF: sofosbuvir

LDV: ledipasvir

DSV: dasabuvir

OBV: ombitasvir

PTV: paritaprevir

r: ritonavir

DCV: daclatasvir

SPV: simeprevir

GLE: glecaprevir

PRI: pibentasvir

GZR: grazoprebir

EBR: Elbasvir

VEL: velpastasvir

RBV: ribavirina

## INTRODUCCIÓN

Transcurría el mes de octubre del año 1980, cuando Michael Gottlieb, inmunólogo del hospital de la universidad de California, Los Ángeles (UCLA), se enfrentaba al enigmático caso de un varón homosexual sin apenas glóbulos blancos afectado por una erupción esofágica y una rara neumonía de origen infeccioso. A principios de 1981 cuatro enfermos más habían sido hospitalizados por infecciones respiratorias similares y una grave inmunodepresión. Acababa de dar comienzo la epidemia más devastadora de las últimas décadas.

El 5 de junio de 1981 Gottlieb publicó bajo el título “*Pneumocystis pneumonia-Los Ángeles*” en el boletín semanal *Morbidity and Mortality Weekly Report* de los CDC (Center for Disease Control), el primer documento escrito que hablaba sobre lo que posteriormente se conoció como síndrome de inmunodeficiencia adquirida, SIDA. Seis meses más tarde se publicaban en la revista *New England Journal of Medicine* tres artículos originales que describían el brote de una nueva forma de inmunodeficiencia de etiología desconocida asociada a graves infecciones y en muchos casos, la muerte<sup>1-3</sup>.

La identificación del agente causal de tan letal epidemia tardaría algo menos de tres años. El 4 de febrero de 1983, en el Instituto Pasteur de París, Charles Dauguet fotografiaba por primera vez al agente infeccioso causante del SIDA, en unas muestras de cultivo de un paciente fallecido. El equipo del laboratorio de virología, dirigido por Luc Montaigner daba a conocer al mundo la cara del temido retrovirus. Se desencadenaba entonces una lucha frenética por la clonación del virus entre el laboratorio francés y el equipo de Robert Gallo, en Bethesda, Estados Unidos que culminaría con la descripción de los 9.139 nucleótidos por el grupo francés en la prestigiosa revista *Cell*<sup>4</sup> el 21 de enero de 1985. Cinco días más tarde se publicaba en *Nature*<sup>5</sup> los resultados del grupo norteamericano, evidenciando que se trataba del mismo virus, el virus de inmunodeficiencia humana o VIH.

Tan sólo ocho años después de la primera descripción de un paciente infectado por VIH se vivía otro hito revolucionario en la virología molecular. En 1989 se lograba, por primera vez, identificar un virus a partir de la clonación de ácidos nucleicos de su envoltura, marcando una nueva era en la identificación de agentes infecciosos. Gracias al trabajo del equipo de los CDC (Atlanta, Georgia), liderados por Daniel Bradley en colaboración con el grupo científico de Michael Houghton (Chiron corp., Emeryville, California), se consiguió identificar al virus causante de una hepatitis conocida desde 1974 bajo el nombre de “no-A no-B”, denominado finalmente virus de la hepatitis C<sup>67</sup> (VHC), y publicado en la revista *Science*<sup>8</sup>. Este descubrimiento ponía fin a casi quince años de investigaciones frustradas para conocer por fin el agente etiológico de las hepatitis postransfusionales<sup>9</sup>. Comenzaba entonces otra lucha, la de comprender su historia natural y lograr su curación. Han pasado veintinueve años desde entonces y la curación es ya una realidad y hoy en día nos encaminamos hacia un objetivo más ambicioso: su erradicación.

Aunque con diferencias sustanciales en cuanto a su patogenicidad, ambos virus guardan grandes similitudes. Su mecanismo de transmisión compartido ha traído como consecuencia que hayan sido protagonistas de sendas epidemias durante más de tres décadas. En muchos casos han convivido en un mismo huésped ejerciendo una sinergia en su agresividad. La monitorización de la carga viral ha permitido evaluar la eficacia de los tratamientos, altamente eficaces. Sin embargo, el complejo mecanismo infectivo y patogenicidad impiden, en ambos casos, que se disponga, a día de hoy, de vacunas eficaces.

Han transcurrido más de 30 años desde que se aislaron los dos virus. Una fortísima y ejemplar investigación ha permitido que hoy dispongamos de fármacos excelentes, muy eficaces y escasamente tóxicos, elaborando una historia de éxito en la medicina.

No olvidamos la elevada morbimortalidad de ambas enfermedades todavía vigente hoy en día. Para comprender el impacto que ambas infecciones han ejercido en el mundo es preciso conocer su epidemiología.

## **1. Epidemiología de la infección por VIH y VHC**

El contexto epidemiológico de algunas enfermedades infecciosas ha cambiado de manera muy importante en las últimas décadas gracias al desarrollo de técnicas diagnósticas más precisas y tratamientos eficaces. El impacto de las vacunas, de uso cada vez más generalizado, ha permitido que nos encontremos actualmente en un escenario mucho más favorable que en otro tiempo no tan lejano. Entre los años 2000 y 2015, la mortalidad atribuida a enfermedades infecciosas de gran prevalencia disminuyó progresivamente. Este descenso ha sido muy significativo en la tuberculosis (de 1,67 millones de muertes en el 2000 a 1,37 en el 2015), el VIH (de 1,46 a 1,06) o la malaria (de 0,86 a 0,44). En cambio, el número de muertes asociadas a las hepatitis virales no ha hecho más que aumentar, con un incremento del 22% (de 1,1 a 1,34 millones entre 2000 y 2015)<sup>10</sup>. De ellas, la gran mayoría se deben a complicaciones en relación con los virus de la hepatitis B y C, y en menor cuantía con los virus A y E. A no ser que aumente el número de personas con VHB y VHC diagnosticadas y tratadas, se estima que el número de muertes relacionadas con las hepatitis virales seguirá incrementándose.

La incidencia del VHC ha ido en aumento durante la segunda mitad del siglo XX, sobre todo a raíz de la expansión de procedimientos parenterales y el uso de drogas intravenosa desde la década de 1940-1950<sup>11</sup>. Sin embargo, diversos estudios sugieren que dicha incidencia ha disminuido en los últimos años. Entre los factores que han contribuido a esto, se encuentran el uso más seguro de dispositivos intravenosos o la vigilancia activa de las hepatitis agudas por VHC en muchos países. No obstante, se estima que el número de nuevas infecciones a nivel mundial en el año 2015 fue de 1,75 (1,57—2,12) millones, con una tasa global de 23,7 (21,3-18,7) nuevos casos por 100.000. La prevalencia de VHC en ese mismo año fue de 71 (62-79) millones de personas (enfermedad activa, con viremia detectable)<sup>10,12</sup>.

El número de muertes asociadas a enfermedad hepática terminal por VHC estimado por la Organización Mundial de la Salud fue de 399.000. Si tenemos en cuenta las complicaciones extrahepáticas asociadas a ésta, la mortalidad se eleva a 704.000 casos<sup>10</sup>. Se trata por tanto de una epidemia global que va en aumento y que precisa de intervenciones dirigidas a aumentar el número de curaciones y reducir la transmisibilidad.

Por su parte, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) afectaba, en el año 2016, a 36,7 (30,8-42,9) millones de personas, registrándose en ese año 1,8 (1,6-2,1) millones de nuevas infecciones, globalmente. Un 64% de esas nuevas infecciones se dieron en África subsahariana. En España se contabilizaron 140.000 (130.000-160.000) enfermos con infección por VIH, con 3.900 nuevas infecciones (3.600-4.200). La mortalidad por enfermedades asociadas al síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha disminuido de manera progresiva desde 2005, con un pico de 1,9 (1,7-2,2) millones de muertes a 1 (830-000-1,2) millón en 2016<sup>13</sup>. No obstante, continúa constituyendo la primera causa de muerte en mujeres en edad reproductiva (entre 15 y 49 años) globalmente.

De los 36,7 millones de personas viviendo con infección por VIH, 2,3 (1,3-4,4) millones presentaban además evidencia serológica de infección por VHC (anticuerpos contra VHC positivos) en 2013. La prevalencia de VHC entre pacientes infectados por VIH era del 6,2% en ese año<sup>14</sup>. En España, un estudio realizado en 2015, mostró una seroprevalencia del 37,7% de VHC entre pacientes VIH y de un 22,1% de pacientes con enfermedad activa por VHC<sup>15</sup>. En los pacientes usuarios de drogas por vía parenteral dicha tasa era muy superior, 82,4% (55,2-88,5). Otro grupo de riesgo, el de los hombres que tienen sexo con hombres, presentaban tasas de prevalencia más bajas, 6,4% (3,2-10.), aunque superiores a otros grupos de menor riesgo como las gestantes o los pacientes heterosexuales, siendo del 4,0% (1,2 – 8,4)<sup>10</sup>.

La vía de transmisión también ha evolucionado. La utilización de dispositivos intravenosos continúa siendo el mecanismo principal a nivel mundial. Sin embargo, en áreas geográficas determinadas, en los denominados países desarrollados, se han detectado en los últimos años una mayor incidencia de transmisión sexual, sobre todo en hombres que tienen sexo con hombres. En este subgrupo poblacional se han documentado casos de reinfecciones por nuevos genotipos en pacientes previamente curados.

Varios estudios han mostrado una asociación entre la coinfección por VHC y VIH y un comportamiento más agresivo del VHC<sup>16,17,18</sup>. En este grupo de pacientes, la enfermedad progresa de manera más rápida hacia fibrosis hepática y en última estancia a cirrosis, sobre todo en aquellos con un recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>. Se ha observado una mayor incidencia de complicaciones derivadas de la fibrosis, como la descompensación hepática y el hepatocarcinoma<sup>19</sup>. Por todas estas razones, el tratamiento y la curación del VHC debe ser considerada en todo paciente con coinfección por VIH y VHC.

El tratamiento del VHC en pacientes con infección por VIH con terapias que combinaban interferón y ribavirina entrañaba en el pasado grandes dificultades. Además de las múltiples reacciones adversas, algunas de ellas graves, como la depresión, la astenia, la anemia y la pérdida de peso, que en muchos casos obligaban a la interrupción del tratamiento, las tasas de curación obtenidas eran menores que en pacientes mono infectados.

Las nuevas terapias libres de interferón, menos tóxicas, con tasas de eficacia mayores y similares a las de pacientes mono infectados y con pautas de menor duración, han simplificado significativamente el tratamiento en los pacientes coinfectados. En este



nuevo escenario, prácticamente sin contraindicaciones ni efectos secundarios, con cada vez menos interacciones con los fármacos antirretrovirales, esta población ha dejado de constituir un subgrupo especial, de tratamiento complejo.

A continuación, se describen las características estructurales del virus de la hepatitis C.

## **2. Estructura molecular del VHC**

El VHC que pertenece al género hepacivirus dentro de la familia flavoviridae, que incluye los flavovirus y los pestivirus. Es un virus hepatotropo con gran variabilidad genética. Existen 9 genotipos, divididos en más de 100 subtipos. Los genotipos se denominan mediante un número (del 1 al 9) y los subtipos mediante una letra minúscula, por orden de descubrimiento (1a, 1b, 2a, 3a, etc.). Además, la alta capacidad de mutación del virus da lugar a la aparición de cuasiespecies, que son variantes genéticas de un mismo genotipo o subtipo dentro de un mismo individuo<sup>20</sup>.

El genoma viral del VHC se clonó por primera vez en 1989. Identificado inicialmente como causa de gran parte de las hepatitis secundarias a transfusiones sanguíneas, se conoció en un primer momento como “hepatitis no-A, no-B”, recibiendo posteriormente el nombre definitivo de VHC<sup>21</sup>. En una parte muy importante de los infectados el virus producía enfermedad hepática crónica, conduciendo en muchos casos a cirrosis y al desarrollo de hepatocarcinomas<sup>22</sup>. Se trata de un virus esférico con una envuelta de 55nm de diámetro, compuesto de una cadena de ARN con sentido positivo. Su ARN genómico contiene un amplio marco de lectura abierto que codifica una única poliproteína de gran tamaño (3.010 aminoácidos), que es traducida para producir 10 proteínas. Tres proteínas son estructurales: la proteína de la nucleocápside, la proteína del núcleo (core) y dos proteínas de la envuelta (E1 y E2); dos proteínas esenciales para la producción de viriones (p7 y NS2); y otras 5 proteínas no estructurales, importantes para la replicación (NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B)<sup>23</sup>. El virión está recubierto de una característica envoltura lipídica donde están ancladas glicoproteínas. El VHC interacciona con partículas como ApoA1, ApoB, ApoC1, ApoC2, ApoC3 y ApoE, jugando un importante papel en la entrada del virus en la célula. Su composición lipídica es muy similar a la de las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL, VLDL).

Las glicoproteínas de la envoltura viral (E1 y E2) forman un heterodímero con un papel determinante en la entrada, ya que se unen a los receptores celulares y median la fusión de la entre la envoltura viral y la membrana endosomal de la célula hospedadora.

## **3. Mecanismo de infección del VHC**

Durante una infección primaria, los viriones viajan por el torrente circulatorio hasta los sinusoides hepáticos. En el espacio de Disse, entran en contacto directo con la membrana basocelular de los hepatocitos. La unión al hepatocito se produce por la interacción de ApoE con múltiples receptores de la superficie celular entre los que se

encuentran SRB1 (*scavenger receptor B1*) y los glucosaminoglicanos heparan-sulfato como syndecan-1 o syndecan-4. Una vez se ha producido la unión del VHC al hepatocito se produce la entrada del virión dentro de la célula, a través de la acción coordinada de cuatro factores celulares: SRB1, CD81 y las proteínas de la unión estrecha claudinal (CLDN1) y ocludina (OCLN). Después de la penetración dentro de la célula el virión se integra en un endosoma celular. La acidificación altera la conformación de las proteínas de la envuelta, de modo que se fusionan con la membrana del endosoma, liberando el ARN viral al citoplasma<sup>22</sup>. Allí actúa como ARN mensajero, traduciendo la poliproteína viral.

Se desconoce la razón por la cual el tropismo del VHC se restringe casi exclusivamente al hepatocito. Tanto SRB1 como CD81 se encuentran de manera ubicua en muy diversos tipos celulares, si bien en el hígado se expresan especialmente. Por su parte CLDN1 y OCLN tienen una expresión más restringida y alcanzan su mayor expresión en el hepatocito. Dentro del hígado la infección se transmite a través de clusters, diseminándose célula a célula.

La traducción del ARN viral en el citoplasma del hepatocito se lleva a cabo con la ayuda de numerosos factores celulares. Se procesa entonces la poliproteína viral única, que sufre durante su traducción una serie de escisiones proteolíticas, favorecidas por la proteasa viral NS3/4A, formando las restantes proteínas virales. Éstas interactúan con la membrana del retículo endoplasmático formando acúmulos citoplasmáticos de “retículos membranosos” derivados del retículo endoplasmático asociado con gotitas lipídicas. Las gotas lipídicas son organelas que funcionan como un depósito de triacilglicéridos y ésteres de colesterol rodeados de una monocapa de fosfolípidos que albergan numerosas proteínas. Los lípidos son cruciales en la coordinación de la replicación viral y el ensamblaje de los nuevos viriones. El papel de los lípidos en la replicación genómica es especialmente relevante en tanto que el VHC altera la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico celular, culminando en la acumulación de lípidos intracelulares. Juntas, NS3/4A, NS4B, NS5A y NS5B forman la maquinaria de replicación. NS5B juega un papel clave en el inicio de la replicación. El ARN doble resultante de la replicación sirve como molde para la síntesis posterior de múltiples copias de ARN. Las cadenas de ARN naciente positivo son empaquetadas en nuevas partículas virales infectivas<sup>24</sup>.

El ensamblaje de nuevos viriones y su liberación es un proceso rápido. De hecho, es muy difícil detectar nuevos viriones ensamblados en células infectadas. Para este proceso, juegan un papel muy importante las proteínas no estructurales y los lípidos. La proteína del núcleo (core) se une al ARN formando la nucleocápside. Para ello, una vez escindida por las proteasas, interactúa con las gotitas lipídicas, paso esencial para el reclutamiento de otras proteínas virales. Ello conduce a una profunda redistribución de los lípidos intracelulares. En las células no infectadas los lípidos se distribuyen de manera homogénea por todo el citoplasma. En cambio, en las células infectadas se observa como los lípidos se acumulan en las regiones perinucleares. Por otra parte, las glicoproteínas E1 y E2 de la envoltura forman un complejo en el retículo endoplasmático. La interacción de este heterodímero con NS2 y la proteína p7 facilita que migre hacia el lugar de ensamblaje, en las gotitas lipídicas. Otras proteínas como NS5A y el complejo NS3/4A ejercen su función en la transición entre la replicación y el proceso de ensamblaje. El papel de NS4B y NS5B es más desconocido, aunque también intervienen en la formación de nuevos viriones. La biosíntesis de partículas de VHC está íntimamente relacionada con la formación de partículas de VLDL. De hecho, la composición lipídica de VHC es

muy similar a la de las VLDL y LDL. El 50% de los lípidos que forman parte de las partículas de VHC son ésteres de colesterol<sup>25</sup>.

Finalmente, las nuevas partículas virales salen de la célula a través de una maquinaria celular conocida como ESCRT (*endosomal-sorting complex required for transport*) que facilita la fisión de vesículas que son expulsadas lejos del citoplasma al espacio extracelular.

La formación de partículas híbridas que combinan componentes virales y lipídicos durante el ensamblaje y la salida del virus permite al VHC entrar en las células a través de receptores de lipoproteínas y colesterol y evadir la respuesta de anticuerpos neutralizantes<sup>26</sup>.

Se han hallado cadenas de ARN tanto positivas como negativas dentro de los hepatocitos, lo que indica que la replicación viral sí se produce en este tipo celular. Sin embargo, se desconoce si es la única célula dónde el VHC puede replicarse. Se ha postulado que podía existir una replicación dentro de la médula ósea o en células mononucleares periféricas de origen linfoide. En cualquier caso, se sabe que en la infección crónica se producen diariamente unos  $10^{12}$  viriones, siendo ésta una tasa de producción de 10 a 100 veces mayor que la del VIH. La semivida de los viriones en el torrente sanguíneo es de unos 45 minutos, muy similar a la del VIH, lo que sugiere que los mecanismos de eliminación son similares.

Algunos trabajos han descrito un aumento de la apoptosis de los hepatocitos que están infectados por el VHC. Esto es consecuencia de la activación del programa intracelular de muerte programada a través de la inducción de señales específicas, lo que sugiere que se trata de una apoptosis inmunomediada. Existe por una parte una correlación entre la apoptosis y el daño hepático, pudiendo contribuir a la fibrogénesis, pero también se ha descrito la asociación entre la apoptosis y el aclaramiento viral. El papel de los mecanismos de muerte celular programada en la infección por VHC no está bien definido. Por otra parte, existe una gran dificultad para identificar hepatocitos infectados por VHC, por lo que se desconoce cuántos hepatocitos infectados presentan además apoptosis inducida. Se estima que los mecanismos de muerte programada pueden afectar hasta un 20% de los hepatocitos en un individuo infectado. El número de hepatocitos infectados varía entre un 1 y un 10%<sup>27</sup>.

#### **4. Historia natural del VHC e inmunopatogenia**

Tras la exposición al VHC, el aumento de transaminasas habitualmente no se da hasta pasadas cuatro semanas. Sin embargo, es posible detectar ARN del VHC en plasma desde la primera semana. La viremia aumenta progresivamente hasta alcanzar el cénit, entra la 8ª y 12ª semana de producida la exposición. En ese momento la viremia se estabiliza o bien desciende a niveles más bajos. En un porcentaje variable de pacientes (entre el 15-50%) la viremia desciende hasta hacerse indetectable, fenómeno que se conoce como “aclaramiento viral espontáneo”. En algunos casos pueden observarse rebotes de viremia, que habitualmente corresponden a una reinfección o bien a escapes

de una primera respuesta inmunológica ineficaz. La persistencia de la viremia está fuertemente influida por los factores genéticos del huésped. Datos epidemiológicos indican que las personas de raza afroamericana y los pacientes con infección por VIH evolucionan hacia la cronificación de la enfermedad de manera más frecuente. Existe además una asociación entre la expresión de diferentes alelos de genes de HLA e IFN gamma y la resolución espontánea. Los hallazgos más constantes se han localizado en HLA DQA1 y DQB1\*0301 dentro del cromosoma 6, y en una región de 55kb del cromosoma 19, que engloba al gen IFN-gamma o interleucina 28B (IL28B). Esta última asociación resulta de gran interés clínico, dado que variaciones de C/T en el codón de iniciación (localización rs12979860) de la IL28B se traduce en respuestas diferentes al tratamiento con IFN y ribavirina, predecibles mediante la determinación del alelo previo a la administración del tratamiento.

A pesar de ser esencialmente un virus hepatotropo, el VHC también infecta otros tipos celulares, como los órganos linfoides, el páncreas, las glándulas suprarrenales y la médula ósea. Sin embargo, es en los hepatocitos donde se produce la replicación viral. La lesión producida por el VHC sobre los hepatocitos no es un daño directamente citopático sino inmunomediado. La infección crónica se caracteriza por el mantenimiento de la inflamación por parte del sistema inmune. Cuando los mecanismos responsables del aclaramiento viral fallan y el virus no puede ser eliminado, se produce una respuesta inflamatoria mantenida, inducida por la persistencia del estímulo antigénico, lo que determina el daño hepático progresivo.

En la infección aguda se desencadena una respuesta innata en el huésped muy variada a través de la transcripción de genes inflamatorios<sup>28</sup>. La detección del patógeno por parte del sistema inmune a través de receptores del genoma viral induce la producción de interferón-beta, interferón-alfa y muchas quimiocinas y citocinas. El virus, por su parte, evade esta respuesta innata mediante la acción de diferentes proteínas como NS3/4A o E2<sup>26</sup>.

La respuesta inmunitaria humoral no suele ser suficiente para la eliminación del virus. De hecho, casi todas las personas inmunocompetentes desarrollan anticuerpos contra algunos antígenos del VHC, pero a pesar de ello la mayoría de las infecciones persisten. Se ha sugerido que la respuesta humoral puede reducir a viabilidad de algunas variantes de VHC y producir respuesta cruzada entre diferentes genotipos, limitando la gravedad de la enfermedad.

Durante la infección aguda se desarrollan respuestas de linfocitos T CD4+ y CD8+. En personas con infección crónica, se observa una respuesta inmunológica caracterizada por la producción de interferón-gamma y el reclutamiento de leucocitos a nivel hepático, produciendo grandes cantidades de citocinas dirigidas a la eliminación del VHC. Sin embargo, estas moléculas son a menudo incapaces de generar una respuesta eficaz contra la infección. En cualquier caso, los elevados índices de cronificación sugieren que el VHC ha logrado desarrollar múltiples mecanismos coordinados de evasión inmunitaria a lo largo de su evolución que le han permitido persistir.

La infección crónica produce inflamación hepática crónica y esteatosis que pueden evolucionar al desarrollo de fibrosis. El proceso de cronificación culmina con la cirrosis. Las complicaciones más graves (cirrosis y secundariamente, hepatocarcinoma) aparecen habitualmente a largo plazo, transcurridos más de 20 años desde el contagio, si bien en algunos subgrupos de pacientes, como los infectados por VIH o los pacientes con agammaglobulinemia pueden presentar una progresión más rápida. Del 1 al 7% de los que evolucionan a un estadio de cirrosis, desarrollarán también hepatocarcinoma.

Algunos determinantes pueden contribuir de manera significativa al desarrollo de estas complicaciones. Un agente ambiental, el alcohol, es el determinante conocido más potente. La coinfección por VHB, VIH u otros microorganismos como el Esquistosoma se asocian a una progresión más rápida de la enfermedad. La edad avanzada también supone un mayor riesgo de progresión. La exposición combinada del consumo de alcohol en cantidades perjudiciales y una edad avanzada produce un efecto sinérgico, con un peor pronóstico.

#### **4.1 Fibrosis hepática**

La fibrosis hepática tras la infección por VHC comienza a observarse en la zona periportal extendiéndose hacia las venas centrales por los lobulillos. En este complejo proceso, colágeno y otras proteínas se depositan en el espacio subendotelial entre los hepatocitos y el endotelio sinusoidal, alterando la arquitectura del hígado. Durante la formación de a fibrosis intervienen de manera particularmente significativa las células estrelladas de Ito. También colaboran otros tipos celulares como los linfocitos T CD4+ y CD8+ o las células de Kupffer.

#### **4.2 Hepatocarcinoma**

No se conoce con exactitud el mecanismo por el que la infección crónica por VHC provoca cáncer hepático. Prácticamente todos los casos de hepatocarcinoma se desarrollan sobre hígados en estadio de cirrosis. Si bien el VHC no puede integrarse en el DNA celular, es posible que induzca una disregulación de las señales apoptóticas que favorezcan el desarrollo de tumores. En países desarrollados, entre el 50-75% de los casos de hepatocarcinoma son debidos a este agente etiológico. Diversos cofactores mencionados anteriormente, como la coinfección por VHB, la edad, el consumo de alcohol o tabaco se han asociado a tasas más elevadas de hepatocarcinoma.

### **5. Manifestaciones clínicas**

La infección aguda suele cursar de manera asintomática. Si produce síntomas, son indistinguibles de otras infecciones virales. Puede causar dolor abdominal, habitualmente en hipocondrio derecho, náuseas, vómitos, astenia y malestar general. El tiempo de incubación es variable con una mediana de 46 días según algunos estudios. Se observa elevación de transaminasas (alanina aminotransferasa, ALT y aspartato aminotransferasa, AST) y, en algunos casos (21%), elevación de bilirrubina e ictericia.

Los pacientes con infección crónica raramente refieren síntomas específicos. La astenia o el malestar general son manifestaciones frecuentemente atribuidas al VHC, sin poder determinar si éstas se deben a la propia infección o bien al impacto psicológico que su diagnóstico produce en estos enfermos. En cualquier caso, la curación se ha asociado a una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. La evolución de las transaminasas es fluctuante durante la infección crónica. Sin embargo, la carga viral suele mantenerse constante.

## **5.1 Manifestaciones hepáticas**

Existe una relación entre el VHC y el desarrollo de esteatosis hepática. Esta asociación es más fuerte en la infección por el genotipo 3, con una prevalencia de esteatosis mayor en este subgrupo. El tratamiento del VHC mejora la esteatosis.

La inflamación crónica hepática persistente evoluciona a fibrosis, que, en un 10-20% avanza hasta cirrosis en un plazo habitualmente superior a 20 años. La complicación más grave de la enfermedad, el hepatocarcinoma, se desarrolla entre el 1-7% de los sujetos que padecen cirrosis. El impacto de la enfermedad es tal, que por sí sólo, el VHC constituye la principal causa de hepatocarcinoma y muerte por hepatopatía en los países desarrollados. Es la primera causa de trasplante hepático en el mundo. Aquellos que no desarrollan carcinoma hepatocelular pueden presentar otras complicaciones hepáticas como la descompensación edemoascítica, la encefalopatía hepática o la hemorragia por varices esofágicas, condiciones con un elevado índice de mortalidad.

## **5.2 Manifestaciones extrahepáticas<sup>29</sup>**

### *5.2.1 Crioglobulinemia mixta esencial*

Hasta un 50% de los pacientes con infección crónica por VHC tiene crioglobulinas circulantes. Estos inmunocomplejos, producto de la interacción de linfocitos B con antígenos virales, pueden precipitar a bajas temperaturas y producir sintomatología (síndrome vasculítico tipo II o tipo III). Esto sucede en un 5-10% de los pacientes con crioglobulinas circulantes. Pueden desencadenar manifestaciones cutáneas como la púrpura palpable, de gravedad variable. También puede ser causa de enfermedad renal (glomerulonefritis membranoproliferativa).

### *5.2.2 Resistencia a la insulina*

La infección por VHC altera por diversos mecanismos las vías de señalización de los receptores de insulina provocando resistencia a ésta. Existe una correlación entre la infección crónica por VHC y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. En los pacientes

con resistencia a insulina se ha comprobado una peor respuesta a terapias con estrategias basadas en interferón y una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular.

### *5.2.3 Porfiria cutánea tarda*

Se ha relacionado la infección por VHC con la alteración del metabolismo del hierro y con el desarrollo en última instancia de porfiria cutánea tarda. De hecho, el 60-80% de los diagnósticos de porfiria cutánea tarda esporádica (no familiar) presentan anticuerpos positivos contra VHC<sup>30</sup>. Es además la manifestación cutánea más frecuente de estos enfermos.

### *5.2.4 Enfermedad cardiovascular*

Existe una correlación entre el VHC y la aparición de eventos cardiovasculares. De patogenia desconocida, se cree que el estado inflamatorio sistémico produce daño endotelial e inestabilidad de la placa de ateroma.

### *5.2.5 Síndromes linfoproliferativos*

La infección por VHC se relaciona con el desarrollo de trastornos linfoproliferativos de células B, no Hodgkin. Aunque el mecanismo patogénico es desconocido, se cree que está relacionado con la infección directa del virus al linfocito B.

### *5.2.6 Otras manifestaciones*

Se ha relacionado la infección por VHC con otras entidades como la úlcera corneal de Mooren, el síndrome de Sjögren, el liquen plano, la fibrosis pulmonar idiopática, la tiroiditis de Hashimoto o el hipotiroidismo. La patogenia de estos trastornos es desconocida.

## **6. Tratamiento del VHC: historia y actualidad**

### **6.1 Interferón y ribavirina**

El tratamiento del VHC ha experimentado enormes progresos en los últimos tiempos. Hasta el año 2011, el estándar terapéutico lo constituían el interferón  $\alpha$ , con sus dos formas pegiladas (Peg-IFN) comercializadas, Pegasys® y PegIntron®, y la ribavirina, conformando un tratamiento dual. Las tasas de respuesta viral sostenida

(RVS), definida como RNA indetectable 24 semanas después de concluir el tratamiento, eran reducidas y variables en función del genotipo. Para el genotipo 1, tratados con dosis de ribavirina ajustadas al peso (entre 1.000 y 1.200 mg al día) durante 48 semanas se alcanzaban tasas de RVS entre el 40-50%. Los genotipos 2 y 3, alcanzaban tasas de curación mayores (70-80%) con pautas de menor duración (24 semanas) y dosis de ribavirina menores (800 mg)<sup>31,32</sup>. Estas terapias no estaban exentas de una amplia gama efectos secundarios, observados en la gran mayoría de los pacientes, algunos de ellos muy graves. Entre los más comunes se encontraban la astenia, los cuadros pseudogripales, la anemia, la pérdida de peso, la ansiedad, la depresión y la ideación autolítica. En pacientes coinfectados, la curación se alcanzaba en porcentajes menores<sup>33</sup>.

A los pacientes que recibían estas terapias se les monitorizaba la carga viral, lo que llevó a acuñar algunos conceptos que se utilizaron como predictores fiables de respuesta. Una disminución de la carga viral en 2 o más  $\log_{10}$  se definía como respuesta virológica temprana y la ausencia de esta en la semana 12 tras iniciar el tratamiento se conocía como respuesta virológica rápida. La ausencia de la misma tenía un elevado valor predictivo negativo para RVS, conocidos como no respondedores. Por el contrario, alcanzar la indetectabilidad (<50 IU/mL) en la semana 4 de iniciado el tratamiento tenía un elevado valor predictivo positivo para RVS, permitiendo incluso realizar pautas de tratamiento más cortas.

Los respondedores nulos o “null-responders” eran aquellos pacientes que conseguían poca o ninguna disminución de la viremia durante el tratamiento y era muy improbable que respondiesen a nuevas pautas con interferón. Si algún paciente alcanzaba una disminución de la carga viral de 2 o más  $\log_{10}$  pero finalmente no lograba la respuesta viral sostenida, se conocía como respondedor parcial, con una mayor probabilidad de responder a un nuevo tratamiento con interferón que los respondedores nulos o los no respondedores. Por último, aquellos que habían conseguido una respuesta al final del tratamiento (carga viral indetectable) pero se reactivaban posteriormente, se decía que habían sufrido una recaída.

## 6.2 Telaprevir y boceprevir

Un conocimiento más exhaustivo de la estructura viral así como de su ciclo de replicación permitió la identificación de nuevas dianas terapéuticas. Estos tratamientos recibieron el nombre de agentes antivirales de acción directa (AAD). Las primeras moléculas, aprobadas en el 2011, fueron los inhibidores de la proteasa (proteína no estructural NS3) boceprevir y telaprevir. Además de bloquear la replicación viral, impedían la acción del complejo NS3/4A necesario para la escisión de la poliproteína viral única. Ambos fármacos habían de combinarse igualmente con interferón.

Diversos estudios demostraron la eficacia de estas terapias en pacientes monoinfectados. Dos ensayos clínicos (PROVE1 y PROVE2)<sup>34</sup> analizaron la eficacia virológica en pacientes con genotipo 1, no tratados previamente, del tratamiento con telaprevir y Peg-IFN $\alpha$  con tasas de RVS entre 61 y 69%. El estudio ADVANCE<sup>35</sup> analizó esta misma pauta con duraciones de tratamiento menores (24 semanas frente a 48) observando tasas de RVS superiores, en torno al 80%. Otro estudio (REALICE<sup>36</sup>) demostró que añadir telaprevir a la terapia con Peg-IFN $\alpha$  y ribavirina en pacientes



pretratados también aumentaba las tasas de eficacia virológica, sobre todo en aquellos pacientes que habían recidivado previamente.

Boceprevir, en combinación con Peg-IFN $\alpha$ 2b y ribavirina, demostró, en dos ensayos clínicos (SPRINT-1<sup>37</sup> y SPRINT-2<sup>38</sup>), su eficacia tanto en pacientes pretratados como en no tratados, con tasas de RVS entre 63 y 68%. Las tasas de RVS fueron similares en pacientes mono y coinfectados, y esto se comprobó posteriormente en cohortes en vida real.

Aunque con un perfil de efectos secundarios más favorable que las terapias previas, éstos también se observaron. Telaprevir producía frecuentemente rash cutáneo y boceprevir, anemia y disgeusia. El aumento de las tasas de eficacia virológico se vio acompañado de aumento en el número de efectos adversos. Los inhibidores de la proteasa de primera generación auguraban un futuro prometedor, sin embargo, las estrategias terapéuticas todavía incluían Peg-IFN y frecuentemente ribavirina, con lo que ello conllevaba.

### **6.3 Terapias libres de interfeerón**

En el año 2014, las opciones de tratamiento mejoraron de manera significativa con la introducción de los primeros regímenes libres de interfeerón, El primero de ellos fue sofosbuvir y desde entonces, se han desarrollado otros AADs de nueva generación que se han podido utilizar en España desde el año 2014 en uso compasivo y de manera convencional desde abril de 2015. Las nuevas estrategias cuentan con tasas de RVS espectaculares, pautas de duración más cortas y una tolerancia muy favorable, lo que ha llevado a la curación de un gran porcentaje de pacientes tanto mono como coinfectados. Los avances en el tratamiento se han acompañado de costes muy elevados que ha llevado a muchos países a limitar el acceso a los mismos en el marco de sus sistemas sanitarios públicos. No obstante, diversos análisis han demostrado que, a pesar del elevado coste del tratamiento individual, el impacto que la curación de esta enfermedad supone a nivel poblacional es coste-eficaz<sup>39</sup>.

En España, desde el año 2015 y a través del “Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud” se han podido ofrecer diferentes pautas que han supuesto una importante disminución en la prevalencia de enfermedad viral activa en nuestra población. Se han comercializado diferentes moléculas, englobadas en tres grupos principales en función de la enzima diana inhibida: la NS5A, la NS5B o la proteasa (complejo NS3/4A). Los fármacos disponibles hasta el 1 de abril de 2018 en España y sus combinaciones se resumen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Tabla 1. Agentes antivirales de acción directa (AAD) disponibles en España a fecha de 1 de julio de 2018, clasificados en función de su diana terapéutica. Se muestra entre paréntesis el acrónimo correspondiente a cada fármaco.

Inhibidores de la enzima NS5A	Inhibidores de la enzima NS5B	Inhibidores de la proteasa NS3/4A
Ledipasvir (LDV)	Análogos de nucleósidos	Simeprevir (SPV)
Velpatasvir (VEL)	Sofosbuvir (SOF)	Grazoprevir (GZR)
Daclatasvir (DCV)	No análogos de nucleósidos	Paritaprevir (PTV)
Elbasvir (ELB)	Dasabuvir (DSV)	Glecaprevir (GLE)
Ombitasvir (OTV)		Voxilaprevir (VOX)
Pibrentasvir (PIB)		

Tabla 2. Combinaciones de agentes antivirales de acción directa disponibles en España a fecha de 1 de julio de 2018. Se muestran los nombres comerciales. Las diferentes combinaciones, coformuladas en único comprimido en algunos casos, se administran con ribavirina en los casos en los que existe indicación.

Combinación de fármacos	Nombre comercial
<b>Inhibidor de NS5B + inhibidor de NS5A</b>	
Sofosbuvir/ledipasvir	Harvoni®
Sofosbuvir/daclatasvir	Sovaldi® + Daklinza®
Sofosbuvir/velpatasvir	Epclusa®
<b>Inhibidor de NS5A + inhibidor de la proteasa NS3/4A</b>	
Grazoprevir/Elbasvir	Zepatier®
Paritaprevir/ritonavir*/Ombitasvir	Viekirax®
Glecaprevir/ Pibrentasvir	Maviret®
<b>Inhibidor de NS5B + inhibidor de la proteasa NS3/4A</b>	
Sofosbuvir + simeprevir	Solvaldi® + Olysio®
<b>Inhibidor de NS5B + inhibidor de NS5A + inhibidor de la proteasa NS3/4A</b>	
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir* + dasabuvir	Viekirax® + Exviera®
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Vosevi®

## 6.4 Sofosbuvir-ribavirina

La primera molécula que formó parte de las conocidas como “terapias libres de interferón”, el sofosbuvir (GS-7977), es un inhibidor de la proteína no estructural NS5B. Se estudió en combinación con ribavirina y demostró tasas de RVS muy superiores a otras terapias previas tanto en mono infectados como en coinfectados. Los ensayos clínicos realizados con esta terapia se resumen en la tabla 3.

Un primer estudio (FISSION<sup>40</sup>), comparaba PegIFN $\alpha$ 2 durante 24 semanas con sofosbuvir 12 semanas, ambos con ribavirina en pacientes con genotipos 2 y 3. Ambas estrategias presentaron tasas de RVS similares (67%). El estudio POSITRON<sup>41</sup> comparó sofosbuvir y ribavirina con placebo ambos durante 12 semanas. Se observó una tasa de curación del 78% en la rama de tratamiento activo. Otro estudio (FUSION<sup>41</sup>) comparó la eficacia de la misma pauta, sofosbuvir y ribavirina, con diferentes duraciones (12 y 16 semanas) en pacientes con genotipos 1, 2 y 3. Se observaron tasas de respuesta superiores en los pacientes que habían recibido pautas más largas (73% frente a 50%). Estos resultados sirvieron para modificar el diseño de otro estudio (VALENCE<sup>42</sup>) que trataba de comparar esa misma pauta frente a placebo durante 12 semanas. El ensayo, inicialmente ciego, incluía pacientes con genotipos 2 y 3. Interrumpido el ciego, los pacientes con genotipo 3 que no habían finalizado el tratamiento prolongaron su pauta hasta las 24 semanas. Los resultados arrojaron tasas de RVS del 93% para el genotipo 2 y del 27% para el genotipo 3 cuando iban a 12 semanas (n=11) y del 85%, si se prolongaron a 24 semanas.

Posteriormente se desarrollaron otros 2 estudios en pacientes coinfectados por VIH y VHC. En el PHOTON-1<sup>43</sup> se incluyeron pacientes con genotipo 1 *naïve* para tratamiento de VHC y de los genotipos 2 y 3, *naïve* y pretratados. Todos recibieron pautas de sofosbuvir y ribavirina a 24 semanas salvo los pacientes *naïve* con genotipos 2 y 3. Se alcanzaron tasas de curación muy elevadas (76,3% para genotipo 1 *naïve*, 75% para genotipos 2 y 3 *naïve* y 92,7% para genotipos 2 y 3 pretratados). El estudio PHOTON-2<sup>44</sup> se diseñó con pautas de 24 semanas en todos los pacientes, salvo los del genotipo 2 *naïve*, que recibieron solamente 12 semanas. Se incluyeron pacientes de los 4 genotipos más prevalentes (1, 2, 3 y 4), y en todos los casos se lograron pautadas de efectividad superiores al 83%.

Tabla 3. Ensayos clínicos realizados con sofosbuvir y ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC.

Ensayo clínico	Diseño del estudio	n	M/C*	Genotipos incluidos	Pacientes con cirrosis incluidos	Fracaso a tratamiento previo	Resultados
FISSION	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado, multicéntrico controlado comparando:  SOF+RBV 12 semanas vs. Peg-IFN+RBV 24 semanas	499	M	2, 3	Rama SOF+RBV:  20%	No	Rama SOF+RBV: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS: 67%</li> <li>• Breakthrough: &lt;1%</li> <li>• Recidivas: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Completaron tratamiento: 29%</li> <li>○ Interrumpieron tratamiento: 43%</li> </ul> </li> </ul>
					Rama Peg-IFN:  21%		Rama Peg-IFN+RBV: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS: 67%</li> <li>• Breakthrough: 7%</li> <li>• Recidivas: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Completaron tratamiento: 20%</li> <li>○ Interrumpieron tratamiento: 31%</li> </ul> </li> </ul>

<b>POSITRON</b>	Estudio fase 3, ciego, aleatorizado controlado comparando:  SOF+RBV 12 semanas vs. Placebo 12 semanas	278	M	2, 3	Rama SOF+RBV:  15%	Sí	Rama SOF+RBV: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS: 78%</li> <li>• Breakthrough: 0%</li> <li>• Recidivas: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Completaron tratamiento: 20%</li> <li>○ Interrumpieron tratamiento: 50%</li> </ul> </li> </ul>
					Rama placebo:  18%		Rama placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS: 0%</li> </ul>
<b>FUSION</b>	Estudio ciego, aleatorizado, multicéntrico, controlado comparando:  SOF+RBV 12 semanas vs. SOF+RBV 16 semanas	195	M	1, 2, 3	Rama 12 semanas:  35%	Sí	Rama 12 semanas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS: 73%</li> <li>• Breakthrough: 0%</li> <li>• Recidivas: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Completaron tratamiento: 46%</li> <li>○ Interrumpieron tratamiento: 100%</li> </ul> </li> </ul>
					Rama 16 semanas:  33%		Rama 16 semanas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS: 73%</li> <li>• Breakthrough: 0%</li> <li>• Recidivas: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Completaron tratamiento: 27%</li> <li>○ Interrumpieron tratamiento: -</li> </ul> </li> </ul>

<b>VALENCE</b>	<p>Estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico, controlado comparando:</p> <p>SOF+RBV 12 semanas vs. SOF+RBV 24 semanas (sólo en genotipo 3)</p> <p><i>*Rama de placebo interrumpida</i></p>	334	M	2, 3	Rama 12 semanas:	Si	<p>Rama 12 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS: 93% (G2); 27% (G3)</li> <li>• Breakthrough: 0%</li> <li>• Recidivas: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Completaron tratamiento: 7% (G2); 45% (G3)</li> <li>○ Interrumpieron tratamiento: 0% (G2); 9% (G3)</li> </ul> </li> </ul>
					Rama 24 semanas:		<p>Rama 24 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS: 85%</li> <li>• Breakthrough: &lt;1%</li> <li>• Recidivas: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Completaron tratamiento: 13%</li> <li>○ Interrumpieron tratamiento: &lt;1%</li> </ul> </li> </ul>
<b>PHOTON-1</b>	<p>Estudio fase 3, multicéntrico, abierto, no aleatorizado, no controlado, con 2 brazos de tratamiento con SOF+RBV:</p> <p>12 semanas: genotipos 2 ó 3, <i>naïve</i></p> <p>24 semanas: genotipos 2 ó 3 pretratados o genotipo 1 <i>naïve</i></p>	223	C	1, 2, 3	Genotipo 1:	Si	<p>Rama genotipo 1 <i>naïve</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS: 76,3%</li> <li>• Breakthrough: 0,9%</li> <li>• Recidivas: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Completaron tratamiento: 18,4%</li> <li>○ Interrumpieron tratamiento: 60%</li> </ul> </li> </ul>
					Genotipos 2 y 3 ( <i>naïve</i> ):		<p>Rama genotipos 2/3 <i>naïve</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS: 75%</li> <li>• Breakthrough: 1,5%</li> <li>• Recidivas: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Completaron tratamiento: 18%</li> </ul> </li> </ul>

							<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Interrumpieron tratamiento: 16,7%</li> </ul>
					Genotipos 2 y 3 (pretratados):  24,4%		<p>Rama genotipos 2/3 pretratados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● RVS: 92,7%</li> <li>● Breakthrough: 0%</li> <li>● Recidivas: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Completaron tratamiento: 2,5%</li> <li>○ Interrumpieron tratamiento: 100%</li> </ul> </li> </ul>
<b>PHOTON-2</b>	<p>Estudio abierto, multicéntrico, no aleatorizado con 2 brazos de tratamiento con SOF+RBV:</p> <p>12 semanas: genotipo 2 <i>naïve</i></p> <p>24 semanas. Genotipos 1, 3, 4 <i>naïve</i> o pretratados y 2 pretratado.</p>	274	C	1, 2, 3, 4	Genotipo 2:  24%	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Genotipo 1 <i>naïve</i>: 85% RVS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RVS: 92,7%</li> <li>○ Breakthrough: 0%</li> <li>○ Recidivas: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Completaron tratamiento: 2,5%</li> <li>▪ Interrumpieron. tratamiento: 100%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
							<ul style="list-style-type: none"> <li>● Genotipo 2 <i>naïve</i>: 89% RVS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RVS: 92,7%</li> <li>○ Breakthrough: 0%</li> <li>○ Recidivas: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Completaron tratamiento: 2,5%</li> <li>▪ Interrumpieron tratamiento: 100%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
							<ul style="list-style-type: none"> <li>● Genotipo 2 pre-tratado: 83% RVS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RVS: 92,7%</li> <li>○ Breakthrough: 0%</li> <li>○ Recidivas:</li> </ul> </li> </ul>

							<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Completaron tratamiento: 2,5%</li> <li>▪ Interrumpieron tratamiento: 100%</li> </ul>
					Genotipo 3: 46%		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipo 3 <i>naïve</i>: 91% RVS           <ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS: 92,7%</li> <li>• Breakthrough: 0%</li> <li>• Recidivas:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Completaron tratamiento: 2,5%</li> <li>○ Interrumpieron tratamiento: 100%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
							<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipo 3 pre-tratado: 86% RVS           <ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS: 92,7%</li> <li>• Breakthrough: 0%</li> <li>• Recidivas:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Completaron tratamiento: 2,5%</li> <li>○ Interrumpieron tratamiento: 100%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
							<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipo 4 <i>naïve</i>: 84%           <ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS: 92,7%</li> <li>• Breakthrough: 0%</li> <li>• Recidivas:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Completaron tratamiento: 2,5%</li> <li>○ Interrumpieron tratamiento: 100%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

\*M: estudio realizado en pacientes mono infectados por VHC. C: estudio realizado en pacientes coinfectados por VIH y VHC.



## 6.5 Daclatasvir-sofosbuvir

Daclatasvir (BMS790052), un inhibidor de la enzima NS5A se estudió en combinación con sofosbuvir en monoinfectados en 3 ensayos clínicos principales (Tabla 4).

El estudio AI444040<sup>45</sup> incluyó a pacientes de los genotipos 1, 2 y 3 *naïve* y pretratados. Se estudiaron diferentes pautas, con y sin ribavirina, a 12 y 24 semanas. Se alcanzaron tasas de curación superiores al 86% y en algunos grupos, del 100%. El ensayo ALLY-1<sup>46</sup> estudió la curación en pacientes con cirrosis hepática con y sin historia de trasplante. Ambos grupos se trataron 12 semanas con ribavirina, alcanzando RVS del 83% (en no transplantados) y del 94% (en transplantados). En el ensayo ALLY-3<sup>47</sup> se estudió exclusivamente a pacientes del genotipo 3, *naïve* y pretratados. Recibieron la pauta sin ribavirina durante 12 semanas con resultados excelentes (RVS del 90% en *naïve* y del 86% en pretratados).

Otro ensayo clínico (ALLY-2<sup>48</sup>) estudió la eficacia de esta molécula en pacientes coinfectados por VIH y VHC. Pacientes infectados por los genotipos 1, 2, 3 y 4, *naïve* y pretratados, se aleatorizaron a recibir terapias de 8 semanas (*naïve*) ó 12 semanas (*naïve* y pretratados). Las pautas de 12 semanas alcanzaron tasas excelentes de curación (97% en *naïve* y 98% en pretratados). De los que recibieron tratamiento 8 semanas, alcanzaron la curación un 76%.

Tabla 4. Ensayos clínicos realizados con sofosbuvir y daclastavir con y sin ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC.

Ensayo clínico	Diseño del estudio	n	M/C*	Genotipos incluidos	Pacientes con cirrosis incluidos	Fracaso a tratamiento previo	Resultados
AI444040	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando:  SOF+DCV con/sin RBV en genotipos 1, 2, 3 durante 12 semanas ó 24 semanas	211	M	1, 2, 3	No	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipo 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Naïve</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sin RBV (12 y 24 semanas): 100%</li> <li>▪ Con RBV (12 semanas): 98%; (24 semanas): 100%</li> </ul> </li> <li>○ Pretratados con telaprevir/boceprevir: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sin RBV: 100%</li> <li>▪ Con RBV: 100%</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Genotipo 2 (24 semanas): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Naïve</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sin RBV: 100%</li> <li>▪ Con RBV: 89%</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Genotipo 3 (24 semanas): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Naïve</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sin RBV: 85%</li> <li>▪ Con RBV: 100%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

ALLY-1	Estudio fase 3, abierto, no aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando pacientes con cirrosis y postransplantados:	113	M	1, 2, 3, 4, 6	Sí: 80%	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cohorte cirrosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>Genotipo 1: 82% (1a): 77%; (1b): 100%)</li> <li>Genotipo 2: 80%</li> <li>Genotipo 3: 83%</li> <li>Genotipo 4: 100%</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+DCV durante 12 semanas en genotipos 1, 2, 3, 4, 6</li> </ul>						<ul style="list-style-type: none"> <li>Cohorte postransplantado hepático: <ul style="list-style-type: none"> <li>Genotipo 1: 95% (1a): 97%; (1b): 90%)</li> <li>Genotipo 3: 91%</li> <li>Genotipo 6: 100%</li> </ul> </li> </ul>
ALLY-2	Estudio fase 3, abierto, no aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando:	153	C	1, 2, 3, 4	16%	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento durante 12 semanas: <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Naïve</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sin cirrosis: 98%</li> <li>Con cirrosis: 89%</li> <li>Genotipo 1: 96%</li> <li>Genotipo 2: 100%</li> <li>Genotipo 3: 100%</li> <li>Genotipo 4: 100%</li> </ul> </li> <li>Pretratados <ul style="list-style-type: none"> <li>Sin cirrosis: 100%</li> <li>Con cirrosis: 93%</li> <li>Genotipo 1: 98%</li> <li>Genotipo 2: 100%</li> <li>Genotipo 3: 100%</li> <li>Genotipo 4: 100%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+DCV en coinfectados durante 12 semanas en genotipos 1, 2, 3, 4. <i>Un subgrupo de 50 pacientes naïve se trataron a 8 semanas</i></li> </ul>						<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento durante 8 semanas (<i>naïve</i>): <ul style="list-style-type: none"> <li>Sin cirrosis: 77%</li> <li>Con cirrosis: 60%</li> </ul> </li> </ul>

							<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Genotipo 1: 76%</li> <li>○ Genotipo 2: 83%</li> <li>○ Genotipo 3: 67%</li> </ul>
<b>ALLY-3</b>	Estudio fase 3, abierto, no aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando:	152	M	3	21%	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Naïve</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin cirrosis: 97%</li> <li>• Con cirrosis: 58%</li> </ul> </li> </ul>
	SOF+DVC en genotipo 3 durante 12 semanas						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pretratados: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin cirrosis: 94%</li> <li>• Con cirrosis: 69%</li> </ul> </li> </ul>
<b>ALLY-3C</b>	Estudio fase 3, abierto, no aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando:	78	M	3	100%	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Naïve</i>: 92,7%</li> </ul>
	SOF+DVC en genotipo 3 durante 12 semanas en pacientes con cirrosis						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pretratados: 79,2%</li> </ul>

\*M: estudio realizado en pacientes monoinfectados por VHC. C: estudio realizado en pacientes coinfectados por VIH y VHC.

## 6.6 Simeprevir-sofosbuvir

Simeprevir (TMC435), primer inhibidor de la proteasa NS3/4A se combinó con sofosbuvir en varios ensayos clínicos, todos realizados en pacientes mono infectados (Tabla 5).

Un primer estudio (COSMOS<sup>49</sup>) se diseñó para evaluar la necesidad de incluir ribavirina en las pautas. Con pacientes tanto *naïve* como pretratados, sólo de genotipo 1, con diferentes grados de fibrosis hepática, se administraron pautas con y sin ribavirina a 12 y 24 semanas. Los resultados fueron excelentes en todos los grupos, con tasas de RVS superiores al 90% salvo en los pacientes “null-responders” a terapias previas con bajo grado de fibrosis que habían recibido pautas con ribavirina durante 24 semanas (RVS: 79%).

Los ensayos clínicos OPTIMIST-1<sup>50</sup> y OPTIMIST-2<sup>51</sup> evaluaron ya pautas sin ribavirina, en paciente con genotipo 1. En el OPTIMIST-1 se aleatorizaron a recibir 8 ó 12 semanas, obteniendo RVS de 83% y 97% respectivamente. Ningún paciente presentaba fibrosis hepática en grado de cirrosis. Esto se estudió en el OPTIMIST-2, estudio de brazo único con 103 pacientes con cirrosis infectados por VHC de genotipo 1. Todos recibieron la pauta de simeprevir-sofosbuvir durante 12 semanas con una tasa de curación del 83%.

El estudio OSIRIS<sup>52</sup> fue diseñado para evaluar diferencias entre poblaciones de paciente con y sin cirrosis del genotipo 4. Al grupo de pacientes con cirrosis se le administró tratamiento durante 12 semanas y el grupo sin cirrosis se aleatorizó a recibir 12 u 8 semanas. El 78% de los que recibieron pautas de 8 semanas se curó, mientras que el resto de los pacientes presentaron RVS. Estas sorprendentes cifras se corroboraron con otro estudio (PLUTO<sup>53</sup>) de brazo único, con 40 pacientes del genotipo 4 (un 18% cirróticos). También se logró la curación en todos los casos.

Tabla 5. Ensayos clínicos realizados con sofosbuvir y simprevir con y sin ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC.

Ensayo clínico	Diseño del estudio	n	M/C*	Genotipos incluidos	Pacientes con cirrosis incluidos	Fracaso a tratamiento previo	Resultados
OPTIMIST-1	Estudio fase 3, abierto, no aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando:	310	M	1 (1a): 74,8% (1b): 40,3%	No	30%	• Tratamiento durante 8 semanas: 83%
	SOF+SPV durante 8 ó 12 semanas en genotipo 1, pacientes <i>naïve</i> o pacientes tratados previamente, sin cirrosis						• Tratamiento durante 12 semanas: 97%
OPTIMIST-1	Estudio fase 3, abierto, no aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando:	103	M	1 (1a): 70% (1b): 30%	100%	51%	• <i>Naïve</i> : 88%
	SOF+SPV durante 12 semanas en genotipo 1, pacientes <i>naïve</i> o pacientes tratados previamente, con cirrosis						• Pretratados: 79%
COSMOS	Estudio fase 3, abierto, no aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando:	167	M	1 (1a): 78% (1b): 22%	25%	76%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento durante 12 semanas <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sin RBV: 86%</li> <li>○ Con RBV: 91%</li> </ul> </li> </ul>

	SOF+SPV con ó sin RBV durante 12 ó 24 semanas en genotipo 1, pacientes <i>naïve</i> o pretratados (respondedores nulos), con cirrosis compensada o sin cirrosis						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento durante 24 semanas <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sin RBV: 100%</li> <li>○ Con RBV: 92%</li> </ul> </li> </ul>
<b>OSIRIS</b>	Estudio fase 3, abierto, no aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando:  SOF+SPV durante 8 ó 12 semanas, con genotipo 4, pacientes <i>naïve</i> o pretratados, con cirrosis compensada o sin cirrosis	63	M	4	37%	48%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin cirrosis (8 semanas): 100%</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Con cirrosis (12 semanas): 100%</li> </ul>						
<b>PLUTO</b>	Estudio fase 3, abierto, no aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando  SOF+SPV durante 12 semanas, con genotipo 4, pacientes <i>naïve</i> o pretratados, con cirrosis compensada o sin cirrosis	40	M	4	18%	68%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin cirrosis (12 semanas): 100%</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Con cirrosis (12 semanas): 100</li> </ul>						

\*M: estudio realizado en pacientes monoinfectados por VHC. C: estudio realizado en pacientes coinfectados por VIH y VHC.

## 6.7 Ledipasvir-sofosbuvir

Uno de los fármacos más comercializados hasta la fecha en el marco del tratamiento con terapias libres de interferón, es el inhibidor de la enzima NS5A, ledipasvir (GS5885), en combinación con sofosbuvir. Tres ensayos clínicos con un número de pacientes reclutados muy importante, todos del genotipo 1, evaluaron diferentes pautas con o sin ribavirina (Tabla 6).

El estudio ION-1<sup>54</sup> (n=865), aleatorizó a pacientes *naïve* a recibir pautas de 12 ó 24 semanas con o sin ribavirina. Un 16% presentaban cirrosis. Se obtuvieron tasas de RVS superiores al 97%. En el ION-2<sup>55</sup> (n=440) se incluyeron pacientes pretratados y un 20% de cirróticos. Igualmente, las tasas de curación fueron superiores al 94%. En el ION-3<sup>56</sup> (n=647) se aleatorizó a recibir 8 ó 12 semanas (éstos sin ribavirina). Las tasas globales de curación superaron una vez más el 90%.

El estudio SIRIUS<sup>57</sup> valoró pacientes cirróticos en un estudio doble ciego que comparó pautas de 12 semanas de ledipasvir-sofosbuvir y ribavirina con pautas de 24 semanas de ledipasvir-sofosbuvir exclusivamente. Las tasas de RVS fueron del 96 y 97% respectivamente.

Un estudio pequeño de 85 pacientes (GS-US-337-1119<sup>58,59</sup>), evaluó a los genotipos 4 y 5. Incluyó pacientes pretratados y con cirrosis. A todos se les administró la misma pauta de ledipasvir-sofosbuvir en solitario durante 12 semanas. Más del 93% de los pacientes se curó, globalmente.

En el estudio ELECTRON-2<sup>60</sup> se estudiaron a pacientes de los genotipos 3 y 6, *naïve* y pretratados. Todos los pacientes recibieron pautas de ledipasvir-ribavirina durante 12 semanas. En algunos pacientes *naïve* y en todos los pretratados del genotipo 3, grupo con peor pronóstico evolutivo, se le añadió además ribavirina. De los *naïve* sin ribavirina se curaron sólo el 64%, mientras que si se les administraba ribavirina se curaban todos. De los pretratados se curaron un 82%. Con respecto al genotipo 6, la tasa de RVS fue del 96%.

Los pacientes coinfectados fueron evaluados en dos ensayos clínicos, ambos de brazo único con una misma pauta de 12 semanas sin ribavirina. En el estudio ION-4<sup>61</sup>, de pacientes pretratados con terapias previas libres o no de interferón (fracasos a AAD), mayoritariamente del genotipo 1 y con un 20% de cirróticos se obtuvieron tasas de curación del 96%. En el ERADICATE<sup>62</sup> sólo se incluyeron pacientes *naïve*, sin cirrosis y del genotipo 1. Un 98% logró la RVS.



Tabla 6. Ensayos clínicos realizados con sofosbuvir y ledipasvir con y sin ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC.

Ensayo clínico	Diseño del estudio	n	M/C*	Genotipos incluidos	Pacientes con cirrosis incluidos	Fracaso a tratamiento previo	Resultados
ION-3	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado (1:1:1), multicéntrico controlado comparando:  SOF+LDV 8 semanas sin RBV vs. SOF+LDV 8 semanas con RBV vs. SOF+LDV 12 semanas con RBV	647	M	1	No	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+LDV 8 semanas sin RBV: 94%</li> </ul>
							<ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+LDV 8 semanas con RBV: 93%</li> </ul>
							<ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+LDV 12 semanas con RBV: 96%</li> </ul>
ION-1	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado (1:1:1:1), multicéntrico controlado comparando:  SOF+LDV 12 semanas sin RBV vs.	865	M	1	16%	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+LDV 12 semanas sin RBV: 99%</li> </ul>
					15%		<ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+LDV 12 semanas con RBV: 97%</li> </ul>

	SOF+LDV 12 semanas con RBV vs. SOF+LDV 24 semanas sin RBV				15%		<ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+LDV 24 semanas sin RBV: 98%</li> </ul>
	SOF+LDV 24 semanas con RBV				17%		<ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+LDV 24 semanas con RBV: 99%</li> </ul>
<b>ION-2</b>	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado (1:1:1:1), multicéntrico controlado comparando:	440	M	1	20%	100%	<ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+LDV 12 semanas sin RBV: 94%</li> </ul>
	SOF+LDV 12 semanas sin RBV vs. SOF+LDV 12 semanas con RBV				20%		<ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+LDV 12 semanas con RBV: 96%</li> </ul>
	SOF+LDV 24 semanas sin RBV vs. SOF+LDV 24 semanas con RBV				20%		<ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+LDV 24 semanas sin RBV: 99%</li> </ul>
	SOF+LDV 24 semanas con RBV				20%		<ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+LDV 24 semanas con RBV: 99%</li> </ul>
<b>SIRIUS</b>	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado (1:1), multicéntrico controlado comparando:	155	M	1	100%	100%	<ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+LDV 24 semanas sin RBV: 97%</li> </ul>

	SOF+LDV 24 semanas sin RBV Vs. SOF+LDV 12 semanas con RBV						<ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+LDV 12 semanas con RBV: 96%</li> </ul>
<b>ION-4</b>	Estudio fase 3, abierto, no aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando:  SOF+LDV durante 12 semanas sin RBV	335	C	1 (98%) ó 4 (2%)	20%	55%	<ul style="list-style-type: none"> <li>96%</li> </ul>
<b>ERADICATE</b>	Estudio fase 3, abierto, no aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando:  SOF+LDV durante 12 semanas sin RBV	50	C	1	No	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>98%</li> </ul>
<b>SOLAR-1</b>	Estudio fase 3, abierto, no aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando:  SOF+LDV durante 12 semanas sin RBV  <i>Pacientes transplantados</i>	307	M	1 (94%) ó 4 (6%)	100%	78%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cirrosis compensada postransplante: 92%</li> </ul>
							<ul style="list-style-type: none"> <li>Cirrosis descompensada postransplante: 60%</li> </ul>
<b>SOLAR-2</b>	Estudio fase 3, abierto, no aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando:	307	M	1 (94%) 4 (6%)	100%	78%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cirrosis compensada postransplante: 100%</li> </ul>

	SOF+LDV durante 24 semanas sin RBV <i>Pacientes transplantados</i>						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrosis descompensada postransplante: 75%</li> </ul>
<b>ELECTRON-2</b>	Estudio fase 2, abierto, no aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando:	25	M	6	8%	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF+LDV sin RBV: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Naïve</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sin cirrosis: 96%</li> <li>▪ Con cirrosis:</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF+LDV con RBV <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Naïve</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sin cirrosis: 100%</li> <li>▪ Con cirrosis: 100%</li> </ul> </li> <li>○ Pretratados <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sin cirrosis: 89%</li> <li>▪ Con cirrosis: 73%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>						
<b>LEPTON</b>	Estudio fase 2, abierto, no aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando:	26	M	2	8%	19%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin cirrosis: 96%</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Con cirrosis: 100%</li> </ul>						
<b>GS-US-337-1119</b>	Estudio fase 2, abierto, no aleatorizado, multicéntrico controlado evaluando:	85	M	4 (52%)	22%	50%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipo 4 sin cirrosis: 93%</li> </ul>
				6			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipo 4 con cirrosis: 100%</li> </ul>
	SOF+LDV durante 12 semanas con/sin RBV			5 (48%)			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipo 5 sin cirrosis: 93%</li> </ul>
							<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipo 5 con cirrosis: 89%</li> </ul>

\*M: estudio realizado en pacientes mono infectados por VHC. C: estudio realizado en pacientes coinfectados por VIH y VHC.

## 6.8 Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir

Una combinación de dos fármacos con diferente diana terapéutica, ombitasvir (ABT-267), inhibidor de la NS5A, y paritaprevir, inhibidor de la NS3/4A, potenciado con ritonavir, (ABT-450/r) se desarrolló para el tratamiento de pacientes con genotipo 4 (Tabla 7).

El estudio PEARL-1<sup>63</sup> comparó la eficacia en pacientes tratados y no tratados previamente con biterapia IFN-RBV en pautadas de 12 semanas con ribavirina, incluyendo un grupo de pacientes *naïve* sin ribavirina. Resultó en una eficacia virológica del 100% en los grupos con ribavirina y de 91% en el grupo sin ribavirina. No se incluían pacientes con cirrosis. Para estudiar este subgrupo se diseñó un segundo estudio (AGATE-I<sup>64</sup>), que aleatorizó los pacientes a recibir la combinación de ombitasvir-partaprevir-ritonavir y ribavirina durante 12 ó 16 semanas. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos (RVS de 87 y 98% respectivamente). Otro estudio, realizado exclusivamente en Egipto (AGATE-II<sup>65</sup>), tampoco mostró diferencias entre las pautas de 12 y 24 semanas en los pacientes con cirrosis.

Tabla 7. Ensayos clínicos realizados con ombitasvir, paritaprevir potenciado con ritonavir, con y sin ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC.

Ensayo clínico	Diseño del estudio	n	M/C*	Genotipos incluidos	Pacientes con cirrosis incluidos	Fracaso a tratamiento previo	Resultados
PEARL-I	Estudio fase 2b, abierto, multicéntrico, aleatorizado, controlado comparando:	135	M	4	No	36,3%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Naïve                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Con RBV: 100%</li> <li>○ Sin RBV: 90,9%</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pretratados: 100%</li> </ul>						
AGATE-I	Estudio fase 3, abierto, multicéntrico, aleatorizado, controlado, comparando:	120	M	4	100%	50%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento durante 12 semanas: 97%</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento durante 16 semanas: 98%</li> </ul>						

<b>AGATE-II</b>	Estudio fase 3, abierto, multicéntrico controlado, comparando:						<ul style="list-style-type: none"> <li>No cirrosis: 94%</li> </ul>
	No cirrosis: OMB/PTV/r con RBV durante 12 semanas (no cirrosis) vs. Cirrosis: OMB/PTV/r con RBV durante 12 semanas ó 16 semanas	160	M	4	37,5%	50%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cirrosis:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento durante 12 semanas: 97%</li> <li>Tratamiento durante 24 semanas: 93%</li> </ul> </li> </ul>

\*M: estudio realizado en pacientes mono infectados por VHC. C: estudio realizado en pacientes coinfectados por VIH y VHC.

## 6.9 Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir y dasabuvir

La primera pauta que incluía AADs de los tres grupos farmacológicos se componía de la pauta anteriormente descrita (ombitasvir-paritaprevir-ritonavir) y dasabuvir (ABT-333), un inhibidor de la enzima NS5B. La pauta, conocida como 3D, se empleó para el tratamiento del genotipo 1. Los ensayos clínicos desarrollados para evaluar la eficacia y seguridad de este régimen se describen en la tabla 8.

Dos estudios compararon la pauta con ribavirina durante 12 semanas con placebo. El SAPHIRE-I<sup>66</sup> incluía sólo pacientes *naïve*; las tasas de curación fueron de 95,3% y 98% para los genotipos 1a y 1b respectivamente. En el SAPHIRE-II<sup>67</sup> también se analizaron pacientes pretratados y el número de curaciones fue similar (96% en genotipo 1a y 96,7% en genotipo 1b).

Tres estudios compararon pautas de 12 semanas con y sin ribavirina. En el PEARL-II<sup>68</sup> se estudiaron pacientes del genotipo 1b sin cirrosis y pretratados. No se observaron diferencias (96,6% de RVS en el grupo con ribavirina y 100% sin ribavirina). En el PEARL-III<sup>69</sup>, con una n superior (419) tampoco se observaron diferencias en pacientes con genotipo 1b *naïve* (99,5% si se trataban con ribavirina, 99% si era sin ribavirina). El PEARL-IV<sup>69</sup> tampoco objetivó diferencias para pacientes con genotipo 1<sup>a</sup> (97% frente a 90,2%).

Los pacientes cirróticos se estudiaron en dos ensayos clínicos, TURQUOISE-II<sup>70</sup> y TURQUOISE-III<sup>71</sup>. En el primero se aleatorizó a recibir pautas de 12 ó 24 semanas con ribavirina. La RVS en los pacientes del genotipo 1a fue de 88,6% a 12 semanas y de 94,2% a 24 semanas. En el genotipo 1b, de 98,5% a 12 semanas y del 100% a 24 semanas. En el segundo ensayo, de brazo único, con un reclutamiento pequeño de 60 pacientes, en todos los pacientes se determinó la curación.

Un último ensayo (TURQUOISE-I<sup>72</sup>) se diseñó en paciente coinfectados. Todos recibieron pautas con ribavirina. Los pacientes se aleatorizaron a recibir pautas de 12 ó 24 semanas. Ambos grupos obtuvieron resultados similares (94% frente a 91% de curación, respectivamente).



Tabla 8. Ensayos clínicos realizados con ombitasvir, paritaprevir potenciado con ritonavir, y dasabuvir con y sin ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC.

Ensayo clínico	Diseño del estudio	n	M/C*	Genotipos incluidos	Pacientes con cirrosis incluidos	Fracaso a tratamiento previo	Resultados
<b>SAPPHIRE-I</b>	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado, multicéntrico controlado comparando  OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 12 semanas Vs. Placebo durante 12 semanas	631	M	1 (1a): 67,7% (1b): 32,3%	No	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 12 semanas: 96,4%</li> </ul>
<b>PEARL-III</b>	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado, multicéntrico controlado comparando  OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 12 semanas Vs. OMB/PTV/r + DSV sin RBV durante 12 semanas	419	M	1b	No	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>OMB/PTV/r + DSV sin RBV durante 12 semanas: 100%</li> </ul>
							<ul style="list-style-type: none"> <li>OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 12 semanas: 99,5%</li> </ul>

<b>PEARL-IV</b>	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado, multicéntrico controlado comparando	305	M	1a	No	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>OMB/PTV/r + DSV sin RBV durante 12 semanas: 90,2%</li> </ul>
	OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 12 semanas Vs. OMB/PTV/r + DSV sin RBV durante 12 semanas						<ul style="list-style-type: none"> <li>OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 12 semanas: 97%</li> </ul>
<b>GARNET</b>	Estudio fase 3, abierto, multicéntrico controlado evaluando:  OMB/PTV/r + DSV sin RBV durante 8 semanas	166	M	1b	No	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>98,2%</li> </ul>
<b>SAPPHIRE-II</b>	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado, multicéntrico controlado comparando  OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 12 semanas vs. Placebo durante 12 semanas	394	M	1 (1a): 58,4% (1b): 41,4%	No	100%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genotipo 1a: 96%</li> <li>Genotipo 1b: 96,7%</li> </ul>

<b>PEARL-II</b>	Estudio fase 3, abierto, multicéntrico controlado evaluando:	179	M	1b	No	100%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMB/PTV/r + DSV sin RBV durante 12 semanas: 100%</li> </ul>
	OMB/PTV/r + DSV con/sin RBV durante 12 semanas						<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 12 semanas: 97,7%</li> </ul>
<b>TURQUOISE-II</b>	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado, multicéntrico controlado comparando	380	M	1 (1a): 68,7% (1b): 31,3%	100%	57,9%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 12 semanas <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Genotipo 1a: 88,6%</li> <li>○ Genotipo 1b: 98,5%</li> </ul> </li> </ul>
	OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 12 semanas vs. OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 24 semanas						<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 24 semanas: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Genotipo 1a: 95%</li> <li>○ Genotipo 1b: 100%</li> </ul> </li> </ul>
<b>TURQUOISE-III</b>	Estudio fase 3, abierto, multicéntrico controlado evaluando:  OMB/PTV/r + DSV sin RBV durante 12 semanas	60	M	1b	100%	55%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100%</li> </ul>

<b>TURQUOISE-1</b>	Estudio fase 3, aleatorizado, abierto, multicéntrico controlado comparando:	63	C	1 (1a): 89% (1b): 11%	19%	33%	<ul style="list-style-type: none"> <li>OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 12 semanas: 93,5%</li> </ul>
	OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 12 semanas vs. OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 24 semanas						<ul style="list-style-type: none"> <li>OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 24 semanas: 90,6%</li> </ul>
<b>CORAL-1</b>	Estudio fase 3, abierto, multicéntrico controlado evaluando:  OMB/PTV/r + DSV con RBV (dosis a criterio del investigador) <i>En pacientes transplantados al menos 12 meses antes</i>	34	M	1 (1a): 85% (1b): 15%	No	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genotipo 1a: 96,6%</li> <li>Genotipo 1b: 100%</li> </ul>
<b>RUBY-1</b>	Estudio fase 3, abierto, multicéntrico controlado evaluando:  OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 12 ó 24 semanas	68	M	1 (1a): 75% (1b): 25%	No	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>94,1%</li> </ul>

	<i>En pacientes con enfermedad renal crónica o terminal</i>						
<b>RUBY-2</b>	<p>Estudio fase 3, abierto, multicéntrico controlado evaluando:</p> <p>OMB/PTV/r + DSV con RBV durante 12 ó 24 semanas</p> <p><i>En pacientes con enfermedad renal crónica o terminal</i></p>	18	M	1a ó 4	No	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipo 1a: 100%</li> <li>• Genotipo 4: 80%</li> </ul>

\*M: estudio realizado en pacientes monoinfectados por VHC. C: estudio realizado en pacientes coinfectados por VIH y VHC.

## 6.10 Sofosbuvir y velpatasvir

Cinco ensayos clínicos, denominados ASTRAL validaron la estrategia de sofosbuvir y velpatasvir, cuatro en pacientes mono infectados y uno en coinfectados (ver tabla 9).

Todos los estudios evaluaron el régimen durante 12 semanas. El ASTRAL-1<sup>73</sup>, comparado con placebo, obtuvo tasas de RVS entre el 97 (genotipo 5) y el 100% en pacientes infectados por genotipos 1, 2, 4, 5 y 6. La infección por genotipo 3 fue evaluada y comparada en el ensayo clínico ASTRAL-3<sup>74</sup> mostrando superioridad estadística ( $p < 0,001$ ) de la estrategia de sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas frente a sofosbuvir y ribavirina durante 24 semanas tanto en pacientes con y sin cirrosis tanto en *naïve* como en pacientes que habían fracasado a tratamiento previos.

El ensayo ASTRAL-4<sup>74</sup> fue un ensayo aleatorizado y abierto que comparó la estrategia de sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas con y sin ribavirina y durante 24 semanas sin ribavirina. Se incluían pacientes de los genotipos 1, 2, 3, 4, 6, con y sin cirrosis, *naïve* y pretratados. Las tasas de RVS variaron del 86 al 100% en todos los genotipos salvo el 3. En este subgrupo de pacientes la estrategia de 12 semanas con ribavirina obtuvo los mejores resultados (RVS: 85% frente a 50% en los otros subgrupos).

En el ensayo aleatorizado y abierto ASTRAL-2<sup>75</sup> se demostró una superioridad estadísticamente significativa ( $p = 0,018$ ) de la pauta sofosbuvir/velpatasvir frente a sofosbuvir y ribavirina ambas durante 12 semanas.

En ASTRAL-5<sup>76</sup> se evaluó la estrategia en 106 pacientes con coinfección por VIH-1/VHC, mostrando excelentes resultados, con tasas de éxito entre el 92 (genotipo 3) y el 100%. Se alcanzó una RVS en los 19 pacientes con cirrosis. Ningún paciente tuvo un rebote del VIH durante el estudio y los recuentos de CD4+ fueron estables durante el tratamiento.

Tabla 9. Ensayos clínicos realizados con sofosbuvir y velpatasvir con y sin ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC.

Ensayo clínico	Diseño del estudio	n	M/C*	Genotipos incluidos	Pacientes con cirrosis incluidos	Fracaso a tratamiento o previo	Resultados
<b>ASTRAL-1</b>	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado (5:1), multicéntrico, controlado, comparando:  SOF/VEL durante 12 semanas vs. Placebo durante 12 semanas	740	M	1 (53%) 2 (17%) 4 (19%) 5 (5%) 6 (7%)	19%	32%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo de tratamiento con SOF/VEL: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Genotipo 1: 98%. (1a): 98%. (1b): 99%</li> <li>○ Genotipo 2: 100%</li> <li>○ Genotipo 4: 100%</li> <li>○ Genotipo 5: 97%</li> <li>○ Genotipo 6: 100%</li> </ul> </li> </ul>
<b>ASTRAL-2</b>	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado (1:1), multicéntrico, controlado, comparando:  SOF/VEL durante 12 semanas vs. SOF + RBV durante 12 semanas	266	M	2	14%	15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL durante 12 semanas: 99%</li> <li>• SOF + RBV durante 12 semanas: 94%</li> </ul>
<b>ASTRAL-3</b>	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado (1:1), multicéntrico, controlado, comparando:  SOF/VEL durante 12 semanas vs. SOF + RBV durante 24 semanas	533	M	3	30%	26%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL durante 12 semanas: 95% <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Naïve</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sin cirrosis: 98%</li> <li>▪ Con cirrosis: 93%</li> </ul> </li> <li>○ Pretratados <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sin cirrosis: 91%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

							<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Con cirrosis: 89%</li> </ul>
							<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF+RBV durante 24 semanas: 80% <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Naïve</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sin cirrosis: 90%</li> <li>▪ Con cirrosis: 73%</li> </ul> </li> <li>○ Pretratados <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sin cirrosis: 71%</li> <li>▪ Con cirrosis: 58%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<b>ASTRAL-4</b>	<p>Estudio fase 3, abierto, aleatorizado (1:1:1), multicéntrico, controlado, comparando:</p> <p>SOF/VEL durante 12 semanas vs. SOF/VEL + RBV durante 12 semanas vs. SOF/VEL durante 24 semanas</p>	267	M	1 (78%)	100%	55%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL durante 12 semanas: 83% <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Genotipo 1: 88%. (1a): 88%. (1b): 89%</li> <li>○ Genotipo 3: 50%</li> <li>○ Genotipo 2, 4, 6: 100%</li> </ul> </li> </ul>
				2 (4%)			<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL + RBV durante 12 semanas: 94% <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Genotipo 1: 96%. (1a): 94%. (1b): 100%</li> <li>○ Genotipo 3: 85%</li> <li>○ Genotipo 2, 4 ó 6: 100%</li> </ul> </li> </ul>
				3 (15%)			<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL durante 24 semanas: 86% <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Genotipo 1: 92%. (1a): 93%. (1b): 88%</li> <li>○ Genotipo 3: 50%</li> <li>○ Genotipo 2, 4, 6: 86%</li> </ul> </li> </ul>
				4 (3%)			
				6 (<1%)			



<b>ASTRAL-5</b>	Estudio fase 3, abierto, multicéntrico, controlado, evaluando:  SOF/VEL durante 12 semanas	106	C	1 (74%) (1a): 62%; (1b): 12%) 2 (10%) 3 (11%) 4 (<1%)	18%	29%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipo 1: 95%. (1a): 95%. (1b): 92%</li> <li>• Genotipo 2: 100%</li> <li>• Genotipo 3: 92%</li> <li>• Genotipo 4: 100%</li> </ul>
-----------------	--	-----	---	--	-----	-----	--

\*M: estudio realizado en pacientes mono infectados por VHC. C: estudio realizado en pacientes coinfectados por VIH y VHC.

## 6.11 Elbasvir y grazoprevir

Se realizaron un total de nueve ensayos clínicos que evaluaron la combinación de elbasvir y grazoprevir. El ensayo C-EDGE<sup>77</sup> objetivó tasas superiores al 95% de éxito con la pauta durante 12 semanas en los sujetos mono infectados por los genotipos 1, 4 y 6. El C-SURFER<sup>78</sup> estudió la misma pauta sólo en el genotipo 1 (n=235) en una población de sujetos mayoritariamente sin cirrosis pero con enfermedad renal grave o terminal, con altísimas tasas de efectividad cercanas al 100%. El C-SALVAGE<sup>79</sup> fue un estudio diseñado para evaluar este mismo subgrupo de pacientes con infección por genotipo 1 pero con cirrosis y pretratados, es decir, pacientes a priori difíciles de tratar. Las tasas de curación fueron del 96,2%. La infección por el genotipo 6 fue quizás la peor parada con tasas de RVS inferiores al 80% en dos ensayos clínicos, C-SCAPE<sup>80</sup> (75%) y C-CORAL<sup>81</sup> (66,7%), en el que también se analizaron las infecciones por los genotipos 2, 4, y 5. Un último estudio en mono infectados (C-EDGE CO-STAR<sup>77</sup>) evaluó los genotipos 1, 4 y 6 con tasas de RVS superiores al 90% globalmente. Este estudio incluye la peculiaridad de que no fue criterio de exclusión la presencia de drogas de abuso en orina.

También se analizaron los pacientes coinfectados en tres ensayos: C-EDGE COINFECTION<sup>82</sup>, que evaluó pacientes sin cirrosis con tasas de RVS del 96%, C-WORTHY<sup>83</sup>, de pacientes con cirrosis, también con tasas de curación mayores del 90% y C-EDGE TE<sup>77</sup>, diseñado con cuatro brazos para evaluar la ribavirina a las pautas, concluyendo que no aporta nada a la efectividad virológica.

Tabla 10. Ensayos clínicos realizados con elbasvir y grazoprevir con y sin ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC.

Ensayo clínico	Diseño del estudio	n	M/C*	Genotipos incluidos	Pacientes con cirrosis incluidos	Fracaso a tratamiento previo	Resultados
<b>C-EDGE TN</b>	Estudio fase 3, doble ciego, aleatorizado (3:1), multicéntrico, controlado, comparando:  EBR/GZR durante 12 semanas vs. Placebo durante 12 semanas (una vez abierto el ciego recibían EBR/GZR durante 12 semanas; grupo de tratamiento aplazado)	421	M	1 (91%) 4 (6%) 6 (2%)	22%	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>95% en el grupo de tratamiento inmediato</li> </ul>
<b>C-EDGE COINFECTION</b>	Estudio fase 3, abierto, de brazo único, multicéntrico, no controlado, evaluando:  EBR/GZR durante 12 semanas	218	C	1 4 6	16%	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>96%</li> </ul>

<b>C-SURFER</b>	<p>Estudio fase 3, doble ciego, aleatorizado (1:1), multicéntrico, controlado, comparando:</p> <p>EBR/GZR durante 12 semanas vs. Placebo durante 12 semanas (una vez abierto el ciego recibían EBR/GZR durante 12 semanas; grupo de tratamiento aplazado)</p> <p><i>En pacientes con enfermedad crónica o terminal</i></p>	235	M	1	6%	20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>EBR/GZR durante 12 semanas: 99,1%</li> </ul>
							<ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo durante 12 semanas (tratamiento diferido): 98%</li> </ul>
<b>C-WORTHY</b>	<p>Estudio fase 2, abierto, aleatorizado, multicéntrico, controlado, de múltiples grupos, comparando:</p> <p>Genotipo 1, con o sin cirrosis, mono o coinfectados, <i>naïve</i> o pretratados: EBR/GZR con/sin RBV durante 8 ó 12 ó 18 semanas</p>	507	M/C	1	Sí	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tasas de RVS entre 93-98% en mono infectados con o sin RBV y entre 87-97% en coinfectados.</li> </ul>

<b>C-SCAPE</b>	Estudio fase 2, abierto, aleatorizado (1:1), multicéntrico, controlado, comparando:  EBR/GZR sin RBV durante 12 semanas vs. EBR/GZR con RBV durante 12 semanas	28	M	2, 4, 5, 6	No	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipo 2: 80%</li> <li>• Genotipo 4: 90% (con RBV); 100% (sin RBV)</li> <li>• Genotipo 5: 100% (con RBV); 25% (sin RBV)</li> <li>• Genotipo 6: 75% (con y sin RBV)</li> </ul>
<b>C-EDGE TE</b>	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado (1:1:1:1), multicéntrico, controlado, comparando:  EBR/GZR sin RBV durante 12 semanas vs. EBR/GZR sin RBV durante 16 semanas vs. EBR/GZR con RBV durante 12 semanas vs. EBR/GZR con RBV durante 16 semanas	420	M/C	1	35%	100%	• EBR/GZR sin RBV durante 12 semanas: 92,4%
				4			• EBR/GZR sin RBV durante 16 semanas: 92,4%
				6			• EBR/GZR con RBV durante 12 semanas: 94,2%
							• EBR/GZR con RBV durante 16 semanas: 98,1%
<b>S-SALVAGE</b>	Estudio fase 2, abierto, multicéntrico, controlado, evaluando:	79	M	1	Sí	100% (todos pretratados con	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 96,2%</li> </ul>

	EBR/GZR con RBV durante 12 semanas					boceprevir ó telaprevir)	
<b>C-EDGE CO-STAR</b>	Estudio fase 3, doble ciego, aleatorizado (2:1), multicéntrico, controlado, comparando:  EBR/GZR durante 12 semanas vs. Placebo durante 12 semanas (una vez abierto el ciego recibían EBR/GZR durante 12 semanas; grupo de tratamiento aplazado) <i>Los pacientes no fueron excluidos ni retirados del estudio si se identifican drogas en orina</i>	301	M	1	Sí	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>EBR/GZR durante 12 semanas: 91,5%</li> </ul>
	4 6			<ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo durante 12 semanas (abierto posteriormente): 89,5%</li> </ul>			
<b>C-CORAL</b>	Estudio fase 3, doble ciego, aleatorizado (2:1), multicéntrico, controlado, comparando:  EBR/GZR durante 12 semanas vs. Placebo durante 12 semanas (una vez abierto el	488	M	1 (87%); (1a): 7%, (1b): 80%)  4 (<1%)  6 (11%)	18%	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genotipo 1: (1a): 91,9%; (1b): 98,2%</li> <li>Genotipo 4: 100%</li> <li>Genotipo 6: 66,7%</li> </ul>

	ciego recibían EBR/GZR durante 12 semanas; grupo de tratamiento aplazado)						
--	---	--	--	--	--	--	--

\*M: estudio realizado en pacientes mono infectados por VHC. C: estudio realizado en pacientes coinfectados por VIH y VHC.

## 6.12 Pibrentasvir/glecaprevir

Los ensayos clínicos pivotaes que se llevaron a cabo para estudiar la efectividad y seguridad de la combinación de pibrentasvir/glecaprevir son los siguientes (ver tabla 11). En pacientes mono infectados se llevaron a cabo diversos ensayos clínicos. Los estudios ENDURANCE evaluaron pacientes sin cirrosis. ENDURANCE-2<sup>84</sup> evaluó la pauta de 12 semanas frente a placebo, ENDURANCE-3<sup>84</sup> evaluó a pacientes *naïve* comparando estrategias de 12 y 8 semanas y ENDURANCE-4<sup>85</sup> analizó a pacientes con insuficiencia renal. En todos ellos se lograron tasas de RVS superiores al 90%. Por su parte ENDURANCE-5<sup>86</sup> incluyó una rama de pacientes con cirrosis a los que se prolongaba el tratamiento durante 12 ó 16 semanas (sin diferencias) y pacientes sin cirrosis tratados durante 8 semanas. Por último, ENDURANCE-1<sup>84</sup> incluyó un 5% de pacientes con coinfección y comparó duraciones de 8 y 12 semanas, sin hallar diferencias.

Los estudios SURVEYOR analizaron pacientes con cirrosis. SURVEYOR-1<sup>87</sup> analizó en este subgrupo terapias de 8 semanas y SURVEYOR-2<sup>87</sup> evaluó a pacientes tratados (con y sin cirrosis) con tratamientos de 12 semanas, con índices excelentes de RVS.

El EXPEDITION-1<sup>88</sup> evaluó pacientes infectados por los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6 con cirrosis, tratados durante 12 semanas, en todos los casos con tasas de respuesta cercanas al 100%.

Los sujetos con cirrosis y pretratados fueron incluidos en los ensayos MAGELLAN-1<sup>89</sup> (genotipos 1 y 4), durante 12 y 16 semanas con tasas de curación inferiores en los tratados durante 12 semanas (89%). MAGELLAN-2<sup>90</sup> se diseñó para estudiar pacientes postransplantados (renal y hepático), con excelente respuesta virológica.

Un único estudio se desarrolló para evaluar la eficacia de los fármacos en pacientes exclusivamente coinfectados. Fue el ensayo EXPEDITION-2<sup>91</sup>, que incluyó pacientes infectados por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 con y sin cirrosis, en todos los casos con tasas de RVS superiores al 93%.



Tabla 11. Ensayos clínicos realizados con pibrentasvir y glecaprevir con y sin ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC.

Ensayo clínico	Diseño del estudio	n	M/C*	Genotipos incluidos	Pacientes con cirrosis incluidos	Fracaso a tratamiento previo	Resultados
<b>ENDURANCE-3</b>	Estudio fase 3, abierto, parcialmente aleatorizado (2:1), multicéntrico, controlado, comparando:	505	M	3	No	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PIB/GLE durante 12 semanas: 95,3%</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/DCV durante 12 semanas: 96,5%</li> </ul>						
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PIB/GLE durante 8 semanas: 94,9%</li> </ul>						
<b>SURVEYOR-2</b>	Estudio fase 3, abierto, parcialmente aleatorizado (1:1:1), multicéntrico, controlado, comparando:	131	M	3	Sí	100%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pretratados, sin cirrosis: PIB/GLE:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Durante 12 semanas: 91%</li> <li>○ Durante 16 semanas: 96%</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Naïve</i>, con cirrosis: PIB/GLE durante 12 semanas: 98%</li> </ul>						
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pretratados, con cirrosis: PIB/GLE durante 16 semanas: 96%</li> </ul>						
	Pretratados, sin cirrosis: PIB/GLE durante 12 ó 16 semanas vs. <i>Naïve</i> , con cirrosis: PIB/GLE durante 12 semanas vs.						

	Pretratados, con cirrosis: PIB/GLE durante 16 semanas						
<b>EXPEDITION-2</b>	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado, multicéntrico, controlado, comparando:	151	C	1, 2, 3 (naïve), 4, 5, 6	10%	21%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sin cirrosis: PIB/GLE durante 8 semanas: 100%</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sin cirrosis: PIB/GLE durante 8 semanas vs. Con cirrosis: PIB/GLE durante 12 semanas</li> </ul>						<ul style="list-style-type: none"> <li>Con cirrosis: PIB/GLE durante 12 semanas: 93%</li> </ul>
<b>ENDURANCE-1</b>	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado (1:1), multicéntrico, controlado, comparando:	703	M/C (5%)	1	No	11%	<ul style="list-style-type: none"> <li>PIB/GLE durante 8 semanas: 99,1%</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>PIB/GLE durante 8 semanas vs. PIB/GLE durante 12 semanas</li> </ul>						<ul style="list-style-type: none"> <li>PIB/GLE durante 12 semanas: 99,7%</li> </ul>
<b>ENDURANCE-5</b>	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado (1:1), multicéntrico, controlado, comparando:	101	M	3, 5, 6	Sí	17%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sin cirrosis: PIB/GLE durante 8 semanas: 96%</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sin cirrosis: PIB/GLE durante 8 semanas vs. Con cirrosis: PIB/GLE durante 12 semanas (16 semanas si genotipo 3)</li> </ul>						<ul style="list-style-type: none"> <li>Con cirrosis: PIB/GLE durante 12 semanas: 100%</li> <li>Con cirrosis: PIB/GLE durante 16 semanas (genotipo 3): 100%</li> </ul>

<b>EXPEDITION-1</b>	Estudio fase 3, abierto, multicéntrico, controlado, evaluando:  PIB/GLE durante 12 semanas	146	M	1 (55%), (1a): 33%; (1B): 27%) 2 (23%) 4 (11%) 5 (1%) 6 (5%)	100%	25%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipo 1: 99%</li> <li>• Genotipo 2: 100%</li> <li>• Genotipo 4: 100%</li> <li>• Genotipo 5: 100%</li> </ul>
<b>MAGELLAN-2</b>	Estudio fase 3, abierto, multicéntrico, controlado, evaluando:  PIB/GLE durante 12 semanas <i>En pacientes postransplantados hepático o renal</i>	100	M	1, 2, 3, 4, 5, 6	No	34%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 98%</li> </ul>
<b>ENDURANCE-2</b>	Estudio fase 3, doble ciego, aleatorizado (2:1), multicéntrico, controlado, comparando:  PIB/GLE durante 12 semanas vs. Placebo durante 12 semanas	302	M	2	No	20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo de PIB/GLE durante 12 semanas: 99%</li> </ul>
<b>ENDURANCE-4</b>	Estudio fase 3, abierto, multicéntrico, controlado, evaluando:  PIB/GLE durante 12 semanas	121	M	6	No	27%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99%</li> </ul>

<b>EXPEDITION-4</b>	Estudio fase 3, abierto, brazo único, multicéntrico, controlado, evaluando:  PIB/GLE durante 12 semanas <i>En pacientes con insuficiencia renal</i>	104	M	1, 2, 3, 4, 5, 6	19%	42%	<ul style="list-style-type: none"> <li>98%</li> </ul>
<b>SURVEYOR-1</b>	Estudio fase 3, abierto, brazo único, multicéntrico, controlado, evaluando:  PIB/GLE durante 8 semanas	34	M	1, 4, 5, 6	Sí	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tasas de RVS entre 96,3-100% en función de dosis de fármaco y presencia o no de cirrosis</li> </ul>
<b>MAGELLAN-1</b>	Estudio fase 3, abierto, aleatorizado, multicéntrico, controlado, comparando:  PIB/GLE durante 12 semanas vs. PIB/GLE durante 16 semanas	91	M	1: 95% (1a): 74%, (1b): 21%  4: 5%	66%	100%	<ul style="list-style-type: none"> <li>PIB/GLE durante 12 semanas: 89%</li> <li>PIB/GLE durante 16 semanas: 91%</li> </ul>

\*M: estudio realizado en pacientes mono infectados por VHC. C: estudio realizado en pacientes coinfectados por VIH y VHC.

## 7. Justificación del trabajo

Los agentes antivirales directos de segunda generación han sido ampliamente estudiados en los ensayos clínicos con excelentes resultados. Inicialmente validados para pacientes mono infectados, posteriormente han sido también evaluados en pacientes coinfectados alcanzando tasas de respuesta viral sostenida similares en ambos grupos, de modo que las guías terapéuticas no establecen diferencias entre mono y coinfectados. Sin embargo, existen varias consideraciones que han motivado la puesta en marcha de este estudio. En primer lugar, en el momento de su diseño no existían datos en vida real de la efectividad y seguridad en el subgrupo de pacientes coinfectados. Los ensayos clínicos disponían de una limitada validez externa, con una selección de criterios de inclusión y exclusión en algunos casos rigurosa. Consideramos necesario conocer la realidad de nuestros pacientes en cuanto a gravedad hepática y su evolución en el tiempo una vez lograda la curación. A fecha de fin de seguimiento se dispone de pocos datos que comparen todas las estrategias disponibles durante los últimos años que permitan establecer comparaciones en los diferentes intervalos temporales.

Con este trabajo no se pretende validar o refutar los resultados de efectividad y seguridad de estos fármacos, aspectos más que comprobados con estudios experimentales mucho más potentes que el nuestro. Intentamos dar respuesta a otros interrogantes de relevancia como son:

- ¿Existen diferencias de efectividad virológica entre las diferentes estrategias aprobadas desde el año 2015?
- ¿Se pueden identificar factores predictores de una respuesta desfavorable al tratamiento antiviral?
- ¿Cuál ha sido el impacto de las restricciones impuestas a estos fármacos debido a su elevado coste?
- ¿Existe un uso adecuado de los AADs por parte de nuestros facultativos en la vida real? ¿En qué medida afectan las pautas subóptimas al desenlace?
- ¿Qué impacto ejerce la curación en la evolución de la fibrosis hepática? ¿Podemos esperar una disminución en la incidencia de eventos clínicos de origen hepático?
- ¿Qué factores pueden predecir una regresión en la fibrosis hepática?

Nuestro estudio de cohortes tiene ventajas que permite aportar luz en algunos escenarios. Tiene carácter prospectivo y multicéntrico, reflejando de una manera fiel la práctica clínica en vida real. Además, los criterios de inclusión y exclusión, menos estrictos que en los ensayos clínicos permite analizar a sujetos con características basales muy diversas. Por todo ello, elaboramos este estudio, conscientes de que abre a su vez un gran número de interrogantes, que impulsen en el futuro la realización de otros trabajos en el campo del VIH y la hepatitis C.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Este trabajo de investigación ha sido diseñado para evaluar la eficacia y tolerabilidad de estos agentes en vida real y los factores predictores de evolución desfavorable (ausencia de respuesta viral sostenida). Se pretende comparar los resultados con las siguientes hipótesis

- Las terapias libres de interferón alcanzan tasas de respuesta viral sostenida en vida real similares a las de los ensayos clínicos con una excelente tolerabilidad.
- No existen diferencias de efectividad entre los diversos grupos de pacientes, incluidos los pacientes con cirrosis hepática y los que han experimentado ya fracasos a tratamientos previos con IFN-ribavirina y/o telaprevir o boceprevir.
- Las terapias libres de interferón mejoran la función hepática de los pacientes, lo que podría traducirse en una disminución de los eventos de origen de hepático relacionados con el VHC y de la mortalidad por esta causa.
- La curación de la enfermedad por el VHC trae como consecuencia una regresión de la fibrosis hepática.

## **OBJETIVOS**

### **1. Objetivos primarios:**

1. Analizar la tasa de respuesta viral sostenida, definida como viremia de VHC (ARN de VHC) indetectable en una determinación realizada al menos 12 semanas después de completar el tratamiento con terapias libres de interferón.
2. Analizar las variables que se asocien al fracaso terapéutico (ausencia de RVS o toxicidad) y puedan ser utilizadas como predictores de mala respuesta al tratamiento con AAD.

### **2. Objetivos secundarios:**

Descripción de la cohorte:

1. Analizar las características epidemiológicas, clínicas, biológicas y elastográficas en nuestra cohorte de Castilla La Mancha antes de iniciar el tratamiento curativo con los AADs de segunda generación.
2. Analizar qué porcentaje de pacientes se encuentra en una situación de fibrosis avanzada mediante la clasificación de Child-Turcotte-Pugh.

3. Describir la situación inmunoviológica de los pacientes de la cohorte con respecto al VIH.
4. Conocer la distribución en porcentajes de los diferentes genotipos de VHC y compararla con otras cohortes similares nacionales e internacionales.
5. Conocer el porcentaje los pacientes que ha recibido tratamiento previo con estrategias que incluían interferón y/o inhibidores de la proteasa del VHC.

#### Tratamiento con terapias libres de interferón

6. Analizar la incidencia de descompensación hepática por cirrosis al inicio y durante el tratamiento con AADs.
7. Analizar la evolución de las pautas a lo largo del seguimiento en función del año de inicio, el hospital de seguimiento, la indicación, etc.
8. Describir las pautas de tratamiento antirretroviral mantenidas durante la implantación del tratamiento para el VHC.
  - a. Describir la proporción de pacientes que basaban el TAR en un *backbone* de dos análogos de nucleósidos.
  - b. Conocer la frecuencia con la se usó cada familia de terceros fármacos.
  - c. Conocer el número de biterapias y monoterapias.
  - d. Conocer cuántas estrategias de TAR incluían un potenciador (ritonavir/cobicistat).
9. Analizar las estrategias de AAD utilizadas:
  - a. Describir su duración en semanas.
  - b. Determinar el porcentaje de estrategias que incluían ribavirina.
  - c. Analizar las posibles interacciones con los fármacos antirretrovirales.
  - d. Conocer la proporción de pautas cuya indicación no fue preferente (pautas subóptimas).
10. Conocer las causas de ausencia de respuesta viral sostenida.
  - a. Analizar el número de tratamientos que se interrumpieron de manera prematura.
  - b. Analizar las pérdidas de seguimiento.
  - c. Conocer las causas de los fallecimientos sucedidos antes de conocer el desenlace.

#### Toxicidad

11. Evaluar la tolerabilidad clínica de los tratamientos, analizando:
  - a. Los efectos adversos graves que obliguen a la interrupción del tratamiento.

- b. Otros efectos adversos que, sin obligar a la interrupción del tratamiento, sean referidos por los pacientes.
- c. Diferencias de tolerabilidad entre las diferentes pautas.
- d. Diferencias de tolerabilidad entre estrategias con y sin ribavirina.

#### Fracaso virológico

- 12. Analizar la incidencia de fracaso virológico de VHC, definido como ARN de VHC detectable en una determinación al menos 12 semanas después de finalizar el tratamiento de nuestra cohorte:
  - a. Analizar las diferentes causas de fracaso virológico por intención de tratar y por datos observados.
- 13. Analizar el subgrupo de pacientes que han recibido un tratamiento de rescate, y sus características epidemiológicas, clínicas, biológicas y elastográficas.

#### Evolución y seguimiento

- 14. Analizar la evolución bioquímica mediante parámetros de función renal y hepática de los pacientes de la cohorte una vez lograda la RVS.
- 15. Analizar la evolución de la elastografía hepática una vez alcanzada la RVS y determinar el grado de regresión de fibrosis si lo hubiera.
  - a. Conocer los factores asociados a la regresión de la fibrosis hepática.
  - b. Analizar el número de pacientes con cirrosis que tras el tratamiento dejan de serlo por criterios elastográficos.
- 16. Analizar la incidencia de hepatocarcinoma de nuestra cohorte, tanto en aquellos pacientes que han alcanzado RVS como los que no lo han logrado, incluyendo el subgrupo de pacientes con cirrosis.
- 17. Analizar la mortalidad en la cohorte, tanto en aquellos pacientes que han alcanzado RVS como los que no lo han logrado.

#### Otros objetivos

- 18. Comparar los datos obtenidos de nuestra población con otras cohortes descritas en la literatura.
- 19. Analizar la adecuación de las guías clínicas de tratamiento del VHC en los diferentes centros sanitarios.



## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. Medios y recursos materiales disponibles

Para la elaboración de este estudio de cohorte multicéntrico se contó con la colaboración de los siguientes centros hospitalarios de la Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha (España) que dieron su aprobación para la ejecución del presente trabajo:

1. Hospital Universitario de Guadalajara.
2. Hospital Virgen de la Salud, Toledo
3. Hospital General de Ciudad Real.
4. Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.
5. Hospital General Universitario de Albacete.
6. Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real.
7. Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo.
8. Hospital General de Villarrobledo, Albacete.
9. Hospital Santa Bárbara de Puertollano, Ciudad Real.

Todos los sujetos incluidos en el análisis han realizado el seguimiento en las consultas de estos centros, algunas de ellas monográficas y otras generales, en los servicios correspondientes de Medicina Interna. Los médicos que han colaborado activamente en el estudio han mantenido un estrecho contacto durante el tiempo de seguimiento. Se han programado múltiples reuniones en las que ha tenido lugar la exposición de resultados intermedios y se han resuelto las dudas (*queries*) pertinentes. Se ha potenciado la implicación de todos los investigadores y se han escuchado propuestas en cuanto al diseño del estudio y la recogida y análisis de los datos. La mayor parte de las reuniones han tenido lugar dentro de una actividad habitual en Castilla la Mancha del Grupo de Estudio Castellano Manchego de Enfermedades Infecciosas (GECMEI), que organiza jornadas regionales ideadas para promover estudios de investigación como el que presentamos. Todos los médicos que han colaborado pertenecen a este grupo y mantiene una estrecha relación.

La recogida de datos se ha llevado a cabo por los investigadores participantes en el estudio de acuerdo con las normas establecidas y revisada por el doctorando. Previamente, se ha obtenido el permiso de los investigadores para la utilización de los datos (Anexo 1). Las variables retrospectivas se han recogido a partir de la revisión sistemática de historias clínicas. Las variables prospectivas, se han incluido a lo largo del seguimiento longitudinal. La mayor parte de estas variables han sido determinaciones que se han repetido en diferentes momentos del seguimiento con objeto de analizar su evolución.

Para la evaluación de la fibrosis, se ha utilizado la elastografía hepática (Fibroscan®). Esta prueba se ha realizado en la propia consulta de VIH en los casos en

los que estaba disponible, o bien, a través de una interconsulta al servicio de Aparato Digestivo.

Los datos clínicos, demográficos, ecográficos, endoscópicos y elastográficos han sido extraídos de las historias clínicas de los pacientes en cada centro. Los datos analíticos e inmunoviroológicos provienen de los laboratorios de hematología, bioquímica y microbiología de cada centro. La elección de las terapias libres de interferón tanto de primera línea como los rescates, así como del tratamiento antirretroviral concomitante se ha dejado a criterio de cada facultativo.

## **2. Aspectos éticos y legales**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético y de investigación clínica del hospital Universitario de Guadalajara. Los datos fueron recogidos en una base anonimizada y el análisis fue realizado respetando los principios éticos para la investigación en seres humanos propuestos en la Declaración de Helsinki por la Asociación Médica Mundial (AMM).

## **3. Diseño del estudio**

Se trata de un estudio observacional, longitudinal de cohorte prospectivo y multicéntrico en una población de pacientes con coinfección por VIH-VHC que han recibido tratamiento para VHC con terapias libres de interferón.

El diseño de los estudios de cohortes se caracteriza por ser estudios de observación (no experimentales) con un sentido hacia delante: se parte del conocimiento de la exposición para recoger el efecto o desenlace de esta. El estudio está formado por una sola cohorte de pacientes que se han expuesto al tratamiento con AADs, de los que queríamos conocer el desenlace (curación o no). Se ha realizado sobre una población dinámica. Esto quiere decir que se han ido incluyendo sujetos a lo largo del seguimiento, conforme reunían los criterios de inclusión. De esta manera, cualquier paciente recientemente infectado por ambos virus, era candidato para ser incorporado en la cohorte, si iniciaba tratamiento con AAD. Los pacientes han sido incluidos en el estudio en el momento que se iniciaba el tratamiento con AADs. El periodo de inclusión comprendió desde el 15 de julio de 2014 hasta el 1 de abril de 2018. El periodo de seguimiento se prolongó hasta el 1 de junio de 2018.

Se ha considerado que este tipo de estudio era el más apropiado para conocer la forma en la que se desarrolla el efecto (curación). Después de los estudios de ensayos clínicos y cuasiexperimentales son los estudios más adecuados para establecer relaciones de causalidad. Este diseño “*hacia delante*” también nos ha permitido conocer los estadios por los que pasa la enfermedad (eventos clínicos o regresión de la fibrosis) una vez que se ha expuesto al tratamiento. Es posible conocer de este modo los factores pronósticos que influyen en la consecución del efecto deseado y poder establecer relaciones entre las distintas variables y el desenlace.

Otra de sus utilidades radica en su contribución en la toma de decisiones clínicas,

para poder establecer qué tipo de pacientes son los que más se pueden beneficiar de uno u otro fármaco o bien describir las pruebas complementarias que pueden aportar información relevante que ayude a seleccionar a los mejores candidatos y las terapias óptimas.

No se trata de un estudio experimental o cuasiexperimental ya que los investigadores no son los mismos médicos que han atendido a los pacientes y han prescrito la intervención. En un estudio experimental los investigadores manipulan la exposición y posteriormente analizan el efecto de la misma. En nuestro estudio la exposición (los AADs) es administrada en vida real y no existe manipulación o selección por parte del investigador. Por otra parte, se ha dejado a elección de los clínicos en cada hospital la elección del fármaco utilizado de modo que tampoco se ha intervenido en este punto. En un estudio experimental puro (ensayo clínico), es el azar quien asigna un fármaco u otro a cada paciente.

No se solicitó un consentimiento informado por escrito a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con AADs aunque se les especificó verbalmente que se recogerían variables clínicas, analíticas y elastográficas antes y después del seguimiento para analizar las variables predictoras de RVS. Aun así, consideramos que el diseño se ajusta más a un estudio prospectivo que a un retrospectivo o ambispectivo, por diversos motivos. En primer lugar, la mayoría de las variables recogidas, y, sobre todo las más relevantes han sido recogidas de manera prospectiva (RVS, elastografía). Había un protocolo definido de recogida de datos antes de la administración del tratamiento (Exposición). Todos los pacientes analizados iniciaron tratamiento después de la fecha de inicio del estudio con el protocolo correspondiente consensuado entre los hospitales. A cada paciente se le informó de que sus datos se recogían en una base de datos necesaria para la aprobación de los fármacos por el Servicio de Salud de Castilla la Mancha (Sescam), dando su consentimiento verbal. No existen pacientes cuyos datos hayan sido recogidos en su totalidad de manera retrospectiva. Por otro lado, cuando algún sujeto salía del estudio, se informaba a través de la recogida de la variable *causas de censura* en la que se especificaba el motivo por el cual el paciente dejaba de formar parte de la cohorte (por ejemplo, por un fallecimiento).

Por todas estas puntualizaciones consideramos que nuestro trabajo se ajusta más a un estudio de cohortes prospectivo y longitudinal.

#### **4. Periodo de inclusión y periodo de seguimiento**

El periodo de inclusión comprendió desde el 15 de julio de 2014 hasta el 1 de abril de 2018. El periodo de seguimiento se inició en la misma fecha y se prolongó hasta el 1 de junio de 2018. Algunos pacientes fueron evaluados y seguidos durante más de 3 años.

## **5. Criterios de inclusión y exclusión**

### **5.1 Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión fueron amplios y laxos permitiendo a participación de muchos pacientes con características basales diversas.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, coinfectados por los virus de la hepatitis C y VIH, con o sin cirrosis, infectados por cualquier genotipo de VHC, en los que se inició tratamiento dirigido para el VHC con agentes antivirales directos de segunda generación, estrategias, todas ellas, libres de interferón en el periodo especificado con seguimiento en cualquiera de los centros descritos previamente.

Se han incluido dentro del estudio aquellos pacientes tratados previamente con la terapia dual de interferón pegilado y ribavirina o con los agentes antivirales directos de primera generación (telaprevir y boceprevir) en combinación con interferón pegilado y ribavirina, siempre y cuando no hubiesen alcanzado la curación ni hubiesen sido tratados con estrategias libres de interferón.

### **5.2 Criterios de exclusión**

- Se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes tratados y curados con los agentes antivirales directos de primera generación (telaprevir y boceprevir) y/o aquellos tratados con IFN-Peg y ribavirina y que habían alcanzado RVS.
- Se excluyeron del estudio todos los pacientes que iniciaron tratamiento en cualquier centro hospitalario distinto de los anteriormente mencionados.
- Se excluyeron los pacientes incluidos dentro de ensayos clínicos o con fármacos no comercializados en proceso de experimentación.

## **6. Tamaño de la muestra**

Para el cálculo del tamaño muestral en nuestro estudio, asumimos los siguientes supuestos:

- 1) Error alfa: 5% (nivel de significación de dos lados del 95%).
- 2) Error beta: 20% (probabilidad de detección o potencia del 80%).
- 3) Razón del tamaño de la muestra (expuesto vs no expuesto): 1
- 4) Porcentaje de éxito en expuesto a variable de mal pronóstico (AAD subóptimo, cirrosis, genotipo 3, enolismo, etc): 85%.
- 5) Porcentaje de éxito en no expuesto a variable de mal pronóstico: 95%.
- 6) Odds ratio: 3,4.
- 7) Razón de riesgo: 1,1.
- 8) Diferencia de riesgo: 10%.

Con estos supuestos serían necesarios 284 pacientes en total (142 en cada brazo)

y 320 en total (160 pacientes en cada brazo) según la estimación de Fleiss con corrección de continuidad. Es importante matizar que este tamaño muestral es insuficiente cuando se quieren analizar diferencias de menos de un 10% o la razón del tamaño de la muestra (expuesto vs no expuesto) es distinta de 1. No obstante, estimamos que un tamaño muestral superior a 300 pacientes sería necesario para abordar algunos de los objetivos propuestos en este trabajo con suficiente solvencia.

## **7. Metodología**

La recogida de las variables epidemiológicas, clínicas, biológicas, inmunoviroológicas y elastográficas se realizó durante la visita de inicio y a través de la revisión de bases de datos de microbiología y de historias clínicas. La inclusión de los pacientes se realizó de una manera sistemática y sucesiva, utilizando los criterios anteriormente citados.

Se programaron al menos 3 visitas en todos los pacientes.

- Visita basal (antes del inicio del tratamiento para el VHC): se recogieron las características epidemiológicas, clínicas, biológicas e inmunoviroológicas. En aquellos pacientes de los que no se disponía de una elastografía reciente, se le realizó en esta visita.
- Visita fin de tratamiento (durante las 2 semanas posteriores a haber finalizado el tratamiento): se realizó una determinación de ARN VHC dentro de ese periodo. Se realizó una elastografía para analizar la evolución de la fibrosis.
- Visita RVS12 (en la semana 12 tras haber finalizado el tratamiento para VHC): se realizó una determinación de la ARN de VHC para evaluar la efectividad del tratamiento. Se realizó una nueva elastografía para analizar la evolución de la fibrosis, una vez alcanzada la curación

Además de estas 3 visitas, cada facultativo programó, según su criterio, otras visitas que consideró oportunas para cada paciente individualmente, en función de sus características individuales. Estos datos fueron utilizados convenientemente en caso de que cumplieren los criterios de los análisis preestablecidos.

Se analizó el grado de fibrosis hepática (medido en kilopascales mediante elastografía) máxima, al inicio del tratamiento y 12 semanas tras finalizar el mismo. En algunos pacientes se realizaron más determinaciones elastográficas. Para evaluar la evolución de la fibrosis hepática se tomaron como referencia la elastografía más próxima a la fecha de inicio de las terapias libre de interferón y la última realizada en cada paciente.

## 8. Variables que se incluyeron en el estudio

Se recogieron de manera sistemática las variables que se enumeran a continuación. A partir de estas se generaron otras variables utilizadas en los análisis estadísticos.

### 8.1 Características demográficas

1. Fecha de nacimiento.
2. Sexo.
3. Vía de contagio del VIH.
  - a. Contacto homosexual: hombres que tienen sexo con hombres.
  - b. Contacto heterosexual.
  - c. Adictos a drogas por vía parenteral (ADVP)
  - d. Otras vías de contagio.
4. Clasificación de los *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) del VIH. (Anexo 1)
5. Centro hospitalario de procedencia.
  - a. Hospital Universitario de Guadalajara.
  - b. Hospital Virgen de la Salud, Toledo
  - c. Hospital General de Ciudad Real.
  - d. Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.
  - e. Hospital General Universitario de Albacete.
  - f. Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real.
  - g. Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo.
  - h. Hospital General de Villarrobledo, Albacete.
  - i. Hospital Santa Bárbara de Puertollano, Ciudad Real.

### 8.2 Características basales inmunovirológicas basales (VIH)

6. ARN de VIH previo a la introducción del tratamiento para VHC.
7. Recuento en número absoluto de cifras de linfocitos T CD4+ previo a la introducción del tratamiento para VHC.
8. Recuento en número relativo (%) de cifras de linfocitos T CD4+ previo a la introducción del tratamiento para VHC

### 8.3 Características basales de la infección por VHC

9. Cuantificación de ARN de VHC máxima en las determinaciones históricas de cada paciente.
10. Cuantificación de la última determinación de ARN de VHC previa al inicio de tratamiento con AAD.
11. Determinación del genotipo de VHC:

- a. 1
    - i. 1a
    - ii. 1b
  - b. 2
  - c. 3
  - d. 4
  - e. Desconocido
12. Polimorfismo del alelo de la interleucina 28 B:
    - a. CC
    - b. CT
    - c. TT
    - d. Desconocido
  13. Tratamiento previo con terapia dual de interferón-pegilado y ribavirina
  14. Tratamiento previo con terapia combinada con interferón-pegilado y ribavirina y los agentes antivirales directos de primera generación, boceprevir y telaprevir.
  15. Caracterización del grado de fibrosis hepática mediante histología a través de biopsia hepática (sólo en aquellos pacientes que se les realizó biopsia hepática históricamente por cualquier motivo).
  16. Infección activa por virus de la hepatitis B (VHB) mediante la determinación del antígeno de superficie y carga viral VHB.
  17. Historia previa de hábito enólico, durante la historia del paciente o bien hábito alcohólico activo durante el seguimiento del paciente, referido y admitido por el paciente o bien registrado en la historia clínica.
  18. Diagnóstico de porfiria cutánea tarda.
  19. Detección de crioglobulinas en plasma.
  20. Diagnóstico de enfermedad de Wilson.
  21. Diagnóstico de hepatitis autoinmune.
  22. Historia previa o actual de hepatocarcinoma.
  23. Descompensación hepática, en forma de descompensación edemoascítica, hemorragia por varices gastroesofágicas o presencia de encefalopatía hepática en cualquier grado.
  24. Diagnóstico de varices esofágicas y grado.
  25. Diagnóstico de esplenomegalia.
  26. Diagnóstico de hipertensión portal.
  27. Diagnóstico de ascitis.
  28. Diagnóstico de encefalopatía hepática y grado.
  29. Transplante hepático previo.
  30. Diagnóstico de cirrosis mediante elastografía hepática (índice de elasticidad superior o igual a 12,5 kappas), mediante diagnóstico clínico (descompensación hepática), por criterios anatomopatológicos (biopsia hepática) o mediante la escala Child-Pugh.
  31. Estimación del grado de fibrosis mediante el índice *AST to Platelet Ratio Index* (APRI)
  32. Estimación del grado de fibrosis mediante el índice Fibrosis-4 (FIB-4).

#### **8.4 Análisis de la fibrosis hepática mediante elastografía hepática**

33. Grado de fibrosis máximo medido mediante elastografía hepática (índice de elasticidad hepática, IEH) histórico hasta la introducción del tratamiento con terapias libres de interferón.
34. IEH medido mediante elastografía hepática previo a la introducción del tratamiento con terapias libres de interferón.
35. IEH medido mediante elastografía hepática una vez finalizado el tratamiento con terapias libres de interferón.
36. IEH medido mediante elastografía hepática pasadas al menos 12 semanas de haber finalizado el tratamiento con terapias libres de interferón.
37. IEH medido mediante elastografía hepática en cualquier otro momento durante el seguimiento del paciente en el periodo de inclusión del estudio.

#### **8.5 Variables analíticas (determinaciones basales, tras haber finalizado el tratamiento y al menos 12 semanas de finalizado el mismo)**

38. Creatinina (mg/dL)
39. Aspartato aminotransferasa (AST) (U/L).
40. Alanina aminotransferasa (ALT) (U/L).
41. Gamma glutamil transpeptidasa (GGT) (U/L).
42. Recuento del número total de plaquetas (número/ $\mu$ L)
43. Albúmina (g/dL)
44. International normalized ratio (INR)
45. Bilirrubina total (mg/dL)

#### **8.6 Variables clínicas de evolución (en población cirrótica)**

46. Descompensación hepática.
47. Diagnóstico de ascitis y/o empeoramiento de esta con respecto a la basal.
48. Diagnóstico de encefalopatía hepática y/o empeoramiento de esta con respecto a la basal.

#### **8.7 Tratamiento con terapias libres de interferón**

49. Pauta de AAD utilizada.
50. Estrategia con ribavirina (sí/no)
51. Modificación de dosis de ribavirina.
52. Fecha de inicio de tratamiento.
53. Fecha de fin de tratamiento.
54. Duración total del tratamiento en semanas.



## 8.8 Evaluación de la efectividad de tratamiento

55. ARN de VHC tras haber finalizado el tratamiento con AAD.
56. Respuesta viral sostenida (RVS), definida como ARN de VHC indetectable transcurridas 12 semanas de haber finalizado el tratamiento.
57. Causas por las que no se ha logrado la RVS:
  - a. Fracaso virológico, definido como ARN de VHC detectable en todas las determinaciones realizadas una vez iniciado el tratamiento con AAD.
  - b. “Breakthrough” o repunte virológico, definido como ARN de VHC detectable tras haber logrado una determinación indetectable durante el tratamiento con AAD.
  - c. Recidiva, definido como ARN de VHC detectable tras haber finalizado el tratamiento con AAD con al menos una determinación indetectable, habiendo descartado la reinfección.
  - d. Reinfección, definida con ARN de VHC detectable tras haber logrado al menos una determinación indetectable y comprobándose que el genotipo de VHC es al menos diferente del basal y el sujeto refiere prácticas de riesgo para la nueva adquisición de VHC (no se realizó estudio filogenético).

## 8.9 Evaluación de la toxicidad

58. Presencia de efectos adversos clínicos durante el tratamiento con AAD y hasta el fin del seguimiento.
59. Alteración de los parámetros analíticos mencionados previamente o algún otro relevante durante el tratamiento con AAD y hasta el fin del seguimiento.
60. Interrupción del tratamiento por toxicidad.
61. Desarrollo de hepatocarcinoma durante el tratamiento con AAD y hasta el fin del seguimiento.
62. Desarrollo de otras neoplasias distintas del hepatocarcinoma durante el tratamiento con AAD y hasta el fin del seguimiento.
63. Éxito por cualquier causa durante el tratamiento con AAD y hasta el fin del seguimiento.

## 8.10 Causas de censura previas al fin del seguimiento programado

64. Fracaso virológico.
65. Toxicidad.
66. Embarazo.
67. Éxito.
68. Pérdida de seguimiento por cualquier otra causa.

## 9. Recogida de datos

Cada centro recogió las variables cuantitativas y cualitativas señaladas anteriormente de su muestra seleccionada sobre la población diana. Los dos centros principales (hospital universitario de Guadalajara y hospital Virgen de la salud de Toledo) fueron revisados por un único investigador (doctorando). Cada centro elaboró su base de datos individual (nueve) con el mismo formato. Se resolvieron las consultas (*queries*) pertinentes en cada centro. Posteriormente todas las variables se unificaron en una base de datos común para su recodificación. A partir de estas se crearon nuevas variables, también incluidas en el análisis. También se crearon variables ficticias que de forma aislada no miden ningún aspecto, sino que representan las diferentes categorías de las variables de interés. Algunas variables no se codificaron de manera numérica, si no que fueron variables de texto libre. Recogían información que los médicos responsables consideraron relevante y que no era posible introducirlas de manera numérica en ninguna celda.

## 10. Análisis estadístico de los datos

El análisis estadístico se realizó a través del programa estadístico SPSS versión 20.0 y el programa estadístico Stata 15.0.

Se realizó un primer análisis descriptivo de los datos. Se utilizaron las medidas de tendencia central para variables cuantitativas, como media y mediana; y las medidas de dispersión, desviación estándar y rango intercuartil. Para la descripción de variables cualitativas, categóricas o binarias se utilizaron frecuencias y porcentajes. Se emplearon gráficas de barras, de sectores y de cajas, así como tablas para la mejor visualización de los resultados.

Para la comparación de variables categóricas se utilizaron las pruebas  $X^2$  (prueba exacta de Fisher o corrección de Yates si era preciso). Para la comparación de variables cuantitativas se realizaron test de T de Student y ANOVA para la comparación de medias. Para la comparación de variables cuantitativas con una distribución no gaussiana se utilizaron las pruebas no paramétricas de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis.

El análisis de los datos de efectividad virológica se realizó de dos maneras: por intención de tratar y por datos observados.

En el análisis por intención de tratar se establece una razón entre el número de sujetos que presentaban carga viral indetectable en la semana 12 tras finalizar el tratamiento y el total de sujetos que iniciaron tratamiento. Por tanto, el denominador de esta razón incluye a todos los sujetos, independientemente de la causa de ausencia de RVS. Las pérdidas de seguimiento, los fallecimientos, las interrupciones prematuras de tratamiento y los éxitos y fracasos virológicos forman parte del denominador.

El análisis por datos observados consiste en una razón con el mismo numerador, pero en el denominador se excluyen las interrupciones de tratamiento, los éxitos y las pérdidas de seguimiento ocurridos entre la fecha de fin de tratamiento y la fecha teórica

de confirmación de la curación. Cabe destacar que los fallecimientos fueron excluidos de este análisis al tratarse de un número reducido y porque las causas de los mismos no fueron atribuibles al tratamiento.

Se realizaron diferentes regresiones en función de si la variable dependiente era cuantitativa o binaria (regresión lineal o logística, respectivamente). Se realizó un análisis multivariante con finalidad predictiva, utilizando como variable dependiente la respuesta viral sostenida. Este análisis se realizó incorporando todas las variables que habían mostrado una asociación con la RVS en el análisis univariante y añadiendo aquellas variables que clínicamente parecían relevantes a juicio del investigador o que en otros estudios mostraban una asociación con la RVS.

Se empleó una metodología utilizando el comando de usuario “allsets” (en el paquete estadístico Stata 15.0) para analizar todas las posibles ecuaciones (incluyendo 13 variables) y seleccionar aquellas variables que presentaban un mejor poder predictivo. Para la selección de la mejor ecuación se utilizó una combinación del índice de información de Akaike (AIC) y el área bajo la curva (AUC). Se escogió un modelo con aceptable calibración (prueba de bondad de ajuste de Hosmer Lemeshow  $>0.05$ ). Una vez seleccionadas las variables con mayor capacidad predictiva se calcularon los índices de sensibilidad y especificidad, los valores predictivos y los cocientes de probabilidad positivos y negativos junto con la curva COR. Se calcularon también los coeficientes de determinación ajustados o el coeficiente de Nagelkerke en función de si se empleaba una regresión lineal o logística. Todos los análisis fueron de dos colas y se aceptó la significación estadística si el p-valor era inferior a 0,05.

# RESULTADOS

## 1. Estudio descriptivo

### 1.2 Estudio descriptivo de la cohorte global

La cohorte del estudio se compone de 316 sujetos. Fueron desestimados del análisis 10 pacientes que, habiendo recibido tratamiento con AADs, no se disponía de datos de RNA de VHC a fecha de fin de seguimiento. Todos los sujetos recibieron al menos una pauta de tratamiento. Además, a catorce pacientes se les prescribieron dos regímenes (pautas de rescate, tras el fracaso del primer régimen). Por tanto, en la cohorte global se analizaron un total de 330 terapias. Se excluyeron del análisis dos tratamientos de rescate al no disponer de datos de curación a fecha de cierre del seguimiento.

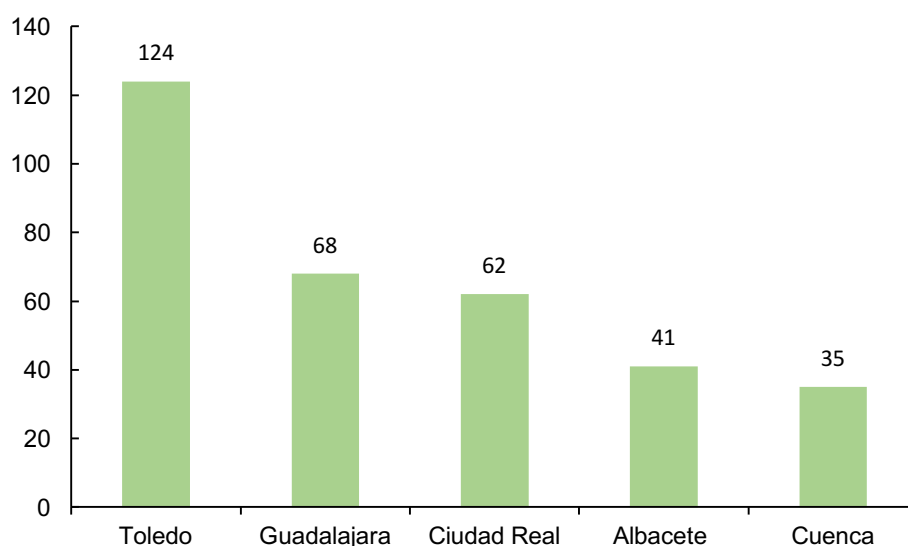
El análisis cuyos resultados se detallan a continuación se ha realizado sobre el número total de terapias iniciadas en la cohorte (n=330), prescritas desde el 15 de julio de 2014 y con fecha de fin de seguimiento el 30 de junio de 2018. Esta es la fecha límite de respuesta viral sostenida. Los regímenes de rescate se han analizado como pacientes independientes, de modo que los resultados que se exponen hacen referencia a las 330 pautas y no a los 316 pacientes. Las conclusiones generadas deben ser interpretadas teniendo en cuenta esta circunstancia, si bien se ha comprobado que son superponibles a los generados por una cohorte estricta de sólo pacientes. En un análisis de sensibilidad, no se han objetivado diferencias significativas entre los resultados correspondientes a las 330 terapias y los 316 sujetos de la cohorte.

El reclutamiento de pacientes se llevó a cabo en 9 centros sanitarios de la Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha, siendo el hospital de Virgen de la Salud de Toledo el centro que más pacientes aportó, seguido del hospital universitario de Guadalajara (Tabla 12). En ambas provincias se reclutó el 58,2% de los pacientes. El 41,8% restante, realizaba seguimiento en hospitales de Ciudad Real (18,8%), Albacete (12,4%) y Cuenca (10,6%) (Figura 1). El seguimiento se realizó estrictamente en estos centros.

Tabla 12. Reclutamiento de los pacientes incluidos en la cohorte: clasificación por centros sanitarios. Se detalla el número absoluto (n) y porcentual (%) de pautas prescritas en los 9 centros sanitarios (n=330).

Centro sanitario	n	%
Hospital Virgen de la Salud, Toledo	100	30,3
Hospital Universitario de Guadalajara	68	20,6
Hospital General Universitario de Albacete	39	11,8
Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca	35	10,6
Hospital General de Ciudad Real	24	7,3
Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo	24	7,3
Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real	23	7
Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real	15	4,5
Hospital General de Villarrobledo, Albacete	2	0,6
<b>Total</b>	<b>330</b>	<b>100</b>

Figura 1. Distribución del reclutamiento de pacientes por provincias en la Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha. Se detalla el número absoluto de pautas prescritas en cada provincia (n=330).



El análisis del reclutamiento a lo largo del tiempo muestra una distribución irregular. Como se aprecia en la figura 2, entre el 1 de enero de 2015 y el 30 de junio de 2016 fue reclutado más del 75% de los pacientes (76,7%). Las pautas utilizadas en la cohorte son representativas del momento del reclutamiento, siendo en su mayoría estrategias subóptimas en el momento de su análisis, 2018.

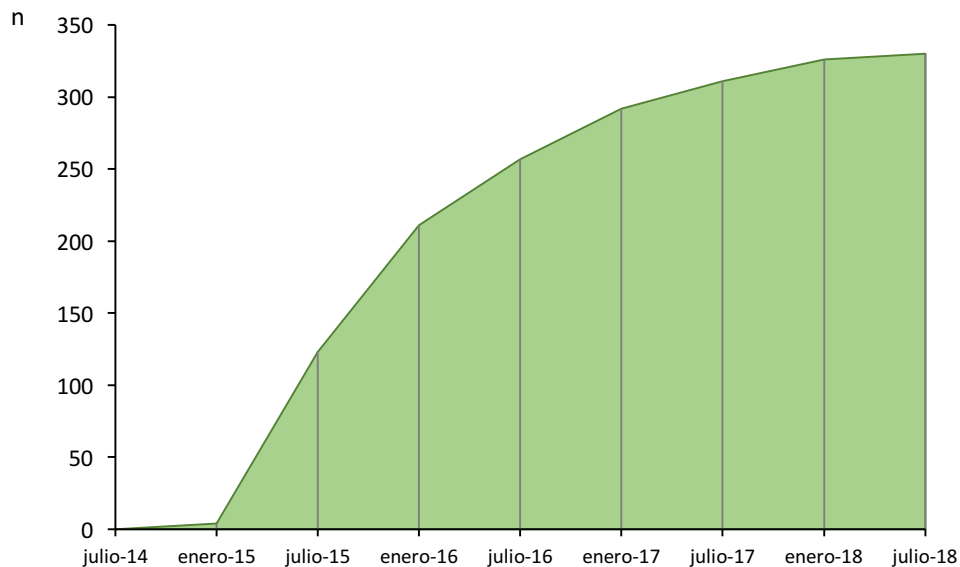


Figura 2. Se muestra el acumulado de las pautas prescritas a lo largo del reclutamiento (n=330) desde el 15 de julio de 2014 (primera prescripción) hasta el 20 de febrero de 2018 (última).

La duración total del reclutamiento fue de 41 meses. Los diez pacientes que iniciaron AADs después del 20 de febrero de 2018 fueron excluidos al no poder disponer de datos de RVS a fecha de fin de seguimiento. Como se aprecia en la figura 2 en apenas 13 meses se había reclutado el 50% de los pacientes y en 19 meses el 75%. Dicho de otro modo, el 15 de abril de 2016 se habían prescrito 247 de los 330 regímenes recogidos. Ello supone que existe una importante cantidad de pautas en la cohorte que, a fecha de fin de seguimiento, son consideradas subóptimas.

Las características basales de la cohorte se muestran en la tabla 13. La mayoría de los pacientes eran varones (82,1%), con una mediana de edad de 50,3 años (rango intercuartil: 46,9-53,3). Tres cuartas partes de los pacientes (75,5%) eran o habían sido usuarios a drogas por vía parenteral, constituyendo el grupo de riesgo más prevalente para la adquisición del VIH y del VHC. Las relaciones sexuales, tanto hetero (4,2%) como homosexuales (3,9%) representaron los otros dos mecanismos de contagio más frecuentes.

Los pacientes fueron interrogados acerca del consumo de alcohol considerando un consumo perjudicial a partir de los 70 gramos de alcohol diarios en hombres y 50 gramos en mujeres. En aquellos pacientes que admitían un consumo superior al referido en el último año o bien se encontraban en tratamiento de deshabituación y por tanto presentaban un consumo perjudicial reciente, se asumía el resultado de dicha variable como cierta. El 30,3% de los pacientes de la cohorte cumplía esta condición.

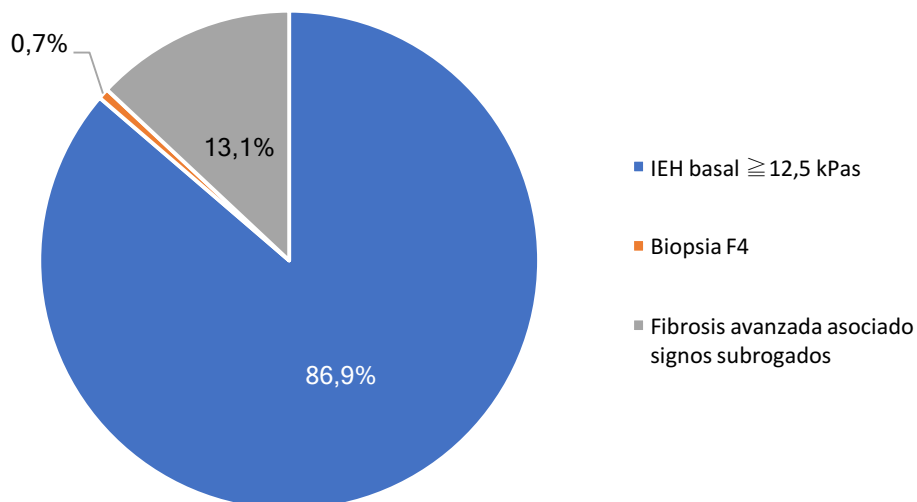
El 43,9% de los sujetos de nuestra cohorte presentaba criterios de cirrosis. La definición de cirrosis se estableció en función a diversos criterios:

- I. Presentar un índice de elasticidad hepática (IEH) basal medido por Fibroscan® de F4 de acuerdo a la escala Metavir ( $\geq 12,5$  kPas).
- II. Presentar criterios histológicos mediante biopsia hepática compatibles con cirrosis hepática, independientemente del grado de fibrosis basal medido mediante elastografía hepática.
- III. Presentar un IEH basal o histórico medido por Fibroscan® de fibrosis avanzada (F3) de acuerdo a la escala Metavir (9,5-12,4 kPas) asociado a signos subrogados de cirrosis como hipertensión portal (en pruebas ecográficas) y/o varices esofágicas (en endoscopias digestivas altas).

El último criterio fue establecido teniendo en cuenta el no desdeñable número de falsos negativos que entraña la prueba de la elastografía, sujeta a una gran variabilidad en los resultados en función del operador u otros factores como la obesidad del paciente. El objetivo de incluir este criterio fue el de evitar dejar fuera del análisis a pacientes con cirrosis que no fuesen clasificados como tal por criterios elastográficos, bien por ser inferior a 12,5 kPas o bien por no disponer de él. Un total de 19 pacientes (13,1%) fueron clasificados por este criterio (figura 3).

De todos los sujetos, se les había realizado una biopsia hepática a 22, pero en ningún caso en fecha reciente (en el año previo al inicio de AADs). En algunos individuos, se observaron discordancias entre el grado de fibrosis histológico y el estimado por elastografía. En un sujeto, la estimación basal de la fibrosis por Fibroscan® fue menor que la presentada en la biopsia. Se tomó como referencia el resultado que revestía un peor pronóstico. Del mismo modo, los pacientes con un grado F4 en la elastografía basal fueron clasificados como cirróticos, independientemente del grado de fibrosis obtenido en biopsias anteriores.

*Figura 3. Se representa la distribución porcentual de los pacientes con cirrosis de la cohorte en función del criterio utilizado para establecer el diagnóstico de cirrosis (n=145).*



Con respecto a la situación inmunoviroológica y al control de la infección por VIH de los pacientes de nuestra cohorte, un 92,4% se encontraba indetectable en el momento

del inicio del tratamiento del VHC. La mediana de linfocitos CD4 basales fue de 539 células/ $\mu$ L. Un 8,2% de los pacientes presentaban depresión inmunológica severa (<200 células/ $\mu$ L) basalmente.

Entre las pautas de TAR coadministradas con los AADs, las estrategias de 3 fármacos compuestas por 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y un inhibidor de la integrasa se utilizaron en más de la mitad de los sujetos (50,6%). El backbone más usado fue el compuesto por tenofovir en cualquiera de sus formulaciones: tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o tenofovir alafenamida (TAF). Las biterapias y monoterapias, en su mayoría basadas en inhibidores de la proteasa (IP), se utilizaron en un 7,6% y en un 8,5% de los pacientes respectivamente. En total, casi un tercio de los pacientes (30,6%) se encontraba con un régimen potenciado bien con ritonavir o bien con cobicistat.

Todos los pacientes presentaban infección activa por VHC con serología positiva y RNA de VHC detectable. El 3,2% presentaba también infección por VHB. Se determinó la carga viral de VHC máxima documentada y la basal (previo al inicio de AADs), ésta con una mediana de 6,11  $\log_{10}$ . El 66,7% de los pacientes tenía más de 800.000 UI/mL de RNA de VHC en la determinación basal. Como en otras cohortes descritas en la literatura los genotipos más frecuentes fueron el 1 (62,4%) y el 4 (20,6%), siendo el 1a el más prevalente, representado en prácticamente la mitad de la cohorte (49,1%). La variable del polimorfismo de la interleucina 28 B, de importante valor predictivo en épocas anteriores, y exenta de utilidad clínica con las terapias libres de interferón, fue no obstante recogida en el 41,5% de los pacientes, siendo el polimorfismo mixto CT el más prevalente.

La mediana de elasticidad hepática basal fue de 10,1 kPas (RI: 7,6-18,1), correspondiente a un grado F3 según la escala Metavir. Se analizaron aquellos pacientes que presentaban criterios de descompensación hepática basal, por la presencia de ascitis (criterio ecográfico o clínico) o de encefalopatía clínica. El 11,5% de los pacientes presentaba descompensación en el momento de iniciar los AAD. Sólo un 2,1% de todos los sujetos sufrieron una descompensación de su hepatopatía durante el tratamiento con AAD.

El 40,6% de los sujetos habían fracasado a estrategias previas de tratamientos dirigidos contra el VHC. Casi todos (39,7%) habían fracasado a pautas basadas en interferón pegilado (Peg-IFN) y ribavirina. Un 6,7% se había tratado anteriormente con regímenes que incluían telaprevir y boceprevir y un 5,5% habían recibido tratamiento con ambas estrategias.

De los 16 pacientes rescatados, disponemos de datos de 14. Un paciente recibió dos rescates al fracasar el primero.

En cuanto a las comorbilidades basales de origen hepático, once sujetos presentaban diagnóstico de porfiria cutánea tarda, uno tenía diagnóstico previo de hepatocarcinoma y a dos se les había realizado un trasplante hepático previamente. Entre las demás comorbilidades destacan las patologías psiquiátricas (n=36) y los factores de riesgo cardiovascular: diabetes mellitus (n=26), dislipemia (n=15) y cardiopatía isquémica crónica (n=4). Siete individuos realizaban seguimiento médico por insuficiencia renal crónica de diferente etiología.



Tabla 13. Características basales de los sujetos de la cohorte global (n=316), analizadas en base al número de pautas prescritas (n=330).

Datos demográficos	
<b>Grupo de riesgo (mecanismo contagio): n (%)</b>	
Usuario de drogas por vía parenteral	249 (75,5)
Relaciones heterosexuales	14 (4,2)
Hombres que tiene relaciones sexuales con hombres	13 (3,9)
Desconocido/otros	54 (16,3)
<b>Sexo: n (%)</b>	
Varón	271 (82,1)
Mujer	59 (17,9)
<b>Edad (años): mediana (RI)</b>	50,3 (46,9-53,3)
Situación clínica basal	
<b>Hábito enólico: n (%)</b>	
Sí	100 (30,3)
No	225 (68,2)
Desconocido	5 (1,5)
<b>Cirrosis: n (%)</b>	
Sí	145 (43,9)
No	185 (56,1)
<b>Pacientes de los que se disponía de biopsia hepática: n (%)</b>	
Sí	22 (14,7)
F0-F1	8 (2,4)
F2	3 (0,9)
F3	8 (2,4)
F4	3 (0,9)
No	308 (93,3)
<b>Hipertensión portal: n (%)</b>	
Sí	75 (22,7)
No	246 (74,5)
Desconocido	9 (2,7)
<b>Esplenomegalia: n (%)</b>	
Sí	77 (23,3)
No	246 (74,5)
Desconocido	7 (2,1)

<b>Varices esofágicas: n (%)</b>	
Sí	13,9 (14,8)
No	265 (80,3)
Desconocido	19 (5,8)

<b>Comorbilidades basales extrahepáticas: n (%)</b>	
Diabetes mellitus	26 (7,8)
Dislipemia	15 (4,5)
Insuficiencia renal crónica	7 (2,1)
Cardiopatía isquémica crónica	4 (1,2)
Patología psiquiátrica	36 (12)

### Situación inmunoviológica del VIH basal

<b>Clasificación clínica de los CDC: n (%)</b>	
A1	37 (11,2)
A2	40 (12,1)
A3	43 (13)
B1	6 (1,8)
B2	30 (9,1)
B3	47 (14,2)
C1	8 (2,4)
C2	22 (6,7)
C3	66 (20)
Desconocido	31 (9,4)

<b>Carga viral basal (copias/mm<sup>3</sup>): n (%)</b>	
<50	305 (92,4)
50-200	15 (4,6)
201-1000	4 (1,2)
>1000	6 (1,8)

<b>Recuento linfocitos CD4 basales (células/<math>\mu</math>L): mediana (RI)</b>	539 (345-760)
--	---------------

<b>Porcentaje linfocitos CD4: mediana (RI)</b>	26,1 (19-35)
--	--------------

<b>Pacientes con &lt;200 linfocitos CD4 (células/mL): n (%)</b>	28 (8,5)
---	----------

<b>Estrategia de TAR coadministrada con AAD: n (%)</b>	
Análogos de nucleósidos utilizados (ITIAN)	
Pautas que incluían abacavir	109 (33)
Pautas que incluían tenofovir (TDF/TAF)	138 (41,8)
Tercer fármaco utilizado	
Pautas que incluían no análogos de nucleósidos (ITINAN)	61 (18,5)
Pautas que incluían inhibidores de la proteasa	86 (26,1)

Pautas que incluían inhibidores de la integrasa	202 (61,2)
2 ITIAN + 1 Inhibidor de la integrasa	171 (51,8)
2 ITIAN + 1 Inhibidor de la proteasa	27 (8,2)
2 ITIAN + 1 ITINAN	49 (14,8)
Otros regímenes de 3 fármacos	13 (3,9)
Pautas con 4 fármacos	2 (0,006)
Biterapia	
Basada en IP	25 (7,6)
Otras biterapias	11 (0,03)
Monoterapia (basada en IP)	28 (8,5)
Pautas con potenciador (ritonavir/cobicistat)	101 (30,6)
Sin TAR	4 (1,2)

### Situación basal de la infección por VHC

**Carga viral VHC máxima (UI/mL):** mediana (RI) 2.705.000 (946.507-6.060.000)

**Carga viral VHC basal (UI/mL):** mediana (RI) 1.287.910 (557.000-2.941.172)

**Carga viral VHC basal (log<sub>10</sub>):** mediana (RI) 6,11 (5,75-6,47)

**Carga viral VHC basal (UI/mL):**

< 800.000	107 (32,4)
> 800.000	220 (66,7)

**Genotipo: n (%)**

1	206 (62,4)
1a	162 (49,1)
1b	41 (12,4)
Mixto o desconocido	3 (0,9)
2	5 (1,5)
3	48 (14,5)
4	68 (20,6)
Desconocido	3 (0,9)

**Polimorfismo de IL28B: n (%)**

CC	48 (14,5)
CT	75 (22,7)
TT	14 (4,2)
Desconocido	193 (58,5)

**Coinfección por VHB (HBsAg positivo): n (%)**

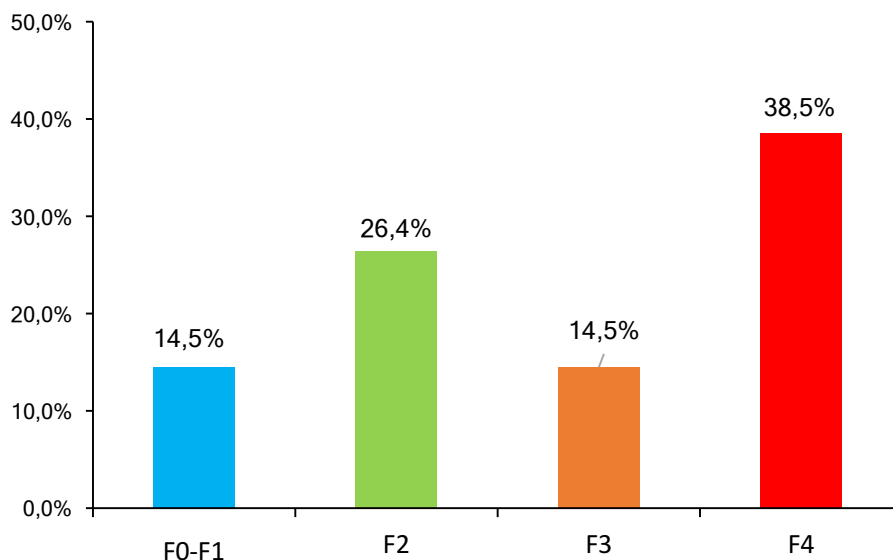
Sí	3 (3,2)
No	305 (92,4)
Desconocido	15 (4,5)

<b>Tratados previamente: n (%)</b>	
Sí	134 (40,6)
Pautas que incluían Peg-IFN + RBV	116 (35,2)
Pautas que incluían telaprevir o boceprevir	3 (0,9)
Recibieron ambas pautas	15 (4,5)
Pautas libres de Peg-IFN *	0 (0)
No	196 (59,4)
<b>Descompensación hepática basal: n (%)</b>	
Sí	38 (11,5)
No	292 (88,5)
<b>Descompensación hepática durante la terapia: n (%)</b>	
Sí	10 (3)
No	320 (97)
<b>APRI score basal: mediana (RI)</b>	0,73 (0,49-1,55)
<b>FIB-4 score basal: mediana (RI)</b>	2,28 (1,61-3,74)
<b>Índice de elasticidad hepática histórica</b>	
<b>máxima (kPa): mediana (RI)</b>	10,3 (7,8-18)
<b>Índice de elasticidad hepática basal (kPa): mediana (RI)</b>	10,1 (7,6-18,1)
<b>Hepatocarcinoma previo a AAD: n (%)</b>	1 (0,3)
<b>Transplante hepático previo a AAD: n (%)</b>	2 (0,6)
<b>Porfiria cutánea tarda: n (%)</b>	11 (3,3)

\* Fue criterio de exclusión el haber sido tratado con AADs antes de la fecha de inicio de reclutamiento.

Más de la mitad de los pacientes incluidos en la cohorte presentaban un grado de fibrosis avanzado y por tanto fueron tratados con alta prioridad. Tras la aprobación de los AADs de alta eficacia, los pacientes con pronóstico más grave fueron los aprobados en primer lugar para su tratamiento. Es por ello que los primeros regímenes aprobados, ahora subóptimos, fueron utilizados en primer lugar.

Figura 4. El gráfico muestra la distribución de los pacientes de la cohorte en función del índice de elastografía hepática (escala Metavir\*) en el momento basal (n=310).



\*F0:< 5 kPas. F1: 5-7 kPas. F2: 7,1-9,4 kPas. F3: 9,5-12,4 kPas. F4:≥12,5 kPas.

Las pautas libres de interferón administradas se representan en la figura 5. Como ya hemos destacado anteriormente, muchas de las estrategias utilizadas se emplearon en pacientes con pronóstico grave a corto o medio plazo debido al avanzado estado de fibrosis hepática. Su indicación en algunos casos fue como uso compasivo o fuera de guía. En el escenario actual en el que se redacta este manuscrito, varias de las estrategias utilizadas figuran en las guías clínicas nacionales e internacionales como alternativas o bien han dejado de recomendarse. En cualquier caso, se ha dejado a criterio del investigador la elección de la pauta que han considerado óptima para cada individuo. Excepcionalmente se han introducido modificaciones en el régimen una vez iniciado, con vistas a alcanzar un mayor éxito terapéutico. La vertiginosa rapidez con la que se han desarrollado y aprobado nuevas moléculas, más eficaces, seguras y mejor toleradas ha traído como consecuencia que muchos de los regímenes hayan sido desaconsejados como preferentes apenas meses después de haber sido fármacos de primera línea en las guías. En algunos casos, se ha interrumpido un régimen en vista de una eficacia dudosa para poder prescribir otra pauta de mayor eficacia recientemente aprobada.

El régimen más utilizado fue sofosbuvir y ledipasvir (35,2%) seguido de la combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir (19,1%), sofosbuvir y daclastavir (16,4%) y sofosbuvir y simeprevir (14,4%). Estas cuatro pautas comportan el 84% de todas las prescripciones de la cohorte. A un 4,8% de los pacientes se les prescribieron pautas más modernas, como son las combinaciones de glecaprevir y pibrentasvir o grazoprevir y elbasvir, regímenes preferentes a fecha de cierre del seguimiento. Otras estrategias, detalladas en la figura 5, se recomendaban como alternativas en el momento de su prescripción, o fueron utilizadas como uso compasivo y actualmente carecen de indicación.

Figura 5. Pautas libres de interferón (AAD) administradas en la cohorte: se muestra el porcentaje absoluto de pacientes que ha recibido cada pauta (n=330).

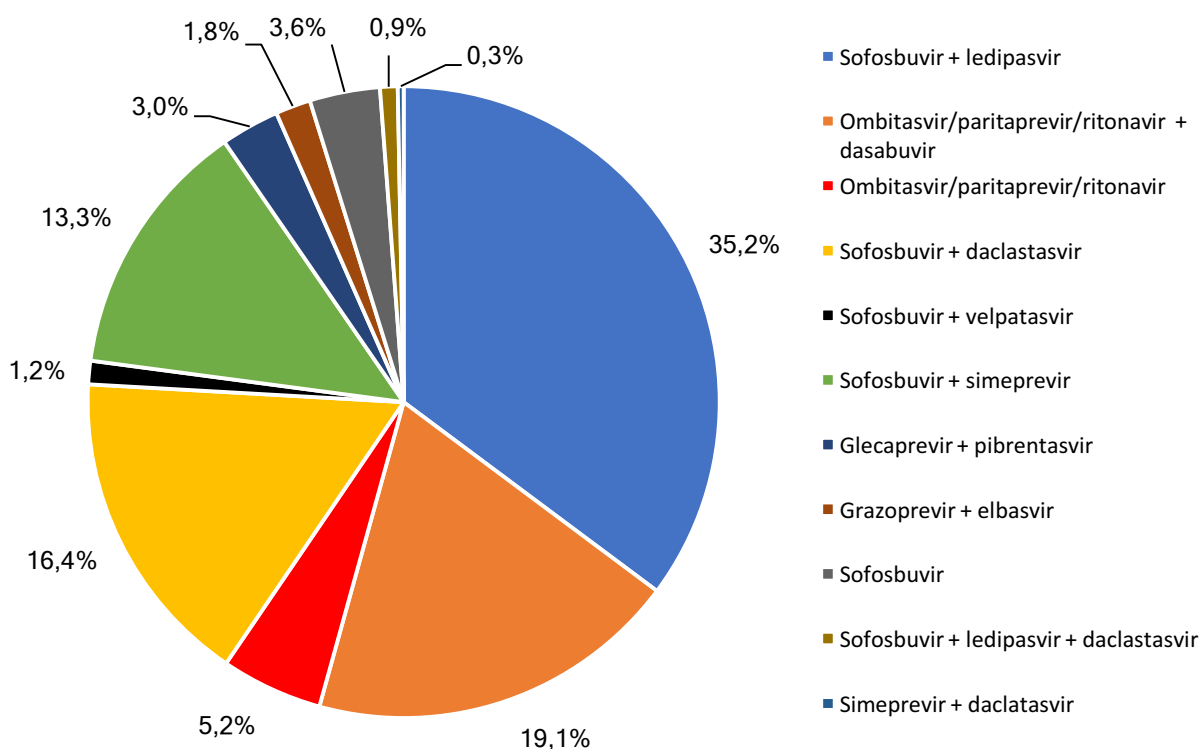


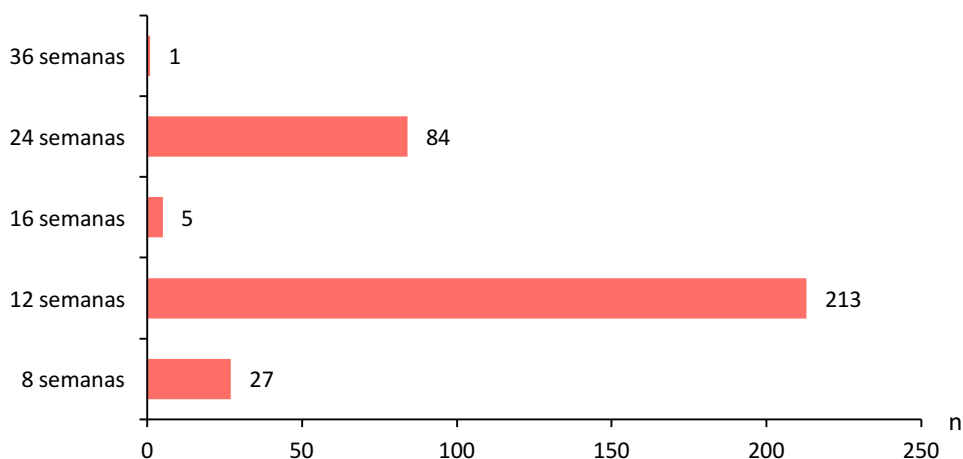
Tabla 14. Regímenes de tratamiento administrados en la cohorte clasificados en función de la duración y la utilización o no de ribavirina como fármaco complementario. En la tabla se incluyen los regímenes con más de un 3% de representación\*.

Regímenes de tratamiento prescritos (n=330) *							
	SOF+LDV	DSV+OBV/PTV/r	OBV/PTV/r	SOF+DCV	SOF	SOF+SPV	GLE+PIB
8 semanas	15	–	–	–	–	1	9
8 semanas + RBV	1	–	–	–	1	–	–
12 semanas	47	16	–	18	–	32	–
12 semanas + RBV	20	43	13	9	3	3	–
16 semanas	–	–	–	–	–	–	1
16 semanas + RBV	1	–	–	–	1	–	–
24 semanas	18	1	–	8	–	6	–
24 semanas +RBV	14	3	4	19	7	2	–
<b>TOTAL: n (%)</b>	<b>116 (35,2)</b>	<b>63 (19,1)</b>	<b>17 (5,2)</b>	<b>54 (16,4)</b>	<b>12 (3,6)</b>	<b>44 (13,3)</b>	<b>10 (3)</b>

\* Otros regímenes utilizados fueron: grazoprevir + elbasvir (n=6); sofosbuvir + veltapasvir (n=4); sofosbuvir + ledipasvir + daclastavir (n=3) y simeprevir + daclastavir (n=1). SOF: sofosbuvir. LDV: ledipasvir. DSV: dasabuvir. OBV: ombitasvir. PTV: paritaprevir. r: ritonavir. DCV: daclastavir. SPV: simeprevir. GLE: glecaprevir. PIB: pibrentasvir.

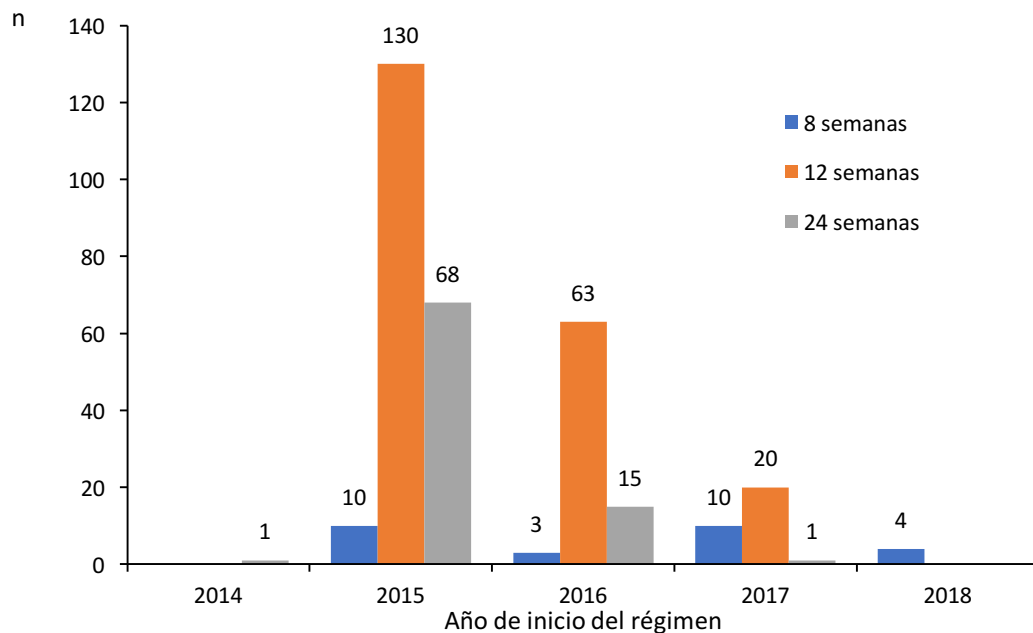
La duración prevista para la terapia fue variable: 8, 12, 16, 24 y, en un caso, 36 semanas, aunque mayoritariamente fue de 12 semanas (64,5%) (figuras 6 y 7). Un 44,5% de los pacientes recibió ribavirina (figura 9). Los investigadores utilizaron su criterio para prolongar o incluir algún fármaco al régimen pautado inicialmente basándose en la continua modificación de las recomendaciones en los últimos años. Cuatro pacientes prolongaron la duración de sus tratamientos siguiendo indicaciones médicas.

Figura 6. Duración total de las terapias libres de interferón en número de semanas (n=330). Se representa el número absoluto de pautas de tratamiento distribuidas en función de la duración.



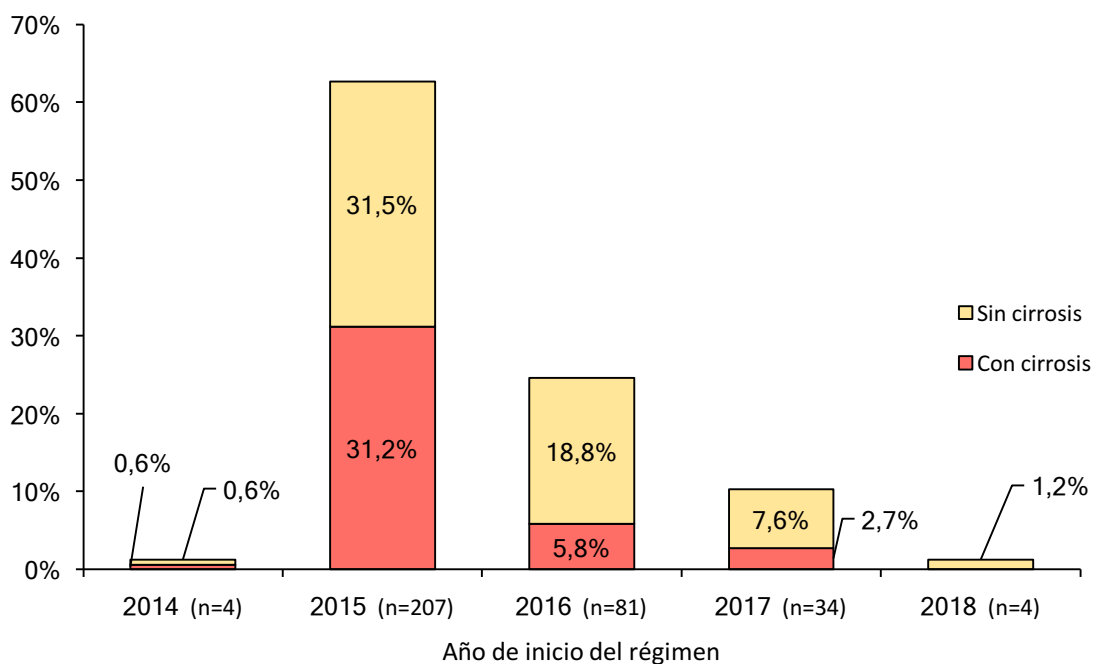
Podemos observar que las terapias más duraderas (24 semanas) han sido prescritas sobre todo en 2015 disminuyendo drásticamente en los años posteriores. Por el contrario, los regímenes más cortos (8 semanas) han tenido mayor protagonismo en los últimos años constituyendo el 50% de los pautados en el año 2017 y el 100% en 2018.

Figura 7. El gráfico ilustra el número absoluto de pautas prescritas en los años de seguimiento (2014-2018) en función de la duración (8, 12 ó 24 semanas) (n=324). Se han excluido los regímenes excepcionales de 16 y 36 semanas (n=6).



Del mismo modo, analizamos el número de pacientes con cirrosis tratados en los años que duró el seguimiento (figura 8).

Figura 8. El gráfico ilustra el número de pacientes con cirrosis y sin cirrosis tratados en función del año de inicio de tratamiento (2014-2018). Se detalla, en ambos subgrupos, el porcentaje de pacientes tratado cada año con respecto al total de terapias prescritas (n=330).



Como se ha descrito previamente, un 43,9% de la cohorte presentaba criterios de cirrosis hepática. En la tabla 15 se detalla el número de pacientes tratado con los diferentes



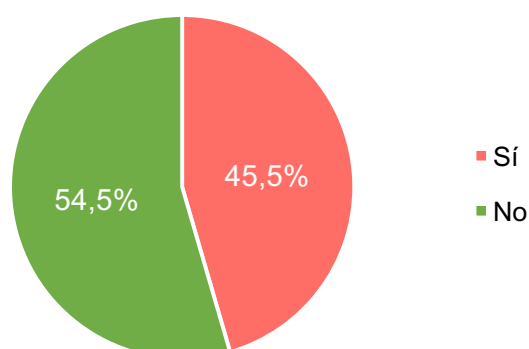
regímenes en función del grado de afectación hepática (sin cirrosis, con cirrosis compensada y con cirrosis descompensada).

Tabla 15. Regímenes de tratamiento empleados en la cohorte (n=330) clasificados en función de la gravedad de afectación hepática.

	Regímenes de tratamiento prescritos (n=330)			
	Sin cirrosis	Cirrosis compensada	Cirrosis descompensada	Total: n (%)
SOF + LDV: n	61	44	11	116 (35,2)
DSV + OBV/PTV/r: n	46	16	1	63 (19,1)
OBV/PTV/r: n	12	4	1	17 (5,2)
SOF + DCV: n	23	20	11	54 (16,4)
SOF: n	4	5	3	12 (3,6)
SOF + SPV: n	21	16	7	44 (13,3)
GLE + PIB: n	10	–	–	10 (3)
GZR + EBR: n	4	2	–	6 (1,8)
SOF + VEL: n	3	1	–	4 (1,2)
SOF + LDV + DCV: n	1	1	1	3 (0,9)
SPV + DCV: n	–	–	1	1 (0,3)
<b>Total. n (%)</b>	<b>185 (56,1)</b>	<b>107 (32,4)</b>	<b>36 (11,5)</b>	<b>330 (100)</b>

\*SOF: sofosbuvir. LDV: ledipasvir. DSV: dasabuvir. OBV: ombitasvir. PTV: paritaprevir. r: ritonavir. DCV: daclatasvir. SPV: simeprevir. GLE: glecaprevir. PIB: pibrentasvir. GZR: grazoprevir. EBR: Elbasvir. VEL: velpatasvir.

Figura 9. Utilización global de ribavirina como fármaco complementario en las diferentes estrategias utilizadas en la cohorte global (n=330).



El seguimiento de los pacientes se realizó de dos maneras. Por una parte, existe un *seguimiento hasta la censura*, que comienza desde la fecha de inicio de la terapia libre de interferón y acaba con la fecha de los últimos datos obtenidos del individuo (analíticos o elastográficos), la fecha de fin de reclutamiento (30 de junio de 2018) o la pérdida de real del sujeto, bien sea por abandono o interrupción del tratamiento, pérdida de seguimiento, traslado a otro centro o éxitus. La mediana del tiempo de seguimiento hasta la censura fue de 8,99 meses (RI: 8,28-12,04 meses). El 25% de los sujetos fue seguido durante más de un año.

Por otra parte, existe un *seguimiento de evolución de la fibrosis*, analizado sólo en aquellos pacientes en los que se ha podido realizar una elastografía hepática de control además de la elastografía basal. Los centros hospitalarios incluidos en el estudio multicéntrico tenían un acceso variable, irregular y en muchos casos restringido al Fibroscan®, lo que ha motivado que no se haya podido realizar este análisis a la globalidad de los sujetos. Un total de 178 pacientes fueron analizados con al menos una elastografía hepática previa al inicio de la terapia y otra posterior. En todos los casos, la elastografía posterior fue practicada al menos 24 semanas después de haber finalizado la terapia. La mediana del tiempo de seguimiento de la evolución de la fibrosis fue de 16,3 meses (RI: 12,5-25). El 75% de los sujetos fue seguido durante al menos 1 año y un 25% más de 2 años.

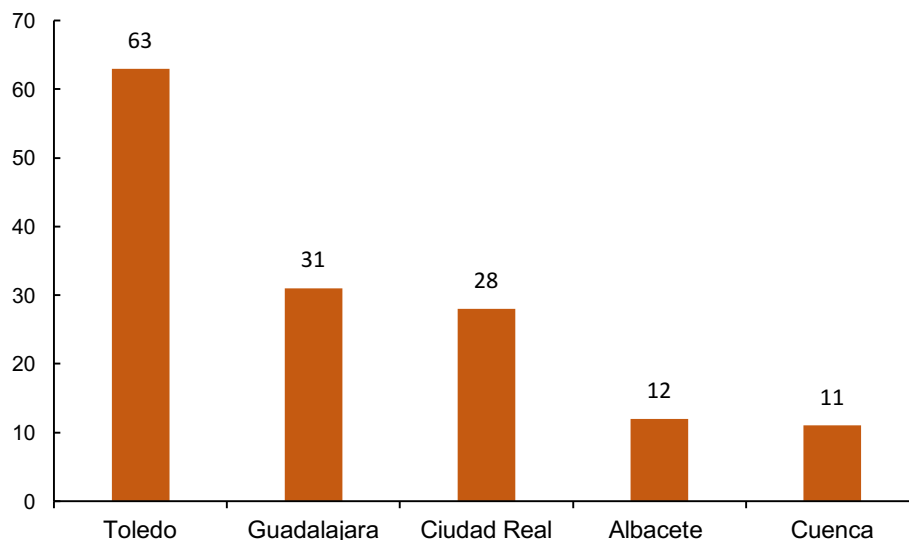
## 1.2 Estudio descriptivo de la población cirrótica

Como se ha comentado en el apartado anterior, un 43,9% de los pacientes de la cohorte cumplía criterios de cirrosis hepática en el momento basal. Son un total 136 pacientes reclutados en los mismos 9 centros hospitalarios descritos (tabla 16) de las 5 provincias de la Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha (figura 10), que corresponden con 145 pautas de tratamiento (9 de ellas son retratamientos).

Tabla 16. Reclutamiento por hospitales de pacientes con cirrosis hepática en la cohorte multicéntrica. Se detalla el número absoluto (n) y porcentual (%) de pautas prescritas por cada centro sanitario (n=145).

Centro sanitario	n	%
Hospital Virgen de la Salud, Toledo	50	34,5
Hospital Universitario de Guadalajara	31	21,4
Hospital General de Ciudad Real	15	10,3
Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo	13	9
Hospital General Universitario de Albacete	10	6,9
Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca	11	7,6
Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real	9	6,2
Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real	4	2,8
Hospital General de Villarrobledo, Albacete	2	1,4
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

Figura 10. Distribución del reclutamiento de pacientes cirróticos por provincias en la Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha. Se detalla el número absoluto de pautas prescritas por cada provincia (n=145).



Las características basales de los sujetos con cirrosis de la cohorte se muestran en la tabla 6. La mediana de edad de los pacientes con cirrosis fue 50,2 años (IC: 47,5-53,2) similar a la del subgrupo sin cirrosis. La proporción de varones fue del 85,5%. Los mecanismos de transmisión del VIH siguieron una distribución similar en ambos grupos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las comorbilidades basales entre los dos grupos.

Tabla 17. Características basales de los sujetos de la cohorte con cirrosis hepática (n=145).

Datos demográficos	
<b>Grupo de riesgo (mecanismo contagio): n (%)</b>	
Usuario de drogas por vía parenteral	108 (74,5)
Relaciones heterosexuales	6 (4,1)
Hombres que tiene relaciones sexuales con hombres	4 (2,8)
Desconocido/otros	27 (18,7)
<b>Sexo: n (%)</b>	
Varón	124 (85,5)
Mujer	21 (14,5)
<b>Edad (años): mediana (RI)</b>	50,2 (47,5-53,2)
Situación clínica basal	
<b>Hábito enólico: n (%)</b>	
Sí	56 (38,6)
No	86 (59,3)
Desconocido	3 (2,1)
<b>Pacientes de los que se disponía de biopsia hepática: n (%)</b>	
Sí	9 (6,2)
F0-F1	0 (0)
F2	1 (0,7)
F3	6 (4,1)
F4	2 (1,4)
No	138 (93,8)
<b>Hipertensión portal: n (%)</b>	
Sí	75 (51,7)
No	69 (47,9)
Desconocido	2 (1,4)
<b>Esplenomegalia: n (%)</b>	
Sí	72 (49,7)
No	71 (49)
Desconocido	2 (1,4)
<b>Varices esofágicas: n (%)</b>	
Sí	46 (31,7)
No	91 (62,8)
Desconocido	8 (5,5)

<b>Comorbilidades basales extrahepáticas: n (%)</b>	
Diabetes mellitus	17 (11,7)
Dislipemia	6 (4,1)
Insuficiencia renal crónica	5 (3,5)
Cardiopatía isquémica crónica	1 (0,7)
Patología psiquiátrica	20 (13,8)

### Situación inmunoviroológica del VIH basal

<b>Clasificación clínica de los CDC: n (%)</b>	
A1	11 (7,6)
A2	15 (10,3)
A3	22 (15,2)
B1	0 (0)
B2	15 (10,3)
B3	21 (14,5)
C1	1 (0,7)
C2	11 (7,6)
C3	36 (24,8)
Desconocido	13 (9)
<b>Carga viral basal (copias/mm<sup>3</sup>): n (%)</b>	
<50	131 (90,4)
50-200	8 (5,5)
200-1.000	2 (1,4)
>1.000	4 (2,8)
<b>Recuento linfocitos CD4 basales (células/<math>\mu</math>L): mediana (RI)</b>	<b>450 (300-633)</b>
<b>Porcentaje linfocitos CD4: mediana (RI)</b>	<b>25 (17,5-34)</b>
<b>Pacientes con &lt;200 linfocitos CD4 (células/mL): n (%)</b>	<b>19 (13,1)</b>
<b>Estrategia de TAR coadministrada con AAD: n (%)</b>	
Análogos de nucleósidos utilizados (ITIAN)	
Pautas que incluían abacavir	48 (32,9)
Pautas que incluían tenofovir (TDF/TAF)	63 (43,5)
Tercer fármaco utilizado	
Pautas que incluían no análogos de nucleósidos (ITINAN)	27 (18,6)
Pautas que incluían inhibidores de la proteasa	35 (24,1)
Pautas que incluían inhibidores de la integrasa	78 (53,8)
2 ITIAN + 1 Inhibidor de la integrasa	73 (50,3)
2 ITIAN + 1 Inhibidor de la proteasa	11 (7,6)

2 ITIAN + 1 ITINAN	23 (15,8)
Otros regímenes de 3 fármacos	3 (2,1)
Pautas con 4 fármacos	1 (0,007)
Biterapia	
Basada en IP	15 (10,3)
Otras biterapias	6 (4,1)
Monoterapia (basada en IP)	9 (6,2)
Pautas con potenciador (ritonavir/cobicistat)	38 (26,2)
Sin TAR	4 (2,8)

### Situación basal de la infección por VHC

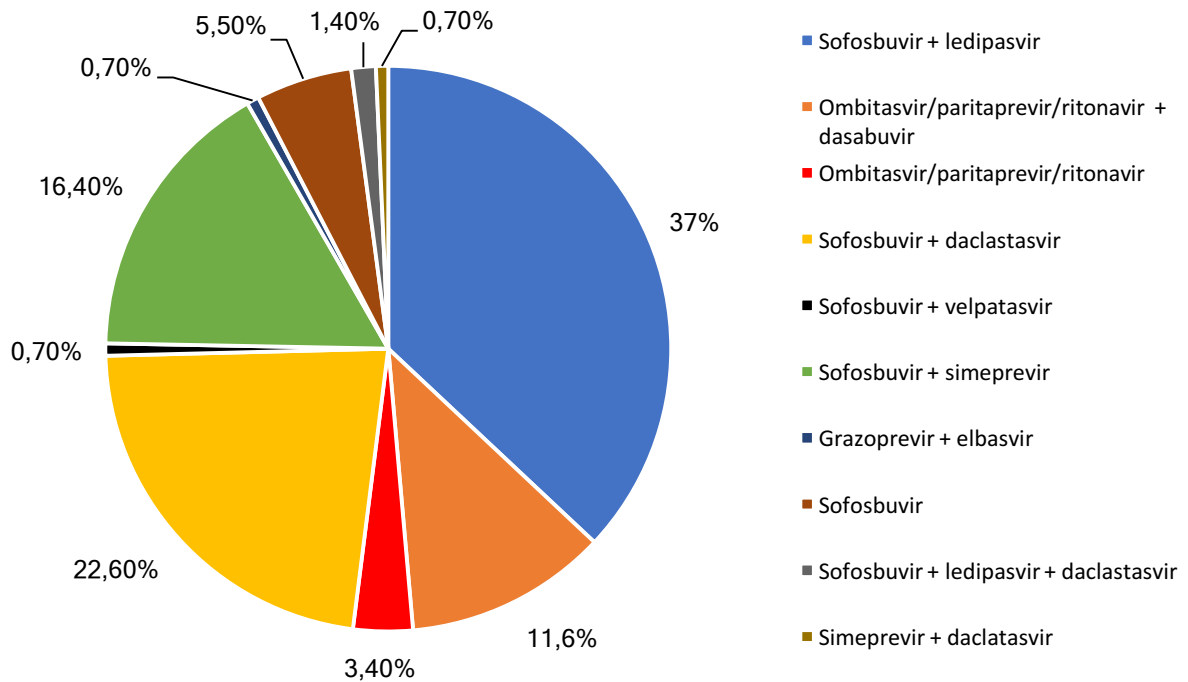
<b>Carga viral VHC máxima (UI/mL): mediana (RI)</b>	2.352.700 (881.919-6.719.500)
<b>Carga viral VHC basal (UI/mL): mediana (RI)</b>	1.163.190 (359.674-2.730.995)
<b>Carga viral VHC basal (log<sub>10</sub>): mediana (RI)</b>	6,06 (5,56-6,44)
<b>Carga viral VHC basal (UI/mL):</b>	
< 800.000	58 (40)
> 800.000	87 (60)
<b>Genotipo: n (%)</b>	
1	85 (58,6)
1a	67 (46,2)
1b	18 (12,4)
Mixto o desconocido	0 (0)
2	1 (0,7)
3	29 (20)
4	29 (20)
Desconocido	1 (0,7)
<b>Polimorfismo de IL28B: n (%)</b>	
CC	23 (15,9)
CT	33 (22,8)
TT	6 (4,1)
Desconocido	83 (57,2)
<b>Coinfección por VHB (HBsAg positivo): n (%)</b>	
Sí	5 (3,4)
No	135 (93,1)
Desconocido	5 (3,4)

<b>Tratados previamente: n (%)</b>	
Sí	62 (42,8)
Pautas que incluían Peg-IFN + RBV	48 (33,1)
Pautas que incluían telaprevir o boceprevir	0 (0)
Recibieron ambas pautas	14 (9,7)
Pautas libres de Peg-IFN *	0 (0)
No	83 (57,2)
<b>Descompensación hepática basal: n (%)</b>	
Sí	36 (24,8)
No	109 (75,2)
<b>Descompensación hepática durante la terapia: n (%)</b>	
Sí	9 (6,2)
No	136 (93,8)
<b>Índice de elasticidad hepática histórica</b>	
<b>máxima (kPa): mediana (RI)</b>	20 (15,4-28,8)
<b>Índice de elasticidad hepática basal (kPa): mediana (RI)</b>	20 (15,2-31,9)
<b>Hepatocarcinoma previo a AAD: n (%)</b>	0 (0)
<b>Transplante hepático previo a AAD: n (%)</b>	0 (0)
<b>Porfiria cutánea tarda: n (%)</b>	5 (3,5)

\* Fue criterio de exclusión el haber sido tratado con AADs antes de la fecha de inicio de reclutamiento. El análisis incluyó aquellos sujetos que recibieron alguna pauta de rescate tras un fracaso a una estrategia prescrita entre la fecha de inicio de reclutamiento y la fecha de fin de seguimiento.

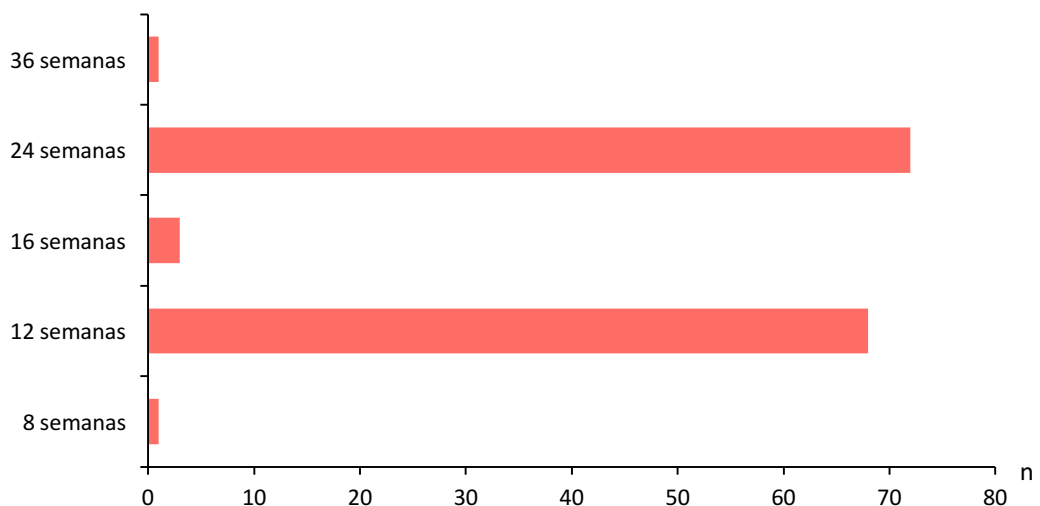
De nuevo la combinación de sofosbuvir y ledipasvir se impuso como la más empleada en la población con cirrosis, representada en el 37% de los individuos (figura 10). Sofosbuvir + daclatasvir (22,6%) y sofosbuvir + simeprevir (16,4%) fueron las siguientes estrategias más utilizadas. Con estas tres pautas se trató al 76% de los pacientes. Otros regímenes con una representación mayor del 5% fueron: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (11,6%) y sofosbuvir + ribavirina (5,5%).

Figura 11. Pautas libres de interferón (AAD) empleadas en el tratamiento de los sujetos con cirrosis de la cohorte (n=145).



En cuanto a la duración de las estrategias, se observó una distribución similar a la de la cohorte general, si bien hubo un mayor número de pacientes con terapias más prolongadas, de 24 semanas, y una representación mínima de estrategias a 8 semanas (figura 12).

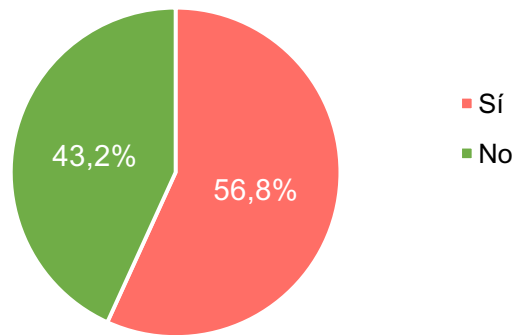
Figura 12. Duración total de las terapias libres de interferón en número de semanas, en los pacientes con cirrosis de la cohorte (n=145).





Como se puede apreciar en la figura 13, el uso de ribavirina, fue mayor en el subgrupo de pacientes con cirrosis que en la cohorte global, superando a la mitad de los sujetos (56,8%). Por tanto, los pacientes con cirrosis no sólo llevaron pautas más prolongadas sino también con un mayor porcentaje de ribavirina entre los fármacos, con una potencial mayor toxicidad.

*Figura 13. Utilización global de ribavirina en las diferentes estrategias, en los pacientes con cirrosis de la cohorte (n=145).*



Como se ha comentado anteriormente, no se practicó biopsia hepática a ningún paciente durante el seguimiento. No obstante, disponíamos de 9 biopsias, realizadas en algún momento anterior (variable retrospectiva recogida a través de la revisión de historias clínicas). De ellos, dos tenían un grado histológico de fibrosis compatible con cirrosis, seis eran compatibles con un estadio F3 y un paciente con F2, pero la elastografía basal estimó un resultado compatible con cirrosis. Uno de los pacientes con cirrosis hepática por criterio histológico presentaba un grado menor (F3) por elastografía basal; se tomó el criterio histológico como el válido a la hora de su clasificación con cirrótico.

Se realizó un análisis comparativo entre las poblaciones con cirrosis y sin cirrosis de la cohorte (tablas 18 y 19).

Tabla 18. Se muestra el análisis de las variables categóricas que han mostrado una diferencia significativa entre los grupos con cirrosis y sin cirrosis de la cohorte (n=330).

Comparación cirróticos VS no cirróticos (variables categóricas)					
	Cirrosis	p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	
<b>Hombre: n (%)</b>	124 (45,8)	0,15	1,5	0,9	2,7
<b>Mujer: n (%)</b>	21 (35,6)				
<b>Vía de contagio: ADVP: n (%)</b>	108 (43,4)	0,53	1,3	0,6	3
<b>Vía de contagio: relaciones sexuales: n (%)</b>	10 (37)				
<b>Clasificación de los CDC: C: n (%)</b>	48 (50)	0,16	1,4	0,9	2,3
<b>Clasificación de los CDC: A/B: n (%)</b>	84 (41,4)				
<b>Genotipo de VHC (3): n (%)</b>	29 (60,4)	<b>0,013</b>	<b>2,17</b>	<b>1,2</b>	<b>4,1</b>
<b>Genotipo de VHC (1/2/4): n (%)</b>	115 (41,2)				
<b>TAR basado en TDF/FTC: n (%)</b>	63 (45,7)	0,8	1,1	0,6	1,8
<b>TAR basado en ABC/3TC: n (%)</b>	48 (44)				
<b>Tercer fármaco: Inh. integrasa: n (%)</b>	78 (45,6)	0,12	1,5	0,9	2,5
<b>Tercer fármaco: ITINAN ó IP: n (%)</b>	36 (36)				
<b>TAR potenciado con ritonavir/cobicistat: n (%)</b>	38 (37,6)	0,13	0,7	0,4	1,1

<b>TAR no: n (%)</b>	107 (46,7)				
<b>Presencia de esplenomegalia: n (%)</b>	72 (93,5)	<b>&lt;0,001</b>	<b>35,5</b>	<b>13,8</b>	<b>91,5</b>
<b>Ausencia de esplenomegalia: n (%)</b>	71 (28,9)				
<b>Infección por VHB: n (%)</b>	5 (50)	0,76	1,3	0,4	4,4
<b>Ausencia de infección por VHB: n (%)</b>	135 (44,3)				
<b>Polimorfismo de la IL28B CC: n (%)</b>	23 (47,9)	0,65	1,2	0,6	2,4
<b>Polimorfismo de la IL28B CT/TT: n (%)</b>	39 (43,8)				
<b>Ascitis basal: n (%)</b>	32 (94,1)	<b>&lt;0,001</b>	<b>25,9</b>	<b>6,1</b>	<b>110,2</b>
<b>Ausencia de ascitis: n (%)</b>	113 (38,2)				
<b>Encefalopatía basal: n (%)</b>	15 (100)	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,12</b>	<b>1,06</b>	<b>1,18</b>
<b>Ausencia de encefalopatía: n (%)</b>	130 (41,3)				
<b>Comorbilidad basal: n (%)</b>	59 (47,6)	0,3	1,3	0,8	2
<b>Ausencia de comorbilidad basal: n (%)</b>	86 (41,7)				
<b>Cardiopatía isquémica basal: n (%)</b>	1 (25)	0,63	0,4	0,04	4,1
<b>Ausencia de cardiopatía isquémica basal: n (%)</b>	144 (42,2)				
<b>Enfermedad psiquiátrica basal: n (%)</b>	20 (55,6)	0,14	1,7	0,8	3,4
<b>Ausencia de enfermedad psiquiátrica basal: n (%)</b>	125 (42,5)				
<b>Diabetes mellitus basal: n (%)</b>	17 (65,4)	<b>0,02</b>	<b>2,6</b>	<b>1,1</b>	<b>6</b>

Ausencia de diabetes mellitus basal: n (%)	128 (42,1)				
Insuficiencia renal crónica basal: n (%)	5 (71,4)				
Ausencia de insuficiencia renal crónica basal: n (%)	140 (43,3)	0,25	3,3	0,6	17,1
Porfiria cutánea tarda: n (%)	5 (45,5)				
Ausencia de porfiria cutánea tarda: n (%)	140 (43,9)	1	1,1	0,3	3,6
Neoplasia basal: n (%)	0 (0)				
Ausencia de neoplasia basal: n (%)	145 (44,5)	0,13	0,98	0,96	1
Albúmina basal >3,5 g/L: n (%)	21 (77,8)				
Albúmina basal <3,5 g/L: n (%)	88 (37,3)	<0,001	5,9	2,3	15,1
INR basal <1,7: n (%)	2 (100)				
INR basal >1,7: n (%)	102 (45,7)	0,21	1	0,99	1,1
Bilirrubina total basal <2 mg/dL: n (%)	23 (79,3)				
Bilirrubina total basal >2 mg/dL: n (%)	118 (40,4)	<0,001	5,7	2,2	14,3
Linfocitos CD4: recuento <200 cel/mm <sup>3</sup> : n (%)	19 (67,9)				
Linfocitos CD4: recuento >200 cel/mm <sup>3</sup> : n (%)	124 (41,3)	0,007	3	1,3	6,8
Presencia de hábito enólico: n (%)	56 (56)				
Ausencia de hábito enólico: n (%)	86 (38,2)	0,003	2,1	1,3	3,3
Tratamiento previo con IFN-Peg + RBV: n (%)	62 (47,3)	0,3	1,3	0,8	2

Sin tratamiento previo con IFN-Peg + RBV: n (%): n (%)	83 (41,7)				
Tratamiento previo con telaprevir/boceprevir: n (%)	14 (63,3)				
Sin tratamiento previo con telaprevir/boceprevir: n (%): n (%)	131 (42,5)	0,05	1,3	0,8	2
CV VHC > 800.000 U/L: n (%)	87 (39,5)				
CV VHC < 800.000 U/L: n (%)	55 (51,4)	<b>0,04</b>	<b>0,6</b>	<b>0,4</b>	<b>1</b>
Descompensación hepática basal: n (%)	36 (94,7)				
Ausencia de descompensación hepática basal: n (%)	109 (37,3)	<b>&lt;0,001</b>	<b>30,2</b>	<b>7,1</b>	<b>128,9</b>
Descompensación hepática durante AAD: n (%)	9 (90)				
Ausencia de descompensación hepática durante AAD: n (%)	136 (42,5)	<b>0,003</b>	<b>12,2</b>	<b>1,5</b>	<b>97,3</b>
Duración del tratamiento: 24 semanas: n (%)	72 (85,7)				
Duración del tratamiento: 8/12 semanas: n (%)	69 (28,7)	<b>&lt;0,001</b>	<b>14,9</b>	<b>7,6</b>	<b>29,1</b>
Tratamiento con ribavirina: n (%)	81 (54)				
Tratamiento sin ribavirina: n (%)	64 (35,6)	<b>0,001</b>	<b>2,1</b>	<b>1,4</b>	<b>3,3</b>
Presencia de toxicidad a AADs: n (%)	15 (46,9)				
Ausencia de toxicidad a AADs: n (%)	63 (38,9)	0,4	1,4	0,6	3
Presentar RVS: n (%)	129 (43)				
Ausencia de RVS: n (%)	16 (53,3)	0,3	0,6	0,3	1,5

Tabla 19. Se muestra el análisis de las variables cuantitativas que han mostrado una diferencia significativa entre los grupos con cirrosis y sin cirrosis de la cohorte (n=330).

Comparación cirróticos VS no cirróticos (variables cuantitativas)						
	Cirrosis		p	Diferencia de medias	Intervalo de confianza 95%	
	Sí	No			Inferior	Superior
<b>Edad</b> (años): media	50,6	49,8	0,19	0,83	-0,4	2,08
<b>CV de VIH basal</b> (copias/mL): media	1.892	431	0,2	1.461	-977	3.900
<b>Recuento CD4 basal</b> (células/ $\mu$ L): media	494	657	<b>&lt;0,001</b>	<b>-163</b>	<b>-233</b>	<b>-92</b>
<b>Porcentaje CD4 basal</b> (%): media	26	28	0,13	-1,8	-4,2	0,5
<b>Creatinina basal</b> (mg/dL): media	0,89	0,91	0,7	-0,01	-0,07	0,04
<b>AST basal</b> (U/mL): media	71,7	49,8	<b>&lt;0,001</b>	<b>21,8</b>	<b>11,1</b>	<b>32,6</b>
<b>ALT basal</b> (U/mL): media	69	61	0,09	8,8	-1,2	18,8
<b>GGT basal</b> (U/mL): media	147	117	0,1	29,3	-5,3	63,9
<b>Plaquetas basales</b> (células/ $\text{mm}^3$ ): media	121.209	178.457	<b>&lt;0,001</b>	<b>-57.248</b>	<b>-69.611</b>	<b>-44.886</b>
<b>Albúmina basal</b> (U/mL): media	4,04	4,33	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,3</b>	<b>-0,4</b>	<b>-0,2</b>
<b>INR basal</b> : media	1,1	0,97	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,13</b>	<b>0,09</b>	<b>0,17</b>
<b>Bilirrubina total basal</b> (U/mL): media	1,16	0,69	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,46</b>	<b>0,27</b>	<b>0,66</b>
<b>Índice de elastografía hepática basal</b> (kPas): media	26,4	8	<b>&lt;0,001</b>	<b>18,4</b>	<b>15,6</b>	<b>21,3</b>
<b>Tiempo de seguimiento, evolución fibrosis</b> (meses): media	23,75	18,78	<b>0,03</b>	<b>4,96</b>	<b>0,47</b>	<b>9,46</b>
<b>APRI score</b> : media	2,05	0,93	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,12</b>	<b>0,62</b>	<b>1,61</b>
<b>FIB-4 score</b> : media	4,44	2,29	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,16</b>	<b>1,46</b>	<b>2,85</b>

Se observa que el 56% de los pacientes que admitieron un hábito enólico perjudicial presentaba cirrosis, frente a un 44% sin cirrosis. Esta diferencia de un 12% no puede ser justificada por el azar (OR: 2,1; IC95%: 1,3-3,3;  $p=0,003$ ). Por tanto, en nuestra cohorte, presentar un hábito enólico aumenta en un 110% la posibilidad de tener cirrosis hepática.

La presencia de esplenomegalia fue un hallazgo más prevalente en el grupo de pacientes cirróticos, presente en el 93,5% frente al 6,5%, de los que no tenían cirrosis. Esta diferencia del 87% fue estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ) de modo que, en nuestra cohorte, presentar cirrosis multiplica por 35,5 las posibilidades de tener esplenomegalia (OR: 35,5; IC95%: 13,8-91,5). El diagnóstico ecográfico o clínico de ascitis y encefalopatía fueron criterios para la definición de descompensación hepática. El 94,7% de los pacientes que presentaban descompensación hepática basal tenía además cirrosis, de tal manera que el hallazgo de ascitis o encefalopatía multiplicó por 30,6 las posibilidades de que el sujeto fuese cirrótico. Todos los sujetos que se descompensaron a posteriori, es decir, durante el tratamiento o una vez finalizado el mismo ( $n=9$ ), eran cirróticos. Dos pacientes sin cirrosis tenían ascitis en el momento basal, de probable origen extrahepático. Ninguno de ellos sufrió una descompensación durante el tratamiento. No se ha podido descartar que se trate de un falso positivo de la prueba ecográfica. Los hallazgos de ascitis y encefalopatía hepática en el momento basal también fueron mayores en el grupo de los cirróticos como cabe esperar.

La diabetes mellitus fue un hallazgo diferencial en ambos grupos. Con una representación mayor en el grupo de cirróticos (65,4% frente a 34,6%), esta diferencia del 30,8% fue estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ). Así, en los sujetos de nuestra cohorte, el padecer diabetes mellitus aumentó en un 160% la posibilidad de padecer también cirrosis hepática (OR: 2,6; IC95%: 1,1-6). Ninguna otra comorbilidad basal demostró ser más prevalente en uno de los dos grupos.

Desde el punto de vista analítico sólo la bilirrubina total en la determinación basal fue diferencial en ambos grupos, de modo que aquellos pacientes con cifras por encima de 2 mg/dL presentaban más posibilidades de tener cirrosis (OR: 5,7; IC95%: 2-2-14,3;  $p<0,001$ ).

Se analizó la asociación entre los tratamientos previos, basados en IFN-Peg y la presencia de cirrosis. No se observaron diferencias significativas en cuanto a las pautas basadas en Peg-IFN y ribavirina, pero sí se apreció una tendencia a la significación estadística en cuanto a los pacientes tratados con antivirales de acción directa de primera generación (boceprevir y telaprevir). Como se detalla en la tabla, un 63,3% de los pacientes que habían recibido esta pauta presentaban cirrosis frente a un 36,4%, que no tenían cirrosis (OR: 1,3; IC95%: 0,8-2;  $p=0,054$ ).

Si analizamos las terapias de AADs prescritas a ambos grupos, observamos que existieron diferencias entre haber incluido o no ribavirina en la estrategia. Un 54% de los pacientes que la recibieron eran cirróticos frente a un 46% que no lo eran; una diferencia del 8%, significativa (OR: 2,1; IC95%: 1,4-3,3;  $p<0,001$ ). Las pautas más largas, de 24 semanas, fueron empleadas con mayor proporción en pacientes con cirrosis (OR: 214,9; IC95%: 7,6-29,1;  $p<0,001$ ).

El control virológico del VIH fue similar en ambos grupos. Sin embargo, se observaron diferencias no justificadas por el azar en el recuento basal de linfocitos CD4 entre ambos grupos, de tal manera que los pacientes con cirrosis presentaban un número significativamente menor (diferencia de medias: -163; IC95%: -233-(-92);  $p<0,001$ ). Esta

diferencia también se observó estableciendo el punto de corte de 200 células/mm<sup>3</sup>. Así, el recuento por debajo de dicha cifra multiplicaba por 3 la posibilidad de tener cirrosis (IC95%: 1,3-6,8; p=0,003).

También existieron diferencias significativas en los niveles basales de la aspartato aminotransferasa (AST) y de los parámetros de función hepática: plaquetas, albúmina, INR y bilirrubina total, como se detalla en las tablas.

Se compararon los resultados de los scores analíticos predictivos de fibrosis, APRI y FIB-4, observándose diferencias significativas entre ambos grupos. En el caso del APRI score, la diferencia de medias entre ambos grupos fue de 1,12 (IC95%: 0,62-1,61; p<0,001); y en el caso del FIB-4, de 2,16 (IC95%: 1,46-2,85, p<0,001).

Se compararon las características de la situación basal con respecto al VHC. La mediana de elasticidad hepática basal en los pacientes con cirrosis fue de 20 kPas (15,2-31,9), similar a la mediana de elasticidad hepática máxima histórica. En la distribución por genotipos de VHC, se observaron diferencias significativas al comparar los sujetos con genotipo 3 frente al resto (1, 2 ó 4). Se observó que estar infectado por un genotipo 3 multiplicaba por 2,17 las posibilidades de presentar cirrosis (IC95%: 1,2-4,1; p=0,013). El número de pacientes tratados previamente con estrategias que incluían interferón y el polimorfismo de la IL28B fue similar en ambos grupos. Se analizó la CV basal de VHC en ambos grupos, existiendo diferencias significativas. Existía un porcentaje mayor de sujetos con CV de VHC > 800.000 UI/mL en el grupo sin cirrosis (60,5% frente al 39,5% en el grupo con cirrosis, diferencia del 21%; p=0,04). Por lo tanto, en nuestra cohorte, tener una CV de VHC <800.000 UI/L multiplica por 1,7 la posibilidad de tener cirrosis (OR: 1,7; IC95%: 0,4-1).

Finalmente, el tiempo de seguimiento de evolución de la fibrosis fue también significativamente mayor en los pacientes con cirrosis. Con una media de seguimiento de casi 2 años (23,75 meses) frente al año y medio en el grupo de los no cirróticos (18,78 meses), se comprobó que los pacientes más graves fueron evaluados durante más tiempo, con una diferencia estadísticamente significativa de casi 5 meses (4 meses y 29 días) (p=0,03).



## 2. Efectividad virológica

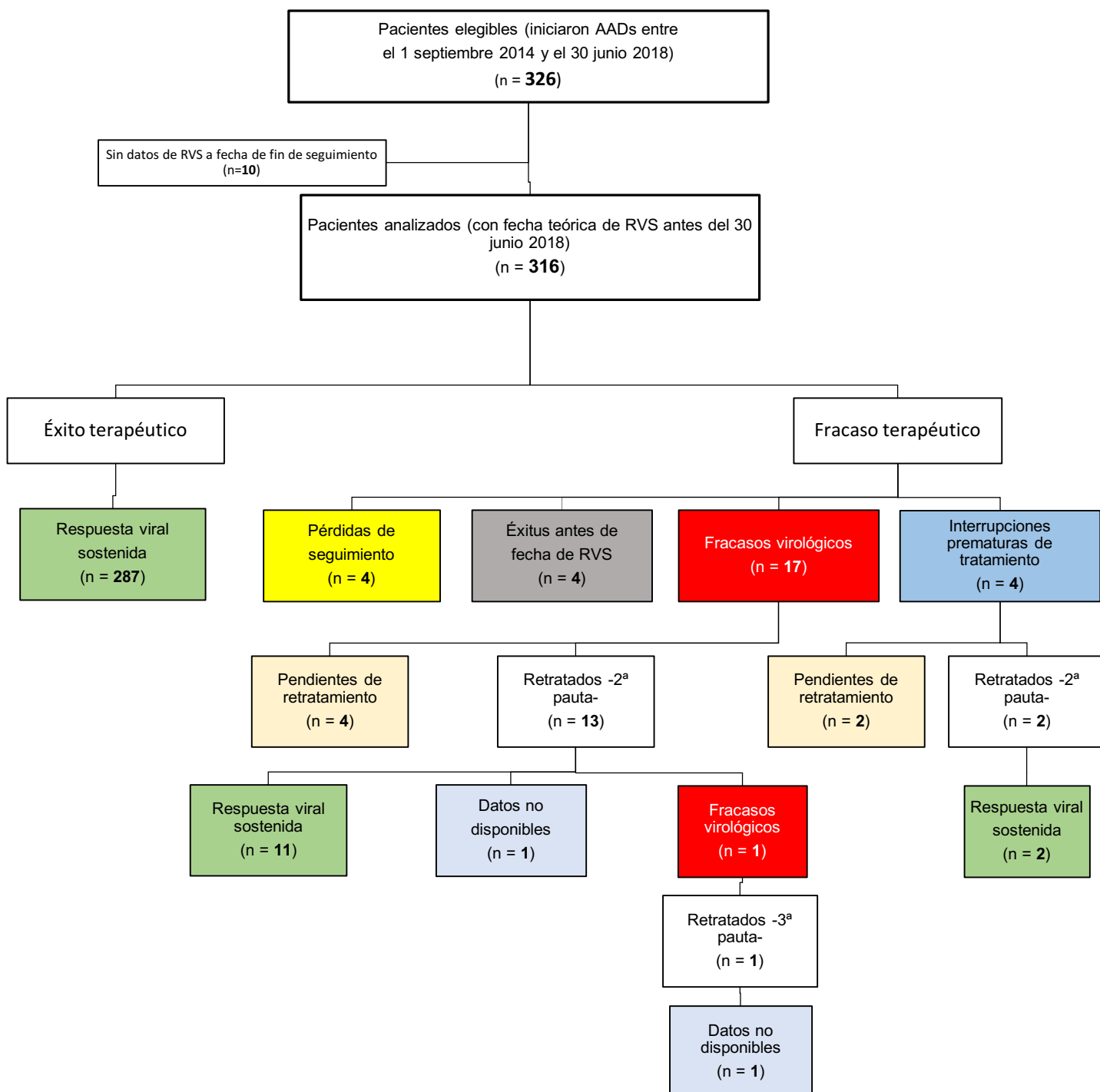
### 2.1 Efectividad virológica en la cohorte general

El **objetivo primario** de nuestro estudio fue analizar la efectividad virológica global de los AADs en la población coinfectada. Fueron elegibles 326 pacientes que iniciaron tratamiento con AADs, pero finalmente fueron analizados 316 ya que 10 sujetos que habían iniciado el tratamiento entre el 15 de julio de 2014 y el 30 de junio de 2018, no disponían de datos de RVS a fecha de fin de seguimiento. Por lo tanto, fueron incluidos en el estudio de efectividad virológica 316 individuos que recibieron un total de 330 regímenes de AADs. Catorce regímenes fueron retratamientos (o rescates). El análisis de efectividad virológica se ha realizado sobre el total de pautas prescritas (incluidos los rescates), es decir, 330 casos.

En la figura 14 se muestra el diagrama del flujo del estudio. Como se puede apreciar se iniciaron 16 rescates, pero sólo disponemos de datos de 14. Sólo fracasó un rescate. Este sujeto recibió una tercera línea de tratamiento, pero la fecha teórica de curación es posterior a la fecha de seguimiento.

La carga viral indetectable a las 12 semanas después de haber finalizado el último comprimido del régimen prescrito, fue el criterio utilizado para definir el concepto de respuesta viral sostenida (RVS) o curación.

Figura 14. El diagrama de flujo expone el desenlace de todos los pacientes incluidos en la cohorte que han recibido tratamiento con terapias libres de interferón.



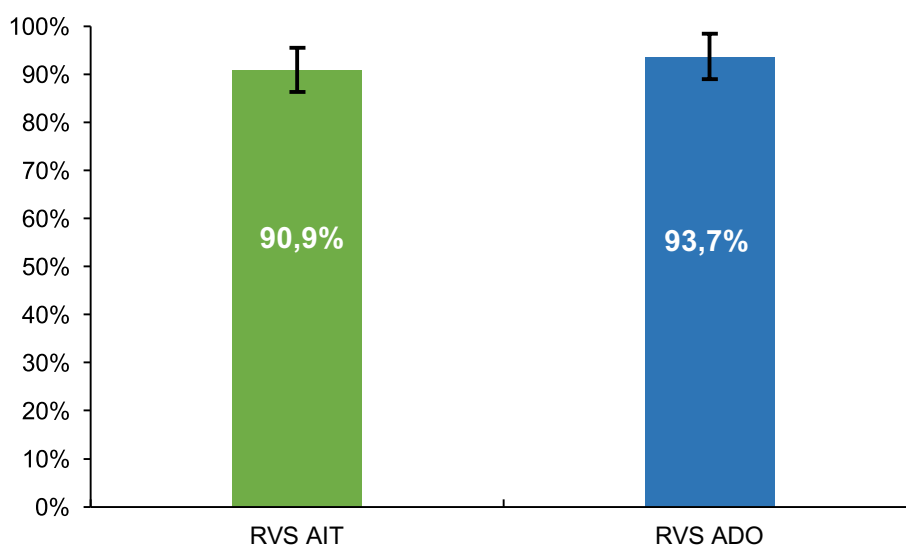
Globalmente se realizaron dos análisis: por *intención de tratar*, en el que se consideró fracaso cualquier causa de ausencia de RVS; y por *datos observados*, en el cual fueron excluidos aquellos pacientes de los cuales no obtuvimos datos tras 12 semanas de haber finalizado el tratamiento, independientemente del motivo.

En el análisis por *intención de tratar* (AIT), la RVS se alcanzó en 300 regímenes, es decir, en el 90,9% (IC95%: 87,3-93,6).

En el análisis por *datos observados* (ADO), quedaron excluidos los pacientes que interrumpieron el tratamiento y no alcanzaron RVS (n=4), y los éxitos (n=4) y las pérdidas de seguimiento (n=4) ocurridos entre la fecha de fin de tratamiento y la fecha de confirmación de la curación. Se alcanzó la curación en 298/318 casos, el 93,7% (IC95%: 90,5-95,6).

En la cohorte se notificaron 15 interrupciones prematuras del tratamiento, pero sólo en 4 casos no se alcanzó la RVS. El resto (11) logró curarse a pesar de no haber realizado el tratamiento completo. Las interrupciones se debieron a diferentes causas; los 4 sujetos que fracasaron interrumpieron los AADs por decisión médica. En un apartado posterior, se detallan de manera exhaustiva estos casos.

Figura 15. Análisis de efectividad de la cohorte global, por intención de tratar (n=330) y por datos observados (n=318).



La tabla 20 muestra las tasas de RVS distribuidas en función de los genotipos, las estrategias utilizadas y el grado de afectación hepática.

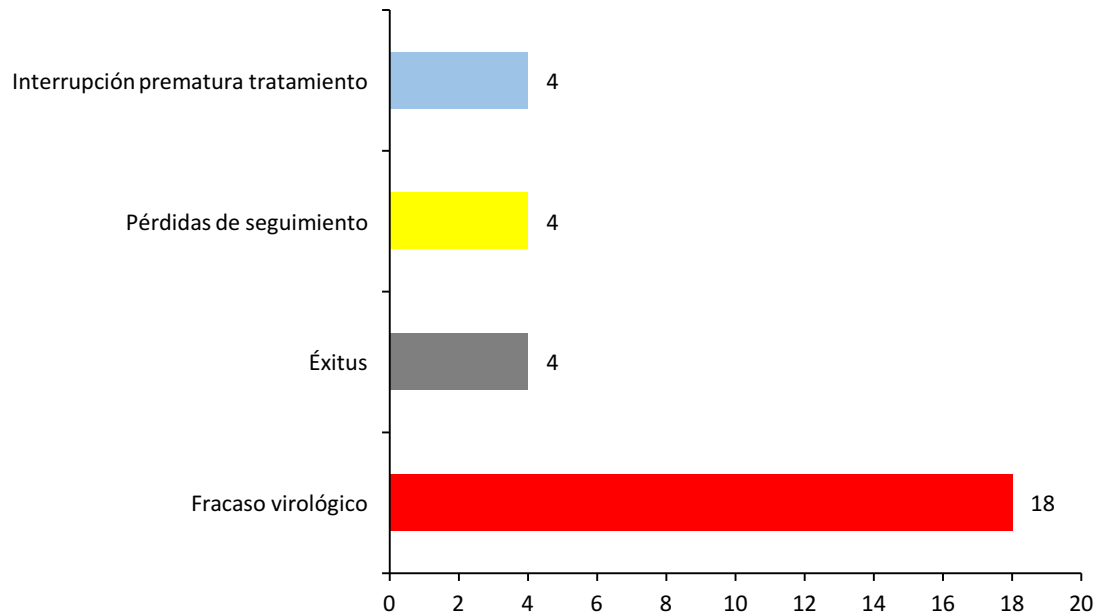
Tabla 20. La tabla muestra las tasas de RVS en el AIT obtenidas en cada subgrupo en función del genotipo, la afectación hepática (sin cirrosis, con cirrosis compensada y con cirrosis descompensada) y los nueve regímenes principales de AADs utilizados en la cohorte. Se destaca en tono sombreado aquellos subgrupos en los que se obtuvieron tasas de RVS inferiores al 90%.

AAD utilizado: n (%RVS)											
Geno tipos	Afectación hepática	SOF+LDV	DSV+OBV/ PTV/r	OBV/PTV/r	SOF+DCV	SOF+RBV	SOF+SPV	GLE+PIB	GZR+EBR	SOF+VEL	Total (RVS, %)
1a	Sin cirrosis	34 (94,1)	35 (94,3)	1(100)	7 (100)	—	13 (92,3)	6 (100)	2 (100)	1(100)	95
	C. compensada	21 (100)	7 (85,7)	—	10 (100)	—	11 (72,7)	—	—	—	91,8
	C. descompensada	5 (100)	—	—	2 (100)	—	6 (83,3)	—	—	—	92,3
	<b>Total</b>	60 (96,7)	42 (90,5)	1(100)	19 (100)	—	30 (83,3)	6 (100)	2 (100)	1(100)	93,2
1b	Sin cirrosis	12 (91,7)	6 (100)	—	—	—	—	1 (100)	1 (100)	—	95
	C. compensada	4 (100)	6 (100)	—	2 (100)	—	3 (66,7)	—	—	—	93,3
	C. descompensada	3 (100)	—	—	2 (100)	—	—	—	—	—	100
	<b>Total</b>	19 (94,7)	12 (100)	—	4 (100)	—	3 (66,7)	1 (100)	1 (100)	—	95
2	Sin cirrosis	—	1 (100)	—	—	2 (50)	—	—	—	1 (100)	75
	C. compensada	—	—	—	—	1 (100)	—	—	—	—	100
	C. descompensada	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	<b>Total</b>	—	1 (100)	—	—	3 (66,7)	—	—	—	1 (100)	80
3	Sin cirrosis	5 (80)	—	—	11 (90,9)	4 (75)	—	—	—	1 (100)	85,7
	C. compensada	4 (100)	—	—	8 (87,5)	3 (66,7)	—	—	—	1 (100)	87,5
	C. descompensada	1 (0)	—	—	3 (66,7)	1 (100)	—	—	—	—	60
	<b>Total</b>	10 (90)	—	—	22 (86,4)	8 (75)	—	—	—	2 (100)	85,7
4	Sin cirrosis	15 (100)	4 (100)	11 (90,9)	—	—	—	3 (100)	2 (100)	—	90,5
	C. compensada	9 (88,9)	1 (0)	4 (100)	3 (100)	1 (100)	4 (100)	—	1 (100)	—	91,3
	C. descompensada	—	1 (100)	1 (100)	—	—	1 (0)	—	—	—	66,7
	<b>Total</b>	24 (95,8)	6 (83,3)	16 (93,8)	3 (100)	1 (100)	5 (80)	3 (100)	3 (100)	—	93,4
<b>Total (RVS, %)</b>		94	88,9	94,1	92,6	75	84,1	100	100	100	

### 2.1.1 Ausencia de RVS en la cohorte general: causas

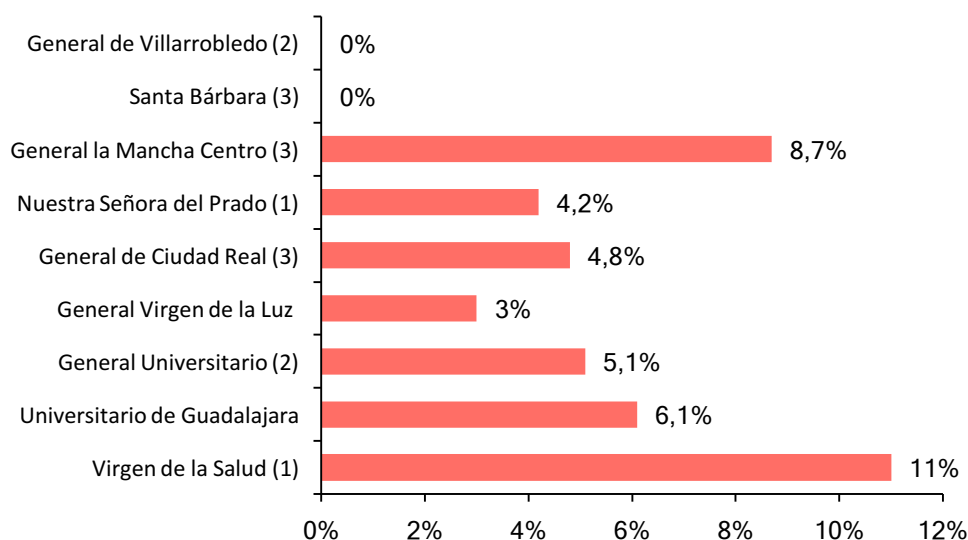
Cuando analizamos, en el AIT, las causas por las cuales en 30 casos no se alcanzó la RVS, nos encontramos diferentes escenarios (figura 16).

Figura 16. Causas de ausencia de RVS en el análisis por intención de tratar (n=330).



La causa más común de ausencia de RVS fue el fracaso virológico confirmado (n=18). Los 12 casos restantes se debieron a éxitus (n=4), pérdidas de seguimiento por cualquier causa (n=4) e interrupciones prematuras del tratamiento (n=4) con datos confirmados de ausencia de RVS.

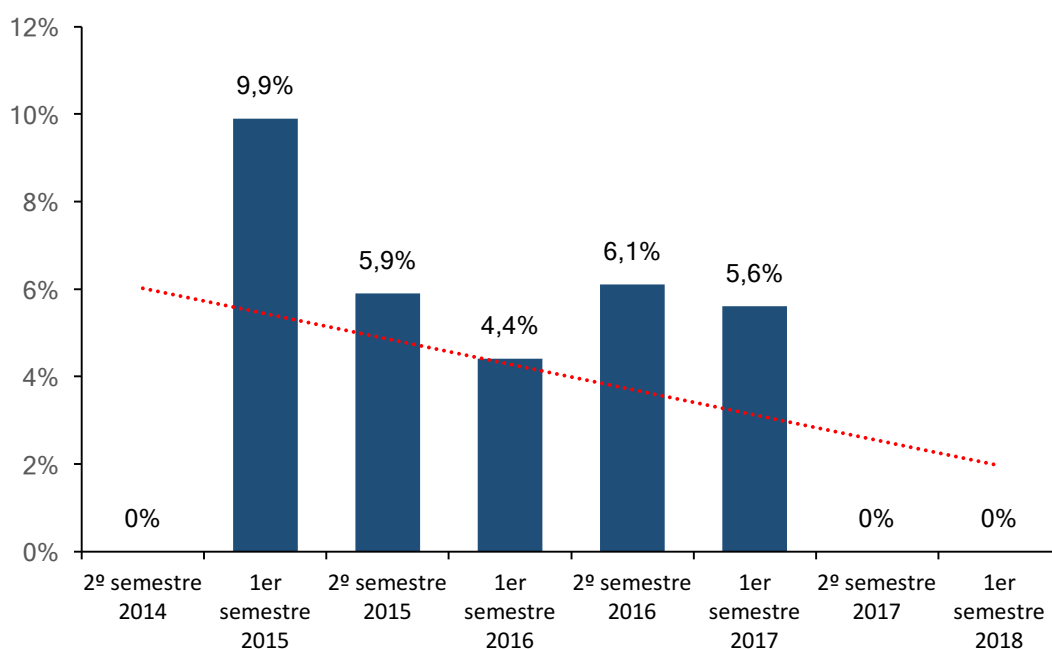
Figura 17. Ausencia de RVS en función del hospital de referencia de los pacientes incluidos en la cohorte global (n=330). La figura ilustra en porcentaje de regímenes que no alcanzaron la RVS por cualquier motivo (AIT). Las diferencias no mostraron significación estadística.



Provincia origen del centro hospitalario: (1): Toledo. (2): Albacete. (3): Ciudad Real

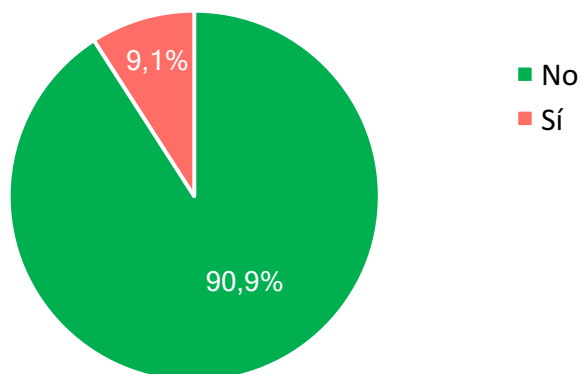
Hubo diferencias en la efectividad de los regímenes terapéuticos a lo largo del tiempo, de modo que las pautas iniciales ahora son consideradas como subóptimas. En la figura 18 se muestra la evolución de la RVS a lo largo del tiempo. Se puede observar una tendencia de mejora en la efectividad de las pautas empleadas a lo largo del tiempo, más evidente en los tres últimos semestres.

Figura 18. Ausencia de RVS en función del semestre en el que fue iniciada la terapia con AADs en la cohorte global (N=330). Se muestra el número porcentual de regímenes que no alcanzaron RVS en el AIT.



Se ha analizado el fracaso terapéutico, definido como cualquier escenario en el cual la ausencia de RVS pudiese estar en relación con los fármacos a estudio. Se incluyeron, además de todos los fracasos virológicos, los éxitos sucedidos durante el tratamiento y hasta los 90 días después de finalizado el mismo (al no poder descartar por completo un papel en la ausencia de éxitos), las interrupciones de tratamiento y las pérdidas de seguimiento. La tasa de fracaso terapéutico de nuestra cohorte fue del 9,1%.

Figura 19. Se representa el fracaso terapéutico relativo objetivado en los pacientes de la cohorte (n=330).



### Pérdidas de seguimiento

En la población por intención de tratar, se perdió el seguimiento de 4 pacientes (tabla 21). Tres de ellos habían iniciado la terapia (se tiene constancia de que se dispuso la medicación para el primer mes en la farmacia hospitalaria) pero nunca volvieron para recoger el resto del tratamiento ni se realizaron los controles analíticos programados. El otro sujeto llegó a completar la terapia (o bien recogió el número de comprimidos equivalente al tratamiento completo) pero no se realizó ningún control de carga viral. Se trató en todos los casos de pacientes ex-adictos a drogas por vía parenteral con un seguimiento irregular habitual a las consultas y una adherencia deficiente al tratamiento antirretroviral. Se realizaron intentos de localización en todos los casos, sin éxito. Un sujeto acudía regularmente a un centro de desintoxicación, cuyo seguimiento también abandonó. A pesar de diversos intentos de contacto, no se consiguió retomar el seguimiento y se desconocen los motivos exactos que llevaron a los pacientes a abandonar las consultas.

Tabla 21. Causas de pérdida de seguimiento de los pacientes de la cohorte global en el análisis por intención de tratar (n=4).

Sujeto	Causa de la pérdida de seguimiento	Completa el tratamiento	CV indetectable
1	Desconocido.	No	ND
2	Desconocido.	No	ND
3	Desconocido.	No	ND
4	Desconocido.	Sí	ND

\*ND: no disponible (no realizaron ningún control analítico posterior a la fecha de inicio de AADs)

## Éxitus

Cuatro pacientes fallecieron antes de conocerse si habían alcanzado la curación. Tres de ellos sucedieron antes de finalizar el tratamiento. Un cuarto logró concluir la terapia, pero falleció un mes después de finalizarla. Se han podido realizar analíticas posteriores al inicio de los AADs en 3 individuos, objetivándose CV de VHC indetectable en semanas 4, 21 y fin de tratamiento, respectivamente. La fecha de fallecimiento sucedió en todos los casos antes de la fecha teórica de curación. Las causas de la muerte se describen en la tabla 22.

Tabla 22. Causas de éxitus de los pacientes de la cohorte global en el análisis por intención de tratar (n=4).

Sujeto	Causa del éxitus	Completa el tratamiento	CV indetectable	Momento del éxitus*
1	Descompensación hidrópica. Reactivación de VHB.	No	Nunca	Día 9
2	Abuso de sustancias tóxicas (recreativas)	No	Sí (semana 4)	Día 121
3	Sepsis sin documentación microbiológica	No	Sí (semana 21)	Día 165
4	Descompensación hidrópica.	Sí	Sí (fin de tratamiento)	Día 215

\* Días transcurridos desde el inicio de la terapia hasta la fecha de éxitus.

De las cuatro muertes, 2 de ellas fueron por causa hepática. Fueron dos pacientes que partían de una descompensación hepática basal (antes de iniciar el tratamiento) presentando un empeoramiento de dicha descompensación (mayor grado de ascitis o encefalopatía) durante el tratamiento. Uno de ellos logró finalizar el tratamiento y se encontraba indetectable en ese momento, pero falleció un mes después de esa fecha. El otro sujeto sólo recibió tratamiento durante 3 días, ya que presentó un rápido deterioro clínico debido a una reactivación de una hepatitis por VHB crónica oculta que trató de



manejarse, sin éxito, con entecavir. Finalmente falleció al noveno día de iniciado el tratamiento.

Un tercer sujeto falleció tras un ingreso prolongado, debido a un abuso de sustancias ilícitas, durante la decimocuarta semana del régimen. En el momento del ingreso se interrumpieron los AADs, sin embargo, el paciente falleció a consecuencia de las complicaciones derivadas del abuso de dichas sustancias. Al no poder determinar con exactitud la composición y número exacto de estas sustancias tóxicas, no se ha podido excluir por completo la participación al menos parcial de los AADs en este evento, por potenciales interacciones con los antivirales.

Un último individuo falleció también durante un ingreso por un cuadro de sepsis de origen incierto y sin documentación microbiológica. En este caso también se interrumpieron los AADs. Pese a ello, el paciente falleció.

### Interrupción prematura del tratamiento

Un total de 4 sujetos interrumpieron el tratamiento de manera prematura (antes de completar la terapia), sin alcanzar RVS. Se han excluido de este subgrupo aquellos pacientes que, habiendo interrumpido, posteriormente han fallecido antes de poder obtener datos de RVS (incluidos en el subgrupo de éxitos). Las características de estos sujetos se describen en la tabla 23.

En todos los casos de interrupción de AADs se sospechó toxicidad farmacológica, bien por AADs o bien por TAR. Uno de los sujetos, infectado por un genotipo 1a, presentaba hepatopatía crónica con criterios de cirrosis (IEH basal=17 kPas). Inició un régimen basado en 3 fármacos (sofosbuvir, simeprevir y ribavirina), planteado durante 12 semanas que interrumpió en el día 10 tras presentar un cuadro de hiperbilirrubinemia progresiva de grado 4, a expensas de bilirrubina indirecta, con cifras cénit de 22 mg/dL (bilirrubina total basal=2,9 mg/dL). La pauta de tratamiento comprendía los fármacos tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina y rilpivirina en comprimido único. La toxicidad se relacionó con la interacción de uno de los fármacos antirretrovirales (rilpivirina) y los AADs. Posteriormente el cuadro fue catalogado como probable síndrome de Gilbert. El paciente fue rescatado meses después (octubre de 2015) con otra estrategia (sofosbuvir, daclastavir y ribavirina) que realizó durante 24 semanas, previo cambio de tratamiento antirretroviral (sustitución por abacavir, lamivudina y dolutegravir). Tras estas medidas, alcanzó la RVS sin incidencias.

El segundo individuo, presentaba una infección por genotipo 1b con fibrosis avanzada. Fue tratado con una pauta de 12 semanas de sofosbuvir y simeprevir (fecha de inicio: mayo de 2015). La pauta de TAR concomitante comprendía tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina y rilpivirina. Tras describir clínica de malestar general y mareo mantenida desde el inicio de los AADs se decidió interrumpir el régimen al 9º día de iniciado. A fecha de fin de seguimiento el paciente ha desestimado volver a tratarse, formando parte de los 6 pacientes de la cohorte que están pendientes de retratar.

Un tercer sujeto interrumpió el tratamiento de manera prematura. Presentaba infección crónica por genotipo 4 también en fase avanzada de fibrosis (IEH=74 kPas). La terapia de AADs empleada, compuesta por sofosbuvir y simeprevir durante 24 semanas, fue interrumpida al 26º día de iniciado, también por sospecha de toxicidad, al presentar un cuadro de dermatitis erosiva y queilitis. La pauta de TAR comprendía tenofovir

disoproxil fumarato, emtricitabina y raltegravir. El paciente fue rescatado posteriormente ese mismo año, con un régimen de 4 fármacos: ombitasvir, paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ribavirina, durante 24 semanas, logrando la RVS. Se mantuvo el mismo TAR sin cambios. No se ha sospechado toxicidad secundaria a los fármacos antirretrovirales. Más de dos años después, falleció tras un ingreso por un cuadro de sepsis respiratoria.

Hemos incluido en este grupo el caso particular de un individuo con infección por genotipo 4 de VHC en situación de cirrosis compensada que interrumpió por recomendación médica un régimen de 24 semanas con sofosbuvir y ledipasvir, tras comprobar en las semanas 4 y 12 intratamiento que persistía con CV de VHC detectable. Ante la sospecha de aparición de mutaciones, se realizó en ese momento un genotipo de detección de resistencias, objetivándose la selección de una mutación en la posición 28M de la región codificadora de la proteína NS5A (que no confería resistencia a ledipasvir), sin objetivarse mutaciones en las regiones de la NS5B ni de la NS3. Tratado inicialmente con una pauta subóptima, el paciente se rescató con la asociación de esos mismos fármacos (sofosbuvir y ledipasvir) y ribavirina lográndose definitivamente la curación.

*Tabla 23. Causas de la interrupción prematura del tratamiento en la población de la cohorte que no ha alcanzado RVS en el AIT (n=330).*

Sujeto	Causas de la interrupción prematura de AAD	Pauta AAD	Toxicidad asociada a AAD	Rescatado
1	Hiperbilirrubinemia grado 4	SOF+SPV+RBV	Sí	Sí
2	Diarrea y malestar general	SOF+SPV+RBV	Sí	No
3	Dermatitis erosiva/queilitis	SOF+SPV+RBV	Sí	Sí
4	Criterio médico: ausencia de respuesta	SOF+LDV	No	No

\* SOF: sofosbuvir. SPV: simeprevir. RBV: ribavirina.

### Fracaso virológico

Se consideró fracaso virológico aquel escenario en el que un sujeto, habiendo completado la terapia, presenta una determinación de RNA de VHC detectable en cualquier análisis realizado al menos 90 días después de la toma del último comprimido de AADs. En una población por intención de tratar, se cumplió esta condición en 18 sujetos.

De las 330 pautas prescritas, 14 han correspondido a retratamientos y 316 a primeras pautas. Dos rescates son de pacientes que han interrumpido el tratamiento de manera prematura y 12 de fracasos virológicos propiamente dichos. Sólo uno de los retratamientos fracasó de nuevo. El resto de los fracasos (17) son fracasos de primeras líneas de tratamiento.

Por último, hay 2 pacientes que fueron rescatados y de los que no disponemos datos, y por tanto no han sido incluidos en el análisis. Hay cuatro fracasos virológicos que a fecha de fin de seguimiento no han sido retratados (tabla 24).

*Tabla 24. La tabla resume el número de regímenes administrados clasificados en los diferentes subgrupos (pautas de inicio y retratamientos) y el desenlace de dichos regímenes. Los datos ofrecidos hacen referencia al número de pautas y no de pacientes.*

<b>Regímenes pautados en los pacientes de la cohorte: subgrupos</b>	<b>n</b>
Regímenes de AADs prescritos entre el 15 de julio de 2014 y el 30 de junio de 2018	340
Regímenes de AADs prescritos después del 15 de julio de 2014 y con fecha teórica de RVS antes del 30 de junio de 2018	330
Primera línea de tratamiento	316
Segunda línea de tratamiento	13
De fracaso virológico	11
De interrupción prematura de tratamiento	2
Tercera línea de tratamiento (de fracaso virológico)	1
Fracasos virológicos	18
En primeras pautas	17
En rescates (retratamientos)	1
Pacientes que lograron RVS tras el rescate	13
Fracasos virológicos en las pautas de rescate	1
Fracasos virológicos que no han sido rescatados a fecha de fin de seguimiento	4
Pacientes rescatados sin datos de RVS a fecha de fin de seguimiento	2
Fracasos virológicos con CV indetectable a fecha de fin de tratamiento	16
Fracasos virológicos con CV detectable a fecha de fin de tratamiento	2

Son por tanto 18 las pautas que acabaron en fracasa virológico. Dieciséis presentaron RNA de VHC indetectable a fecha de fin de tratamiento presentando en controles posteriores (en semana 12 o siguientes), viremia detectable (probables recidivas).

Dos sujetos no lograron quedarse indetectables en ningún momento. Un paciente con infección crónica avanzada en estadio de cirrosis, infectado por un genotipo 3, fue

tratado con sofosbuvir, ledipasvir y ribavirina sin éxito. Se confirmó una adherencia muy irregular pero finalmente completó el tratamiento. Nunca se objetivó CV indetectable. Tras el fracaso no se rescató. Finalmente falleció 17 meses después de haber finalizado la terapia. El motivo del éxitus fue una descompensación de su hepatopatía con una hemorragia digestiva alta por varices esofágicas. Este evento no se asoció al tratamiento con AADs.

El otro caso fue un sujeto infectado también por un genotipo 3, con cirrosis, que se trató con sofosbuvir y ribavirina (primera pauta) sin éxito. Inmediatamente después de este fracaso, se le realizó un trasplante hepático dado que se encontraba en lista de trasplante, aún infectado. Tras este fue rescatado con 3 fármacos (sofosbuvir, daclastavir y ribavirina), esta vez logrando la RVS.

Los 12 sujetos con fracaso virológico en primera línea que fueron rescatados y disponemos de datos, continuaban infectados por el mismo genotipo que en la determinación basal. Todos negaron factores de riesgo para la reinfección, por lo que fueron considerados como alta sospecha de recidiva. Tres de los sujetos restantes nunca fueron rescatados ni tampoco se analizó de nuevo el genotipo, pudiéndose tratar bien de recidivas o bien de reinfecciones. Un último individuo, nunca rescatado fue analizado de nuevo para comprobar la existencia de mutaciones de resistencias, sin hallarlas. La nueva determinación confirmó que se trataba del mismo genotipo que el basal y fue clasificado también como alta sospecha de recidiva.

En la tabla 25 se describe la situación inmunoviroológica del VIH y VHC de los 18 fracasos virológicos. Cabe destacar un sujeto (número 6) que fue rescatado, fracasando de nuevo. Recibió una tercera línea de tratamiento (glecaprevir + pibrentasvir), pero no disponemos de datos a fecha de fin de seguimiento. Se detallan además los resultados de los análisis genotípicos que muestran las sustituciones asociadas a resistencias (RAS), realizados en 2 sujetos. También se especifica la sospecha diagnóstica sin llegar a confirmarse en ningún caso, dado que no se practicaron análisis filogenéticos en ninguno de los centros que participaron en el estudio.

Tabla 25. Características clínicas, inmunoviroológicas, biológicas, elastográficas y terapéuticas de los pacientes que presentaron fracaso virológico en la cohorte global (n=18). Se muestran los estudios de sustituciones asociadas a resistencias (RAS) y la sospecha del motivo del fracaso.

Sujeto	Genotipo	Cirrosis	Pre-tratado	CV VHC basal	CV VIH/ CD4	Pauta AAD (semanas)	Toxicidad	Momento fracaso	Estudio de RAS	Rescate <sup>‡</sup>	Sospecha
1	1a	Sí	Sí <sup>(a)</sup>	684.000	<50 / 530	SOF+SPV (12)	No	Semana +12 post-tratamiento	No	Sí	Recidiva
2	1a	Sí *	Sí <sup>(a+b)</sup>	3.370	<50 / 110	SPV+DCV (12)	Sí	Semana +12 post-tratamiento	No	No	Recidiva Vs. reinfección
3	4	No	Sí <sup>(a)</sup>	4.488.000	<50 / 338	SOF+DCV (12)	No	Semana +12 post-tratamiento	No	Sí (sin datos)	Recidiva
4	1a	No	No	3.630.000	<50 / 525	DSV+OPT/PTV/r+RBV (12)	No	Semana +12 post-tratamiento	No	Sí	Recidiva
5	4	No	Sí <sup>(a)</sup>	5.140.000	<50 / 986	SOF+SPV (12)	No	Semana +12 post-tratamiento	No	Sí	Recidiva
6a	3	Sí	No	1.637.000	<50 / 575	SOF+RBV (24)	No	Semana +12 post-tratamiento	No	Sí (1 <sup>er</sup> rescate: fracasa)	Recidiva
6b	3	Sí	No	546.730	<50 / 575	SOF+DCV+RBV (24)	No	Semana +12 post-tratamiento	No	Sí (2 <sup>o</sup> rescate: sin datos)	Recidiva

7	1a	Sí	Sí <sup>(a)</sup>	1.242.000	<50 / 525	SOF+SPV (24)	Sí	Semana +4 post-tratamiento	No	Sí	Recidiva
8	4	Sí	No	1.558.000	<50 / 1020	DSV+OPT/PTV/r+RBV (12))	No	Semana +4 post-tratamiento	No	Sí	Recidiva
9	1a	Sí*	Sí <sup>(a)</sup>	48.600	<50 / 525	SOF+SPV (24)	No	Semana +12 post-tratamiento	No	Sí	Recidiva
10	1a	No	No	625.000	<50 / 744	SOF/LDV (8)	No	Semana +12 post-tratamiento	(NS5A): susceptible. (NS3): sin resistencias.	No	Recidiva
11	1a	No	Sí <sup>(a)</sup>	2.640.000	<50 / 571	SOF+SPV (12)	No	Semana +12 post-tratamiento	(NS3): mutación	Sí	Recidiva
12	3	No	No	1.268.991	<50 / 283	SOF+DCV (12)	No	Semana +24 post-tratamiento	No	No	Recidiva Vs. reinfección
13	1a	No	No	1.443.950	<50 / 538	DSV+OPT/PTV/r+RBV (12)	No	Semana +12 post-tratamiento	No	Sí	Recidiva
14	1b	No	No	2.330.000	<50 / 722	SOF/LDV (8)	No	Semana +12 post-tratamiento	No	Sí	Recidiva
15	3	Sí*	No	3.130.000	52.500 / 359	SOF/LDV+RBV (24)	No	Semana fin de tratamiento	No	No	Recidiva Vs. reinfección

<b>16</b>	2	No	No	4.580.000	<50 / 665	SOF+RBV (12)	Sí	Semana +12 post- tratamiento	No	Sí	Recidiva
<b>17</b>	3	Sí	No	3.880.000	–	SOF+RBV (12)	No	Semana fin de tratamiento	No	Sí	Recidiva

\*Pacientes con cirrosis descompensada basalmente, es decir, en el momento de iniciar el tratamiento con AAD. <sup>(a)</sup>. Pacientes pre-tratados con pautas que contienen Peg-IFN y RBV. <sup>(b)</sup>. Pacientes pre-tratados con pautas que contienen AAD de primera generación (telaprevir o boceprevir). <sup>(c)</sup>. Los pacientes rescatados alcanzan respuesta viral sostenida, salvo que se especifique lo contrario.

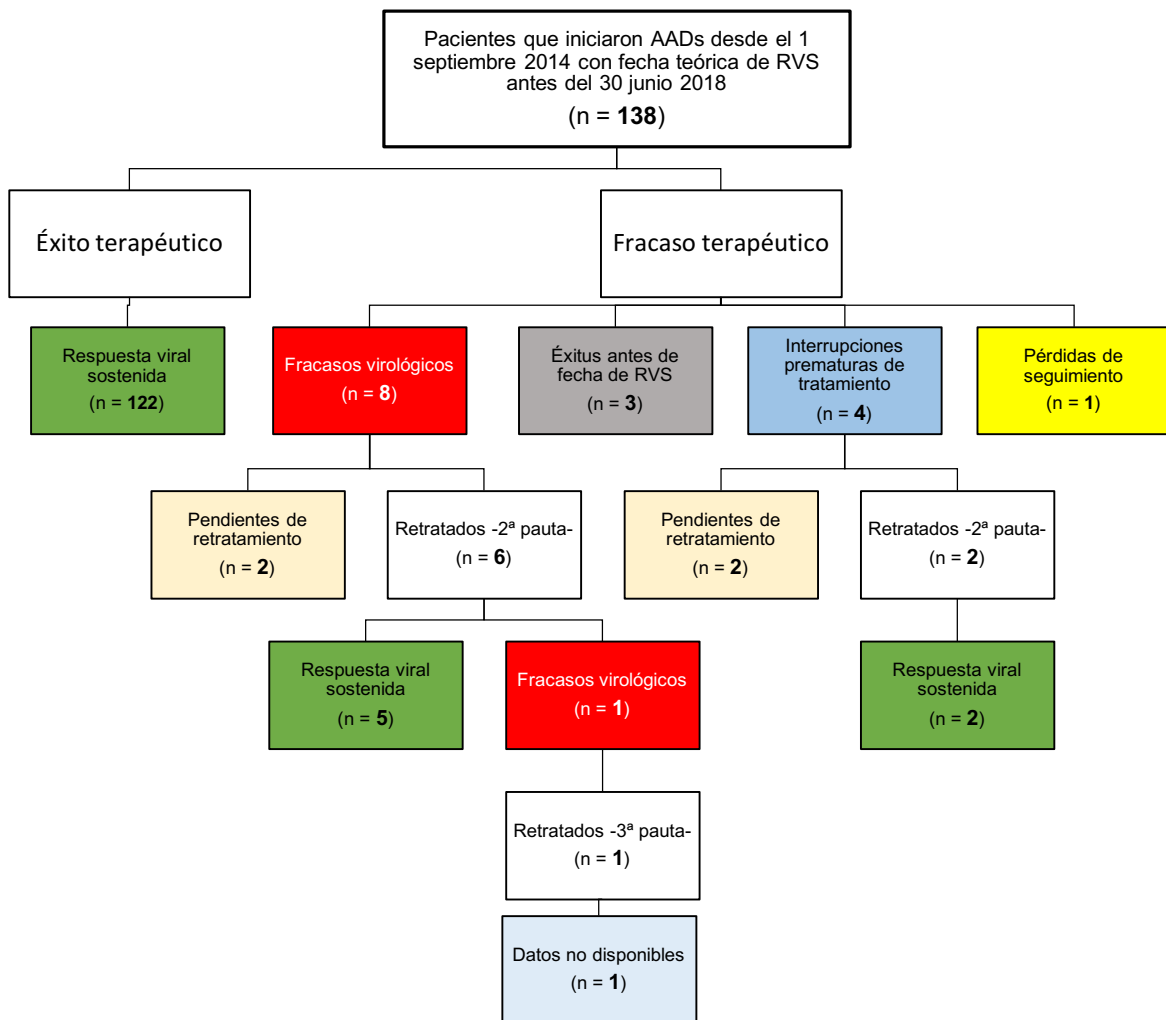
SOF: sofosbuvir. LDV: ledipasvir. DSV: dasabuvir. OBV: ombitasvir. PTV: paritaprevir. r: ritonavir. DCV: daclatasvir. SPV: simeprevir. GLE: glecaprevir. PRI: pibrentasvir. GZR: grazoprebir. EBR: Elbasvir. VEL: velpastavir. RBV: ribavirina

## 2.2 Efectividad virológica en la población cirrótica

Se realizó un análisis de efectividad virológica de los sujetos con cirrosis hepática. Los 138 pacientes con diagnóstico de cirrosis de la cohorte recibieron 145 pautas diferentes de AADs; ocho fueron rescates. Tal y como se ha explicado en el apartado anterior, el análisis de efectividad virológica se ha realizado en relación al total de pautas prescritas (incluidos los rescates), es decir, 145 casos.

En la figura 20 se muestra el diagrama del flujo del estudio de los pacientes con cirrosis hepática.

Figura 20. El diagrama de flujo expone el desenlace de los pacientes con cirrosis de la cohorte que han recibido tratamiento con terapias libres de interferón (n=145).

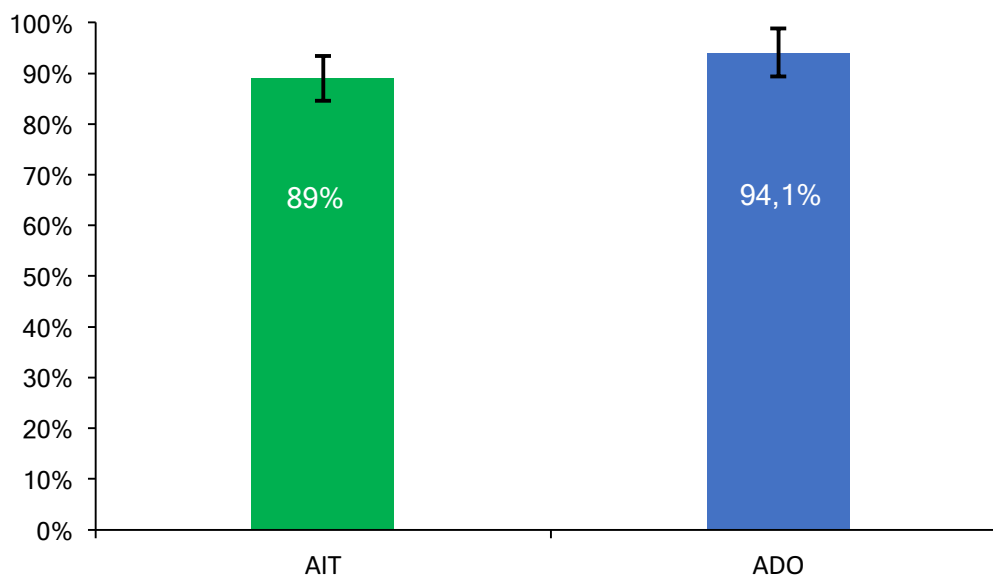


En un análisis por intención de tratar (AIT), la RVS se alcanzó en 129 casos, es decir, el 89% (IC95%: 83,9-94,1), un porcentaje menor del observado en la cohorte general. Hubo 16 casos en los que no se pudo confirmar la RVS.



En un análisis por *datos observados* (ADO), en el que se excluyeron las interrupciones de tratamiento (n=4), los éxitus (n=3) y las pérdidas de seguimiento (n=1) ocurridos entre la fecha de fin de tratamiento y la fecha teórica de confirmación de la curación se logró RVS en 127/135 casos, el 94,1% (IC95%: 90,1-98,1). Cabe destacar que los éxitus fueron excluidos de este análisis al tratarse de un número reducido y porque las causas de los mismos no fueron atribuibles al tratamiento.

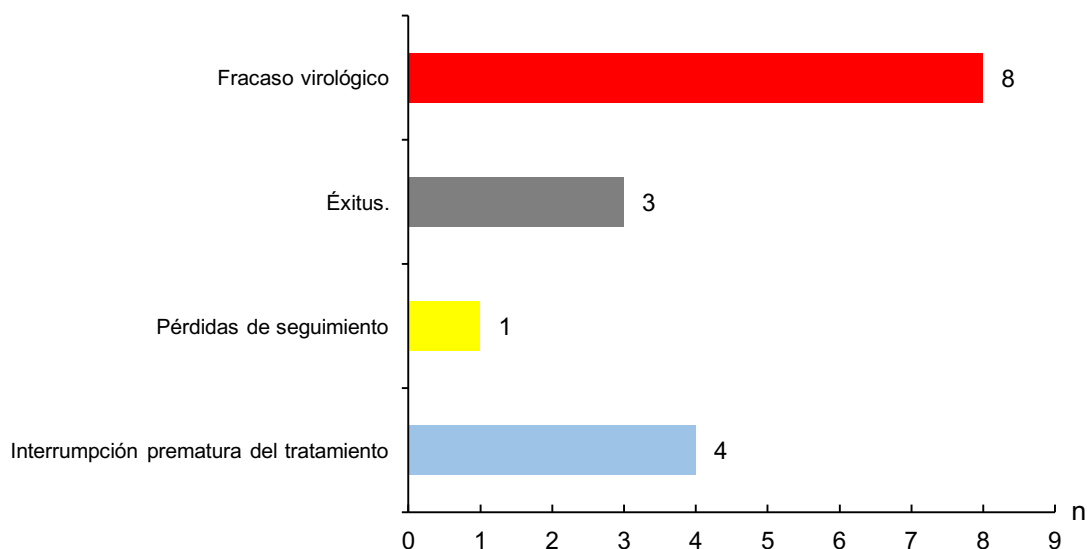
Figura 21. Análisis de efectividad de la población con cirrosis de la cohorte global, por intención de tratar (AIT) y por datos observados (ADO).



### 2.2.1 Ausencia de RVS en población cirrótica: causas

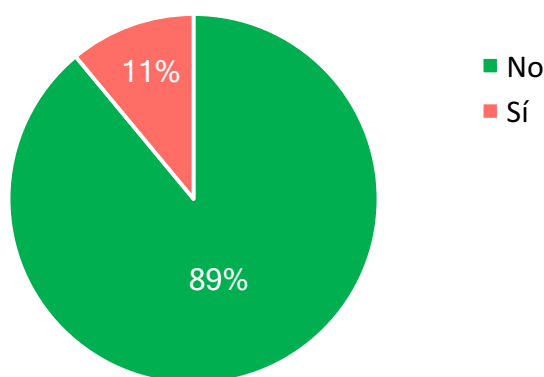
De los 16 pacientes que no alcanzaron RVS en el AIT, ocho fueron fracasos virológicos, de los cuales 6 fueron rescatados (uno de ellos dos veces, al fracasar el primer rescate). Los 8 casos restantes de ausencia de RVS se deben a: éxitus (n=3), pérdidas de seguimiento por cualquier causa (n=1) e interrupciones prematuras del tratamiento (n=4).

Figura 22. Causas de ausencia de fracaso virológico en el análisis por intención de tratar (AIT) de la población cirrótica de la cohorte (n=145).



El fracaso terapéutico confirmado, es decir, el número de casos con ausencia de RVS por cualquier causa fue de 16 (11%), porcentualmente mayor que el observado en la cohorte general.

Figura 23. Se representa el fracaso terapéutico relativo observado en la población cirrótica (n=145).



### Pérdidas de seguimiento

Dentro de la población cirrótica, sólo se perdió el seguimiento de un paciente. Se trata de un paciente ex-adicto a drogas por vía parenteral que recogió medicación sólo una vez y posteriormente no volvió a acudir a la consulta ni a farmacia a recoger más comprimidos. Se intentó localizar en un centro de deshabitación a tóxicos al que acudía, sin éxito. Se desconoce el motivo exacto que llevó al paciente a abandonar el seguimiento. No completó el tratamiento, ni tampoco se realizó ningún control analítico.

## Éxitus

Tres pacientes fallecieron antes de conocer si habían alcanzado la curación. Dos de ellos sucedieron antes de finalizar el tratamiento y otro falleció un mes después de completar la terapia. La fecha de fallecimiento sucedió en todos los casos antes de la fecha teórica de curación. Las causas de éxitus se describen en la tabla 26.

Tabla 26. Causas de éxitus en el AIT en la población con cirrosis hepática (n=145).

Sujeto	Causa del éxitus	Completa el tratamiento	CV indetectable	Momento del éxitus*
1	Descompensación hidrópica. Reactivación de VHB.	No	Nunca	Día 9
2	Abuso de sustancias tóxicas (recreativas)	No	Sí (semana 4)	Día 121
3	Descompensación hidrópica.	Sí	Sí (fin de tratamiento)	Día 215

\* Días transcurridos desde el inicio de la terapia hasta la fecha de fallecimiento.

Como se observa en la tabla, dos de las muertes fueron secundarias a patología hepática. Ambos sufrieron una descompensación hepática durante la terapia, aunque ya presentaban criterios basales de descompensación. Uno de ellos logra finalizar el tratamiento e incluso alcanza RVS al final del tratamiento, pero fallece al mes de dicha fecha. El otro sujeto toma sólo 3 días el tratamiento, presentando rápido empeoramiento clínico. El paciente, coinfectado además por VHB, presenta una reactivación de esta infección crónica, que se maneja sin éxito con entecavir. Finalmente fallece al noveno día de iniciado el tratamiento.

El tercer sujeto fallece tras un ingreso prolongado con abuso de sustancias ilícitas durante la semana 14 después de iniciado el tratamiento. No se logra evitar la muerte a pesar de interrumpir el tratamiento. No se ha podido esclarecer la influencia de los fármacos contra el VHC en la causa de la muerte.

### Interrupción prematura del tratamiento

Todos los pacientes que interrumpieron el tratamiento antes de tener datos de RVS (excluyendo los pacientes fallecidos) son cirróticos. Los detalles de estos 4 sujetos ya han sido descritos previamente en el apartado específico en el análisis de la cohorte global.

### Fracaso virológico

Siguiendo los mismos criterios utilizados en el análisis de la cohorte global, se analizaron los casos de fracaso virológico.

Como se expone en la tabla 27, hubo 8 fracasos virológicos entre las pautas de primera línea. Se rescataron 6 y 2 están pendiente de retratar. De los 6 retratamientos, ha habido un fracaso y 5 curaciones (RVS). El fracaso de esta segunda línea de tratamiento fue rescatado de nuevo (tercera línea), pero no disponemos de datos a fecha de fin de seguimiento.

*Tabla 27. La tabla resume el número de pacientes con cirrosis que han recibido terapias libres de interferón como terapia de inicio (primeras pautas) o bien como rescate, los fracasos virológicos dentro de cada grupo y el momento del fracaso.*

<b>Regímenes pautados a pacientes con cirrosis hepática: subgrupos</b>	<b>n</b>
Regímenes de AADs prescritos después del 15 de julio de 2014 y con fecha teórica de RVS antes del 30 de junio de 2018	145
Primera línea de tratamiento	138
Segunda línea de tratamiento	6
De fracaso virológico	4
De interrupción prematura de tratamiento	2
Tercera línea de tratamiento (de fracaso virológico)	1
Fracasos virológicos	9
En primeras pautas	8
En rescates (retratamientos)	1
Pacientes que lograron RVS tras el rescate	5
Fracasos virológicos en las pautas de rescate	1
Fracasos virológicos que no han sido rescatados a fecha de fin de seguimiento	2
Pacientes rescatados sin datos de RVS a fecha de fin de seguimiento	1
Fracasos virológicos con CV indetectable a fecha de fin de tratamiento	6
Fracasos virológicos con CV detectable a fecha de fin de tratamiento	2

Dos pacientes, nunca lograron quedarse indetectables; han sido descritos en el apartado anterior.

Todos los sujetos con cirrosis que presentaron fracaso virológico y además fueron rescatados (con datos), continuaban infectados por el mismo genotipo que en la determinación basal. Todos negaron factores de riesgo para la reinfección, por lo que fueron considerados como alta sospecha de recidiva.

En la tabla 28 se describe la situación inmunoviroológica del VIH y VHC de las 9 pautas en las que se objetivó fracaso virológico. También se especifica la sospecha diagnóstica sin llegar a confirmarse en ningún caso, dado que no se practicaron análisis filogenéticos en ninguno de los centros que participaron en el estudio.

Tabla 28. Características clínicas, inmunoviroológicas, biológicas, elastográficas y terapéuticas de los pacientes que presentaron fracaso virológico en la cohorte global (n=9). Se muestran los estudios de sustituciones asociadas a resistencias (RAS) y la sospecha del motivo del fracaso.

Sujeto	Genotipo	Cirrosis	Pre-tratado	CV VHC basal	CV VIH/ CD4	Pauta AAD (semanas)	Toxicidad	Momento fracaso	Estudio de RAS	Rescate <sup>‡</sup>	Sospecha
1	1a	Sí	Sí <sup>(a)</sup>	684.000	<50 / 530	SOF+SPV (12)	No	Semana +12 post-tratamiento	No	Sí	Recidiva
2	1a	Sí *	Sí <sup>(a+b)</sup>	3.370	<50 / 110	SPV+DCV (12)	Sí	Semana +12 post-tratamiento	No	No	Recidiva Vs. reinfección
3a	3	Sí	No	1.637.000	<50 / 575	SOF+RBV (24)	No	Semana +12 post-tratamiento	No	Sí (1 <sup>er</sup> rescate: fracasa)	Recidiva
3b	3	Sí	No	546.730	<50 / 575	SOF+DCV+RBV (24)	No	Semana +12 post-tratamiento	No	Sí (2 <sup>o</sup> rescate: sin datos)	Recidiva
4	1a	Sí	Sí <sup>(a)</sup>	1.242.000	<50 / 525	SOF+SPV (24)	Sí	Semana +4 post-tratamiento	No	Sí	Recidiva
5	4	Sí	No	1.558.000	<50 / 1020	DSV+OPT/PTV/r+RBV (12))	No	Semana +4 post-tratamiento	No	Sí	Recidiva
6	1a	Sí*	Sí <sup>(a)</sup>	48.600	<50 / 525	SOF+SPV (24)	No	Semana +12 post-tratamiento	No	Sí	Recidiva

<b>7</b>	3	Sí*	No	3.130.000	52.500 / 359	SOF/LDV+RBV (24)	No	Semana fin de tratamiento	No	No	Recidiva Vs. reinfección
<b>8</b>	3	Sí	No	3.880.000	-	SOF+RBV	No	Semana fin de tratamiento	No	Sí	Recidiva

\*Pacientes con cirrosis descompensada basalmente, es decir, en el momento de iniciar el tratamiento con AAD. <sup>(a)</sup>. Pacientes pre-tratados con pautas que contienen Peg-IFN y RBV. <sup>(b)</sup>. Pacientes pre-tratados con pautas que contienen AAD de primera generación (telaprevir o boceprevir). <sup>(c)</sup>. Los pacientes rescatados alcanzan respuesta viral sostenida, salvo que se especifique lo contrario.

SOF: sofosbuvir. LDV: ledipasvir. DSV: dasabuvir. OBV: ombitasvir. PTV: paritaprevir. r: ritonavir. DCV: daclatasvir. SPV: simeprevir. GLE: glecaprevir. PRI: pibrentasvir. GZR: grazoprevir. EBR: Elbasvir. VEL: velpastavir. RBV: ribavirina

### 2.3 Regímenes subóptimos

El continuo y rápido descubrimiento de nuevos AADs durante los años de seguimiento ha revolucionado el tratamiento de la infección por virus C. A lo largo de este tiempo se han ido redactado diferentes documentos que han incorporado la evidencia de estudios científicos. En muchos casos los informes se han quedado obsoletos en pocos meses y por ello han surgido diferentes actualizaciones tanto a nivel nacional como internacional.

Los investigadores de nuestro estudio han basado su práctica clínica en las guías vigentes en cada momento. No obstante, hemos querido estudiar los regímenes prescritos y conocer qué porcentaje de ellos han sido subóptimos en cada momento analizado.

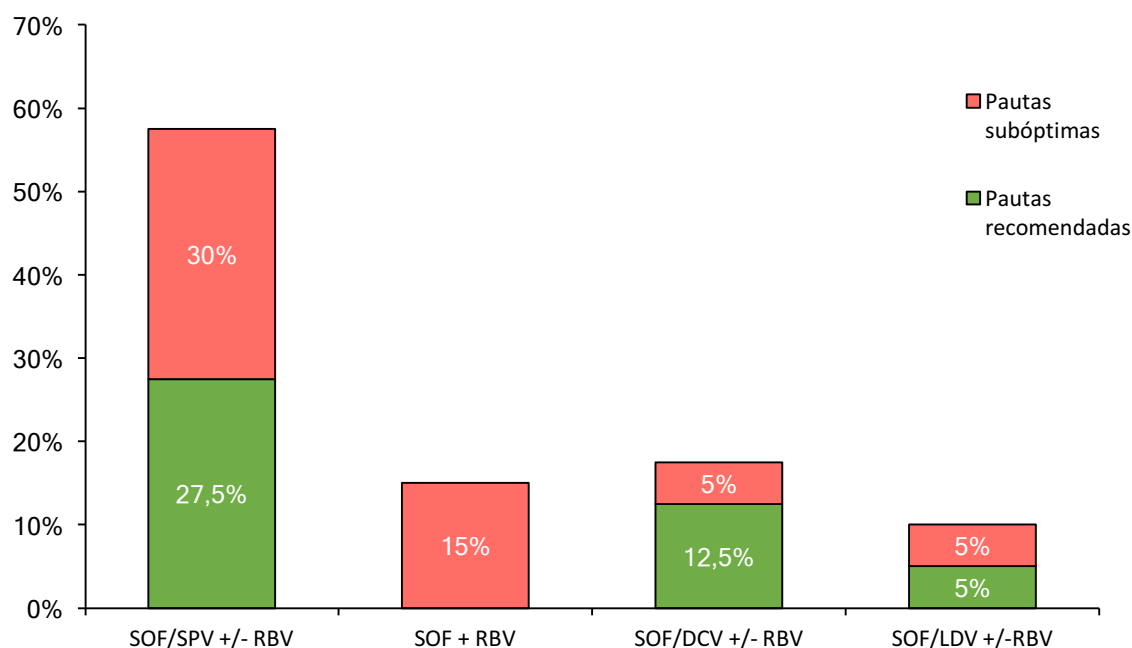
Para ello elaboramos cinco análisis en diferentes intervalos temporales en función de la fecha de publicación de las guías de práctica clínica. Los cuatro documentos en los que se ha basado este análisis son:

- Guías de práctica clínica de la *European Association for the Study of the Liver* (EASL). Fecha de publicación: marzo, 2015.
- Guías de práctica clínica de la *European Association for the Study of the Liver* (EASL). Fecha de publicación: septiembre, 2016.
- Guías de práctica clínica de la *Asociación Española para el Estudio del Hígado* (AEEH). Fecha de publicación: marzo, 2017.
- Guías de práctica clínica de la *Asociación Española para el Estudio del Hígado* (AEEH). Fecha de publicación: noviembre, 2018.

El primer análisis, que comprende el periodo de tiempo desde la fecha de la primera pauta incluida en la cohorte (15 de julio de 2014) hasta el 31 de marzo de 2015, se han comparado los regímenes prescritos en nuestra cohorte con las recomendaciones indicadas en las primeras guías europeas disponibles (EASL) en la era de los AADs, publicadas en el mes de marzo de 2015. Es interesante destacar que los regímenes prescritos en ese tiempo se basaron en los primeros estudios publicados. En esta etapa de cierta incertidumbre se trató al 12,1% de los pacientes (n=40) con una elevada tasa de pautas consideradas subóptimas.



Figura 24. En el gráfico se ilustra el porcentaje de pautas recomendadas y subóptimas durante el espacio temporal comprendido entre 15/julio/2014 y 31/marzo/2015 (n=40).



SOF: sofosbuvir. LDV: ledipasvir. DCV: daclatasvir. SPV: simeprevir. RBV: ribavirina

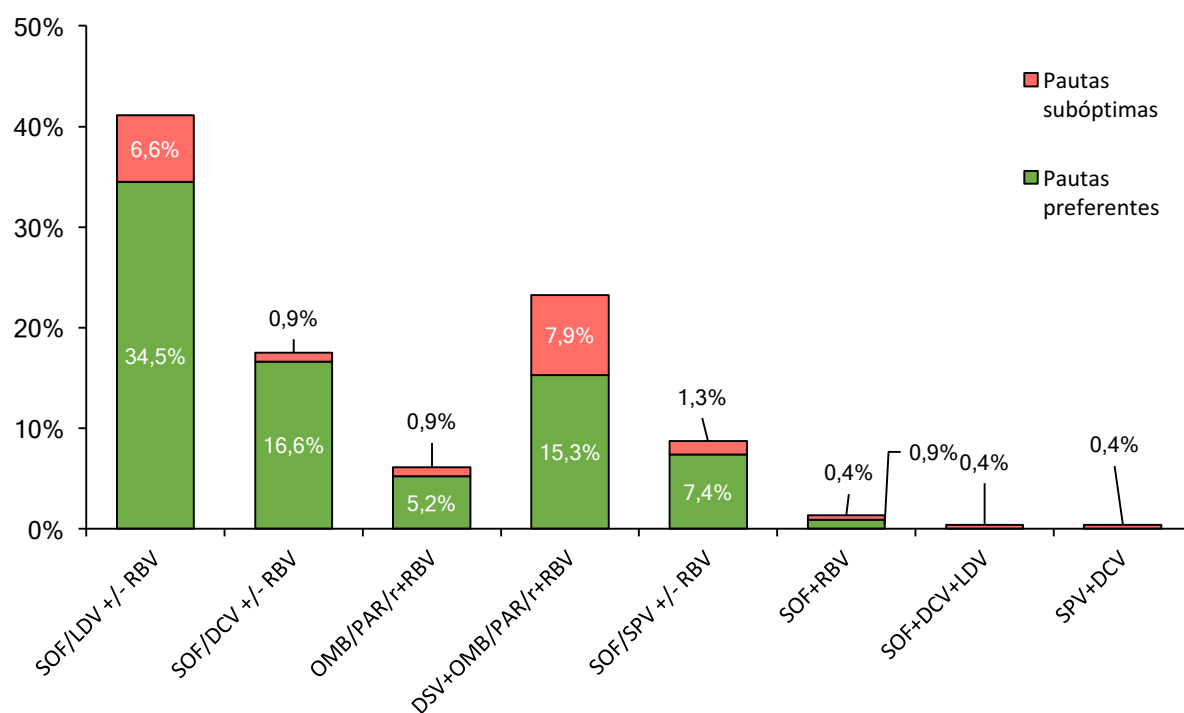
Tal y como evidencia el gráfico más de la mitad de los regímenes pautados (55%) fueron considerados subóptimos en las guías europeas publicadas en marzo de 2015. En este periodo el 75% de los enfermos (30/40) padecían además cirrosis. Se trata del periodo temporal en el que se contabilizó un mayor número de fracasos virológicos.

Tabla 29. Se detallan los motivos por los cuales algunas estrategias prescritas en el periodo temporal comprendido entre el 15/julio/2014 y el 31/marzo/2015 fueron consideradas subóptimas.

Estrategia	Motivo de consideración subóptima
<b>SOF/SPV +/- RBV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doce sujetos con cirrosis tratados durante 8 ó 12 semanas sin RBV</li> </ul>
<b>SOF+RBV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seis sujetos con genotipo 3 ó 4</li> </ul>
<b>SOF/DCV +/- RBV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dos sujetos con cirrosis tratados durante 12 semanas sin RBV</li> </ul>
<b>SOF/LDV +/- RBV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un sujeto con genotipo 3</li> <li>Un sujeto tratado con cirrosis durante 12 semanas sin RBV</li> </ul>

Se recogieron las pautas prescritas entre el 1 de abril de 2015 y el 30 de septiembre de 2016. Un total de 229 sujetos fueron tratados usando 8 regímenes diferentes pudiendo combinarse con ribavirina. Comparamos las prescripciones de nuestra cohorte con las recomendaciones de la misma guía tomada como referencia en el periodo anterior. Los resultados del análisis se exponen en la figura 25.

Figura 25. En el gráfico se ilustra el porcentaje de pautas recomendadas y subóptimas durante el espacio temporal comprendido entre 1/abril/2015 y 30/septiembre/2016 (n=229).



SOF: sofosbuvir. LDV: ledipasvir. DSV: dasabuvir. OMB: ombitasvir. PTV: paritaprevir. r: ritonavir. DCV: daclatasvir. SPV: simeprevir. RBV: ribavirina

Como se aprecia en la figura, durante este periodo de tiempo, el 19,1% de los regímenes administrados eran considerados subóptimos. El porcentaje de pacientes tratados que cumplía criterios de cirrosis alcanzó el 40,2% (92/229), inferior al de la etapa anterior.

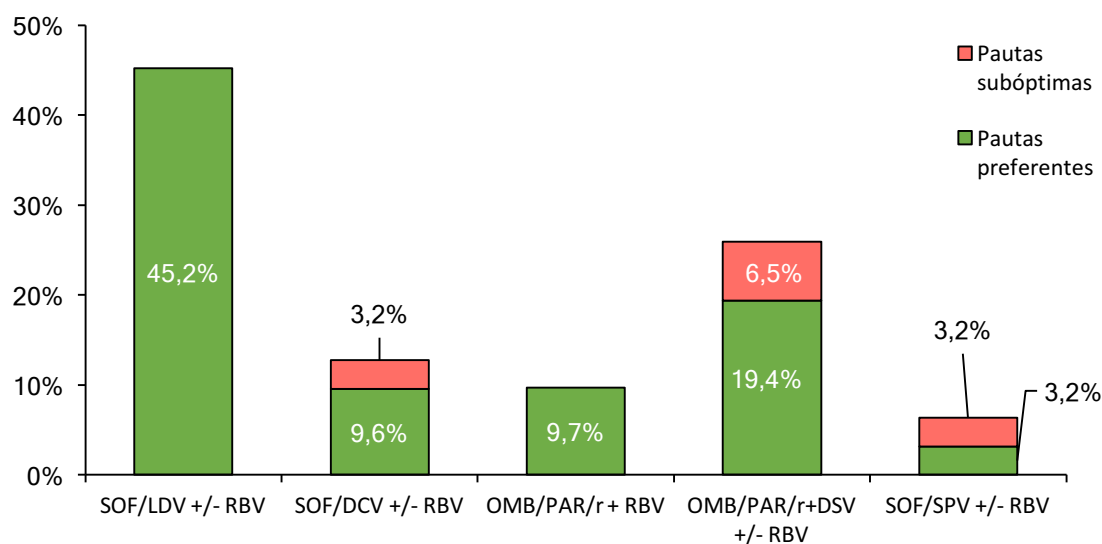
Tabla 30. Se detallan los motivos por los cuales algunas estrategias prescritas en el periodo temporal comprendido entre el 1/abril/2015 y el 30/septiembre/2016 fueron consideradas subóptimas.

Estrategia	Motivo de consideración subóptima
<b>SOF/SPV +/- RBV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un sujeto con genotipo 3</li> <li>• Dos sujetos con cirrosis tratados durante 12 semanas sin RBV</li> </ul>
<b>SOF+RBV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tres sujetos con genotipo 3</li> </ul>
<b>SOF/DCV +/- RBV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos sujetos con cirrosis tratados durante 12 semanas sin RBV</li> </ul>
<b>SOF/LDV +/- RBV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocho sujetos con genotipo 3</li> <li>• Siete sujetos con cirrosis tratado durante 12 semanas sin RBV</li> </ul>

<b>OMB/PTV/r+RBV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un sujeto con genotipo 1</li> <li>• Un sujeto con cirrosis tratado durante 12 semanas</li> </ul>
<b>OMB/PTV/r+DSV+RBV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos sujetos con genotipos 2 ó 4</li> <li>• Un sujeto con genotipo 1a con cirrosis tratado durante 12 semanas</li> <li>• Doce sujetos tratados sin RBV</li> </ul>
<b>SOF/LDV+DCV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un sujeto con una estrategia no indicada</li> </ul>
<b>SPV/DCV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un sujeto con una estrategia no indicada</li> </ul>

El siguiente periodo de tiempo analizado comprende desde el 1 de octubre de 2016 hasta el 31 de marzo de 2017. Se realizó el mismo análisis, y se comparó con las recomendaciones detalladas en las guías de práctica clínica de la EASL, publicadas en septiembre del año 2016. Los resultados se muestran en la figura 26.

Figura 26. En el gráfico se ilustra el porcentaje de pautas recomendadas y subóptimas durante el espacio temporal comprendido entre 1/octubre/2016 y 31/marzo/2017 (n=31).



SOF: sofosbuvir. LDV: ledipasvir. DSV: dasabuvir. OBV: ombitasvir. PTV: paritaprevir. r: ritonavir. DCV: daclatasvir. SPV: simeprevir. RBV: ribavirina

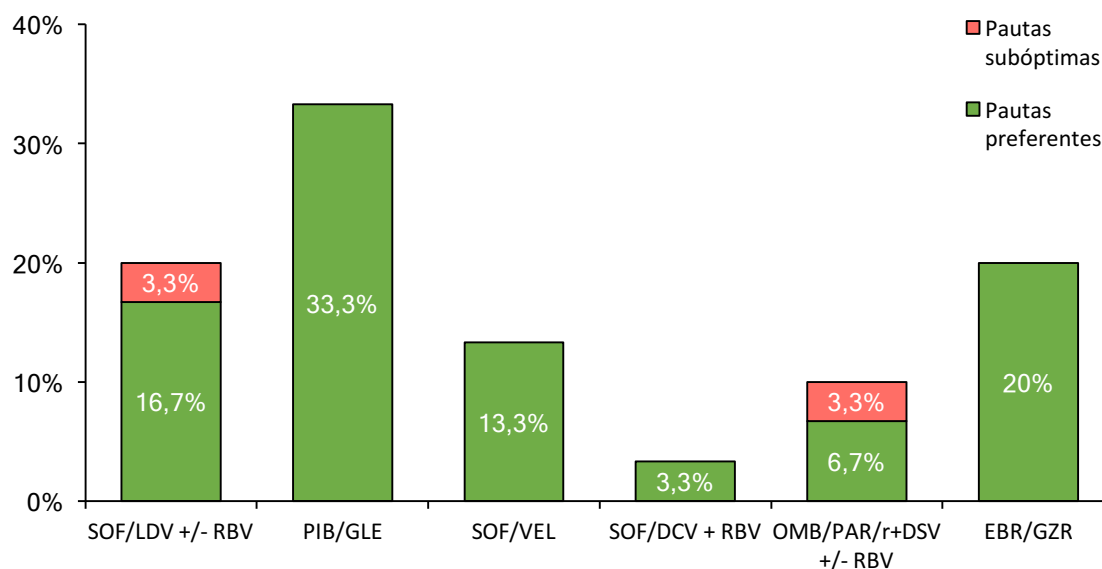
La figura ofrece un escenario con un número menor de pautas subóptimas. Sólo un 12,9% de los pacientes tratados (n=31) recibieron estrategias no recomendadas por las guías europeas. El porcentaje de pacientes cirróticos tratados durante este periodo fue llamativamente menor: 19,4% (6/31).

Tabla 31. Se detallan los motivos por los cuales algunas estrategias prescritas en el periodo temporal comprendido entre el 1 de octubre de 2016 hasta el 31 de marzo de 2017 fueron consideradas subóptimas.

Estrategia	Motivo de consideración subóptima
<b>SOF/SPV +/- RBV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un sujeto con fracaso a un tratamiento previo con IFN-Peg, al que no se le añade RBV</li> </ul>
<b>SOF/DCV +/- RBV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un sujeto con fracaso a un tratamiento previo con IFN-Peg, al que no se le añade RBV</li> </ul>
<b>SOF/LDV +/- RBV</b>	–
<b>OMB/PTV/r+RBV</b>	–
<b>OMB/PTV/r+DSV+RBV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un sujeto con genotipo 1a tratado sin RBV</li> <li>Un sujeto con genotipo 4</li> </ul>

El cuarto periodo de tiempo analizado fue comparado con las guías españolas (AEEH) publicadas en marzo del año 2017. Se compararon 30 tratamientos prescritos desde esa fecha hasta la fecha de fin de reclutamiento de nuestra cohorte. Los resultados se muestran en la figura 27.

Figura 27. En el gráfico se ilustra el porcentaje de pautas recomendadas y subóptimas durante el espacio temporal comprendido entre 1/abril/2017 y la fecha del último paciente reclutado, es decir el 20 de febrero de 2018 (n=30).



SOF: sofosbuvir. LDV: ledipasvir. DSV: dasabuvir. OBV: ombitasvir. PTV: paritaprevir. r: ritonavir. DCV: daclatasvir. SPV: simeprevir. GLE: glecaprevir. PRI: pibentasvir. GZR: grazoprebir. EBR: Elbasvir. VEL: velpastasvir. RBV: ribavirina

Durante la etapa mencionada se indicaron 6 combinaciones farmacológicas diferentes a las que se añadió o no ribavirina. El 20% (6/30) eran cirróticos. El 6,6% de

los sujetos no recibieron regímenes recomendados en el momento analizado. Cabe destacar que en este periodo de tiempo se incluyeron 2 estrategias (pibrentasvir/glecaprevir y grazoprevir/elvasbir) que no se encontraban entre las recomendaciones terapéuticas pero que se han considerado tratamientos óptimos ya que en guías posteriores y por tanto más modernas han figurado como pautas preferentes.

*Tabla 32. Se detallan los motivos por los cuales algunas estrategias prescritas en el periodo temporal comprendido entre el 1/abril/2017 y el 20 de febrero de 2018 fueron consideradas subóptimas.*

<b>Estrategia</b>	<b>Motivo de consideración subóptima</b>
<b>PIB/GLE</b>	–
<b>EBR/GZR +/- RBV</b>	–
<b>SOF/DCV +/- RBV</b>	
<b>SOF/LDV +/- RBV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un sujeto con RNA de VHC &gt; 6.10<sup>6</sup> UI/mL tratado durante 8 semanas</li> </ul>
<b>SOF/VEL</b>	–
<b>OMB/PTV/r+DSV+RBV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un sujeto tratado sin RBV</li> </ul>

Se realizó un último análisis comparativo entre los regímenes pautados en nuestra cohorte y las recomendaciones que establecen las guías vigentes en España en el año 2018. El objetivo de este análisis fue el de conocer el número de pautas prescritas que son consideradas hoy como subóptimas o no recomendadas.

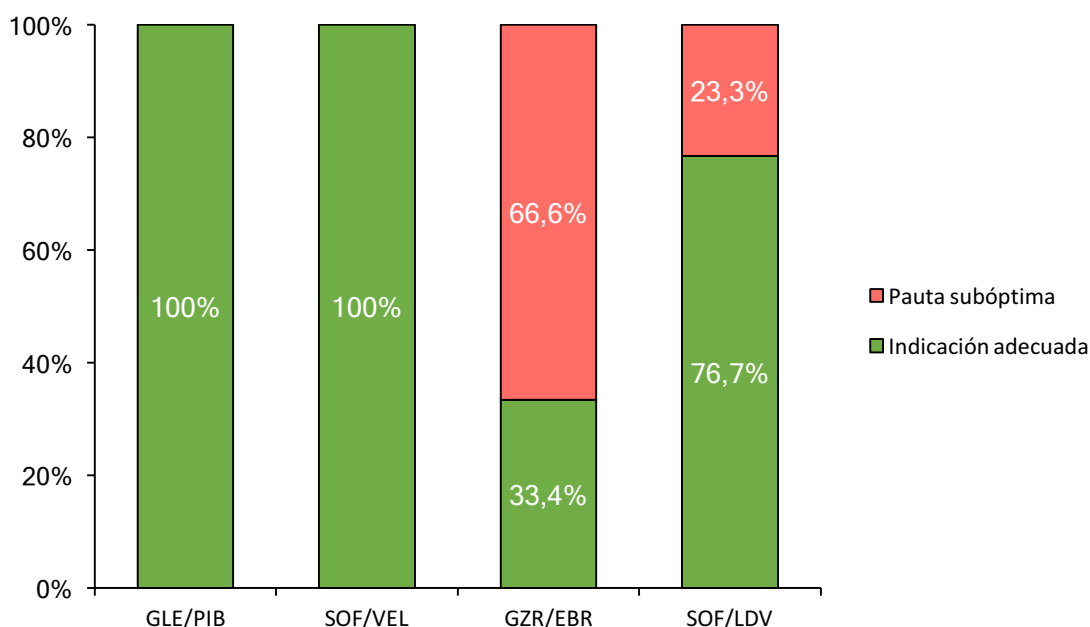
En las guías clínicas de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) publicadas durante la redacción de este manuscrito (noviembre-2018) se recomiendan 4 estrategias para el tratamiento de la infección crónica por VHC, siendo válidas tanto para pacientes mono infectados como coinfectados. Éstas son: glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/ledipasvir y grazoprevir/elbasvir. Las demás pautas se consideran no recomendadas. Cabe destacar que:

- Sofosbuvir/ledipasvir no está indicado en pacientes con genotipo 3. Tampoco en sujetos infectados por genotipo 1a que han sido tratados previamente con estrategias que incluían IFN-Peg.
- Grazoprevir/elbasvir no está indicado en genotipo 3 y tampoco en genotipo 4 tratados previamente con estrategias que incluían IFN-Peg.

Al analizar la indicación de estas cuatro pautas en los pacientes de nuestra cohorte observamos que existe un porcentaje no desdeñable de regímenes que no podrían ser recomendados en el año 2018. Cabe destacar que menos de la mitad de nuestros pacientes (41,2%) fueron tratados con pautas preferentes, independientemente de la duración del tratamiento, la CV de VHC basal, el estado de fibrosis hepática, la presencia de

descompensación hepática o el haber sido tratado previamente con pautas que incluían IFN-Peg (figura 28).

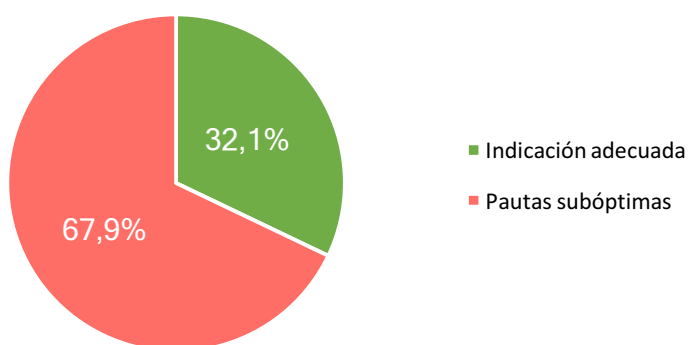
Figura 28. El gráfico analiza las 4 estrategias recomendadas en las guías vigentes de tratamiento de la infección crónica por el VHC de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) ilustrando el número de pautas subóptimas en función a dichas recomendaciones (n=136).



\*GLE/PIB: glecaprevir/pibrentasvir (n=10). SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir (n=4). GZR/EBR: grazoprevir/elbasvir (n=6). SOF/LDV: sofosbuvir/ledipasvir (n=116).

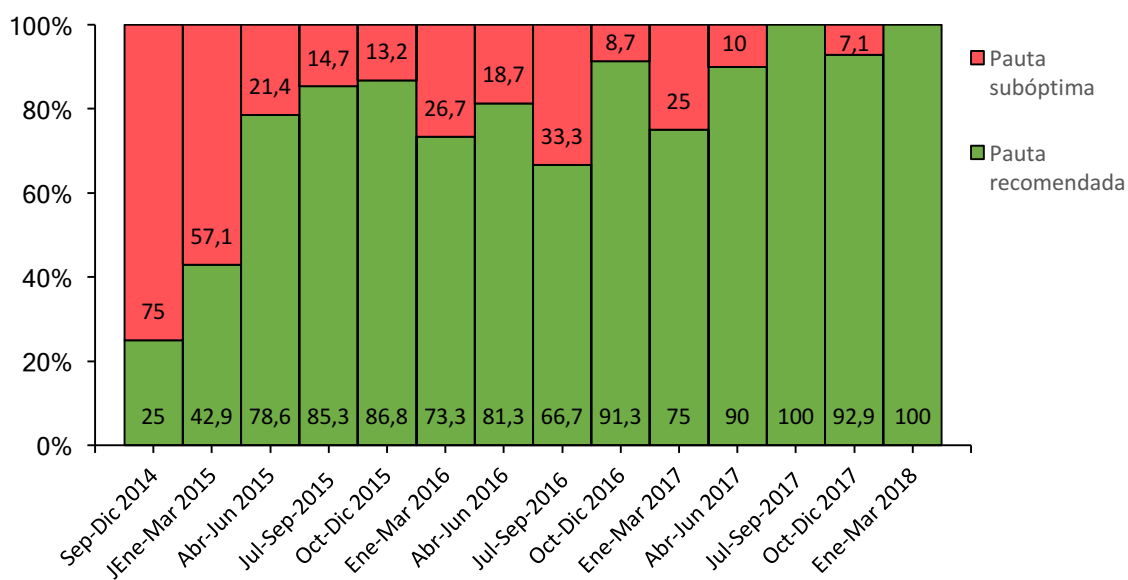
Si analizamos globalmente el número de pautas consideradas subóptimas, teniendo en cuenta el resto de estrategias que se han utilizado y prescrito en nuestra cohorte y que, en el escenario actual, ya no tienen cabida vemos que este porcentaje alcanza el 67,9% (figura 29). Es decir, actualmente sólo el 32,1% de los tratamientos que se prescribieron se mantendrían vigentes.

Figura 29. El gráfico ilustra el número de regímenes indicados en nuestra cohorte en función de su recomendación a fecha de fin de seguimiento (n=330).



Cuando realizamos el análisis global a lo largo del tiempo del seguimiento, observamos una tendencia clara a una adaptación mayor a las recomendaciones de las guías a medida que transcurren los meses. Se observan tasas de hasta el 75% de pautas no recomendadas que disminuyen hasta desaparecer en algunos intervalos temporales finales (figura 30).

Figura 30. Proporción de pautas subóptimas y recomendadas en función del tiempo. La mayor parte de las pautas subóptimas fueron indicadas durante os años 2014, 2015 y principios de 2016.



## 2.4 Factores predictores de respuesta viral sostenida

Se realizó un estudio para analizar aquellas variables que se asociaban a alcanzar respuesta viral sostenida. Se ejecutaron análisis en la población por intención de tratar y por datos observados.

### 2.4.1 Por intención de tratar

#### Análisis univariante

Los resultados del análisis univariante de variables categóricas y cuantitativas se muestran en las tablas 33 y 34, respectivamente.

La fibrosis hepática no se mostró como factor predictor de curación. No se han observado diferencias entre los pacientes con cirrosis o sin cirrosis (variable categórica)

ni tampoco al analizar la fibrosis de manera cuantitativa (medida en kPas). Por lo tanto, la gravedad de la hepatopatía no influyó en el desenlace del tratamiento en los enfermos incluidos en nuestra cohorte.

Ninguna comorbilidad basal salvo la diabetes mellitus ha demostrado una asociación significativa. Al contrario de lo que pudiera esperarse, el padecer diabetes predecía de manera estadísticamente significativa la posibilidad de curarse multiplicándola por 2,6 (IC95%:1,1-6).

El hábito enólico fue un predictor de RVS, de modo que aquellos que lo presentaron tuvieron menos posibilidades de alcanzar RVS, (OR: 0,3; IC95%: 0,14-0,64;  $p=0,001$ ). Esta variable mantuvo la significación estadística en el análisis multivariante.

La función hepática también fue analizada. Las cifras basales de INR  $<1,7$  y de bilirrubina total  $<2$  mg/dL, se relacionaron con una menor posibilidad de curación. Es decir, el deterioro funcional del hígado se asoció a unas tasas de curación mayores. Sin embargo, en el análisis cuantitativo las cifras basales de bilirrubina total más bajas se asociaron a una mayor posibilidad de curación (OR: -0,85; IC95%: (-1,7)-0,05;  $p=0,04$ ). Las cifras de AST más bajas también se relacionaron con mayores tasas de RVS.

Además de los datos analíticos, la situación clínica hepática basal, también mostró una asociación, de modo que aquellos sujetos con criterios de descompensación (ascitis, encefalopatía, etc.) se asociaron a una menor tasa de RVS ( $p=0,03$ ; OR: 0,38; IC95%: 0,15-0,95); y también aquellos que presentaron descompensación durante el tratamiento, como cabría esperar (OR: 0,09; IC95%: 0,02-0,31;  $p=0,001$ ).

Las variables relacionadas con la situación inmunoviológica con respecto al VIH y al VHC no mostraron una asociación significativa más allá de la justificable por el azar. Por tanto, la curación no se vio determinada por el estado inmunoviológico de los pacientes, si bien la representación de los severamente inmunodeprimidos ( $<200$  células CD4+) y los mal controlados (CV de VIH  $>50$  copias/mL) fue muy pequeña.

El TAR utilizado de manera concomitante con los AADs también fue analizado. Los pacientes tratados con un régimen compuesto por 2 análogos de nucleósidos y un inhibidor de la integrasa como tercer fármaco multiplicaron por 0,2 las posibilidades de alcanzar la curación (OR: 0,2; IC95%: 0,06-0,72;  $p=0,007$ ). Esta variable fue analizada en profundidad en el análisis multivariante.

El tratamiento con AADs también se relacionó de manera significativa con la curación: aquellos a los que se les prescribieron pautas largas (24 semanas o más) se asociaron a tasas de RVS inferiores. Cabe destacar que estas pautas fueron indicadas sobre todo en los primeros años de seguimiento de la cohorte. Se comparó también la efectividad de los primeros AADs de segunda generación disponibles frente a los más modernos (glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, grazoprevir/elbasvir), constatando una efectividad del 100% en los nuevos frente a un 90,3% de las pautas antiguas, sin hallar una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,234$ ) entre los dos grupos.

### Análisis multivariante

Se realizó un análisis multivariante de regresión logística (modelo A), incluyendo en el modelo como variable dependiente la RVS y como variables independientes: la



edad/10, el sexo, el genotipo 3 de VHC, la presencia de cirrosis, el uso de ribavirina, el hábito enólico, la cifra basal de linfocitos CD4/100, la descompensación hepática en el momento basal, el empleo de una estrategia de TAR compuesta por 2 ITIAN+1 inhibidor de la integrasa, la bilirrubina basal y la AST/10, el uso de pautas subóptimas y la duración de la pauta de AADs $\geq$ 24 semanas. Se observó que sólo el hábito enólico (OR: 0,287; IC95: 0,099-0,831; p=0,021) y el empleo de inhibidores de la integrasa (OR: 0,187; IC95: 0,038-0,936; p=0,041) se asociaban con una tasa de curación inferior, prediciendo el fracaso terapéutico ( $R^2$  de Nagelkerke: 0,261). Además, una tercera variable, los niveles basales de bilirrubina total, mostró una tendencia a la asociación estadística (OR: 0,641; IC95: 0,408-1,005; p=0,053). Los resultados se expresan en la tabla 35 y se representan en la figura 31.

Se elaboró un segundo modelo (B) analizando sólo las 3 variables anteriormente citadas. En este análisis, se observó que las 3 mantuvieron la significación estadística como una  $R^2$  para este modelo de 0,222 (tabla 36; figura 32).

Ante los resultados sorprendentes y no esperados de una asociación significativa que relacionaba de manera inversa en uso de inhibidores de integrasa con el éxito terapéutico, se profundizó en este análisis con el objeto de esclarecer si la asociación era debida al tercer fármaco en sí, a la pareja de nucleósidos utilizados (TDF ó TAF/FTC vs. ABC/3TC) o bien si se trataba de un factor de confusión. Para ello, se elaboró un tercer análisis multivariante (modelo C) en el que se incluyó la variable “cualquier régimen que contenga un inhibidor de la integrasa” con objeto de distinguir el impacto aislado de este grupo de fármacos en el desenlace. Se incluyeron las mismas variables que en el modelo A sustituyendo la variable “2 ITIAN + 1 inhibidor de la integrasa” por la mencionada. Este modelo mostró una asociación significativa sólo de 2 variables: los niveles basales de bilirrubina total y el enolismo, con una  $R^2$  para este modelo de 0,187 (tabla 37; figura 33). Un último modelo (D) que incluyó las 3 variables (enolismo, bilirrubina total e integrasas en cualquier régimen) determinó que los inhibidores de la integrasa ya no mostraban una asociación significativa (tabla 38; figura 34) ( $R^2$  de Naglekerke para el modelo D: 0,156) sugiriendo que un posible factor de confusión influyó en los resultados de los modelos anteriores.

Tabla 33. La tabla muestra las variables categóricas más representativas introducidas en el análisis univariante de factores predictores de respuesta viral sostenida en la población por intención de tratar de la cohorte global (n=330).

Factores predictores de RVS (AIT): análisis univariante (variables categóricas)					
	RVS	p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	
<b>Hombre: n (%)</b>	247 (91,1)	0,75	1,17	0,5	3
<b>Mujer: n (%)</b>	53 (89,8)				
<b>Vía de contagio: ADVP: n (%)</b>	227 (91,2)	0,8	0,83	0,2	3,7
<b>Vía de contagio: relaciones sexuales: n (%)</b>	25 (92,6)				
<b>Clasificación de los CDC: C: n (%)</b>	89 (92,7)	0,5	1,4	0,6	3,4
<b>Clasificación de los CDC: A/B: n (%)</b>	183 (90,1)				
<b>Genotipo de VHC (3): n (%)</b>	40 (83,3)	0,052	0,43	0,2	1,02
<b>Genotipo de VHC (1/2/4): n (%)</b>	257 (92,1)				
<b>TAR basado en TDF/FTC: n (%)</b>	125 (90,6)	0,9	1,1	0,5	2,5
<b>TAR basado en ABC/3TC: n (%)</b>	98 (89,9)				
<b>Tercer fármaco: Inh. integrasa: n (%)</b>	149 (87,1)	<b>0,007</b>	<b>0,2</b>	<b>0,06</b>	<b>0,72</b>
<b>Tercer fármaco: ITINAN ó IP: n (%)</b>	97 (97)				
<b>TAR potenciado con ritonavir/cobicistat: n (%)</b>	93 (92,1)	0,62	1,2	0,5	2,9

<b>TAR no: n (%)</b>	207 (90,4)				
<b>Presencia de esplenomegalia: n (%)</b>	68 (88,3)				
<b>Ausencia de esplenomegalia: n (%)</b>	225 (91,5)	0,41	0,71	0,31	1,6
<b>Infección por VHB: n (%)</b>	9 (90)				
<b>Ausencia de infección por VHB: n (%)</b>	277 (90,8)	0,93	0,91	0,11	7,5
<b>Polimorfismo de la IL28B CC: n (%)</b>	45 (93,8)				
<b>Polimorfismo de la IL28B CT/TT: n (%)</b>	80 (89,8)	0,45	1,7	0,4	6,6
<b>Ascitis basal: n (%)</b>	13 (86,7)				
<b>Ausencia de ascitis: n (%)</b>	272 (91,9)	0,56	0,63	0,14	3
<b>Encefalopatía basal: n (%)</b>	28 (82,4)				
<b>Ausencia de encefalopatía: n (%)</b>	287 (91,1)	0,067	0,41	0,16	1,1
<b>Cardiopatía isquémica basal: n (%)</b>	3 (75)				
<b>Ausencia de cardiopatía isquémica basal: n (%)</b>	297 (91,1)	0,32	0,29	0,03	2,9
<b>Enfermedad psiquiátrica basal: n (%)</b>	20 (55,6)				
<b>Ausencia de enfermedad psiquiátrica basal: n (%)</b>	283 (93,1)	0,14	1,7	0,8	3,4
<b>Diabetes mellitus basal: n (%)</b>	17 (65,4)				
<b>Ausencia de diabetes mellitus basal: n (%)</b>	290 (92,7)	<b>0,02</b>	<b>2,6</b>	<b>1,1</b>	<b>6</b>
<b>Insuficiencia renal crónica basal: n (%)</b>	6 (85,7)	0,63	0,59	0,07	5,1

Ausencia de insuficiencia renal crónica basal: n (%)	294 (91)				
Porfiria cutánea tarda: n (%)	11 (100)				
Ausencia de porfiria cutánea tarda: n (%)	289 (90,6)	0,61	1,03	1,01	1,06
Neoplasia basal: n (%)	4 (100)				
Ausencia de neoplasia basal: n (%)	296 (90,8)	1	1,01	1	1,03
Albúmina basal >3,5 g/L: n (%)	25 (92,6)				
Albúmina basal <3,5 g/L: n (%)	219 (92,8)	1	0,97	0,2	4,4
INR basal <1,7: n (%)	0 (0)				
INR basal >1,7: n (%)	207 (92,8)	<b>0,006</b>	<b>0,9</b>	<b>0,76</b>	<b>1,05</b>
Bilirrubina total basal <2 mg/dL: n (%)	22 (75,9)				
Bilirrubina total basal >2 mg/dL: n (%)	207 (92,8)	<b>0,005</b>	<b>0,22</b>	<b>0,08</b>	<b>0,57</b>
Presencia de hábito enólico: n (%)	83 (83)				
Ausencia de hábito enólico: n (%)	212 (94,2)	<b>0,001</b>	<b>0,3</b>	<b>0,14</b>	<b>0,64</b>
Tratamiento previo con IFN-Peg + RBV: n (%)	122 (93,1)				
Sin tratamiento previo con IFN-Peg + RBV: n (%)	178 (89,4)	0,26	1,6	0,7	3,6
Tratamiento previo con telaprevir/boceprevir: n (%)	20 (90,9)				
Sin tratamiento previo con telaprevir/boceprevir: n (%)	289 (90,9)	1	1	0,2	4,5
CV VHC > 800.000 U/L: n (%)	202 (91,8)	0,53	1,3	0,58	2,83

<b>CV VHC &lt; 800.000 U/L: n (%)</b>	96 (89,7)				
<b>Descompensación hepática basal: n (%)</b>	31 (81,6)	<b>0,03</b>	<b>0,38</b>	<b>0,15</b>	<b>0,95</b>
<b>Ausencia de descompensación hepática basal: n (%)</b>	269 (92,1)				
<b>Descompensación hepática durante AAD: n (%)</b>	5 (50)	<b>0,001</b>	<b>0,09</b>	<b>0,02</b>	<b>0,31</b>
<b>Ausencia de descompensación hepática durante AAD: n (%)</b>	295 (92,2)				
<b>Duración del tratamiento: 24 semanas: n (%)</b>	70 (83,3)	<b>0,007</b>	<b>0,36</b>	<b>0,16</b>	<b>0,77</b>
<b>Duración del tratamiento: 8/12 semanas: n (%)</b>	224 (93,3)				
<b>Tratamiento con ribavirina: n (%)</b>	135 (90)	0,6	0,82	0,39	1,7
<b>Tratamiento sin ribavirina: n (%)</b>	165 (91,7)				
<b>Presencia de toxicidad a AADs: n (%)</b>	27 (84,4)	0,17	0,43	0,14	1,33
<b>Ausencia de toxicidad a AADs: n (%)</b>	150 (92,6)				
<b>Régimen de AADs óptimo o preferente: n (%)</b>	234 (91,4)	0,56	0,78	0,3	1,8
<b>Régimen de AADs subóptimo: n (%)</b>	66 (89,2)				

Tabla 34. La tabla muestra las variables cuantitativas más representativas introducidas en el análisis univariante de factores predictores de respuesta viral sostenida en la población por intención de tratar de la cohorte global (n=330).

Factores predictores de RVS (AIT): análisis univariante (variables cuantitativas)						
	RVS		p	Diferencia de medias	Intervalo de confianza 95%	
	Sí	No			Inferior	Superior
<b>Edad/10</b> (años): media	5,02	4,93	0,41	0,09	-0,12	0,31
<b>CV de VIH basal</b> (copias/mL): media	914	2652	0,37	1.461	-977	3.900
<b>Recuento linfocitos CD4 basal/100</b> (células/ $\mu$ L): media	5,9	5,6	0,57	0,37	-0,9	1,6
<b>Porcentaje CD4 basal</b> (%): media	27	26	0,13	-1,8	-4,2	0,5
<b>CV de VHC basal/100.000</b> (UI/mL): media	26,5	16,1	0,73	0,72	-3,5	4,9
<b>Creatinina basal</b> (mg/dL): media	0,9	1,01	0,28	-0,13	-0,37	0,11
<b>AST basal</b> (U/mL): media	57,6	76,7	<b>0,037</b>	<b>-19,1</b>	<b>-37</b>	<b>-1,2</b>
<b>ALT basal</b> (U/mL): media	63,5	74	0,24	-10,5	-28	7,1
<b>GGT basal</b> (U/mL): media	129,7	133,1	0,89	-3,4	-54,8	48
<b>Plaquetas basales/100.000</b> (células/mm <sup>3</sup> ): media	15,5	13,9	0,19	1,6	0,79	4,03
<b>Albúmina basal</b> (U/mL): media	4,2	4,1	0,21	0,16	-0,09	4,12
<b>INR basal:</b> media	1,02	1,14	0,12	-0,12	-0,27	0,03
<b>Bilirrubina total basal</b> (U/mL): media	0,8	1,7	<b>0,04</b>	<b>-0,85</b>	<b>-1,7</b>	<b>-0,05</b>
<b>IEH basal</b> (kPas): media	15,7	18,1	0,27	-3,2	-8,7	2,4
<b>APRI score:</b> media	1,36	1,97	0,14	-0,61	-1,4	0,21
<b>FIB-4 score:</b> media	3,2	3,54	0,59	-0,34	-1,57	0,9
<b>Child-Turcotte-Pugh:</b> media	5,4	5,9	0,24	-0,49	-1,3	0,4
<b>MELD basal:</b> media	7,7	11,4	<b>0,014</b>	<b>-3,6</b>	<b>-6,4</b>	<b>-0,8</b>

Tabla 35. La tabla muestra las variables predictoras de RVS introducidas en el análisis multivariante (modelo A), respecto al número total de pautas prescritas en la población por intención de tratar de la cohorte global (n=330).

Factores predictores de RVS (AIT): análisis multivariante					
	B	p	Odds ratio (e <sup>B</sup> )	Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
<b>TAR: 2 ITIAN + 1 inh. Integrasa</b>	-1,675	0,041	0,187	0,038	0,936
<b>Duración AADs 24 semanas</b>	-1,051	0,112	0,350	0,096	1,276
<b>Descompensación hepática basal</b>	-0,447	0,563	0,640	0,141	2,907
<b>Enolismo</b>	-1,250	0,021	0,287	0,099	0,831
<b>Linfocitos CD4/100</b>	-0,041	0,628	0,960	0,815	1,132
<b>Sexo</b>	-0,167	0,821	0,846	0,201	3,572
<b>AST basal/10</b>	-0,044	0,242	0,957	0,888	1,03
<b>Bilirrubina total basal</b>	-0,445	0,053	0,641	0,408	1,005
<b>Edad/10</b>	0,247	0,627	1,28	0,473	3,463
<b>Cirrosis</b>	1,025	0,184	2,787	0,614	12,652
<b>Tratamiento con ribavirina</b>	0,024	0,965	1,024	0,356	2,944
<b>Genotipo VHC: 3</b>	-0,173	0,810	0,841	0,206	3,441
<b>Régimen AADs subóptimo</b>	-0,404	0,558	0,668	0,173	2,578
<b>Constante</b>	4,351	0,119	77,536		

Figura 31. Análisis multivariante (modelo A) del estudio de factores predictores de respuesta viral sostenida en la población por intención tratar (n=330).

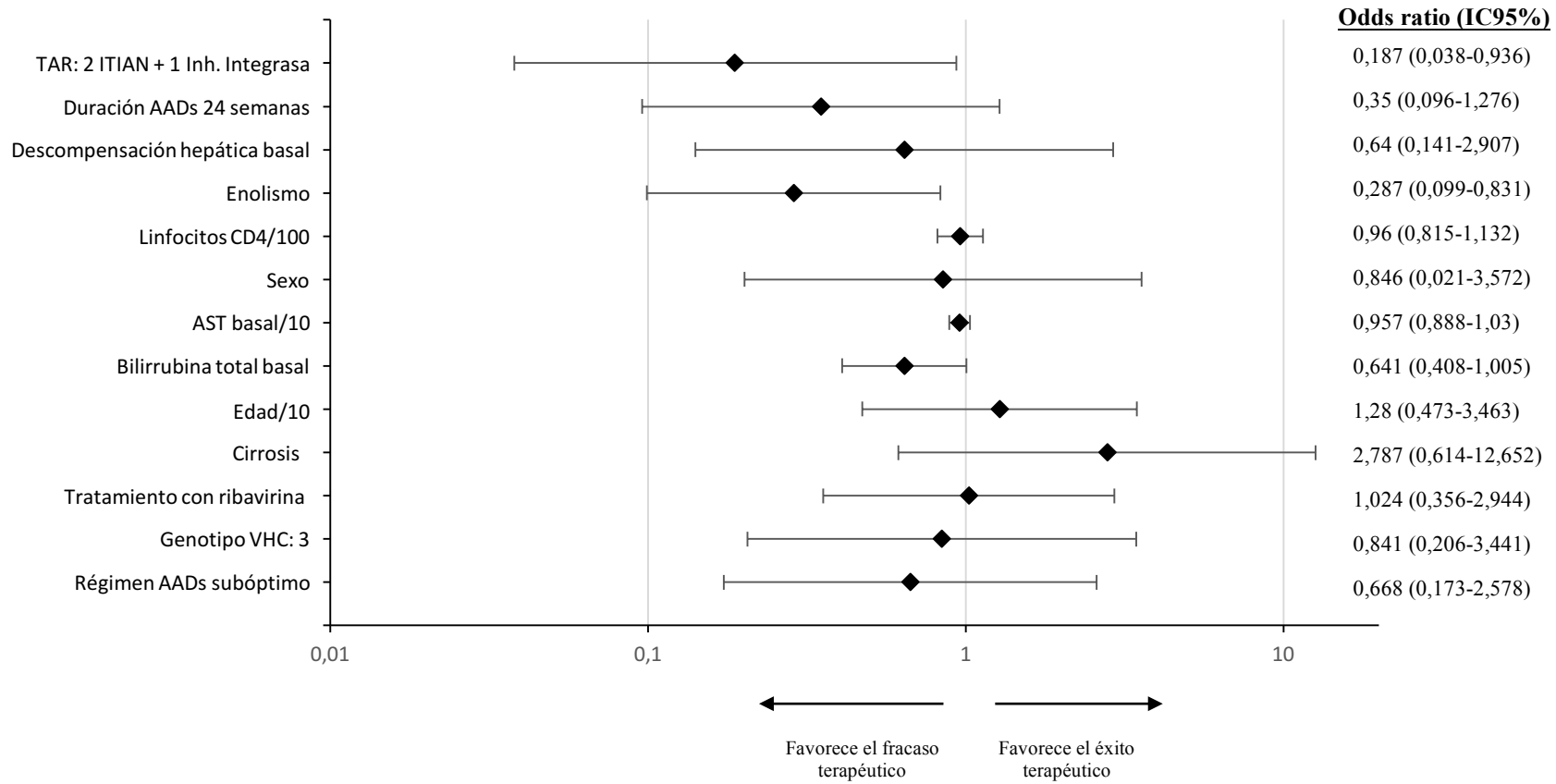




Tabla 36. La tabla muestra las variables predictoras de RVS introducidas en el análisis multivariante (modelo B), respecto al número total de pautas prescritas en la población por intención de tratar de la cohorte global (n=330).

Factores predictores de RVS (AIT): análisis multivariante					
	B	p	Odds ratio (e <sup>B</sup> )	Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
<b>TAR: 2 ITIAN + 1 inh. Integrasa</b>	-1,671	0,031	0,188	0,041	0,862
<b>Enolismo</b>	-1,238	0,016	0,290	0,106	0,791
<b>Bilirrubina total basal</b>	-0,485	0,013	0,616	0,420	0,902
<b>Constante</b>	4,880	0,000	131,633		

Figura 32. Análisis multivariante (modelo B) del estudio de factores predictores de respuesta viral sostenida en la población por intención tratar (n=330).

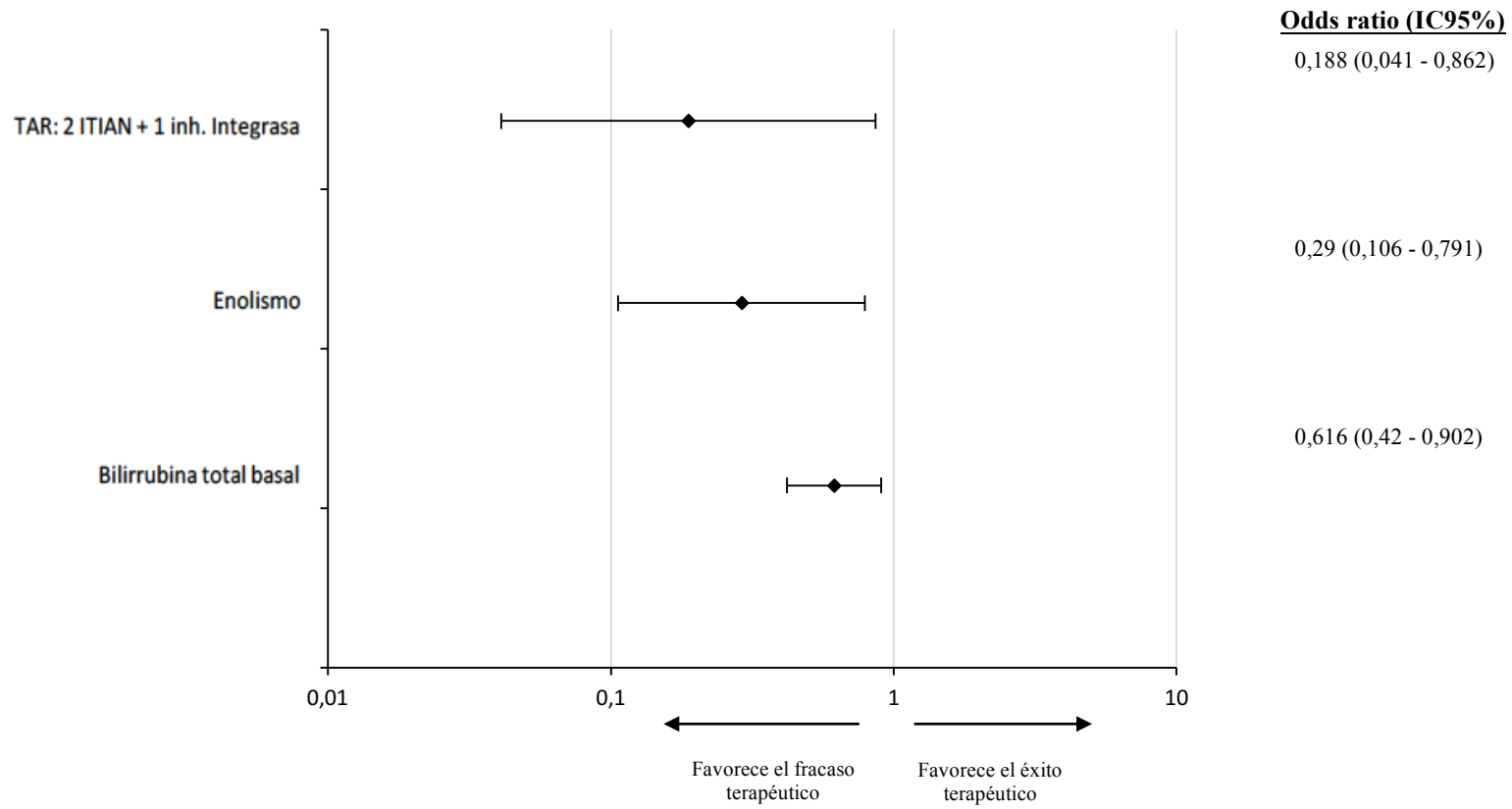


Tabla 37. La tabla muestra las variables predictoras de RVS introducidas en el análisis multivariante (modelo C), respecto al número total de pautas prescritas en la población por intención de tratar de la cohorte global (n=330).

Factores predictores de RVS (AIT): análisis multivariante					
	B	p	Odds ratio (e <sup>B</sup> )	Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
TAR: el régimen incluye un inhibidor de la integrasa	-0,534	0,316	0,586	0,207	1,665
Duración AADs 24 semanas	-0,621	0,256	0,537	0,184	1,570
Descompensacion hepática basal	-0,377	0,563	0,686	0,191	2,459
Enolismo	-1,125	0,015	0,325	0,131	0,802
Linfocitos CD4/100	-0,024	0,734	0,977	0,852	1,119
Sexo	0,505	0,350	1,657	0,574	4,782
Niveles basales de AST/10	-0,039	0,271	0,961	0,897	1,031
Niveles basales de bilirrubina total	-0,464	0,020	0,629	0,425	0,930
Edad/10	0,056	0,897	1,058	0,452	2,473
Cirrosis	0,561	0,370	1,753	0,514	5,982
Uso de ribavirina	-0,018	0,970	0,983	0,388	2,486
Genotipo de VHC: 3	-0,119	0,850	0,888	0,258	3,060
Régimen AAD subóptimo	-0,339	0,548	0,713	0,236	2,151
Constante	3,575	0,127	35,689		

Figura 33. Análisis multivariante (modelo C) del estudio de factores predictores de respuesta viral sostenida en la población por intención tratar (n=330).

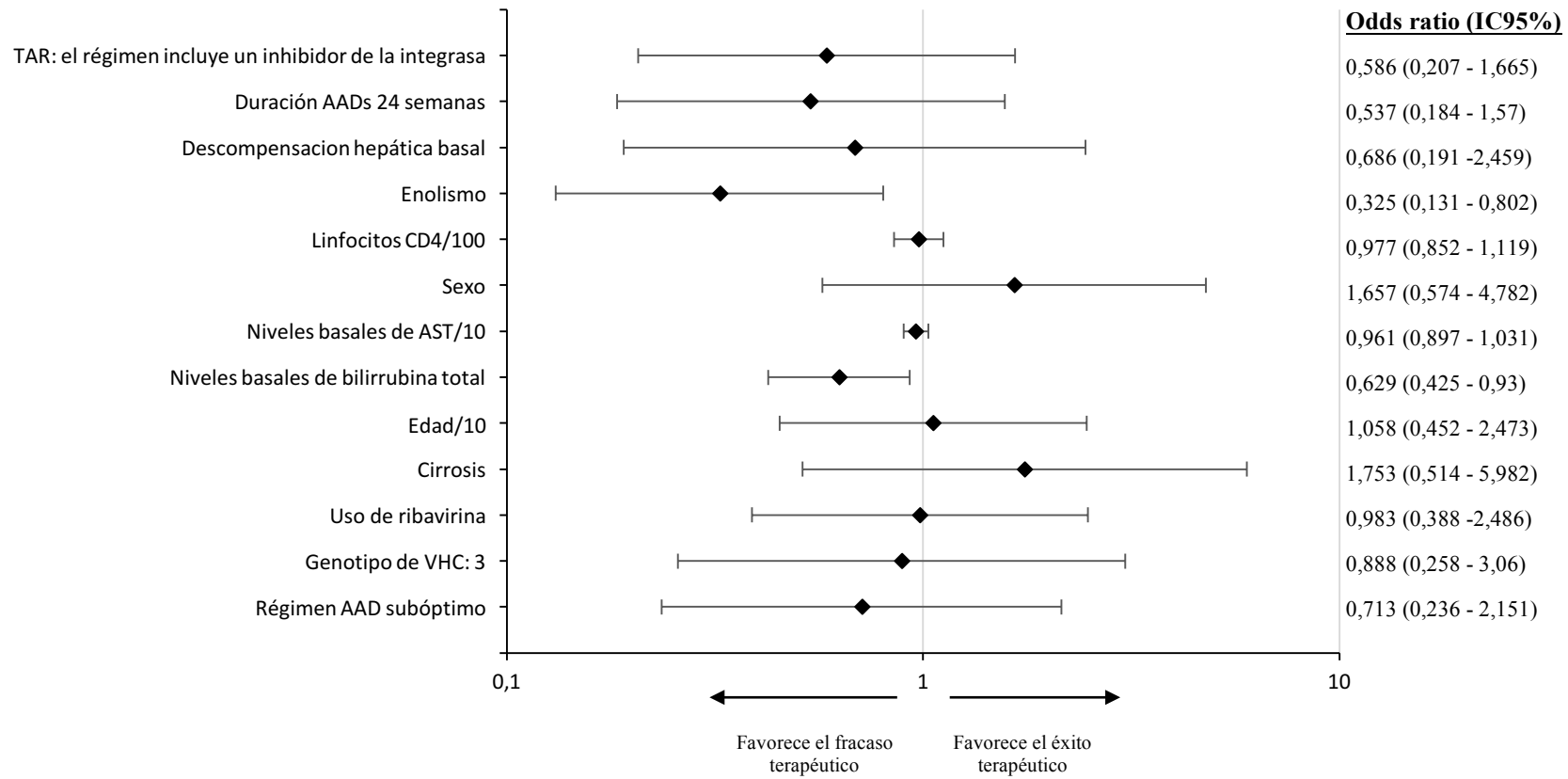
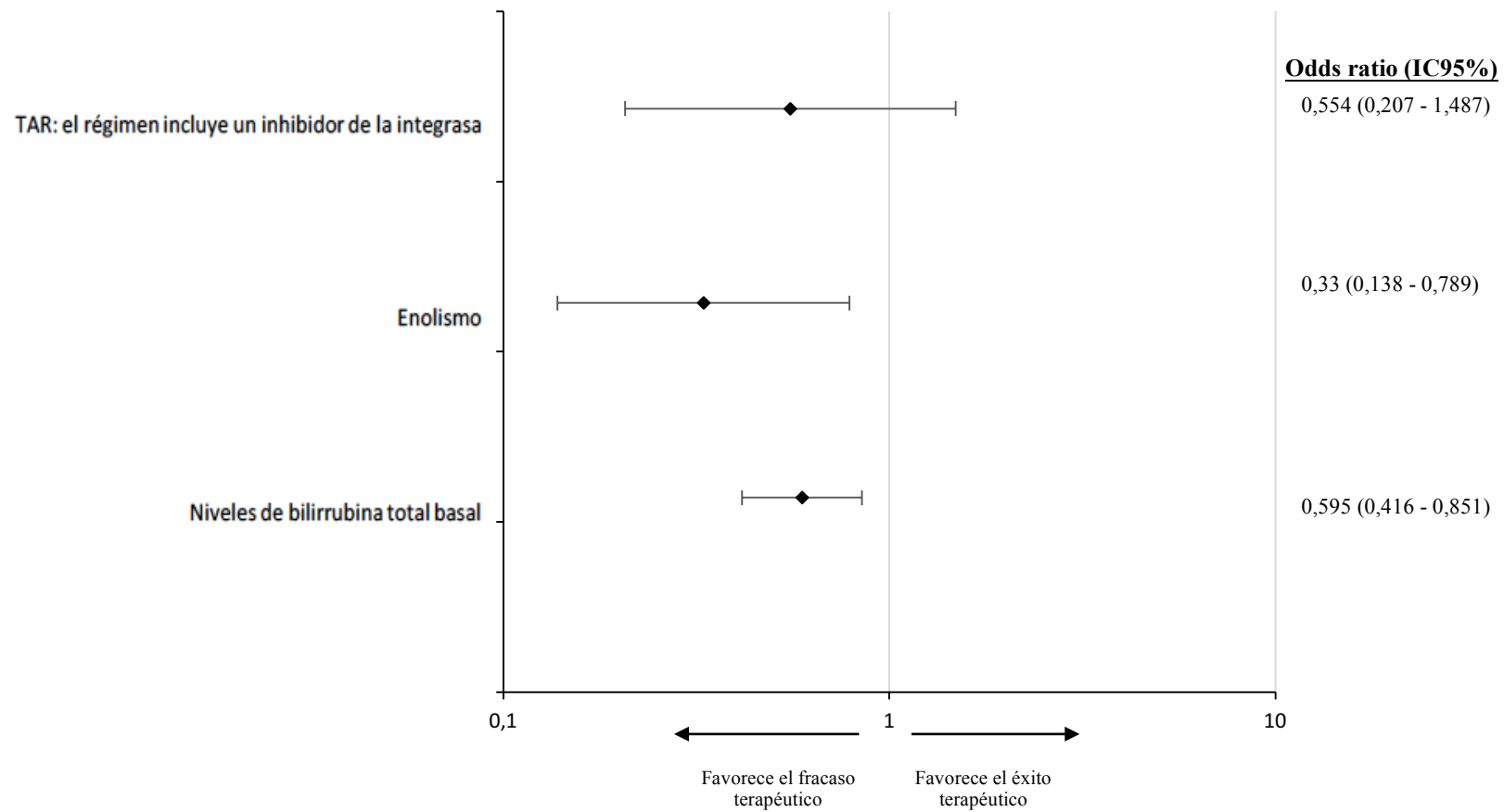


Tabla 38. La tabla muestra las variables predictoras de RVS introducidas en el análisis multivariante (modelo D), respecto al número total de pautas prescritas en la población por intención de tratar de la cohorte global (n=330).

<b>Factores predictores de RVS (AIT): análisis multivariante</b>					
	B	p	Odds ratio (e <sup>B</sup> )	Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
<b>TAR: el régimen incluye un inhibidor de la integrasa</b>	-0,590	0,241	0,554	0,207	1,487
<b>Enolismo</b>	-1,109	0,013	0,330	0,138	0,789
<b>Bilirrubina total basal</b>	-0,519	0,004	0,595	0,416	0,851
<b>Constante</b>	3,878	0,000	48,313		

Figura 34. Análisis multivariante (modelo D) del estudio de factores predictores de respuesta viral sostenida en la población por intención tratar (n=330).



#### 2.4.2 Por datos observados

Del mismo modo se estudió la RVS en la población por datos observados en análisis uni y multivariante.

##### Análisis univariante

En la población por datos observados, comprendida por 318 sujetos, sólo 3 variables categóricas y una cuantitativa mostraron una significación estadística. Por una parte, el hábito enólico mostró una asociación negativa, es decir favoreciendo el fracaso terapéutico, de modo que los pacientes con dicho hábito multiplicaron por 0,39 la posibilidad de curarse (OR: 0,39; IC95%: 0,15-1,02; p=0,048).

También se vio una asociación no justificable por el azar al comparar los pacientes que emplearon dentro de la estrategia de su TAR un inhibidor de la integrasa. Estos pacientes multiplicaron por 10 las posibilidades de fracasar (OR: 0,1; IC95%: 0,01-0,8; p=0,008). Esta variable se mantuvo en el análisis multivariante.

Se analizaron también las descompensaciones hepáticas y su influencia en la RVS. Mientras que la descompensación basal no mostró asociación, la descompensación observada durante el tratamiento con AADs sí la mostró, de modo que aquellos pacientes con ascitis o encefalopatía agravada durante el tratamiento presentaron menos posibilidad de curarse (OR: 0,09; IC95%:0,02-0,31; p=0,001).

En el análisis de las variables cuantitativas, ni los valores de AST ni de bilirrubina total basales, con una significación estadística en la población por intención de tratar se mostraron predictores en la población por datos observados. Sin embargo, sí que vio una diferencia significativa en los valores basales de GGT, observándose niveles mayores en la población que alcanzó la curación (diferencia: 54,13; IC95%: 21,5-86,7; p=0,008).

Ninguna de los demás factores analizados y expuestos en el análisis por intención de tratar demostraron una asociación que no pudiese ser atribuida al azar.

##### Análisis multivariante

Este análisis fue ejecutado incluyendo en el modelo las variables que mostraron una asociación estadística significativa en el análisis multivariante (niveles basales de GGT, descompensación hepática durante el tratamiento con AADs, TAR con inhibidores de la integrasa, hábito enólico) y además otras variables consideradas relevantes: la edad, el sexo, el uso de pautas subóptimas y la presencia de cirrosis. A diferencia de la población por intención de tratar, en este sólo el tratamiento con inhibidores de la integrasa mantuvo la asociación estadísticamente significativa, prediciendo el fracaso terapéutico (OR: 0,108; IC95%: 0,014-0850, p=0,035; R<sup>2</sup> de Nagelkerke: 0,169).

### 3. Valor de la carga viral negativa a fin de tratamiento

Uno de los aspectos que caracterizan a los agentes antivirales directos es su rápida efectividad logrando caídas muy importantes de carga viral en breves periodos de tiempo y, en muchos casos, la indetectabilidad en pocas semanas. Ello contrasta con las estrategias previas que incluían interferón, más duraderas y con una disminución progresiva de la carga viral. En enfermos mono infectados y ahora también en coinfectados por VIH, una carga viral negativa tras 12 semanas de finalizado el tratamiento ha sido validado y es criterio de curación (o respuesta viral sostenida).

Sin embargo, en muchos casos no se detecta RNA de VHC en las primeras semanas de iniciado el tratamiento. Realizamos una comparación mediante tablas de contingencia, analizando si el presentar una carga viral de VHC detectable al final de tratamiento pudiera predecir un menor porcentaje de éxito virológico.

Tabla 39. La tabla muestra el número de sujetos que alcanzaron respuesta viral sostenida en función de si alcanzaron también carga viral negativa en la determinación de fin de tratamiento (n=317).

		Respuesta viral sostenida		Total
		No	Sí	
CV VHC negativa a fin de tratamiento	Sí	17	299	316
	No	1	0	1
Total		18	299	317

Como se puede apreciar en la tabla, el 94,6% de los sujetos que habían alcanzado la indetectabilidad al final del tratamiento lograron RVS (299/316). Dicho de otro modo, el 5,38% de los sujetos que tenían CV de VHC negativa al final del tratamiento no logró curarse.

El único paciente con CV detectable al final del tratamiento, no alcanzó la RVS. No se observó una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,057$ ) entre las dos variables.

El valor predictivo positivo de una CV indetectable al final de la terapia para establecer la curación en nuestra cohorte fue de:

$$VPP = 299/299+17 = \mathbf{94,62\%} \text{ (IC95\%: 92,1-97,1)}$$



#### 4. Valor de los scores predictivos de fibrosis (APRI y FIB-4)

Establecer el grado de fibrosis hepática ha resultado determinante, ya que el acceso a los AADs se ha visto restringido en nuestro país (debido a su precio) durante los primeros años a los pacientes con un grado de fibrosis más avanzado. A pesar de que el gold estándar diagnóstico de fibrosis hepática continúa siendo el análisis histológico de una biopsia, esta técnica ha caído en desuso. Dada su inocuidad y fácil manejo, hoy en día se ha extendido el uso de la elastografía hepática, estableciéndose como la prueba de referencia para analizar la fibrosis. Sin embargo, no en todos los centros se ha dispuesto de ella de una manera continuada.

Los scores predictivos de fibrosis avanzada, APRI y FIB-4, que utilizan parámetros epidemiológicos y analíticos, han sido empleados en algunos estudios, demostrando su utilidad. En el caso del APRI-score, valores  $>2$  han demostrado una sensibilidad  $>46\%$  y una especificidad del  $91\%$  en pacientes con monoinfección por VHC. Por su parte, el score FIB-4, empleado en un estudio retrospectivo en pacientes con co-infección VIH/VHC, mostró una especificidad del  $97\%$  con un VPP para cirrosis del  $65\%$  en aquellos pacientes con una puntuación  $>3,25$ .

Figura 35. Curva COR de los scores FIB-4 y APRI.

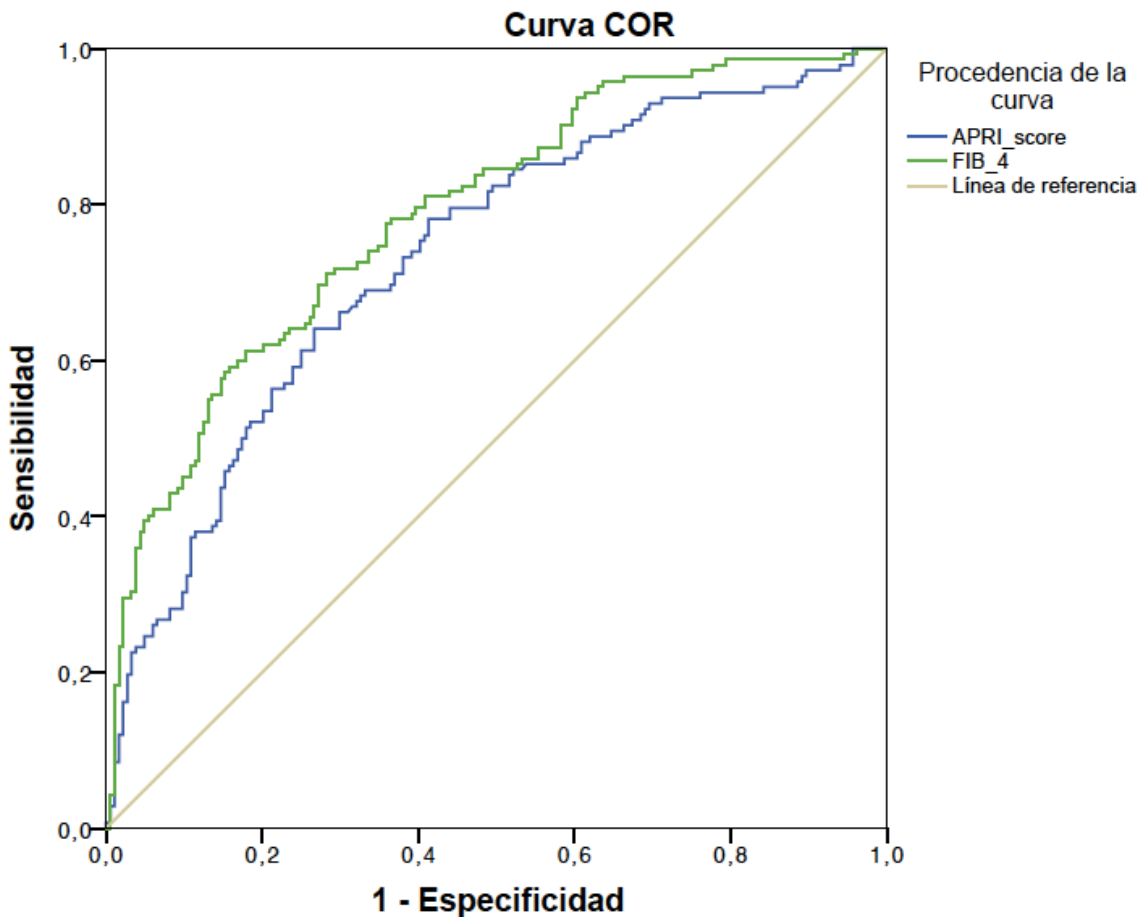


Tabla 40. Se detallan el área bajo la curva, la significación y el intervalo de confianza de cada score

	Área bajo la curva	Significación	Intervalo de confianza (IC95%)	
			Inferior	Superior
APRI score	0,734	<0,001	0,679	0,788
FIB-4 score	0,788	<0,001	0,739	0,837

Como se aprecia en la figura 35 y la tabla 40, el FIB-4 predice de manera más fiable la presencia de cirrosis. Para el caso del APRI, estableciendo el punto de corte 1,42, la sensibilidad de este score en nuestra cohorte es del 44% y la especificidad del 95%. Para esa misma especificidad, el punto de corte en el caso del FIB-4 es de 3,1, con una sensibilidad en este caso del 58%.

Tabla 41. Se muestra la sensibilidad y especificidad de los scores APRI y FIB-4 para la predicción de cirrosis hepática en función de los puntos de corte establecidos.

	Sensibilidad	Especificidad
APRI score >1,42	44%	95%
FIB-4 score >3,1	58%	95%

## 5. Rescates

Como se ha explicado en apartados anteriores, la cohorte del estudio se compone de 314 sujetos y 330 regímenes de AADs. Ello se debe a que 14 pacientes fueron retratados, y por lo tanto recibieron al menos dos pautas de AADs. Un sujeto recibió tres líneas de tratamiento, debido al fracaso de un primer rescate. Fue el único fracaso observado en las terapias de rescate. Por falta de datos a fecha de cierre del seguimiento, desconocemos la efectividad virológica de dos rescates más y por tanto no han sido incluidos en el análisis.

En la tabla 21 describimos las características basales de estos sujetos, así como su situación inmunoviológica con respecto al VIH y al VHC.

Tabla 42. La tabla muestra las características inmunoviroológicas con respecto al VIH y VHC, el grado de fibrosis basal y otros datos epidemiológicos así como las líneas de tratamientos recibidas y el desenlace (n=14). No se muestran los dos pacientes rescatados de los que no se dispone de datos a fecha de fin de seguimiento.

Sujeto	Edad	Genotipo	Pre-tratado	CV VHC basal	CV VIH basal	CD4 basal (%)	Cirrosis (IEH)	MELD basal	Hábito enólico	Momento fracaso	Causa	1ª línea AAD	2ª línea AAD	RVS
1	46	1a	Sí <sup>(a)</sup>	684.000	<50	810 (37)	Sí (25,7)	7	Sí	Semana +12 post-tratamiento	FV	SOF+SPV (12)	SOF/LDV+RBV (24)	Sí
2	52	4	Sí	4.229.000	<50	840 (40)	No (11,8)	ND	No	Semana +12 post-tratamiento	FV	SOF+DCV (12)	SOF+DCV+RBV (12)	Sí
3	48	1a	No	2.460.000	<50	539 (31)	No (10)	ND	Sí	Semana +12 post-tratamiento	FV	DSV+OPT/PTV/r+RBV (12)	SOF+DCV+RBV (24)	Sí
4	53	1a	No	1.833.000	<50	525 (25)	No (7,3)	ND	No	Semana +12 post-tratamiento	FV	DSV+OPT/PTV/r+RBV (12)	SOF/VEL (12)	Sí
5	47	3	No	546.730	<50	575 (25)	Sí (26,3)	ND	Sí	Semana +12 post-tratamiento	FV	SOF+RBV (24)	SOF+DCV+RBV (24)	Noreafirmada valad Otr
6	53	1a	Sí	486	<50	315 (15)	Sí (14,8)	ND	Sí	Semana +12 post-tratamiento	FV	SOF+SPV (24)	SOF+DCV (24)	Sí
7	52	4	No	4.280	<50	961 (31)	Sí (24,2)	ND	No	Semana +12 post-tratamiento	FV	DSV+OPT/PTV/r+RBV (12)	EBR/GZR+RBV (16)	Sí

<b>8</b>	48	1a	Sí	48.600	<50	300 (15)	Sí (51,4)	7	Sí	Semana +12 post-tratamiento	FV	SOF+SPV (24)	SOF+DCV (24)	Sí
<b>9</b>	45	3	No	ND	<50	ND	Sí (ND)	ND	No	Semana +12 post-tratamiento	FV	SOF+RBV (24)	SOF+DCV+RBV (24)	Sí
<b>10</b>	49	1a	No	1.252.760	<50	486 (27)	Sí (16,9)	7	Sí	Semana +12 post-tratamiento	FV	DSV+OPT/PTV/r+RBV (12)	SOD/LDV+RBV (24)	Sí
<b>11</b>	61	1b	Sí <sup>(a)</sup>	1.200.000	<50	722 (19)	No (5)	6	No	Semana +12 post-tratamiento	FV	SOF/LDV (8)	SOD/LDV+RBV (24)	Sí
<b>12</b>	49	2	Sí	436.000	<50	655 (27)	No (10)	6	No	Semana +12 post-tratamiento	FV	SOF+RBV (12)	SOF/VEL+RBV (12)	Sí
<b>13</b>	60	4	Sí	694.000	<50	510 (15)	Sí* (74)	ND	No	Día +26	IPT	SOF+SPV (24)	OMB/PAR/r+DSV+RBV (24)	Sí
<b>14</b>	52	1a	Sí <sup>(a)</sup>	2.820.000	32.100	440 (17)	Sí (16,9)	11	No	Día +9	IPT	SOF+SPV (24)	SOF+DCV+RBV (24)	Sí

<sup>(a)</sup>El paciente ha sido tratado con dos estrategias que incluían IFN-Peg, una de ellas además con los antivirales directos de primera generación boceprevir o telaprevir. \*Cirrosis con criterios de descompensación basales (ascitis/encefalopatía hepática). FV: fracaso virológico. IPT: interrupción prematura del tratamiento

## 6. Evolución de la fibrosis hepática tras el tratamiento con AAD

Uno de los aspectos que más se discuten hoy en día es si la curación de la infección por VHC conlleva además una mejoría en la fibrosis hepática. Un objetivo del estudio fue evaluar la evolución de la fibrosis hepática una vez concluida la terapia. No todos los pacientes disponían de al menos 2 elastografías hepáticas (pre y post-tratamiento) dado que la accesibilidad a esta técnica fue variable e intermitente en cada centro, impidiendo su realización en muchos casos.

Se midió el decremento de la fibrosis mediante la monitorización con elastografías en 178 sujetos. La mediana de seguimiento de estos pacientes fue de 16,3 meses (12,5-24,9); es decir, el tiempo transcurrido entre la primera elastografía y la última fue de 16,3 meses en la mitad de los pacientes y de más de un año (12,5 meses) en el 75%. En este tiempo la mediana de decremento global de la fibrosis fue de 2,6 kPas (0-6,3). Un 25% se beneficiaron de un decremento superior a los 6,3 kPas.

Figura 36. El boxplot representa la fibrosis hepática de los pacientes analizados, en los momentos basal y final (último disponible). Se observa un decremento en la mediana de la elastografía (2,6 kPas) durante el seguimiento (n=178).

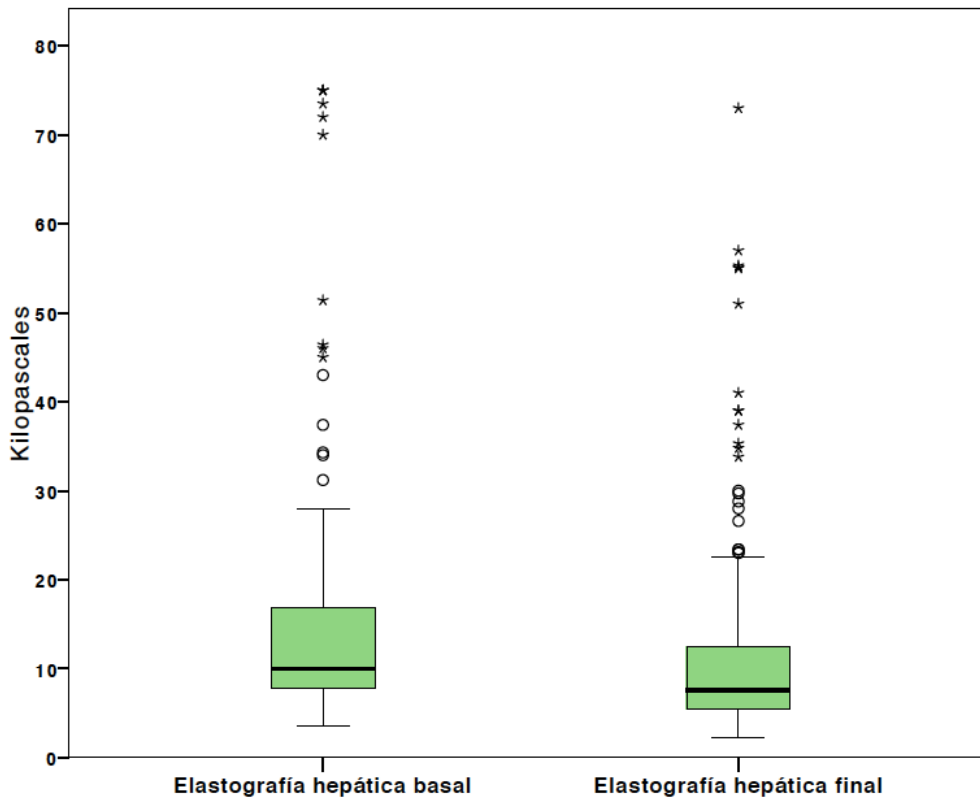


Tabla 43. En la tabla se clasifican los sujetos en función del IEH basal categorizado en F0-F1, F2, F3 y F4 (escala Metavir) y su evolución tras el tratamiento (n=178). Se expresa entre paréntesis el porcentaje de pacientes en cada grupo con respecto a las elastografías basales.

		Elastografía hepática basal				
		F0-F1	F2	F3	F4	Total
Elastografía hepática final	FO-F1	19 (73,1)	35 (67,3)	12 (38,7)	10 (14,5)	76
	F2	6 (23,1)	11 (21,2)	9 (29)	13 (18,8)	39
	F3	0 (0)	2 (3,8)	2 (6,5)	15 (21,7)	19
	F4	1 (3,8)	4 (7,7)	8 (25,8)	31 (44,9)	44
	Total	26 (100)	52 (100)	31 (100)	69 (100)	178

\* En verde, los sujetos que pasaron a una categoría inferior de fibrosis, en amarillo los que se mantuvieron y en rojo los que empeoraron pasando a una categoría superior.

Como se puede apreciar en la tabla 43, de los 178 sujetos, 94 (52,8%) presentaron una regresión de la fibrosis suficiente para poder ser clasificados en una categoría inferior en la escala Metavir, 63 (35,4%) se mantuvieron sin cambios y 21 (11,8%) empeoraron pasando a una categoría de fibrosis superior. Dicho de otro modo, más de la mitad de los pacientes pasó a formar parte de un grado inferior, y el 88,2% o bien mejoró o se mantuvo.

Las implicaciones de un cambio de grado de fibrosis son relevantes ya que en algunos casos pueden suponer una modificación también del manejo. La tabla evidencia que de los 69 sujetos que tenían criterios de cirrosis (F4) en el momento basal, sólo 31 (44,9%) mantienen ese grado de fibrosis. Es decir, más de la mitad dejan de tener criterios elastográficos de cirrosis. Ello sugiere la posibilidad de que algunos de estos pacientes podrían dejar de ser evaluados semestralmente con ecografía para la detección precoz de lesiones hepáticas ocupantes de espacio. Pese a ello, la validación de la regresión de la fibrosis mediante elastografía hepática no está establecida y por tanto no pueden emitirse recomendaciones en este sentido basadas únicamente en esta técnica.

## 6.1 Factores predictores de regresión de la fibrosis hepática

### Análisis univariante

Realizamos un análisis univariante para conocer las variables que se asociaban a una regresión de la fibrosis hepática. Los resultados de este análisis se exponen en las tablas 44 y 45.

Ninguna variable relacionada con el VHC y la afectación hepática (CV de VHC basal, grado basal de fibrosis hepática, presencia de cirrosis, descompensación hepática basal, etc) presenta asociación con la regresión de la fibrosis. El tratamiento con AADs pautado, su duración o el uso de ribavirina tampoco se muestran como predictores de

regresión. No se encontraron asociaciones significativas en el análisis de las comorbilidades basales (enfermedad hepática, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, insuficiencia renal crónica, etc).

Cabe destacar que el consumo de alcohol en cantidades perjudiciales vuelve a mostrar en este otro escenario una tendencia a la asociación estadística ( $p=0,054$ ) de tal manera que aquellos pacientes con hábito enólico dividen casi por dos la posibilidad de lograr una regresión de la fibrosis (OR:0,49; IC95%: 0,23-1,02).

La situación inmunológica también ha mostrado ser predictora de regresión. Mientras que el recuento del número absoluto de linfocitos CD4 sólo ha podido mostrar una tendencia a la significación estadística ( $p=0,06$ ) con una diferencia de medias de 96,7 CD4 (IC95%: -4,9-198,4) más en el grupo que presenta regresión, el porcentaje de linfocitos CD4 sí que ha mostrado una asociación significativa (diferencia de medias: 4; IC95%: 0,5-7,5;  $p=0,042$ ).

La respuesta viral sostenida también fue una variable predictora de disminución de la fibrosis siendo determinante en la evolución hepática. Se observó una fuerte asociación entre ambas variables ( $p=0,001$ ), de tal manera que lograr la curación multiplica por 19,65 (IC95%: 2,3-168,5) la probabilidad de observar una mejoría en la fibrosis hepática. Dicho de otro modo, el fracaso (viroológico o terapéutico) disminuye en un 95% (OR: 0,051) la posibilidad de disminuir la fibrosis en los pacientes evaluados de nuestra cohorte.

### Análisis multivariante

En un análisis multivariante de regresión logística incluyendo en el modelo como variable dependiente la disminución de la fibrosis hepática y como variables independientes: la edad, el sexo, el porcentaje de linfocitos CD4, el hábito enólico, la cirrosis hepática basal, el genotipo 3 de VHC (frente a 1, 2 y 4), la RVS, la CV de VHC  $<800.000$  UI/mL y un número basal de linfocitos menor de  $200/\text{mm}^3$ , se observó que el alcanzar RVS se asociaba sólo con una mayor regresión de la fibrosis (OR: 17,369; IC95%: 1,833-164,625;  $p=0,013$ ;  $R^2$  de Nagelkerke: 0,193). Es decir, ajustado por otras variables, en nuestra cohorte, haber logrado la curación multiplica por 17,37 la posibilidad de mejorar la fibrosis hepática (figura 37). Esta fortísima asociación enfatiza la relevancia de la curación de la infección por VHC en la evolución de la cirrosis y en definitiva del daño hepático.

Es importante destacar que los resultados arrojados por este análisis hacen referencia sólo a la evolución de la fibrosis hepática medida por la elastografía. Ello no garantiza en modo alguno que exista una regresión real de la fibrosis hepática. Es una herramienta más de estimación de fibrosis, y sus resultados hay que utilizarlos con extrema precaución. Su utilidad es actualmente complementaria en el análisis de la regresión de la fibrosis.

Tabla 44. La tabla muestra las variables categóricas más representativas introducidas en el análisis univariante de factores predictores de regresión de la fibrosis hepática (n=178).

Factores predictores de regresión de la fibrosis hepática: análisis univariante (variables categóricas)					
	Cirrosis	p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	
<b>Hombre: n (%)</b>	110 (74,3)	0,91	1,1	0,4	2,6
<b>Mujer: n (%)</b>	22 (73,3)				
<b>Vía de contagio: ADVP: n (%)</b>	102 (77,9)	0,16	2,1	0,7	5,7
<b>Vía de contagio: relaciones sexuales: n (%)</b>	12 (63,2)				
<b>Clasificación de los CDC: C: n (%)</b>	42 (73,7)	0,88	1	0,5	2
<b>Clasificación de los CDC: A/B: n (%)</b>	80 (74,8)				
<b>Genotipo de VHC (3): n (%)</b>	16 (72,7)	0,86	0,9	0,3	2,5
<b>Genotipo de VHC (1/2/4): n (%)</b>	114 (75,5)				
<b>TAR basado en TDF/FTC: n (%)</b>	59 (74,7)	0,49	1,3	0,6	2,9
<b>TAR basado en ABC/3TC: n (%)</b>	36 (69,2)				
<b>Tercer fármaco: Inh. integrasa: n (%)</b>	55 (67,1)	0,16	0,6	0,3	1,2
<b>Tercer fármaco: ITINAN ó IP: n (%)</b>	46 (78)				
<b>TAR potenciado con ritonavir/cobicistat: n (%)</b>	40 (74,1)	0,98	1	0,5	2,1
<b>TAR no potenciado: n (%)</b>	92 (74,2)				



<b>Presencia de esplenomegalia: n (%)</b>	28 (73,3)				
<b>Ausencia de esplenomegalia: n (%)</b>	100 (74,1)	0,96	1	0,4	2,2
<b>Infección por VHB: n (%)</b>	3 (60)				
<b>Ausencia de infección por VHB: n (%)</b>	125 (75,8)	0,6	0,5	0,1	3
<b>Polimorfismo de la IL28B CC: n (%)</b>	26 (72,2)				
<b>Polimorfismo de la IL28B CT/TT: n (%)</b>	43 (81,1)	0,3	0,6	0,2	1,7
<b>Ascitis basal: n (%)</b>	9 (75)				
<b>Ausencia de ascitis: n (%)</b>	123 (74,1)	1	1,1	0,3	4,1
<b>Encefalopatía basal: n (%)</b>	4 (50)				
<b>Ausencia de encefalopatía: n (%)</b>	128 (75,3)	0,2	0,3	0,1	1,4
<b>Comorbilidad basal: n (%)</b>	47 (79,7)				
<b>Ausencia de comorbilidad basal: n (%)</b>	85 (71,4)	0,24	1,6	0,7	3,3
<b>Cardiopatía isquémica basal: n (%)</b>	1 (33,3)				
<b>Ausencia de cardiopatía isquémica basal: n (%)</b>	131 (74,9)	0,2	0,2	0,02	2
<b>Diabetes mellitus basal: n (%)</b>	8 (80)				
<b>Ausencia de diabetes mellitus basal: n (%)</b>	124 (73,8)	1	1,4	0,3	6,9
<b>Insuficiencia renal crónica basal: n (%)</b>	1 (50)				
<b>Ausencia de insuficiencia renal crónica basal: n (%)</b>	131 (74,4)	0,5	0,3	0,02	5,6

<b>Neoplasia basal: n (%)</b>	2 (66,7)				
<b>Ausencia de neoplasia basal: n (%)</b>	130 (74,3)	1	0,7	0,06	7,8
<b>Albúmina basal &gt;3,5 g/L: n (%)</b>	5 (50)				
<b>Albúmina basal &lt;3,5 g/L: n (%)</b>	113 (75,3)	0,1	0,3	0,09	1,2
<b>Bilirrubina total basal &lt;2 mg/dL: n (%)</b>	10 (71,4)				
<b>Bilirrubina total basal &gt;2 mg/dL: n (%)</b>	120 (74,1)	0,8	0,9	0,3	2,9
<b>Linfocitos CD4: recuento &lt;200 cel/mm<sup>3</sup>: n (%)</b>	10 (58,8)				
<b>Linfocitos CD4: recuento &gt;200 cel/mm<sup>3</sup>: n (%)</b>	122 (75,8)	0,15	0,5	0,2	1,3
<b>Presencia de hábito enólico: n (%)</b>	27 (62,8)				
<b>Ausencia de hábito enólico: n (%)</b>	104 (77,6)	0,054	0,5	0,2	1,02
<b>Tratamiento previo con IFN-Peg + RBV: n (%)</b>	63 (76,8)				
<b>Sin tratamiento previo con IFN-Peg + RBV: n (%): n (%)</b>	69 (71,9)	0,45	1,3	0,7	2,6
<b>Tratamiento previo con telaprevir/boceprevir: n (%)</b>	14 (77,8)				
<b>Sin tratamiento previo con telaprevir/boceprevir: n (%): n (%)</b>	118 (73,8)	1	1,3	0,4	4
<b>CV VHC &gt; 800.000 U/L: n (%)</b>	87 (71,3)				
<b>CV VHC &lt; 800.000 U/L: n (%)</b>	45 (80,4)	0,2	0,6	0,3	1,3
<b>Descompensación hepática basal: n (%)</b>	10 (71,4)				
<b>Ausencia de descompensación hepática basal: n (%)</b>	122 (74,4)	0,76	0,9	0,3	2,9

<b>Presencia de cirrosis basal: n (%)</b>	59 (80,8)				
<b>Ausencia de cirrosis basal: n (%)</b>	73 (69,5)	0,09	1,9	0,9	3,8
<b>Duración del tratamiento: 24 semanas: n (%)</b>	33 (76,7)				
<b>Duración del tratamiento: 8/12 semanas: n (%)</b>	98 (73,1)	0,6	1,2	0,5	2,7
<b>Tratamiento con ribavirina: n (%)</b>	53 (74,6)				
<b>Tratamiento sin ribavirina: n (%)</b>	79 (73,8)	0,9	1	0,5	2,1
<b>Presencia de toxicidad a AADs: n (%)</b>	17 (73,9)				
<b>Ausencia de toxicidad a AADs: n (%)</b>	65 (69,1)	0,66	1,3	0,5	3,5
<b>Presentar RVS: n (%)</b>	131 (76,6)				
<b>Ausencia de RVS: n (%)</b>	1 (14,3)	<b>0,001</b>	<b>19,7</b>	<b>2,3</b>	<b>168,1</b>
<b>Presentar fracaso virológico: n (%)</b>	1 (14,3)				
<b>Ausencia de fracaso virológico: n (%)</b>	131 (76,6)	<b>0,001</b>	<b>0,05</b>	<b>0,006</b>	<b>0,44</b>
<b>Presencia de hipertensión portal basal: n (%)</b>	25 (73,5)				
<b>Ausencia de hipertensión portal basal: n (%)</b>	103 (74,1)	0,95	1	0,4	2,3
<b>Presencia de varices esofágicas: n (%)</b>	16 (80)				
<b>Ausencia de varices esofágicas: n (%)</b>	108 (74)	0,56	1,4	0,4	4,5
<b>Interrupción del tratamiento (cualquier causa): n (%)</b>	3 (60)				
<b>No interrumpir el tratamiento: n (%)</b>	123 (81,3)	0,61	1,2	0,4	3,3

\*Se incluye cualquier toxicidad declarada por el paciente independientemente de si ha obligado a interrumpir el tratamiento o no.

Tabla 45. La tabla muestra las variables cuantitativas más representativas introducidas en el análisis univariante de factores predictores de regresión de la fibrosis hepática (n=178).

Factores predictores de regresión de la fibrosis hepática: análisis univariante (variables cuantitativas)						
	Regresión de fibrosis		p	Diferencia de medias	Intervalo de confianza 95%	
	Sí	No			Inferior	Superior
<b>Edad/10</b> (años): media	5,03	4,98	0,64	0,05	-1,8	2,3
<b>Recuento linfocitos CD4 basal/100</b> (células/ $\mu$ L): media	5,9	5,6	0,06	0,97	-0,1	2
<b>Porcentaje CD4 basal</b> (%): media	28	24	<b>0,026</b>	<b>4</b>	<b>0,5</b>	<b>7,5</b>
<b>Carga viral VIH basal</b> (copias/mL): media	621	25	0,41	596	-834	2.026
<b>CV de VHC basal/100.000</b> (UI/mL): media	26,1	27,6	0,83	-1,52	-16,1	13,1
<b>IEH basal</b> (kPas): media	16,07	12,42	0,12	3,65	-1,01	8,3
<b>Creatinina basal:</b> media	0,88	0,99	0,15	-0,11	-0,3	0,01
<b>AST basal</b> (U/mL): media	57	72	0,1	-15,32	-18,5	1,7
<b>ALT basal</b> (U/mL): media	68	77	0,47	-8,7	-17,3	-0,1
<b>GGT basal</b> (U/mL): media	121	151	0,98	-16,3	-35,6	3,1
<b>Plaquetas basales/100.000</b> (células/ $\text{mm}^3$ ): media	15,5	13,9	0,84	0,22	-1,8	2,3
<b>Albúmina basal</b> (U/mL): media	4,30	4,27	0,84	0,017	-0,14	0,17
<b>INR basal:</b> media	1,03	1,01	0,47	0,017	-0,05	0,06
<b>Bilirrubina total basal</b> (U/mL): media	0,82	0,97	0,31	-0,15	-0,37	0,1
<b>APRI score:</b> media	1,37	1,82	0,31	-0,44	-1,3	0,45
<b>FIB-4 score:</b> media	3,05	3,29	0,64	-0,23	-1,21	0,75
<b>Child-Turcotte-Pugh basal:</b> media	5,32	5,42	0,59	-0,09	-0,46	0,27
<b>MELD basal:</b> media	7,61	8,35	0,20	-0,74	-1,9	0,42

Tabla 46. La tabla muestra las variables predictoras de regresión de la fibrosis hepática introducidas en el análisis multivariante (n=178).

Factores predictores de regresión de fibrosis: análisis multivariante					
	B	p	Odds ratio e <sup>β</sup>	Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
<b>Porcentaje basal de linfocitos CD4/10</b>	0,313	0,118	1,368	0,924	2,024
<b>Enolismo</b>	-0,523	0,231	0,593	0,252	1,396
<b>Cirrosis basal</b>	0,713	0,085	2,040	0,906	4,591
<b>Edad/10</b>	0,089	0,800	1,093	0,550	2,174
<b>Sexo</b>	-0,303	0,588	0,739	0,247	2,211
<b>Alcanzar RVS</b>	2,855	<b>0,013</b>	<b>17,369</b>	<b>1,833</b>	<b>164,625</b>
<b>Genotipo del VHC: 3 vs. 1/2/4</b>	-0,233	0,676	0,792	0,267	2,356
<b>CV de VHC &lt;800.000 UI/mL</b>	-0,602	0,176	0,548	0,229	1,309
<b>Recuento CD4 &lt;200 cel/mm<sup>3</sup></b>	-0,648	0,348	0,523	0,135	2,023
<b>Constante</b>	-2,269	0,286	0,103		

Figura 37. Análisis multivariante del estudio de factores predictores de regresión de la fibrosis hepática en la cohorte global, en los pacientes de los que se disponía de al menos dos elastografías hepáticas (pre y post-tratamiento) (n=178).

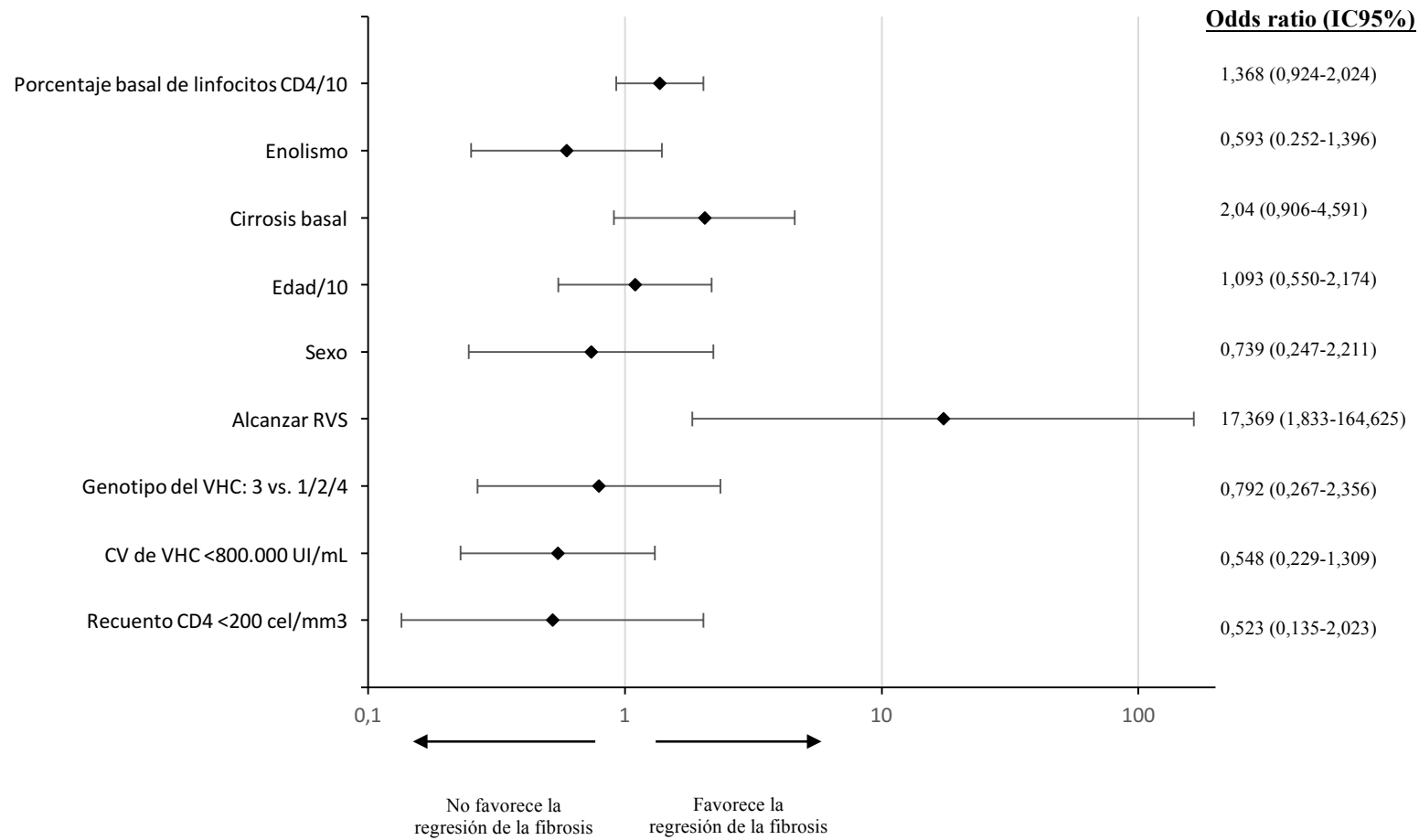
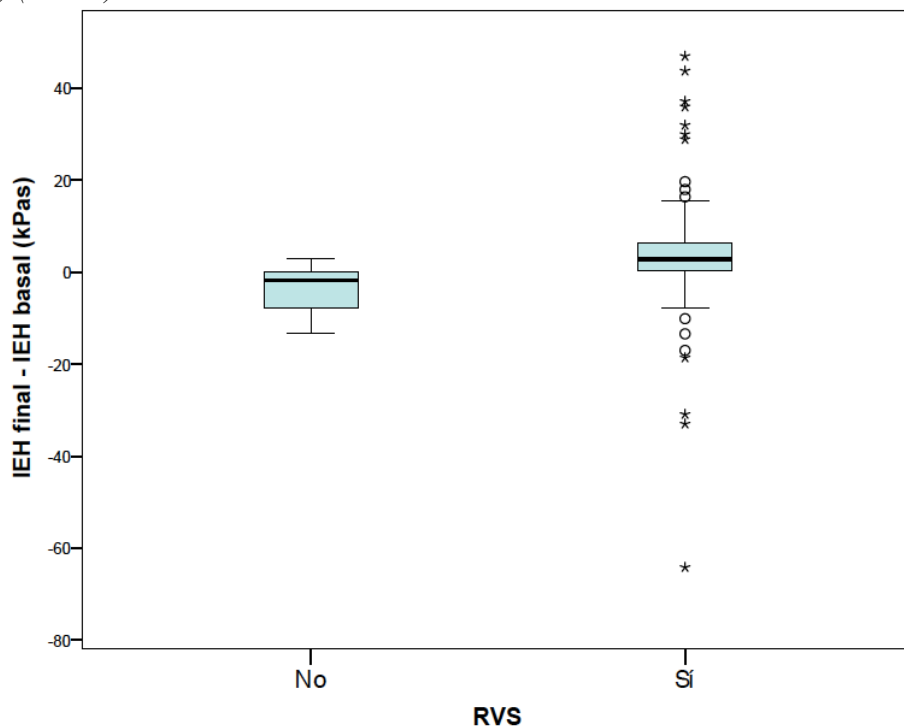
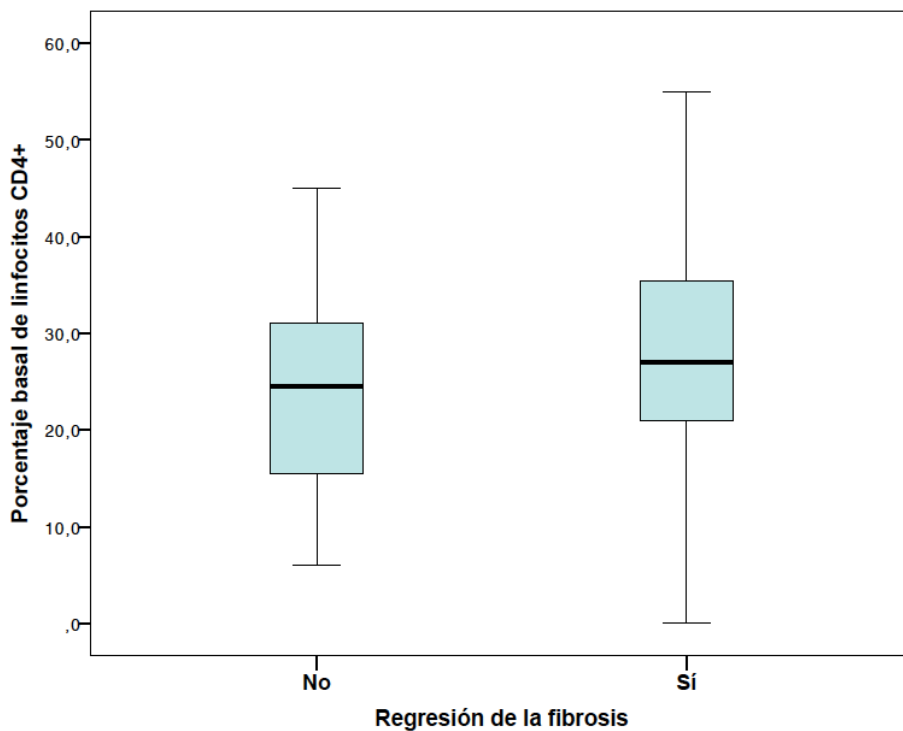


Figura 38. El gráfico muestra la diferencia en la regresión de la fibrosis al comparar los pacientes que alcanzaron RVS con respecto a lo que no lo lograron (OR: 19,7; IC95%: 2,3-168,1;  $p= 0,001$ ) ( $n=178$ ).



\*IEH: índice de elastografía hepática. El eje de ordenadas muestra la diferencia entre la fibrosis final y la basal, expresada en kilopascas, de modo que valores positivos indican mejoría y negativos significan empeoramiento.

Figura 39. El gráfico muestra las diferencias observadas en el porcentaje basal de linfocitos CD4+ con respecto a lograr una regresión de la fibrosis tras el tratamiento con AAD ( $n=178$ ).



## 7. Evolución de los parámetros analíticos tras el tratamiento con AAD

Todos los pacientes fueron monitorizados mediante determinaciones analíticas en tres momentos concretos: basal, fin de tratamiento y 12 semanas después de haber finalizado el último comprimido de AAD. Se realizó un análisis de diversos parámetros analíticos y su evolución a lo largo del seguimiento.

### 7.1 Función renal

Se analizó la evolución de la función renal a través de la creatinina plasmática y se estudiaron los factores que se asociaban a una mejoría o empeoramiento de la misma a lo largo del seguimiento. La mediana en el momento basal de 0,87 mg/dL, se mantuvo estable a lo largo del seguimiento (mediana en fecha de RVS: 0,90 mg/dL). El gráfico de cajas (figura 40) muestra la evolución y las tablas 47 y 48 se detallan los factores que mostraron una asociación significativa a la disminución de creatinina. No se detallan las variables que, habiendo sido analizadas, no mostraron una asociación significativa.

Figura 40. El gráfico de cajas muestra la evolución de la creatinina plasmática en la cohorte (n=283) en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS).

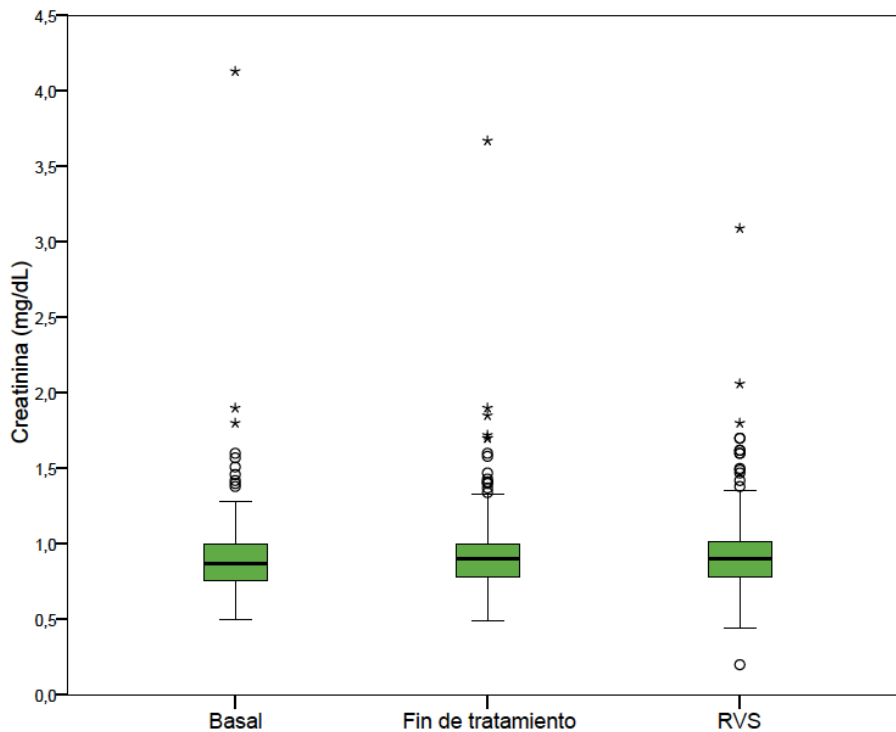




Tabla 47. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa con la disminución de creatinina plasmática (n=283) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte.

Factores predictores de decremento de creatinina plasmática: análisis univariante (variables categóricas)					
	Decremento creatinina	p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
<b>Enolismo:</b> n (%)	41 (49,4)	<b>0,003</b>	2,17	1,3	2,7
<b>Ausencia enolismo:</b> n (%)	63 (31)				
<b>Diabetes mellitus:</b> n (%)	4 (17,4)	<b>0,045</b>	0,34	0,1	1,01
<b>Ausencia de diabetes mellitus:</b> n (%)	103 (38,4)				

Tabla 48. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa (o bien una tendencia a la significación estadística) con la disminución de creatinina plasmática (n=283) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte.

Factores predictores de decremento de creatinina plasmática: análisis univariante (variables cuantitativas)						
	Decremento creatinina		p	Diferencia de medias	Intervalo de confianza 95%	
	Sí	No			Inferior	Superior
<b>Edad (años):</b> media	49,1	50,7	<b>0,025</b>	-1,56	-2,9	-0,19
<b>Recuento CD4 basal (células/<math>\mu</math>L):</b> media	539	616	0,057	-76,8	-156	2,3
<b>Porcentaje CD4 basal (%):</b> media	25,3	27,9	<b>0,046</b>	-2,61	-5,2	-0,05
<b>Creatinina basal:</b> media	1,01	0,84	<b>&lt;0,001</b>	-0,17	0,1	0,23
<b>APRI score:</b> media	1,10	1,43	<b>0,048</b>	-0,33	-0,7	-0,06

Como se aprecia en las tablas, los pacientes que presentaban un hábito enólico experimentaron un mayor decremento al recibir el tratamiento con AADs ( $p=0,003$ ; OR: 2,17, IC95%: 1,3-2,7). Además, los pacientes con DM presentaron menos posibilidades de mejorar los parámetros de función renal ( $p=0,045$ ; OR: 0,34, IC95%: 0,1-1,01). Por otro lado, se observó que una peor situación inmunológica basal y las cifras de creatinina plasmática basales mayores se asociaron a un mayor decremento de niveles de creatinina plasmática

## 7.2 Parámetros hepáticos

Se analizó la evolución de las transaminasas hepáticas de citolisis (aspartato aminotransferasa, AST y alanina aminotransferasa, ALT) y colestasis (gamma glutamil transpeptidasa, GGT) a lo largo del seguimiento.

Figura 41. El gráfico de cajas muestra la evolución de la AST en la cohorte en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=285).

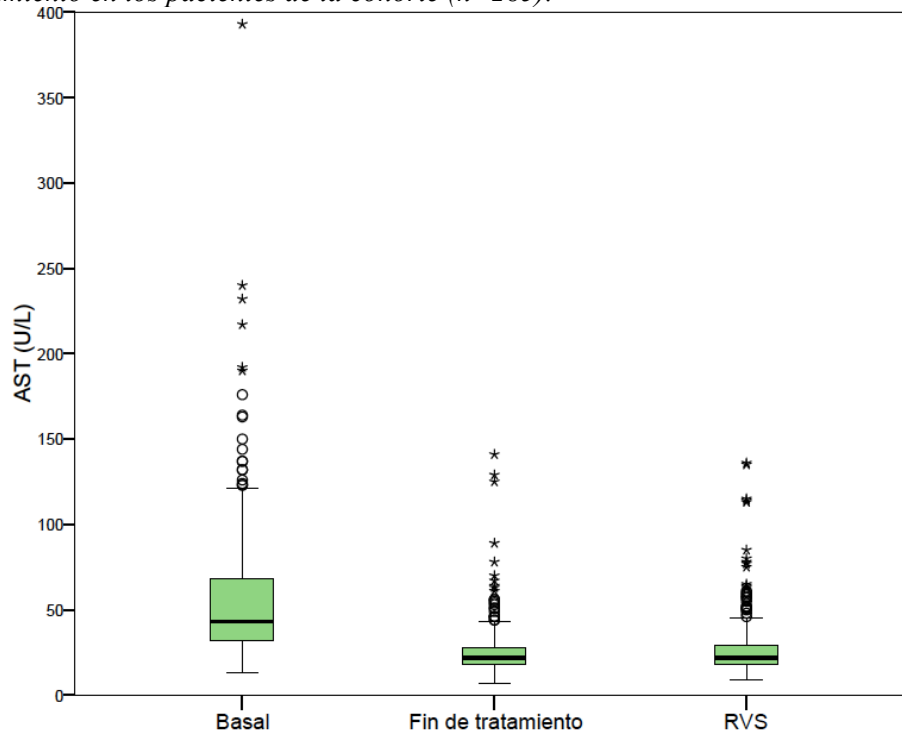


Tabla 49. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa (o bien una tendencia a la significación estadística) con la disminución de AST a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=285).

Factores predictores de decremento de AST: análisis univariante (variables cuantitativas)					
	Decremento AST	p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
Hipertensión portal: n (%)	50 (79,4)	0,059	0,49	0,24	1,04
No hipertensión portal: n (%)	194 (88,6)				
Varices esofágicas: n (%)	27 (75)	<b>0,033</b>	0,38	0,16	0,9
No varices esofágicas: n (%)	211 (88,7)				
Crioglobulinemia: n (%)	2 (33,3)	<b>0,004</b>	0,071	0,012	0,4
No crioglobulinemia: n (%)	248 (87,6)				
Descompensación hepática basal: n (%)	22 (75,9)	0,08	0,44	0,17	1,12
No descompensación hepática: n (%)	228 (87,7)				
FIB-4 > 3,25: n (%)	80 (92)	0,075	2,15	0,91	5,08
FIB-4 < 3,25: n (%)	170 (84,2)				
CV VHC >800.000 UI/mL: n (%)	174 (90)	<b>0,007</b>	2,54	1,27	5,07
CV VHC <800.000 UI/mL: n (%)	76 (79,2)				

Tabla 50. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa con la disminución de AST a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=285).

Factores predictores de decremento de AST: análisis univariante (variables cuantitativas)						
	Decremento AST		p	Diferencia de medias	Intervalo de confianza 95%	
	Sí	No			Inferior	Superior
AST basal (UI/L): media	60,4	34,6	<b>&lt;0,001</b>	25,82	16,83	34,8
ALT basal (UI/L): media	68,05	35,33	<b>&lt;0,001</b>	32,71	23,11	42,33
INR basal: media	1,01	1,06	<b>0,048</b>	-0,05	-0,1	0,27

Figura 42. El gráfico de cajas muestra la evolución de la ALT en la cohorte en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=286).

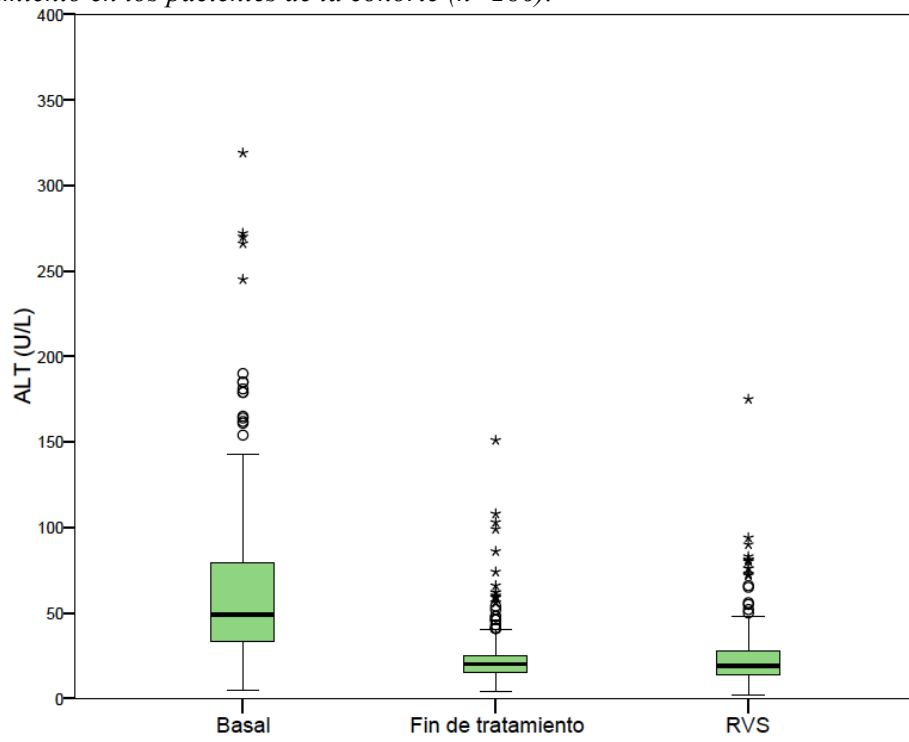


Tabla 51. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa con la disminución de ALT a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=286).

Factores predictores de decremento de ALT: análisis univariante (variables cuantitativas)					
	Decremento ALT	p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
<b>Esplenomegalia: n (%)</b>	50 (75,8)	<b>&lt;0,001</b>	0,28	0,13	0,59
<b>No esplenomegalia: n (%)</b>	193 (88,5)				
<b>RVS: n (%)</b>	251 (89,3)	<b>0,013</b>	6,69	1,7	26,3
<b>Ausencia de RVS: n (%)</b>	8 (80)				
<b>Fracaso virológico: n (%)</b>	5 (55,6)	<b>0,013</b>	0,15	0,04	0,59
<b>Ausencia de fracaso virológico: n (%)</b>	242 (86,7)				
<b>Fracaso terapéutico: n (%)</b>	5 (55,6)	<b>0,013</b>	0,15	0,04	0,59
<b>Ausencia de fracaso terapéutico: n (%)</b>	242 (86,7)				
<b>Interrupción tratamiento: n (%)</b>	4 (57,1)	<b>0,037</b>	0,16	0,04	0,76
<b>No interrupción tratamiento: n (%)</b>	246 (86,9)				
<b>Cirrosis: n (%)</b>	105 (84)	<b>0,047</b>	0,48	0,23	1
<b>Ausencia de cirrosis: n (%)</b>	145 (87,9)				
<b>Hipertensión portal: n (%)</b>	48 (75)	<b>&lt;0,001</b>	0,27	0,13	0,57
<b>No hipertensión portal: n (%)</b>	194 (88,6)				
<b>Varices esofágicas: n (%)</b>	24 (66,7)	<b>&lt;0,001</b>	0,18	0,08	0,42
<b>No varices esofágicas: n (%)</b>	211 (88,7)				
<b>Descompensación hepática basal: n (%)</b>	20 (69)	<b>0,003</b>	0,23	0,1	0,57
<b>No descompensación hepática: n (%)</b>	228 (87,7)				
<b>CV VHC &gt;800.000 UI/mL: n (%)</b>	178 (91,8)	<b>0,017</b>	2,39	1,15	5,98
<b>CV VHC &lt;800.000 UI/mL: n (%)</b>	76 (79,2)				

Tabla 52. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa (o bien una tendencia a la significación estadística) con la disminución de ALT a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=2856).

Factores predictores de decremento de ALT: análisis univariante (variables cuantitativas)						
	Decremento ALT		p	Diferencia de medias	Intervalo de confianza 95%	
	Sí	No			Inferior	Superior
<b>CV VHC basal (UI/mL): media</b>	2.770.754	1.152.730	<b>&lt;0,001</b>	1.618.024	935.386	2.300.662
<b>Linfocitos CD4 basales (cel/μL): media</b>	602	483	0,051	60,33	-0,3	237,2

<b>AST (UI/L): n (%)</b>	59,3	38,7	<b>&lt;0,001</b>	20,64	10,75	30,54
<b>ALT (UI/L): n (%)</b>	67,8	31,6	<b>&lt;0,001</b>	36,25	27,37	45,13
<b>INR basal: media</b>	1,02	1,07	<b>0,038</b>	0,027	-0,1	-0,003

Figura 43. El gráfico de cajas muestra la evolución de la GGT en la cohorte en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=279).

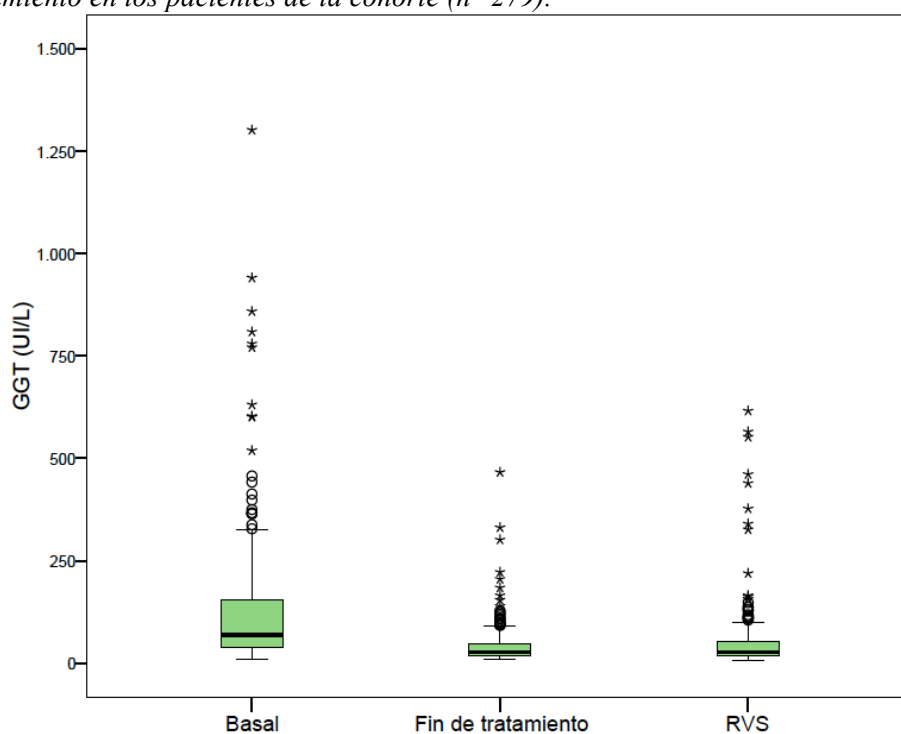


Tabla 53. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa con la disminución de GGT a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=279).

<b>Factores predictores de decremento de GGT: análisis univariante (variables cuantitativas)</b>					
	Decremento GGT	p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
<b>Hombre: n (%)</b>	205 (87,2)	<b>0,049</b>	2,1	0,99	4,46
<b>Mujer: n (%)</b>	44 (86,3)				
<b>Genotipo 1a: n (%)</b>	136 (92,5)	<b>0,013</b>	3,66	1,35	9,96
<b>Genotipo 1b: n (%)</b>	30 (83,3)				
<b>Esplenomegalia: n (%)</b>	47 (72,3)	<b>0,001</b>	0,31	0,16	0,63
<b>No esplenomegalia: n (%)</b>	201 (91,8)				

<b>Crioglobulinemia: n (%)</b>	3 (50)	<b>0,043</b>	0,16	0,032	0,83
<b>No crioglobulinemia: n (%)</b>	253 (88,8)				
<b>RVS: n (%)</b>	239 (86,3)	<b>0,018</b>	6,29	1,51	26,22
<b>Ausencia de RVS: n (%)</b>	6 (60)				
<b>Fracaso virológico: n (%)</b>	4 (50)	<b>0,013</b>	0,16	0,038	0,66
<b>Ausencia de fracaso virológico: n (%)</b>	251 (89,3)				
<b>Fracaso terapéutico: n (%)</b>	4 (50)	<b>0,013</b>	0,16	0,038	0,66
<b>Ausencia de fracaso terapéutico: n (%)</b>	251 (89,3)				
<b>Hipertensión portal: n (%)</b>	45 (70,3)	<b>&lt;0,001</b>	0,27	0,13	0,54
<b>No hipertensión portal: n (%)</b>	201 (91,8)				
<b>Varices esofágicas: n (%)</b>	21 (58,3)	<b>&lt;0,001</b>	0,17	0,07	0,36
<b>No varices esofágicas: n (%)</b>	219 (91,6)				
<b>Descompensación hepática basal: n (%)</b>	20 (69)	<b>0,003</b>	0,23	0,1	0,57
<b>No descompensación hepática basal: n (%)</b>	237 (90,5)				
<b>CV VHC &gt;800.000 UI/mL: n (%)</b>	171 (89,1)	<b>0,009</b>	2,38	1,22	4,62
<b>CV VHC &lt;800.000 UI/mL: n (%)</b>	79 (82,3)				

Tabla 54. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa con la disminución de GGT a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=279).

<b>Factores predictores de decremento de GGT: análisis univariante (variables cuantitativas)</b>						
	Decremento GGT		p	Diferencia de medias	Intervalo de confianza 95%	
	Sí	No			Inferior	Superior
<b>CV VHC basal (UI/mL): media</b>	2.751.321	1.507.650	<b>0,003</b>	1.243.272	440.588	2.046.755
<b>Puntuación Child-Turcotte-Pugh basal: media</b>	5,35	5,76	<b>0,033</b>	-0,41	-0,79	-0,035
<b>ALT (UI/L): n (%)</b>	67,33	43,5	<b>&lt;0,001</b>	23,8	12,48	35,13
<b>GGT (UI/L): n (%)</b>	136,4	72,8	<b>&lt;0,001</b>	63,54	29,73	97,36
<b>Albúmina basal (g/dL): n (%)</b>	4,28	4,04	<b>0,006</b>	0,24	0,07	0,41
<b>INR basal: media</b>	1,01	1,08	<b>0,01</b>	-0,07	-0,13	-0,18

### 7.3 Parámetros analíticos de función hepática

Cuatro parámetros de función hepática fueron analizados en los pacientes de la cohorte: recuento de plaquetas, estado de la coagulación a través del International Normalized Ratio (INR) y niveles de albúmina y bilirrubina total. Se analizó la evolución de la función hepática a lo largo del seguimiento, así como los factores o variables que se asociaron a una mejoría de la misma.

Figura 44. El gráfico de cajas muestra la evolución del recuento de plaquetas en la cohorte en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=286).

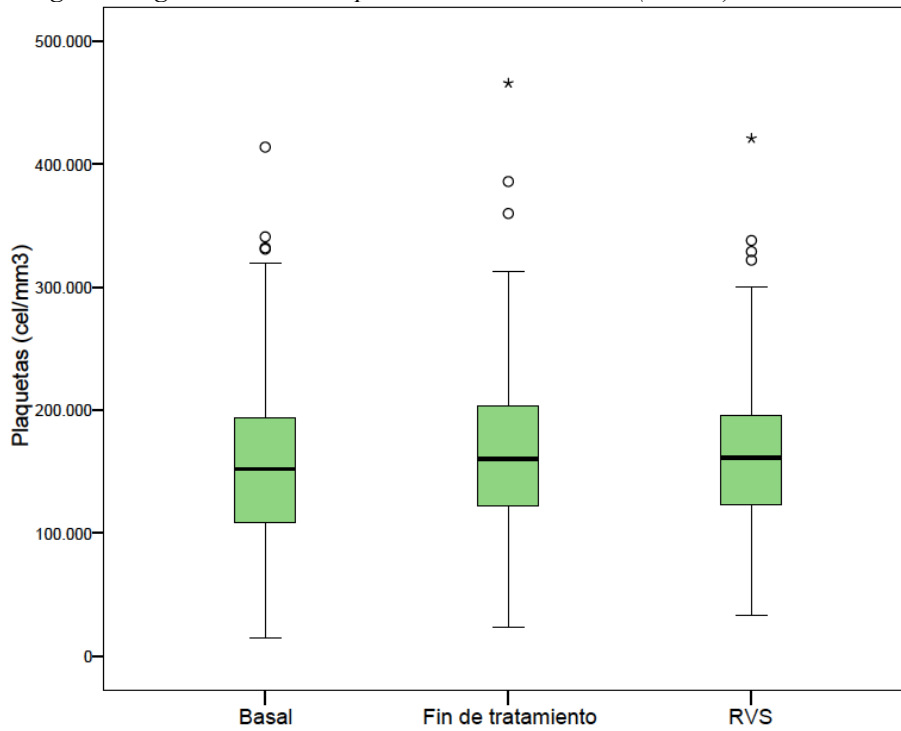




Tabla 55. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa con la recuperación de plaquetas a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=286).

Factores predictores del incremento del recuento plaquetario: análisis univariante (variables categóricas)					
	Aumento de plaquetas	p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
Tratamiento previo con boceprevir/telaprevir: n (%)	6 (28,6)	<b>0,004</b>	0,26	0,099	0,7
No tratamiento previo con boceprevir/telaprevir: n (%)	163 (60,4)				
TAR potenciado: n (%)	63 (69,2)	<b>0,009</b>	1,99	1,18	3,37
TAR no potenciado: n (%)	106 (53)				
RVS: n (%)	168 (59,8)	<b>0,005</b>	11,89	1,47	96,4
Ausencia de RVS: n (%)	1 (10)				
Fracaso virológico: n (%)	1 (11,1)	<b>0,005</b>	0,08	0,01	0,68
Ausencia de fracaso virológico: n (%)	168 (59,8)				
Fracaso terapéutico: n (%)	1 (11,1)	<b>0,005</b>	0,08	0,01	0,68
Ausencia de fracaso terapéutico: n (%)	168 (59,8)				
APRI basal >2: n (%)	37 (74)	<b>0,011</b>	0,37	1,2	4,7
APRI basal <2: n (%)	131 (54,6)				
FIB-4 basal >3,25: n (%)	64 (73,6)	<b>&lt;0,001</b>	2,65	1,53	4,59
FIB-4 basal <3,25: n (%)	104 (51,2)				
Descompensación hepática basal: n (%)	20 (69)	<b>0,003</b>	0,23	0,1	0,57
No descompensación hepática basal: n (%)	155 (59,2)				
CV VHC >800.000 UI/mL: n (%)	122 (62,9)	<b>0,015</b>	1,84	1,12	3,02
CV VHC <800.000 UI/mL: n (%)	46 (47,9)				
Linfocitos CD4 <200 cel/μL: n (%)	19 (79,2)	<b>0,029</b>	2,96	1,08	8,17
Linfocitos CD4 >200 cel/μL: n (%)	150 (56,2)				

Tabla 56. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa con la recuperación de las plaquetas a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=286).

Factores predictores del incremento del recuento plaquetario: análisis univariante (variables cuantitativas)						
	Aumento de plaquetas		p	Diferencia de medias	Intervalo de confianza 95%	
	Sí	No			Inferior	Superior
CD4 basales (cel/μL): media	554	634	<b>0,042</b>	-80,37	-157,62	-3,1
Porcentaje CD4 basal (%): media	25,6	28,9	<b>0,009</b>	-3,32	-5,8	-0,8

<b>AST (UI/L): n (%)</b>	62,49	49,14	<b>0,008</b>	13,34	3,58	23,11
<b>ALT (UI/L): n (%)</b>	71,28	52,98	<b>0,001</b>	18,3	7,6	28,9
<b>Plaquetas basales (cel/mm<sup>3</sup>): n (%)</b>	138.201	176.823	<b>&lt;0,001</b>	-38.622	-52.767	-24.478
<b>APRI: media</b>	1,55	0,98	<b>0,002</b>	0,57	0,21	0,94
<b>FIB-4: media</b>	3,73	2,29	<b>&lt;0,001</b>	1,44	0,82	2,05

Figura 45. El gráfico de cajas muestra la evolución del INR en la cohorte en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=146).

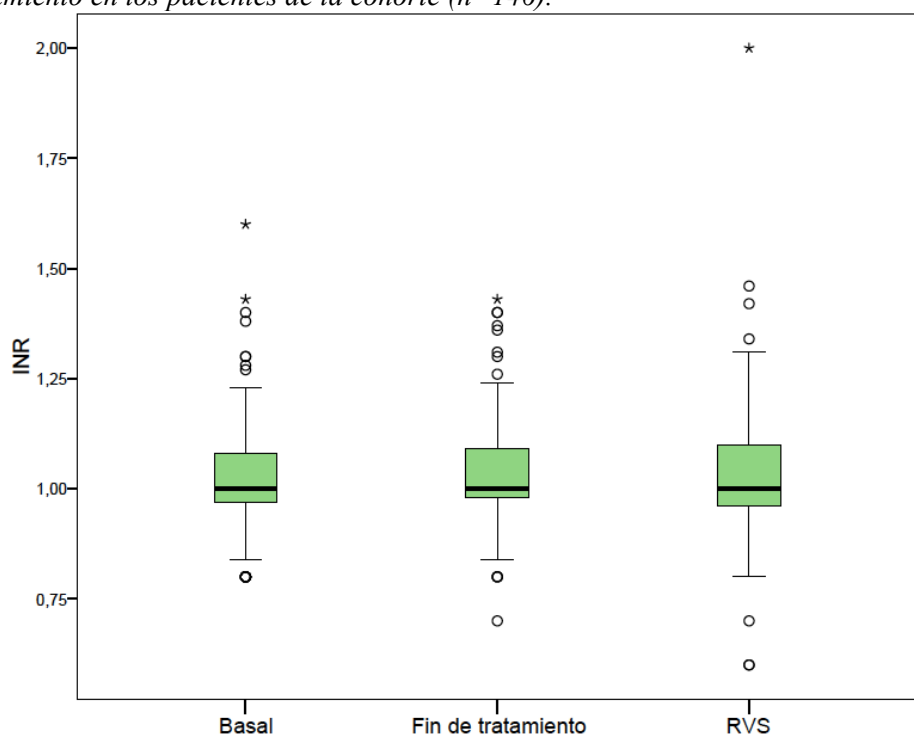


Tabla 57. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa (o bien una tendencia a la asociación significativa) con la disminución de INR a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=146).

Factores predictores de decremento de INR: análisis univariante (variables cuantitativas)						
	Decremento INR		p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	
					Inferior	Superior
<b>Tratamiento previo con boceprevir/telaprevir: n (%)</b>	7 (77,8)		<b>0,029</b>	5,9	0,19	29,5
<b>No tratamiento previo con boceprevir/telaprevir: n (%)</b>	55 (37,2)					
<b>Con ribavirina: n (%)</b>	21 (30,9)		0,054	0,52	0,27	1,01
<b>Sin ribavirina: n (%)</b>	41 (46,1)					
<b>Cirrosis: n (%)</b>	33 (47,8)		0,058	1,87	0,98	3,57
<b>Ausencia de cirrosis: n (%)</b>	29 (33)					
<b>TAR potenciado: n (%)</b>	13 (25,5)		<b>0,013</b>	0,4	0,19	0,83
<b>TAR no potenciado: n (%)</b>	49 (46,2)					

Tabla 58. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa con la disminución de INR a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=146).

Factores predictores de decremento de INR: análisis univariante (variables cuantitativas)						
	Decremento INR		p	Diferencia de medias	Intervalo de confianza 95%	
	Sí	No			Inferior	Superior
<b>Plaquetas basales (cel/mm<sup>3</sup>): media</b>	130.545	160.037	<b>0,004</b>	-24.492	-49.236	-9.748
<b>Tiempo de seguimiento (meses): n (%)</b>	23,56	17,61	<b>0,015</b>	5,94	1,19	10,71
<b>INR basal: media</b>	1,09	0,98	<b>&lt;0,001</b>	0,11	0,07	0,15

Figura 46. El gráfico de cajas muestra la evolución de la bilirrubina total en la cohorte en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=274).

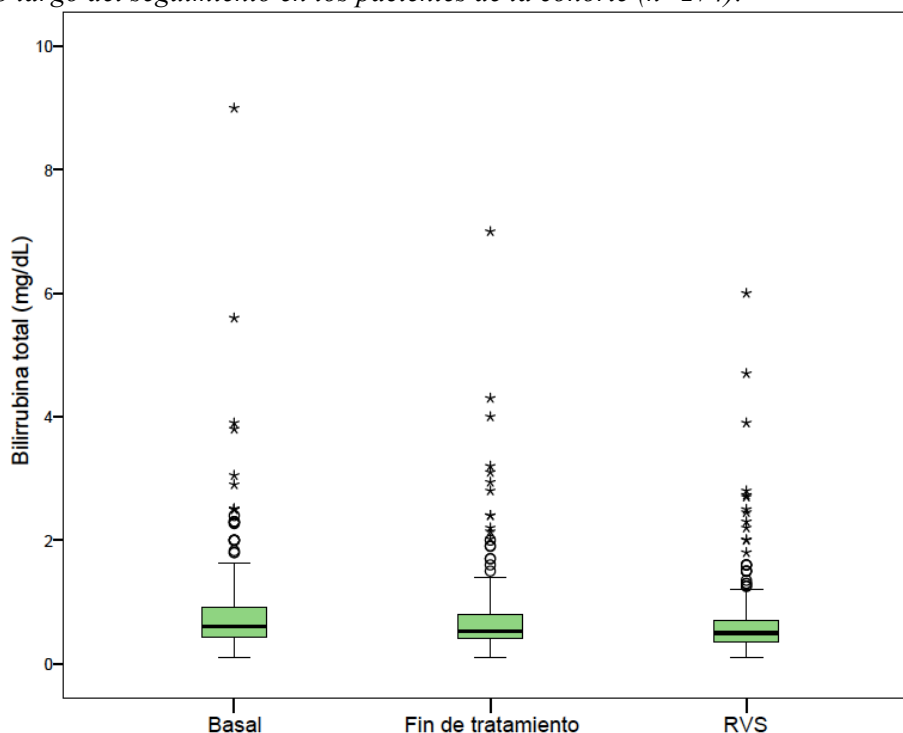


Tabla 59. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa con la disminución de la bilirrubina total a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=274).

Factores predictores de decremento de bilirrubina total: análisis univariante (variables cuantitativas)					
	Decremento BilT	p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
TAR incluye TDF/TAF: n (%)	84 (68,9)	0,059	1,72	0,98	3,04
TAR incluye ABC/3TC: n (%)	50 (56,2)				
Presencia HbsAg: n (%)	8 (100)	<b>0,027</b>	1,05	1,02	1,09
Ausencia HbsAg: n (%)	160 (61,3)				
Hipertensión portal: n (%)	41 (71,4)	0,074	1,74	0,94	3,21
No hipertensión portal: n (%)	125 (59)				
APRI >2: n (%)	38 (76)	<b>0,022</b>	2,24	1,11	4,5
APRI <2: n (%)	136 (58,6)				
FIB-4 >3,25: n (%)	63 (73,3)	<b>0,008</b>	2,1	1,2	3,7
FIB-4 <3,25: n (%)	111 (56,6)				

Tabla 60. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa con la disminución de INR a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=274).

Factores predictores de decremento de bilirrubina total: análisis univariante (variables cuantitativas)						
	Decremento BilT		p	Diferencia de medias	Intervalo de confianza 95%	
	Sí	No			Inferior	Superior
<b>ALT basal</b> (UI/L): media	69,41	54,73	<b>0,011</b>	14,67	3,45	25,9
<b>Plaquetas basales</b> (cel/mm <sup>3</sup> ): media	147.287	162.753	<b>0,046</b>	-15.465	-30.662	-268
<b>Bilirrubina total basal</b> (mg/dL): media	1,0	0,61	<b>&lt;0,001</b>	0,39	0,23	0,55
<b>APRI:</b> media	1,51	1,06	<b>0,014</b>	0,45	0,09	0,81
<b>FIB-4:</b> media	3,51	2,6	<b>0,005</b>	0,9	0,28	1,53

Figura 47. El gráfico de cajas muestra la evolución de la albúmina en la cohorte en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=200).

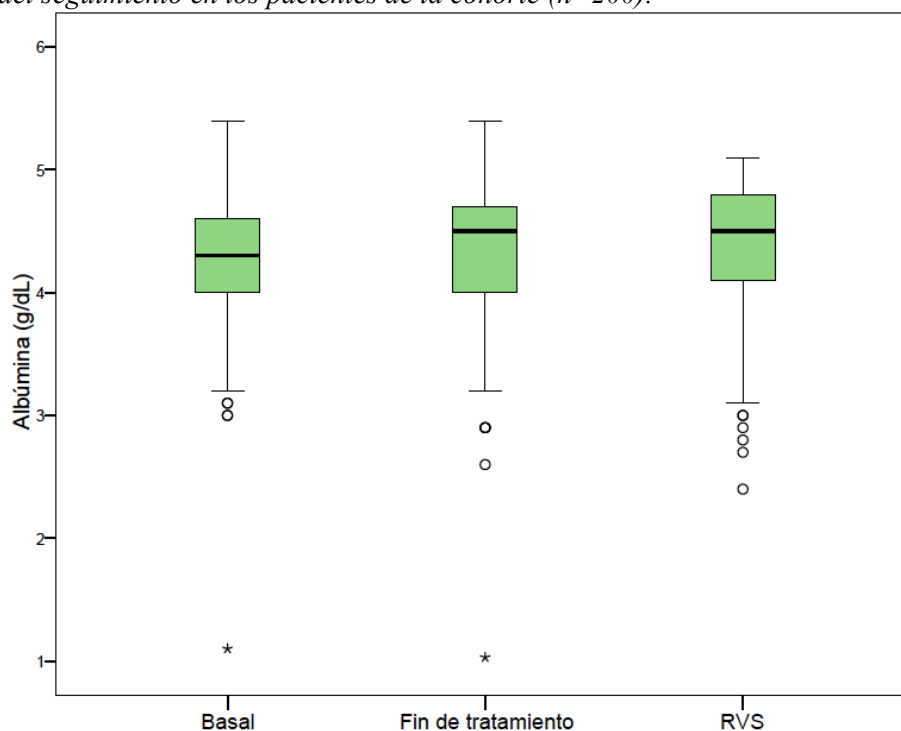


Tabla 61. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa con el aumento de la albúmina a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=200).

Factores predictores de incremento de albúmina: análisis univariante (variables cuantitativas)					
	Aumento albúmina	p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
<b>RVS: n (%)</b>	113 (57,4)	<b>0,045</b>	8,07	0,96	68,3
<b>Ausencia de RVS: n (%)</b>	1 (14,3)				
<b>Fracaso virológico: n (%)</b>	1 (14,3)	<b>0,045</b>	0,12	0,02	1,05
<b>Ausencia de fracaso virológico: n (%)</b>	113 (57,4)				
<b>Fracaso terapéutico: n (%)</b>	1 (14,3)	<b>0,045</b>	0,12	0,02	1,05
<b>Ausencia de fracaso terapéutico: n (%)</b>	113 (57,4)				

Tabla 62. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa con el aumento de albúmina a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=200).

Factores predictores de aumento de albúmina: análisis univariante (variables cuantitativas)						
	Aumento albúmina		p	Diferencia de medias	Intervalo de confianza 95%	
	Sí	No			Inferior	Superior
<b>GGT basal (UI/L): media</b>	133,6	91,9	<b>0,012</b>	41,7	9,4	74,1
<b>Albúmina basal (g/dL): media</b>	4,2	4,4	<b>0,006</b>	-0,19	-0,33	-0,06

#### 7.4 Child-Turcotte-Pugh y MELD

También analizamos la evolución de las escalas pronósticas de supervivencia en los pacientes con cirrosis hepática (MELD y Child-Turcotte-Pugh). Evaluamos los factores que se asociaron de manera predictiva a una mejoría en la puntuación de ambas escalas y por tanto una mejoría en la estimación del pronóstico al final de la terapia.

Figura 48. El gráfico de cajas muestra la evolución en la puntuación dentro de la escala MELD de los pacientes con cirrosis de la cohorte, en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=64).

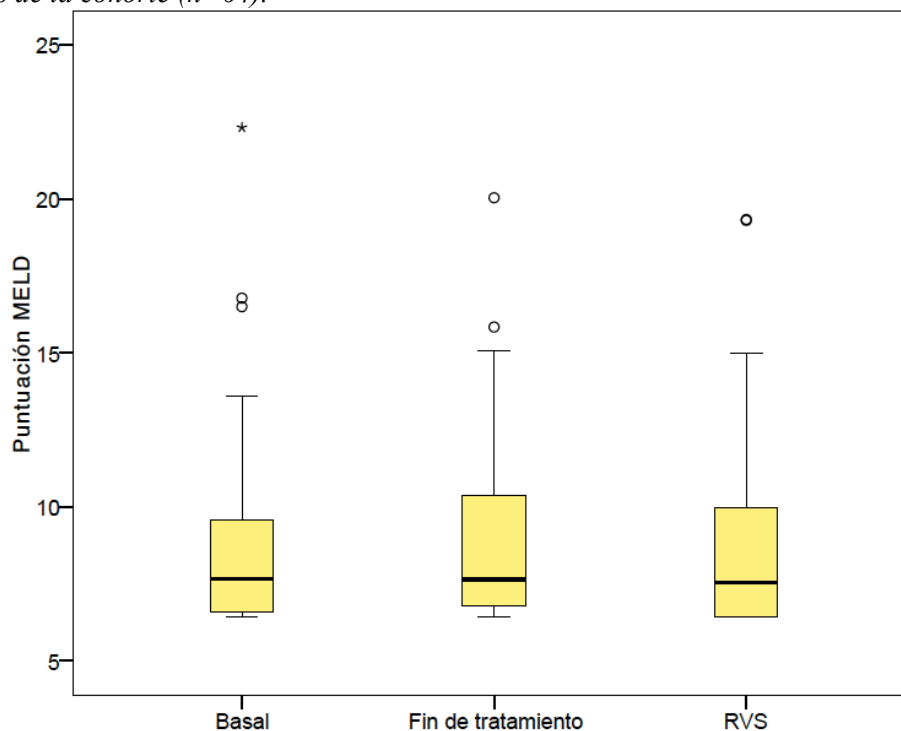


Tabla 63. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa con la mejoría en la puntuación dentro de la escala MELD de los pacientes con cirrosis de la cohorte a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=64).

Factores predictores de disminución de puntuación en la escala MELD: análisis univariante (variables categóricas)					
	Decremento MELD	p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
Tratamiento previo con boceprevir/telaprevir: n (%)	6 (66,7)	0,076	3,73	0,89	15,5
No tratamiento previo con boceprevir/telaprevir: n (%)	51 (34,9)				
Cirrosis: n (%)	30 (44,1)	0,094	1,75	0,91	3,39
Ausencia de cirrosis: n (%)	27 (31)				
Hipertensión portal: n (%)	18 (51,4)	<b>0,038</b>	2,23	1,03	4,82
No hipertensión portal: n (%)	37 (32,2)				
Varices esofágicas: n (%)	14 (66,7)	<b>0,003</b>	4,21	1,57	11,25
No varices esofágicas: n (%)	39 (32,2)				
Descompensación hepática basal: n (%)	14 (63,6)	<b>0,005</b>	3,66	1,43	9,39
No descompensación hepática: n (%)	43 (32,3)				
APRI >2: n (%)	20 (62,5)	<b>0,001</b>	3,87	1,72	8,73

<b>APRI &lt;2:</b> n (%)	37 (30,1)				
<b>FIB-4 &gt;3,25:</b> n (%)	28 (56)	<b>0,001</b>	3,34	1,65	6,74
<b>FIB-4 &lt;3,25:</b> n (%)	29 (27,6)				
<b>Linfocitos CD4 basales &lt;200 (cel/<math>\mu</math>L):</b> n (%)	12 (75)	<b>0,001</b>	6,27	1,91	20,52
<b>Linfocitos CD4 basales &lt;200 (cel/<math>\mu</math>L):</b> n (%)	45 (32,4)				

Tabla 64. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa (o bien una tendencia a la significación estadística) con la mejoría en la puntuación dentro de la escala MELD de los pacientes con cirrosis de la cohorte a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=64).

<b>Factores predictores de disminución de puntuación en la escala MELD: análisis univariante (variables cuantitativas)</b>						
	Decremento MELD		p	Diferencia de medias	Intervalo de confianza 95%	
	Sí	No			Inferior	Superior
<b>Linfocitos CD4 basales (cel/<math>\mu</math>L):</b> media	469	655	<b>0,001</b>	-186	-299	-73
<b>Porcentaje linfocitos CD4 basales (%):</b> media	25,18	28,93	<b>0,043</b>	-3,75	-7,4	-0,13
<b>Puntuación Child-Turcotte-Pugh:</b> media	5,8	5,3	<b>0,006</b>	0,53	0,16	0,89
<b>Plaquetas basales (cel/<math>\text{mm}^3</math>):</b> media	118.935	164.306	<b>&lt;0,001</b>	-45.371	-64.779	-25.963
<b>Albúmina basal (g/dL):</b> media	3,97	4,27	<b>0,001</b>	-0,3	-0,47	-0,12
<b>Bilirrubina total basal (mg/dL):</b> media	1,3	0,67	<b>&lt;0,001</b>	0,63	0,36	0,91
<b>INR basal:</b> media	1,1	0,98	<b>&lt;0,001</b>	0,11	0,071	0,16
<b>Edad (años):</b> media	48,85	50,78	<b>0,027</b>	-1,94	-3,65	-0,23
<b>MELD basal:</b> media	9,24	7,02	<b>&lt;0,001</b>	2,22	1,42	3,02
<b>Elastografía basal (kPas):</b> media	19,48	14,37	0,062	5,1	-0,26	10,47
<b>APRI:</b> media	2,04	0,99	<b>&lt;0,001</b>	1,05	0,49	1,62
<b>FIB-4:</b> media	4,36	2,62	<b>&lt;0,001</b>	0,48	0,78	2,69



Tabla 65. La tabla muestra el número absoluto y relativo de pacientes en cada estadio de la clasificación de Child-Turcotte\_pugh en los tres momentos analizados (basal, en semana de fin de tratamiento y en semana correspondiente a la RVS).

Child-Turcotte-Pugh		Basal (n=199)	Fin de tratamiento (n=179)	RVS (n=148)
<b>C</b> n (%)	9	4 (2)	2 (1,1)	1 (0,6)
	>9	5 (2,5)	2 (1,1)	1 (0,6)
<b>B</b> n (%)	7	13 (6,5)	8 (4,5)	6 (4,1)
	8	1 (0,5)	6 (3,4)	6 (4,1)
<b>A</b> n (%)	5	155 (77,9)	146 (81,6)	122 (82,4)
	6	25 (12,6)	15 (8,4)	12 (8,1)

Tabla 66. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa con la mejoría en la puntuación dentro de la escala Child-Turcotte-Pugh de los pacientes con cirrosis de la cohorte a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=61).

Factores predictores de disminución de puntuación en la escala Child-Turcotte-Pugh: análisis univariante (variables categóricas)					
	Decremento Child-Turcotte-Pugh	p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
<b>Esplenomegalia:</b> n (%)	8 (22,9)	0,038	3,1	1,09	8,79
<b>No esplenomegalia:</b> n (%)	9 (8,7)				
<b>Cirrosis:</b> n (%)	12 (19,7)	<b>0,03</b>	3,06	1,08	8,7
<b>Ausencia de cirrosis:</b> n (%)	6 (7,4)				
<b>Hipertensión portal:</b> n (%)	8 (26,7)	<b>0,013</b>	3,96	1,37	11,41
<b>No hipertensión portal:</b> n (%)	9 (8,4)				
<b>Varices esofágicas:</b> n (%)	5 (29,4)	<b>0,05</b>	3,47	1,04	11,56
<b>No varices esofágicas:</b> n (%)	12 (10,7)				
<b>Descompensación hepática basal:</b> n (%)	9 (47,4)	<b>&lt;0,001</b>	11,4	3,69	35,21
<b>No descompensación hepática basal:</b> n (%)	9 (7,3)				
<b>APRI &gt;2:</b> n (%)	8 (30,8)	<b>0,006</b>	4,71	1,64	13,54
<b>APRI &lt;2:</b> n (%)	10 (8,6)				
<b>FIB-4 &gt;3,25:</b> n (%)	12 (27,3)	<b>&lt;0,001</b>	5,75	1,99	16,59
<b>FIB-4 &lt;3,25:</b> n (%)	6 (6,1)				
<b>CV VHC &gt;800.000 (U/L):</b> n (%)	8 (8,5)	<b>0,037</b>	0,35	0,13	0,97
<b>CV VHC &lt;800.000 (U/L):</b> n (%)	10 (20,8)				

<b>Linfocitos CD4 basales &lt;200</b> (cel/ $\mu$ L): n (%)	5 (35,7)	<b>0,018</b>	4,92	1,43	16,89
<b>Linfocitos CD4 basales &gt;200</b> (cel/ $\mu$ L): n (%)	13 (10,2)				

Tabla 67. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa con la mejoría en la puntuación dentro de la escala Child-Turcotte-Pugh de los pacientes con cirrosis de la cohorte a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=61).

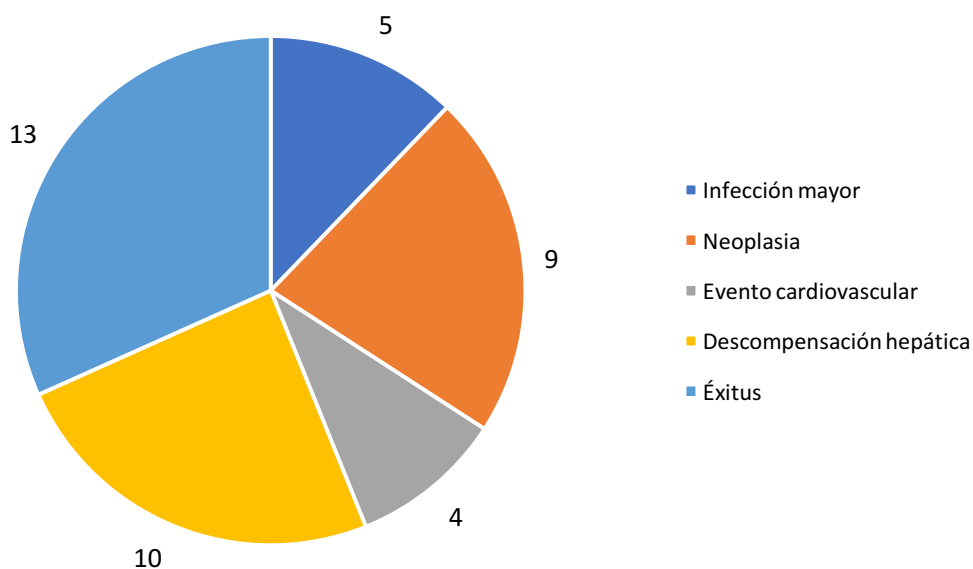
<b>Factores predictores de disminución de puntuación en la escala Child-Turcotte-Pugh: análisis univariante (variables cuantitativas)</b>						
	Decremento Child-Turcotte-Pugh		p	Diferencia de medias	Intervalo de confianza 95%	
	Sí	No			Inferior	Superior
<b>Elastografía hepática máxima (kPas): media</b>	27,16	15,18	<b>0,037</b>	11,98	0,79	23,17
<b>CV VHC máxima (U/L): media</b>	1.853.752	5.409.532	<b>&lt;0,001</b>	-3.555.780	-5.343.056	-1.768.504
<b>Puntuación Child-Turcotte-Pugh: media</b>	7,11	5,21	<b>&lt;0,001</b>	1,9	1,26	2,55
<b>AST (UI/L) basal: media</b>	85,17	53,66	<b>0,035</b>	31,51	2,49	60,53
<b>Plaquetas basales (cel/mm<sup>3</sup>): media</b>	105.611	153.986	<b>0,002</b>	-48.375	-78.567	-18.183
<b>Albúmina basal (g/dL): media</b>	3,53	4,27	<b>&lt;0,001</b>	-0,75	-0,99	-0,51
<b>Bilirrubina total basal (mg/dL): media</b>	2,01	0,73	<b>&lt;0,001</b>	1,27	0,79	1,76
<b>INR basal: media</b>	1,16	1	<b>0,003</b>	0,15	0,058	0,25
<b>MELD basal: media</b>	10,61	7,36	<b>&lt;0,001</b>	3,26	2,3	4,21
<b>Elastografía basal (kPas): media</b>	25,59	14,62	<b>0,035</b>	11,97	0,93	23
<b>APRI: media</b>	2,95	1,1	<b>0,019</b>	1,85	0,34	3,35
<b>FIB-4: media</b>	6,12	2,78	<b>0,012</b>	3,34	0,83	5,85

## 8. Evolución clínica tras el tratamiento

Se recogieron los principales eventos clínicos acontecidos durante el seguimiento en los pacientes de la cohorte. Éstos se especifican a continuación, categorizados en 5 grupos principales: infecciones mayores o que han requerido hospitalización, eventos cardiovasculares mayores como infarto agudo de miocardio, accidentes cerebrovasculares o trombosis venosas, neoplasias de novo, descompensaciones

hepáticas y éxitus por cualquier causa. Hubo un total de 13 fallecimientos en la cohorte (4%), constituyendo el evento clínico con mayor incidencia y el más grave. Si excluimos los éxitus, las descompensaciones hepáticas y las neoplasias fueron los diagnósticos con mayor incidencia de nuestra cohorte, eventos relacionados con la enfermedad hepática en su mayoría.

Figura 49. El gráfico muestra los diferentes eventos clínicos en número absoluto ocurridos en la cohorte global, clasificados en cinco categorías (n=330).



### 8.1 Infecciones mayores

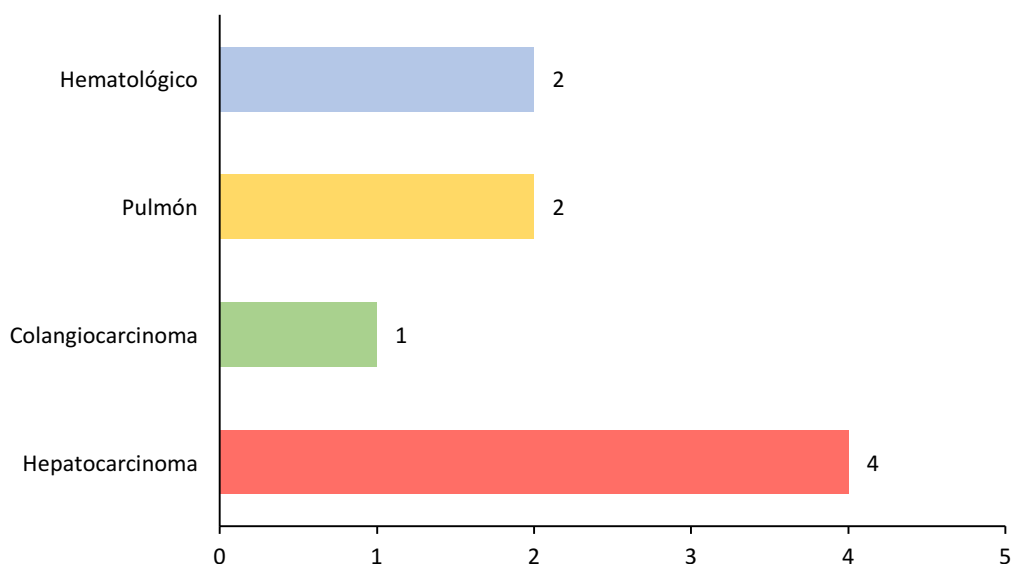
Se notificaron 3 episodios de infección respiratoria durante el seguimiento. Un sujeto, curado tras un rescate de una primera pauta (sofosbuvir, simeprevir y ribavirina) interrumpida prematuramente por toxicidad cutánea (queilitis y dermatitis erosiva), con una estrategia que incluía dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y ribavirina, falleció durante una sepsis respiratoria 25 meses después de lograr la curación. Otro sujeto presentó una neumonía neumocócica a los 6 meses de finalizar la terapia (y curarse) con evolución favorable, resolviéndose. El tercer paciente fue ingresado durante el tercer mes de tratamiento con sofosbuvir y daclatasvir, presentando además una descompensación hepática con hemorragia digestiva alta. El episodio se resolvió con tratamiento médico y finalmente se pudo confirmar la curación.

Se dieron dos casos de bacteriemia; uno de ellos durante la fase de tratamiento, en la semana 21 de una estrategia con sofosbuvir, ledipasvir y ribavirina resultando finalmente en éxitus a pesar de la interrupción de la misma. No hubo documentación microbiológica. El otro caso, sucedió 14 meses después de iniciar tratamiento ineficaz (fracaso virológico) con simeprevir y daclatasvir, siendo diagnosticado de una nocardiosis sistémica, resuelta con tratamiento médico.

## 8.2 Neoplasias

Se establecieron 9 diagnósticos de cáncer, más de la mitad (55,6%) en relación con la enfermedad hepática (figura 51).

Figura 50. Se detalla el origen de los 9 casos de neoplasias notificadas durante el seguimiento de la cohorte (n=330).



Se notificaron un total de 5 neoplasias de origen hepático, 4 hepatocarcinomas y un colangiocarcinoma. El 75% de los hepatocarcinomas (75%) tuvo un desenlace fatal, falleciendo durante el tiempo de seguimiento. El cuarto caso de hepatocarcinoma se encuentra en lista de espera de trasplante a fecha de fin de seguimiento. El grave pronóstico de esta entidad enfatiza la importancia de tratar la infección por VHC con la mayor brevedad posible. Por su parte, el sujeto que desarrolló colangiocarcinoma se encuentra en tratamiento activo. Todos los casos se dieron en pacientes con cirrosis que ya habían logrado RVS.

Se dieron 2 casos de cáncer de pulmón, también en pacientes que habían logrado la curación. Uno de ellos falleció (adenocarcinoma) por este motivo, el otro, continúa en tratamiento activo a cargo del servicio de oncología médica.

Se diagnosticaron dos neoplasias hematológicas (linfomas). Un paciente fue diagnosticado de un linfoma B durante el primer mes de tratamiento con AAD (dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y ribavirina) y continúa en tratamiento a fecha de fin de seguimiento. El otro caso, un linfoma de Burkitt, fue diagnosticado inmediatamente después de finalizar la terapia (con RVS) y falleció dos meses después a causa del linfoma.

## 8.3 Evento cardiovascular

Se dieron dos casos de trombosis venosa portal tras haber confirmado respuesta viral sostenida, sin complicaciones. Las pautas utilizadas en estos pacientes fueron: dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y ribavirina en uno de los sujetos y sofosbuvir y simeprevir en el otro, ambos durante 12 semanas.

Otros dos sujetos sufrieron un infarto agudo de miocardio sin fallecer por este motivo, en los meses 23 y 24 después de haber logrado la curación, respectivamente. Habían recibido terapias prolongadas de 24 semanas con sofosbuvir y ledipasvir en un caso y sofosbuvir y daclastavir en el otro.

#### 8.4 Descompensación hepática

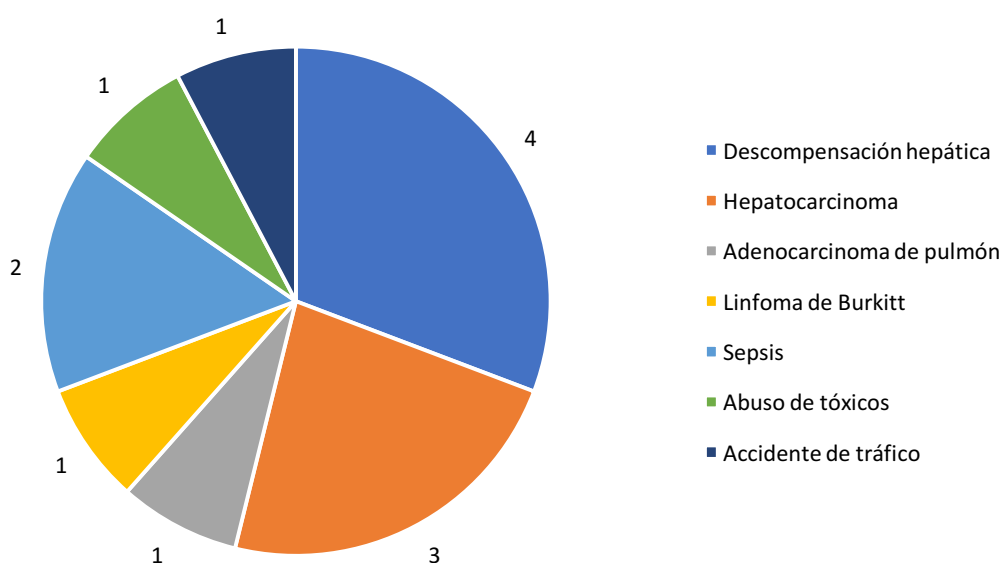
Un total de 10 pacientes presentaron criterios de descompensación edemoascítica durante el seguimiento. Dos casos sucedieron durante el tratamiento, uno de ellos resultando en el fallecimiento del sujeto (se desencadenó al tercer día de iniciada una estrategia con sofosbuvir y daclastavir). Otro sujeto presentó la descompensación al mes de finalizar el último comprimido, resultando también en éxitus. El resto, 7 casos, sucedieron meses después de la respuesta teórica de RVS, si bien dos pacientes no habían logrado curarse. Fallecieron cuatro sujetos, dos de ellos con diagnóstico además de hepatocarcinoma, causa primera de la muerte.

Falleció por tanto el 60% de los casos de descompensación hepática diagnosticada durante el seguimiento. La elevada tasa de mortalidad asociada a dicho evento sugiere que el seguimiento de los pacientes con cirrosis descompensada ha de ser muy estrecho.

#### 8.5 Éxitus

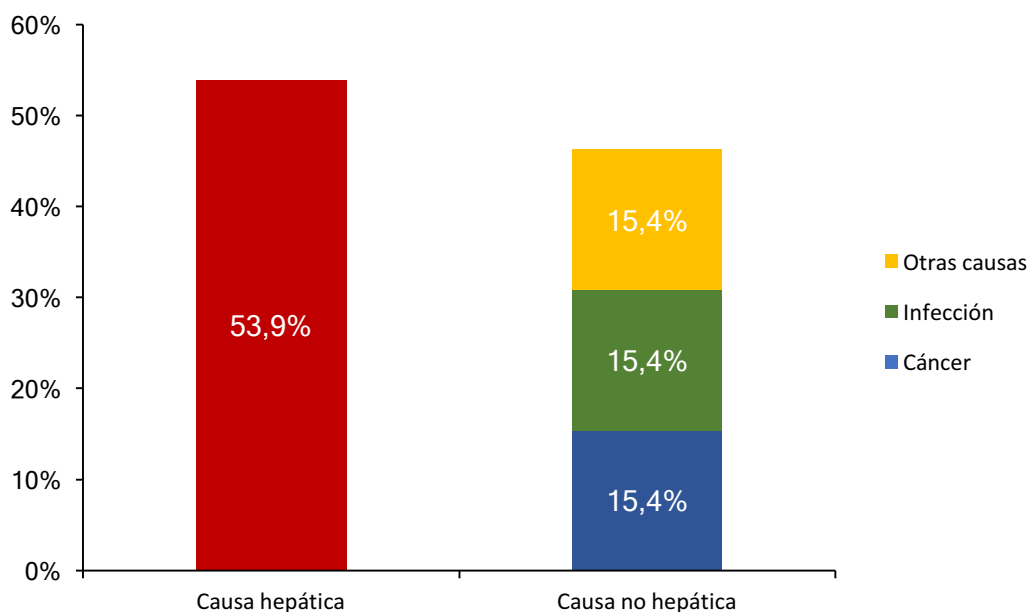
Fallecieron 13 pacientes durante el seguimiento, el 4% del total de sujetos de la cohorte. Cuatro de los éxitus se dieron entre la fecha de inicio de tratamiento y la fecha teórica de RVS. El resto sucedió durante los meses posteriores a la fecha teórica de RVS.

Figura 51. Se detallan las causas de éxitus de los 13 pacientes que fallecieron durante el seguimiento (n=326).



Como se aprecia en la figura 38, más del 50% de los fallecimientos fueron por causa hepática. Al excluir los fallecimientos por causa hepática vemos que el cáncer y las infecciones conformaron más del 66% de las muertes.

Figura 52. Se ilustra las causas de muerte en relación a su origen hepático/extrahepático en el total de sujetos de la cohorte global (n=326).



## 9. Tolerancia al tratamiento con AADs

Uno de los motivos por los cuales las estrategias anteriores a los AADs presentaban tasas de efectividad menores era la elevada toxicidad asociada a los fármacos, en particular con las estrategias que comprendían IFN-Peg. El éxito de los AADs también se debe en gran medida a la excelente toxicidad reportada en los ensayos clínicos.

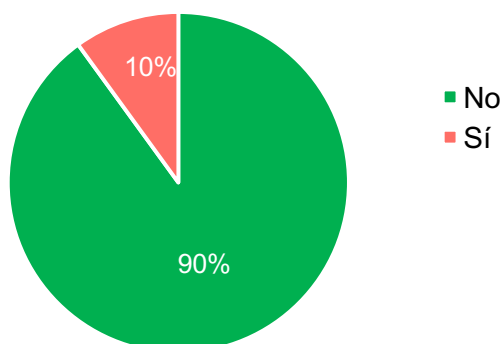
Se realizó un análisis de toxicidad, de efectos adversos clínicos y analíticos en la población tratada. Se recogió la información de toxicidad que los investigadores asumieron como clínica o analíticamente relevante y de suficiente intensidad como para atribuirlo al tratamiento con AADs. Se excluyen de este análisis los eventos descritos en apartados anteriores de los que realizamos un análisis más exhaustivo (muerte, descompensación hepática y diagnóstico de nuevas neoplasias). De los 330 regímenes analizados en nuestra cohorte, se notificó algún tipo de toxicidad en 39 casos (11,8%). En la tabla 68 se describen todos los efectos secundarios notificados, graves o no, incluidos los éxitos, así como el uso de ribavirina en la estrategia.

Tabla 68. La tabla refleja la seguridad de los AADs atendiendo a los efectos adversos descritos en los pacientes de la cohorte (n=330).

Variable: n (%)	Total (n=330)	Cirrosis (n=145)	Uso de RBV n (% sobre EA en total)
<b>EA grave</b>	28 (8,4)	19 (13,1)	13 (3,9)
Descompensación hepática	10 (3)	10 (100)	2 (20)
Infección mayor	5 (1,5)	2 (1,4)	3 (33,3)
Neoplasia	9 (2,7)	7 (4,8)	4 (44,4)
Evento cardiovascular	4 (1,2)	3 (2,1)	1 (25)
<b>Éxitus</b>	13 (3,9)	10 (6,9)	5 (3,9)
<b>Discontinuación debido a EA</b>	8 (2,4)	4 (2,8)	5 (62,5)
<b>EA moderado/leve (principales)</b>			
Astenia	17 (5,1)	4 (2,8)	11 (64,7)
Síntomas gastrointestinales	7 (2,1)	1 (0,7)	3 (42,8)
Cefalea	4 (1,2)	3 (2,1)	2 (50)
Exacerbación psiquiátrica	4 (1,2)	3 (2,1)	1 (25)
<b>Alteraciones de laboratorio</b>			
Anemia	13 (3,9)	11 (7,5)	6 (46,2)
Hipertransaminasemia	4 (1,2)	3 (2,1)	3 (75)
Hiperbilirrubinemia	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)

\*Cada sujeto recibió un régimen diferente por lo que no existieron diferencias en este sentido.

Figura 53. Toxicidad relativa global notificada en la cohorte notificada durante la prescripción de los regímenes (n=330).

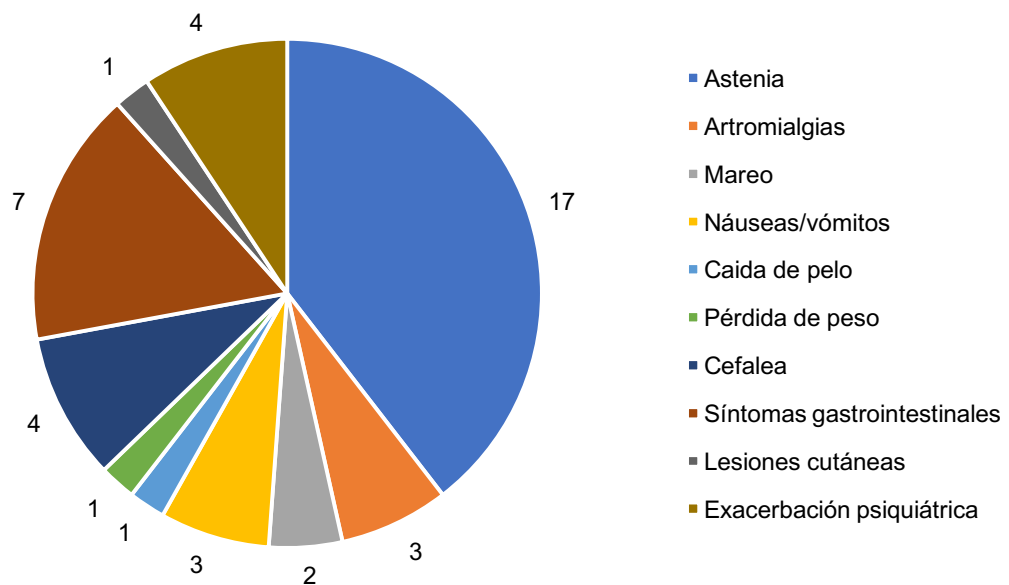


## 9.1 Eventos clínicos

En la figura 55 se muestra la distribución de síntomas referidos por los pacientes. Algún paciente refirió más de un síntoma. El efecto secundario clínico más notificado fue la astenia, seguida por las alteraciones gastrointestinales.

Es preciso destacar las limitaciones presentes en la recogida de estos datos en los diferentes centros. En muchos casos no se ha logrado establecer un grado preciso de gravedad de los síntomas, si bien la mayoría fueron de carácter leve y no conllevaron la interrupción del tratamiento ni modificaron el desenlace del mismo.

Figura 54. Se exponen los síntomas declarados por los pacientes en los casos de toxicidad en la cohorte global (n=330). Se detalla el número absoluto de pacientes que presentó cada evento.



### Astenia

Fue el efecto secundario más notificado, dándose en el 51,5% de los pacientes que expresaron algún tipo de toxicidad clínica. En la gran mayoría de los casos, de carácter leve, obligando a interrumpir el tratamiento en un único paciente, que, en cualquier caso, logró la curación.

### Artromialgias

Tres sujetos declararon presentar dolores articulares y musculares inespecíficos, que en un caso obligó a interrumpir el régimen, sin afectar al desenlace óptimo de la terapia, logrando la RVS.



### Mareo

Éste síntoma, de carácter inespecífico y habitualmente acompañado de malestar general fue objetivado en dos sujetos. Ambos finalizaron el régimen a pesar de la clínica, logrando la indetectabilidad.

### Náuseas y/o vómitos

Estos síntomas, aislados o acompañados de molestias gastrointestinales como diarrea fueron referidos por 3 sujetos. Dos de ellos interrumpieron la terapia prematuramente por esta causa, y ambos lograron la curación a pesar de la interrupción.

### Caída de pelo

Un paciente refirió mayor caída de cabello durante el seguimiento de carácter leve. No llevó a la interrupción del tratamiento.

### Pérdida de peso

Un sujeto presentó pérdida de peso, náuseas y vómitos tras comenzar el régimen. Interrumpió el mismo a los 28 días de comenzarlo y a pesar de ello consiguió la curación.

### Cefalea

Un síntoma que en ningún caso revistió gravedad y que se notificó en 4 pacientes de la cohorte sin que ello supusiese la interrupción prematura de los fármacos.

### Síntomas gastrointestinales

La clínica gastrointestinal, otra que las náuseas y los vómitos, y en su mayoría acompañada de diarrea escasa se dio en 7 pacientes. Dos sujetos interrumpieron el tratamiento de manera prematura y uno de ellos no pudo alcanzar la curación dado que la suspensión se dio de manera muy temprana (9º día de iniciado el régimen).

### Lesiones cutáneas

Un caso se presentó con un cuadro de queilitis y dermatitis erosiva en rostro que condicionó la interrupción del tratamiento, también apoyada por la presencia de anemia que se achacó a pérdidas hemáticas por varices esofágicas. No logró la curación y hubo de ser rescatado.

### Exacerbación del cuadro psiquiátrico

Al menos 36 pacientes (11,4%) presentaban alguna comorbilidad psiquiátrica al inicio del tratamiento. Sólo cuatro sujetos refirieron haber presentado una descompensación de su situación basal que se vio normalizada una vez finalizó la terapia. Ninguno de ellos se vio obligado a interrumpir el régimen lo que habla de la levedad de estos síntomas.

Tabla 69. Se muestra las principales variables introducidas en el análisis univariante de los factores predictores de aparición de astenia.

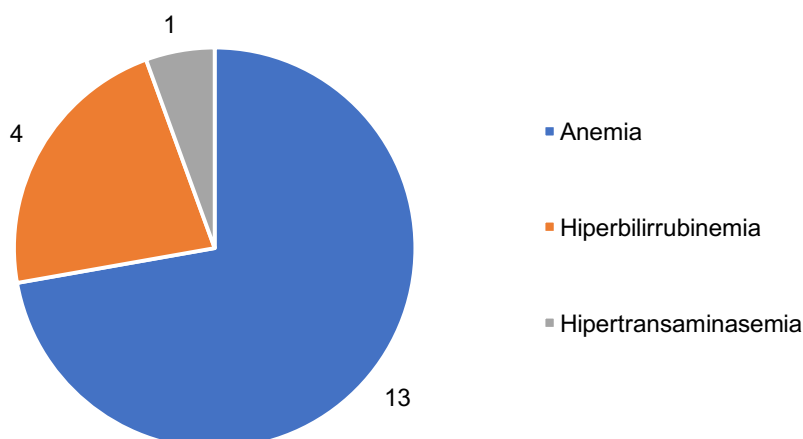
Factores predictores de la aparición de efecto adverso analítico: análisis univariante (variables cuantitativas)							
		Efecto adverso analítico		p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	
		Sí	No			Inferior	Superior
<b>Edad:</b> n (%)	< 50 años	10 (5,8)	161 (94,2)	0,38	-	-	-
	≥ 50 años	6 (3,8)	153 (93,2)				
<b>Sexo:</b> n (%)	Hombre	12 (4,4)	259 (95,6)	0,5	-	-	-
	Mujer	4 (6,8)	55 (93,2)				
<b>Rito/Cobi:</b> n (%)	Sí	4 (4)	97 (96)	0,78	-	-	-
	No	12 (5,2)	217 (94,8)				
<b>Ribavirina:</b> n (%)	Sí	11 (7,3)	139 (92,7)	0,055	2,77	0,94	8,16
	No	5 (2,8)	175 (97,2)				
<b>Cirrosis basal:</b> n (%)	Sí	4 (2,8)	141 (97,2)	0,12	-	-	-
	No	12 (6,5)	173 (93,5)				
<b>RVS:</b> n (%)	Sí	14 (4,7)	286 (95,3)	0,3	-	-	-
	No	2 (9,1)	20 (90,9)				
<b>Duración:</b> n (%)	8 semanas	1 (3,7)	26 (96,3)	1	-	-	-
	> 8 semanas	15 (5)	288 (95)				
<b>CD4 &lt;200 cel/μL:</b> n (%)	Sí	2 (7,1)	26 (92,9)	0,64	-	-	-
	No	14 (4,7)	286 (95,3)				

Como se aprecia en la tabla 68, ninguna variable ha mostrado una asociación que permita predecir la aparición del efecto adverso clínico con mayor incidencia, la astenia. La única variable con tendencia a la significación estadística ha sido en uso de ribavirina en la estrategia antiviral utilizada, de tal modo que su empleo multiplicaría por 2,77 la probabilidad de padecer astenia durante la terapia ( $p=0,055$ ; OR: 2,77; IC95%: 0,94-8,16).

## 9.2 Eventos analíticos

Los efectos adversos analíticos fueron escasos. Se recogieron datos cualitativos de los sujetos en los que advirtió alguna alteración analítica relevante. La alteración analítica con mayor incidencia fue la anemia (sobre todo en pacientes que recibieron regímenes en los que se incluía ribavirina).

Figura 55. Se muestra, en número absoluto, los sujetos que presentaron algún hallazgo analítico relevante durante el seguimiento en la cohorte global (n=330).



### Anemia

Como se puede apreciar en la figura 56, trece sujetos fueron diagnosticados de anemia, todos durante la fase de tratamiento. Tres sujetos presentaron niveles muy bajos de hemoglobina, requiriendo transfusión de hemoderivados. Uno de ellos, en el contexto de un linfoma, diagnosticado durante el seguimiento. En casi la mitad de los pacientes, dicha anemia se atribuyó al tratamiento con ribavirina, obligando a su ajuste de dosis.

Tabla 70. Se detallan las causas de anemia de los 13 pacientes que presentaron anemia durante el seguimiento.

Causa de la anemia	n
Sangrado por varices esofágicas	4
Tratamiento con ribavirina	6
Anemia hemolítica	1
Hemofilia	1
Linfoma B	1

### Hiperbilirrubinemia

Se detectó un aumento de bilirrubina en 4 sujetos de la cohorte. Dos pacientes se encontraban en tratamiento antirretroviral con atazanavir, lo que justificó dicho hallazgo; un individuo presentó sólo aumento de bilirrubina indirecta, por un probable síndrome de Gilbert, con resolución completa; y un cuarto presentó una hiperbilirrubinemia grado 3 con cenit de 22 mg/dL, lo que motivó una interrupción del tratamiento.

### Hipertransaminasemia

Se produjo un solo caso de hepatotoxicidad leve, en un paciente en tratamiento con darunavir y ritonavir al que se le introdujo quetiapina como neuroléptico por parte

del servicio de psiquiatría inmediatamente antes de iniciar los AADs. La interacción entre ambos fármacos causó la hepatotoxicidad, ya objetivada en el momento basal y con empeoramiento durante el seguimiento.

Tal y como se ha comentado anteriormente, las alteraciones analíticas durante el tratamiento fueron excepcionales. Se realizó un análisis univariante incluyendo la aparición de cualquier efecto adverso analítico en función de diversas variables. No se apreciaron diferencias en función de la edad (punto de corte 50 años), sexo, empleo de potenciadores (ritonavir, cobicistat) o ribavirina, la duración del tratamiento (mayor o menor de 8 semanas) o la situación inmunológica basal (punto de corte 200 linfocitos CD4). Sí que observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que lograban RVS ( $p=0,027$ ), de modo que no alcanzar la curación multiplica por 4,55 la probabilidad de presentar un efecto adverso analítico (OR: 0,22; IC95%: 0,07-0,74). Por otra parte, la presencia de cirrosis basal también ofreció una significación estadística. Así, los pacientes con cirrosis hepática multiplicaron por 4,87 la probabilidad de tener alguna afectación analítica relevante ( $p=0,003$ ; OR: 4,87; IC95%: 1,57-15,14). Los resultados del análisis se muestran en la tabla 70.

Tabla 71. Se muestra las principales variables introducidas en el análisis univariante de los factores predictores de aparición de algún efecto adverso analítico.

Factores predictores de la aparición de efecto adverso analítico: análisis univariante (variables cuantitativas)							
		Efecto adverso analítico		p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	
		Sí	No			Inferior	Superior
<b>Edad:</b> n (%)	< 50 años	10 (5,8)	161 (94,2)	0,76	-	-	-
	≥ 50 años	8 (5,1)	150 (94,9)				
<b>Sexo:</b> n (%)	Hombre	12 (4,4)	258 (95,6)	0,11	-	-	-
	Mujer	6 (10,2)	53 (89,8)				
<b>Rito/Cobi:</b> n (%)	Sí	8 (7,9)	93 (92,1)	0,19	-	-	-
	No	10 (4,4)	218 (95,6)				
<b>Ribavirina:</b> n (%)	Sí	10 (6,7)	140 (93,3)	0,38	-	-	-
	No	8 (4,5)	171 (95,5)				
<b>Cirrosis basal:</b> n (%)	Sí	14 (9,7)	130 (90,3)	<b>0,003</b>	4,87	1,57	15,14
	No	4 (2,2)	181 (97,8)				
<b>RVS:</b> n (%)	Sí	14 (4,7)	285 (95,3)	<b>0,027</b>	0,22	0,07	0,74
	No	4 (18,2)	18 (81,8)				
<b>Duración:</b> n (%)	8 semanas	1 (3,7)	26 (96,3)	1	-	-	-
	> 8 semanas	17 (5,6)	285 (94,4)				
<b>CD4 &lt;200 cel/μL:</b> n (%)	Sí	1 (3,6)	27 (96,4)	1	-	-	-
	No	17 (5,7)	282 (94,3)				

# DISCUSIÓN

## 1. Consideraciones generales

La cohorte multicéntrica que presentamos en este estudio observacional de pacientes con coinfección por VIH y VHC ofrece datos en vida real de la efectividad y seguridad de los tratamientos con AADs para la curación del VHC. Los investigadores que han contribuido a la realización del estudio pertenecen a nueve centros sanitarios, todos ellos procedentes de la Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha, en España. Cuatro de ellos (Virgen de la Salud de Toledo, Universitarios de Guadalajara y Albacete y Virgen de Luz de Cuenca) han aportado casi dos tercios del total de los pacientes (73,3%). Además, dos provincias, Toledo y Guadalajara han realizado el seguimiento del 58,2% de los pacientes, con un peso superior al conjunto de las otras tres provincias (Ciudad Real, Albacete y Cuenca).

Se ha permitido que los facultativos participantes en el estudio hayan tomado las decisiones médicas que han considerado oportunas en cuanto a la elección del régimen de AADs, duración, tratamiento antirretroviral concomitante, etc. No obstante, las restricciones impuestas por el gobierno autonómico sobre todo en los primeros años de tratamiento, por motivos fundamentalmente de índole económica, han determinado en gran medida tanto la elección de los regímenes prescritos como el perfil de pacientes tratados. De tal modo que se ha priorizado el tratamiento de los pacientes con un estado de afectación hepática más avanzada y los regímenes considerados más coste-efectivos. Como se detallará al final del capítulo, esto puede sesgar los resultados, ya que impide establecer una comparación con los ensayos clínicos más adecuada a la verdad; pero también constituye una de las fortalezas del estudio, ya que permite conocer la realidad de la práctica clínica en los últimos años en una región representativa de nuestro país. Por otro lado, es necesario tener en cuenta que una gran parte de los pacientes incluidos en el estudio fueron reclutados en los primeros meses. Aunque la duración del reclutamiento fue de 41 meses, en menos de la mitad del tiempo (19 meses) ya habían iniciado el régimen de AADs el 75% de los sujetos. Actualmente conocemos que las pautas utilizadas inmediatamente tras la comercialización de los AADs de segunda generación son consideradas hoy subóptimas o, en cualquier caso, alternativas (no preferentes), a pesar de su elevadísima efectividad.

Como se ha explicado en el apartado de material y métodos, para formar parte del estudio se siguieron una serie de criterios de inclusión y exclusión. Los pacientes fueron considerados elegibles si habían iniciado tratamiento con AADs (de segunda generación) entre el 15 de julio de 2014 y el 6 de abril de 2018. Se incluyeron tanto pacientes *naïve* para el tratamiento del VHC como aquellos que habían fracasado a regímenes con IFN-Peg y ribavirina y/o AADs de primera generación (boceprevir y telaprevir). Para poder ser incluidos en el análisis, la fecha teórica de RVS debía encontrarse antes del 30 de junio de 2018. Diez sujetos cumplían criterios de elegibilidad, pero, como iniciaron el tratamiento después del 6 de abril de 2018, no disponíamos de datos de RVS a fecha de fin de reclutamiento, y por tanto no fueron incluidos en el análisis. Fueron elegibles, y así se incluyeron, pacientes infectados por cualquier genotipo de VHC (representados finalmente los genotipos 1, 2, 3 y 4), sin y con cirrosis, descompensada ésta o no. La situación inmunoviroológica con respecto al VIH no fue criterio de exclusión si bien la

mayoría estaban indetectables (92,4%) y sólo una minoría presentaba inmunodepresión severa ( $< 200$  linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>): 8,5%.

Es necesario realizar alguna puntualización acerca de los pacientes que han sido clasificados como cirróticos. Establecer un diagnóstico de certeza de cirrosis hepática en la vida real entraña dificultad. La histología ha caído en desuso, cobrando gran relevancia otras herramientas no invasivas como la elastografía hepática o los scores predictivos que utilizan parámetros de laboratorio. Pero no son más que estimadores de fibrosis. No obstante, la elastografía ha sido validada para el establecimiento y la progresión de la fibrosis (no así para la regresión) y se ha empleado en múltiples estudios<sup>92</sup>, lo que ha conducido a la generalización de su uso en la práctica clínica a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Por este motivo, en nuestro trabajo hemos decidido incluirla entre otras herramientas como criterio suficiente para establecer el diagnóstico de cirrosis ( $\geq 12,5$  kPas), habida cuenta de estas observaciones. Con la elastografía hemos establecido el diagnóstico del 86,9% de los pacientes cirróticos de la cohorte. Un pequeño grupo de enfermos (13,1%) que, si bien no podían ser clasificados como cirróticos por criterios elastográficos, tenían datos de fibrosis avanzada (F3; 9,5-12,4 kPas), asociaban además signos subrogados de cirrosis como hipertensión portal y/o varices esofágicas, por lo que también fueron clasificados como cirróticos, asumiendo que se trataba de un probable falso negativo de la elastografía. El tercer criterio utilizado para el establecimiento de la cirrosis fue la histología, empleada en una minoría ( $<1\%$ ).

La era de los AADs de segunda generación ha revolucionado el mundo de la hepatitis C desde su irrupción en 2014. El escenario actual es, si cabe, más favorable que en el periodo de tiempo en que se incluyó a la mayoría de los pacientes de nuestro estudio (2014-2016). Conviene por tanto discutir los datos expuestos con cautela, teniendo en cuenta estas consideraciones.

## 2. Características basales

La cohorte está compuesta por 316 sujetos a los que se le prescribió por primera vez un AAD de segunda generación. Las características basales de nuestra cohorte son similares a otras cohortes españolas publicadas<sup>93</sup>. El grupo de riesgo más prevalente para la adquisición de ambas infecciones han sido los ex-usuarios de drogas por vía intravenosa (75,5%), grupo habitual en las cohortes españolas, pero no en los ensayos clínicos. En estos, las relaciones sexuales entre hombres conforman el principal mecanismo de transmisión. En nuestra cohorte, las relaciones sexuales en global suponen solamente el 8,1% de los pacientes.

La situación clínica basal de nuestros pacientes es también similar a otras cohortes publicadas. Teniendo en cuenta que el periodo de inclusión se inició en el tercer cuatrimestre del año 2014 y que en poco más de un año y medio, se había incluido al 75% de los sujetos, un gran porcentaje presentaba criterios de cirrosis hepática (43,9%). Esto se debe a que las restricciones al acceso de las terapias orales libres de interferón, impuestas por el gobierno, permitió el tratamiento sólo de los pacientes que presentaban un pronóstico más desfavorable. La apertura posterior de los fármacos a la globalidad de los enfermos permitió que el porcentaje final de pacientes sin cirrosis fuese superior. Hay que subrayar que un importante número de sujetos presentaba descompensación hepática antes de iniciar la terapia (11,5%), a diferencia de otras cohortes en España<sup>93</sup>. Otra

variable recogida de la que existen datos escasos a nivel nacional fue el consumo de alcohol. En nuestra cohorte el porcentaje de pacientes que admitían un consumo perjudicial de alcohol fue del 30,3%, similar a otras poblaciones como la francesa<sup>94</sup>. Ha resultado de interés debido a su relevancia como factor predictor de respuesta viral sostenida.

Es sabido que una mejor situación inmunoviológica con respecto al VIH no solamente es trascendente para el pronóstico de la propia enfermedad por VIH sino también para la evolución de la enfermedad hepática y extrahepática por VHC<sup>95</sup>. En nuestra cohorte, casi un tercio de los pacientes (29,1%) había sido diagnosticado de SIDA, aunque la situación inmunoviológica antes de comenzar la terapia con AADs en nuestra cohorte era adecuada, con un 92,4% de los sujetos con CV de VIH indetectable y un escaso número de sujetos con menos de 200 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> (n=28). La mediana de CD4+ fue de 539 (345-760). Esto indica que la mayor parte de nuestros pacientes mantiene un buen control de la infección por VIH, encontrándose en un escenario óptimo en este sentido para iniciar la terapia curativa del VHC.

Casi todos los pacientes (98,8%) se encontraban en tratamiento antirretroviral, con estrategias muy variadas. Cabe destacar el elevado porcentaje (61,2%) de pacientes en tratamiento con un fármaco de la familia de los inhibidores de la integrasa, que se combinaron mayoritariamente con 2 análogos de nucleósidos (51,8%). Esta elevada representación contrasta con otras publicaciones, en las que predomina el empleo de los no análogos de nucleósidos o los inhibidores de la proteasa<sup>93</sup> como tercer fármaco. Esto refleja que existe un uso cada vez más generalizado de este grupo de fármacos en vida real. Se debe en parte a que los inhibidores de la integrasa son los fármacos recomendados como pautas preferentes en terapia de inicio en las guías nacionales desde el año 2015<sup>12,96-98</sup>. Las biterapias y monoterapias representaron un 16,1% de toda la cohorte. Se ha sugerido en algunos estudios que las tasas de RVS en pacientes con coinfección pueden ser menores que en pacientes mono infectados debido, al menos parcialmente, a la existencia de interacciones entre los fármacos antirretrovirales y los AADs<sup>99</sup>. Muchas de esas interacciones son facilitadas por los fármacos llamados potenciadores (ritonavir/cobicistat)<sup>100</sup>. En nuestra cohorte un 30% de las estrategias de TAR se asociaban a un potenciador, sin embargo, ello no influyó en el desenlace de las terapias. Una limitación de nuestro estudio fue la ausencia de información acerca de los cambios de TAR realizados en el momento previo a iniciar los AADs. Recientemente ha sido publicada una gran cohorte de pacientes coinfectados que han realizado seguimiento en diversos centros hospitalarios de Madrid, en la que se recoge que la tasa de cambio de TAR antes de iniciar los AADs alcanza el 21,5%<sup>93</sup>. Estimamos que en nuestra cohorte han podido darse tasas similares. En cualquier caso, el TAR concomitante, seleccionado o no antes de los AADs no interfirió en el éxito terapéutico.

La mayoría de los ensayos clínicos tanto en mono como en coinfectados han sido diseñados para incluir pacientes con cualquier genotipo de VHC. Sin embargo, la representación del genotipo 4 ha sido a veces escasa por lo que se han llevado a cabo estudios exclusivamente con pacientes infectados por este genotipo<sup>53,63,52</sup>. En nuestra cohorte, 68 pacientes estaban infectados por el genotipo 4, de los cuales el 38% tenía cirrosis hepática. La representación del resto de genotipos es similar a la publicada en cohortes en vida real, siendo el genotipo 1a el más prevalente, afectando a casi la mitad de los pacientes (49,1%). Por otra parte se conoce que, actualmente, la infección por genotipo 3 es probablemente la que entraña más dificultad y acapara las peores tasas de RVS. En nuestra cohorte, el 14,5% estaba infectado por el genotipo 3, un número

considerable de pacientes que ha permitido realizar análisis dirigidos en este subgrupo de pacientes. El genotipo 2 ha sido el menos representado con sólo el 1,5% de los pacientes.

Menos de la mitad de los pacientes (41,5%) disponía del polimorfismo del gen de la interleucina 28B. Se trata de una determinación en desuso actualmente ya que no ha demostrado poder predictivo del éxito de la terapia cuando se emplean AADs. Se analizó no obstante su utilidad en vida real como predictor de RVS, corroborando lo ya descrito en la literatura.

La coinfección por el VHB ha seguido la epidemiología general observada en la población coinfectada. El 3,2% de los pacientes presentaba antígeno de superficie de VHB positivo, sin que ello modificase la RVS. Destaca el caso de un paciente que presentó una reactivación del VHB durante el tratamiento frente al VHC. Se han descrito similares de reactivación en sujetos en los que se elimina la replicación del VHC. Ello se debe a la existencia de una interacción dinámica entre los dos virus al coexistir en un mismo individuo. La modificación de la historia natural de uno de ellos puede afectar a la del otro, como sucedió en este enfermo.

Una de las variables que más han determinado la elección de la estrategia de AADs ha sido el haber sido o no tratado previamente con AADs de primera generación o bien con estrategias que incluían IFN-Peg. Esta variante ha sido muy relevante, hasta el punto de condicionar las guías clínicas, de modo que habitualmente los pacientes que habían fracasado a tratamiento previos debían prolongar el número de semanas de tratamiento o bien asociar ribavirina. En nuestra cohorte, un gran número de sujetos tenían experiencia con tratamiento previos. En concreto 134 sujetos fueron clasificados como “pacientes con experiencia a tratamientos previos”, de los cuales 15 habían recibido más de una pauta. El elevado número de casos permitió realizar un análisis con suficiente potencia como para evaluar su poder predictivo de éxito o fracaso de la terapia.

Otro determinante importante de fracaso o éxito ha sido la severidad de la enfermedad hepática. Las guías clínicas, basadas en los ensayos realizados en mono y coinfectados han dividido las recomendaciones emitidas en función de la presencia o no de cirrosis hepática. En este sentido, nuestra cohorte ha contado con la participación de numerosos pacientes con cirrosis (n=145). La mediana del índice de elasticidad hepática es similar a las publicadas en otras cohortes de vida real<sup>101</sup> (10,1; RI: 7,6-18,1). Más de la mitad (53%) presentaba datos de fibrosis avanzada (F3 ó F4). Treinta y ocho pacientes tenían además datos de descompensación hepática antes de iniciar la terapia y diez se descompensaron durante el tratamiento. Se incluyeron 2 pacientes que habían recibido previamente un trasplante hepático, subgrupo del que existen pocos datos publicados<sup>102</sup>. Estos datos indican que en vida real han predominado pacientes con una afectación hepática que es al menos moderada y en muchos casos, grave.

Como se ha señalado anteriormente, el acceso a los AADs ha estado restringido en muchos países<sup>103,104,105</sup> y también en España. La mayoría de las cohortes nacionales ofrecen resultados de pacientes que han sido tratados con estrategias que hoy en día son consideradas subóptimas. Nuestro estudio incluye todas las terapias disponibles hasta la fecha a excepción de la estrategia de rescate compuesta por sofosbuvir/velpastavir/voxilaprevir. Es decir, los resultados que aportamos derivan de once estrategias diferentes. Se trata de una característica diferencial con respecto a otras cohortes publicadas en las que no están representadas tantas pautas diferentes. Terapias modernas, recomendadas como preferentes en el año 2018, tienen también su representación en nuestra cohorte. Las combinaciones de pibrentasvir/glecaprevir, sofosbuvir/velpastavir y grazoprevir/elbasvir han sido prescritas en el 3, 1,2 y 1,8% de



los pacientes, respectivamente. La estrategia predominante ha sido, como en otras cohortes, la de sofosbuvir/ledipasvir, utilizada en más de un tercio de los pacientes (35,2%). El uso de ribavirina también ha sido objeto de análisis, como en otros estudios<sup>106</sup>. Al 45,5% de los pacientes de nuestra cohorte se le asoció este fármaco al tratamiento.

Un aspecto importante que ha llevado a considerar parte de las estrategias como subóptimas ha sido la duración de las mismas. Se ha observado que las estrategias más antiguas, es decir, las iniciadas entre los años 2014 y 2016, se prolongaban más en el tiempo (habitualmente durante 24 semanas) y las más cortas (8 semanas) se han prescrito más recientemente, representando la totalidad de las pautas prescritas en los últimos 12 meses (100%). Globalmente, la duración más habitual fue la de 12 semanas, indicada en el 65% de los sujetos.

Se ha observado que los pacientes más graves fueron tratados durante los primeros semestres del seguimiento. Esta puntualización reviste gran interés. El hecho de que los enfermos con un pronóstico más desfavorable hayan sido tratados con pautas subóptimas, o al menos consideradas como tal a fecha de fin de seguimiento, puede implicar a priori, que el mayor número de fracasos se concentre en este intervalo temporal. El porcentaje de sujetos con cirrosis se ha visto reducido de manera progresiva a lo largo del tiempo, pasando de un 31,2% en 2015 a un 2,7% en 2017. En 2018 no se trató a ningún paciente con cirrosis hepática. Ello refleja que las terapias más modernas, más eficaces y seguras y consideradas preferentes en vida real se han utilizado en pacientes con una situación clínica más favorable. En nuestra cohorte, regímenes altamente eficaces y con excelente tolerancia como pibrentasvir/glecaprevir se ha utilizado en 10 sujetos sin cirrosis. Esto es indicativo de que, a fecha de cierre del seguimiento, el número de sujetos con cirrosis y enfermedad activa por VHC en la población con infección por VIH es residual.

Dividimos a nuestra población entre los sujetos con cirrosis y sin cirrosis. Algunas características clínicas y analíticas fueron más frecuentes en los cirróticos. Como sucede en otras cohortes, la infección por genotipo 3 fue más prevalente en los pacientes con cirrosis. Lógicamente, los hallazgos subrogados de afectación hepática (esplenomegalia, ascitis y encefalopatía) tuvieron una presencia mayor en este subgrupo. El número de sujetos con descompensación hepática fue, como es obvio, mucho mayor en los pacientes con cirrosis, siendo 30 veces más probable que en el grupo sin cirrosis (OR: 30,2, IC95%: 7,1-128,9;  $p < 0,001$ ). Se ha documentado algún caso de descompensación hepática en pacientes no considerados cirróticos. Al analizar los parámetros analíticos de función hepática, se observó que la bilirrubina total basal menor de 2 mg/dL resultó diferencial, dándose mayoritariamente en cirróticos (79,3%). En el análisis de variables cuantitativas, observamos que estas diferencias no sólo se daban con la bilirrubina, sino también con el número de plaquetas, los niveles de albúmina y AST y las cifras de INR. Es decir, la cirrosis hepática no es sólo un criterio radiológico, sino que las diferencias se reflejan también a nivel analítico. La función hepática se encuentra significativamente más deteriorada en los pacientes con cirrosis.

En nuestra cohorte hemos observado que la inmunodepresión severa, entendida como un recuento de linfocitos CD4 por debajo de  $200/\text{mm}^3$ , se presenta más en los pacientes con cirrosis, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (OR: 3, IC95%: 1,3-6,8;  $p = 0,007$ ). Ello apoya los resultados de algunos estudios en los que se ha identificado la infección por VHC con una peor situación inmunológica con respecto al VIH<sup>107</sup>. Pese a ello, la media de linfocitos CD4 en pacientes con cirrosis fue de  $494/\text{mm}^3$ , de bajo riesgo para la aparición de infecciones oportunistas. Como en otras cohortes, los

pacientes con cirrosis han presentado cifras de RNA de VHC inferiores, siendo el número de sujetos con carga viral de VHC >800.000 UI/mL menor en este grupo (OR: 0,6; IC95%: 0,4-1; p=0,04)<sup>93</sup>.

Las comorbilidades con afectación hepática como el consumo de alcohol en cantidades perjudiciales o la diabetes mellitus, se han asociado de una manera significativa a padecer cirrosis. En nuestra cohorte destaca el porcentaje no desdeñable de sujetos que han admitido un consumo de alcohol perjudicial, superior al publicado en algunos ensayos clínicos. Esto refleja la práctica clínica en vida real, en la que múltiples factores ejercen su influencia y en muchos casos producen un efecto deletéreo sinérgico sobre el hígado. Se pone de manifiesto lo que algunos estudios ya han observado: en muchos casos, los ensayos clínicos no son generalizables ya que los perfiles de los pacientes pueden diferir de los observados en vida real<sup>108</sup>.

En cuanto a los tratamientos utilizados, no se observaron diferencias significativas. Sí existieron en cuanto a la duración, de tal manera que presentar cirrosis multiplicaba por 14,9 (IC95%: 7,6-19,1; p<0,001) la posibilidad de recibir tratamientos de 24 semanas, como recomendaban las guías. También existieron diferencias con respecto al uso de ribavirina. Este fármaco se empleó mucho más en los pacientes con cirrosis (OR: 2,1; IC95%: 1,4-3,3; p=0,001), tal y como se recomienda en las guías.

Hubo un tiempo de seguimiento de la evolución de la fibrosis que analizó a aquellos pacientes de los que se disponía de al menos dos elastografías hepáticas, una basal y otra posterior a haber finalizado la terapia. Se realizó el análisis en pacientes con y sin cirrosis, sin embargo, se observó que aquellos con cirrosis tenían un seguimiento de casi 5 meses más. Esto significa probablemente que, en vida real, los facultativos evalúan de una manera más exhaustiva a los enfermos potencialmente más graves. Se trata de una conclusión lógica, más aún en nuestra cohorte, teniendo en cuenta la proporción elevada de pacientes con cirrosis descompensada y la importante tasa de fallecimientos por causa hepática. Es importante destacar también que la disponibilidad de la elastografía fue muy variable. Los facultativos tuvieron que seleccionar en algunos casos a qué enfermos realizar esta prueba, priorizando aquellos con mayor riesgo de desarrollar complicaciones (descompensación y/o hepatocarcinoma).

Los enfermos con cirrosis no sólo tuvieron, como corresponde, índices de elasticidad hepáticos más elevados, sino que también obtuvieron puntuaciones mayores en los indicadores predictores de fibrosis FIB-4 y APRI, con una diferencia de 1,12 (IC95%: 0,62-1,61) y 2,16 (IC95%: 1,46-2,85) puntos, respectivamente frente al grupo de los no cirróticos.

### **3. Efectividad virológica.**

Se ha postulado que las terapias libres de interferón en pacientes coinfectados presentan tasas de RVS inferiores a las obtenidas en pacientes mono infectados. Estas hipótesis han sido avaladas por los resultados obtenidos de algunas cohortes<sup>109</sup>. Con objeto de analizar estos aspectos, evaluamos de manera prospectiva la efectividad y seguridad del tratamiento oral con AADs en los 316 pacientes de nuestra cohorte. Se realizó el análisis en base al número de terapias prescritas (330), de modo que las terapias de rescate fueron incluidas dentro del análisis global con objeto de no excluir ningún

régimen del análisis general, aunque fuese indicado a un mismo sujeto. De esta manera se evaluó también la eficacia y seguridad de los retratamientos, catorce en total. Otra opción hubiese sido realizar dos análisis por separado, uno de las terapias de primera línea y otra de las terapias de rescate. Sin embargo, durante un importante periodo del seguimiento no han existido referencias en cuanto a las terapias de rescate recomendadas como preferentes o alternativas ni estudios suficientemente potentes que nos permitiesen realizar análisis comparativos con nuestros resultados. Por estos motivos desestimamos realizar un análisis alternativo de pautas de rescate y las incluimos en el análisis general. Éste fue el objetivo primario de nuestro estudio. Se estableció como éxito terapéutico el alcanzar una CV de VHC indetectable a las 12 semanas de haber finalizado el tratamiento.

La tasa de RVS en el análisis por intención de tratar fue de 90,9% (IC95%: 87,3-93,6) y de 93,7% (IC95%: 90,5-95,6) en el análisis por datos observado. Los índices de curación son similares a los cosechados en los ensayos clínicos, como ya se ha demostrado en otros estudios de vida real<sup>111</sup>. Recientemente Berenguer y colaboradores han analizado la cohorte española Madrid Coinfection Registry (Madrid Co-Re) compuesta por 2.369 pacientes con coinfección por VIH y VHC que han recibido tratamiento con AADs con resultados de RVS similares (intención tratar: 92%; intención de tratar modificado: 94%)<sup>93,110</sup>. Si evaluamos cada centro sanitario por separado, vemos que sólo un centro tiene tasas de RVS por intención de tratar por debajo del 90% (hospital Virgen de la Salud de Toledo) que es además el hospital que más pacientes reclutó. Si establecemos un punto de corte del 94% de eficacia virológica por intención de tratar, sólo 3 centros no lograron alcanzarla (hospital General de la Mancha Centro, hospital Universitario de Guadalajara y hospital Virgen de la Salud de Toledo). Sin embargo, estas diferencias no resultaron significativas.

Existen pocos datos en vida real que comparen tasas de RVS a través de los años. Cuando analizamos la RVS a lo largo del tiempo de seguimiento observamos que existe una tendencia a una mayor eficacia virológica a medida que avanza el seguimiento. De manera que se han alcanzado tasas de fracaso terapéutico cercanas al 10% en 2015 disminuyendo progresivamente hasta ser de 0% en los últimos 12 meses de seguimiento. Existen diversos factores que justifican esta tendencia. Por un lado, el desarrollo de nuevas estrategias más eficaces, mejor toleradas, más cortas y con un uso global de ribavirina menor, creemos que influye en este resultado. Por otro lado, la situación clínica más favorable de los pacientes en los últimos años, con un menor porcentaje de cirróticos que desarrollan menos complicaciones, ejerce también su influencia. Y otro punto importante ha sido el conocimiento progresivamente más profundo de las terapias por parte de los facultativos y la disposición de unas guías de práctica clínica tanto nacionales como internacionales más precisas, factores contribuyentes a un éxito creciente.

Factores clásicos como la cirrosis, el fracaso a tratamientos previos, determinados genotipos o la cifra basal de CD4+ no mostraron una asociación significativa con la RVS. Una variable no analizada en nuestro trabajo fue la adherencia al tratamiento, que ha demostrado en otros grupos recientes una asociación significativa con el éxito terapéutico<sup>112</sup>.

## Genotipo 1a

En la cohorte predominó la infección por el genotipo 1a, con excelentes tasas de RVS alcanzando globalmente el 92,3% de efectividad. En el subgrupo de los enfermos

con cirrosis descompensada se observó una mayor proporción de fracasos virológicos con tasas del 85,7%. En general todos los fármacos utilizados presentaron tasas excelentes de efectividad a excepción de la combinación de sofosbuvir y simeprevir con una tasa global del 83,3% de efectividad en los 30 sujetos tratados. Cabe destacar que, de los ocho regímenes principales utilizados en pacientes infectados por el genotipo 1a, se logró una RVS de 100% en cinco de ellos, y por encima del 90% en siete. El régimen más empleado fue el de sofosbuvir/ledipasvir con índices de eficacia del 94,1% en pacientes sin cirrosis, y del 100% en pacientes con cirrosis compensada o descompensada, en el AIT. Son tasas de éxito excelentes que superan las de otras cohortes españolas más grandes<sup>93</sup>. Hemos querido comparar, dentro del grupo de pacientes con genotipo 1 (a ó b) las tasas de efectividad de los sujetos tratados durante sólo 8 semanas frente a aquellos tratados durante 12 semanas, con objeto de reproducir en vida real lo estudiado en el ensayo clínico ION-3<sup>56</sup>. Observamos que en nuestra cohorte 16 sujetos fueron tratados durante 8 semanas, si bien uno de ellos, de manera subóptima, ya que tenía un RNA de VHC basal superior a los  $6.10^6$  UI/mL. La tasa de éxito difiere aquí de la objetivada en el ensayo ION-3 (87,5% frente a 92%). Sin embargo, todos los pacientes tratados durante 12 semanas lograron la RVS. Con respecto a la combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir se observa resultados algo inferiores en el grupo de pacientes con cirrosis compensada (no existe en este subgrupo representación de sujetos con cirrosis descompensada).

### Genotipo 1b

Con respecto al genotipo 1b, se observó una tendencia similar al 1a. La terapia con mayor número de fracasos fue la combinación de sofosbuvir y simeprevir, aunque con escasa representación (n=3, RVS: 66,7%). A excepción de este subgrupo, todos los demás tratamientos obtuvieron tasas de respuesta superiores al 94%. Cuatro de los seis regímenes utilizados funcionaron de manera excelente (100% de efectividad). La RVS global en el genotipo 1b fue de 95,1%. De nuevo, la combinación de sofosbuvir/ledipasvir fue la más usada con índices de éxito del 91,7% en pacientes sin cirrosis y del 100% en pacientes con cirrosis, independientemente de si estaban compensados o no. La segunda combinación más utilizada fue la de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir que logró la curación en todos los subgrupos.

### Genotipo 2

No podemos extraer conclusiones generalizables con respecto a la infección por el genotipo 2 debido a su escasa representación en la cohorte. Sólo 5 sujetos fueron tratados con una RVS global del 80%. El único fracaso se observó en la combinación de sofosbuvir y ribavirina, en un paciente sin cirrosis. El resto de los pacientes tratados, se curaron.

### Genotipo 3

La infección por genotipo ha sido considerada la más compleja con la llegada de los AADs de segunda generación. Cuarenta y ocho sujetos infectados por el genotipo 3

recibieron tratamiento con AADs en nuestra cohorte. Se analizaron los 4 regímenes principales utilizados observando que, independientemente del estado de afectación hepática, las tasas de RVS fueron inferiores al 90%, llegando a cifras del 66,7% en pacientes con cirrosis descompensada. Predominó la combinación de sofosbuvir y daclastavir, utilizada en el 45,8% de los pacientes infectados por el genotipo 3. Si nos atenemos a esta pauta observamos tasas del 90,9% en sujetos sin cirrosis e inferiores en pacientes con cirrosis compensada (87,5%) y descompensada (66,7%). Los índices de efectividad inferiores al 90% se observaron en pacientes con cirrosis, tanto *naïve* como pretratados en el ensayo clínico ALLY-3<sup>47,113</sup>. Dentro de esta terapia, la recomendación más sólida en pacientes cirróticos es la asociada a ribavirina y prolongada a 24 semanas, lo que permite estimar índices de éxito superiores al 90%. La segunda combinación más utilizada en este subgrupo fue la de sofosbuvir/ledipasvir, aunque con un número absoluto de pacientes limitado como para establecer conclusiones robustas (n=10). Se obtuvieron tasas de éxito del 80% (sin cirrosis) y 100% (cirrosis compensada). Un solo sujeto con cirrosis descompensada recibió esta pauta, fracasando. En general, podemos decir que se trata de una pauta subóptima en pacientes con cirrosis, avalado además por otros estudios<sup>60</sup>. Estos resultados secundan los derivados de ensayos clínicos y otras cohortes.

#### Genotipo 4

El genotipo 4 fue el segundo más frecuente. Los pacientes infectados por este genotipo tuvieron globalmente un desenlace exitoso, con una proporción de RVS del 91,2%. Se prescribieron ocho de las nueve combinaciones principales utilizadas en nuestra cohorte, aunque principalmente fueron tratados con dos estrategias: sofosbuvir/ledipasvir, alcanzando tasas de RVS del 100% en pacientes sin cirrosis y del 88,9% en pacientes con cirrosis y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con tasas del 90,9% en pacientes sin cirrosis y del 100% en aquellos con cirrosis. Los resultados son coherentes con los referidos en ensayos clínicos<sup>58,63</sup> y cohortes de vida real<sup>93</sup>. Un fracaso en un paciente con cirrosis compensada tratado con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir resultó en una tasa de éxito de esta combinación en este subgrupo del 83,3%. Otro fracaso en un paciente con cirrosis descompensada tratado con sofosbuvir y simeprevir disminuyó la tasa de éxito en este caso al 80%. El resto de las terapias lograron la RVS por encima del 93% de los casos.

Al estudiar la RVS en los diferentes genotipos observamos diferencias que sin embargo no resultaron estadísticamente significativas. Sí que se objetivó una tendencia a la significación estadística la comparar la infección por genotipo 3 frente al resto de genotipos, de modo que la posibilidad de curación tiende a ser menor en los infectados por el genotipo 3 (OR: 0,43, IC95%: 0,2-1,02, p=0,052). Los datos son consistentes con los ensayos clínicos, posicionando al genotipo 3 como el más difícil de tratar entre los cuatro mencionados. El porcentaje de cirrosis en función de los genotipos ha sido, respectivamente: 1a: 41,4%; 1b: 43,9%; 2: 20%; 3: 60,4%; 4: 42,7%. Igual que en otras cohortes, se observa una proporción mayor de cirróticos en pacientes con genotipo 3, superando a la mitad de los pacientes en este subgrupo<sup>93</sup>.

Interesaba conocer qué tratamientos habían resultado más eficaces. Al comparar los nueve regímenes principales utilizados en nuestra cohorte, no observamos diferencias estadísticamente significativas. Los fracasos virológicos observados se pueden atribuir a

características intrínsecas de los pacientes y a las terapias utilizadas. Cinco de los fracasos se dieron en pacientes tratados con la combinación de sofosbuvir y simeprevir, cuatro de ellos infectados por el genotipo 1a. Esta pauta no está recomendada para este genotipo desde 2016, por lo que se trataría de una pauta subóptima. El otro paciente manejado con esta estrategia se trató durante 12 semanas cuando debería haber sido tratado durante 24 semanas al haber fracasado a terapias previas. Se observaron cuatro fracasos virológicos en pacientes tratados con la combinación de sofosbuvir y daclatasvir, tratándose en todos los casos de pautas óptimas en el momento de inicio de la terapia. De los 3 pacientes que fracasaron con la combinación de sofosbuvir y ledipasvir, uno fue subóptimo al estar infectado por el genotipo 3 (no recomendado). Con respecto a la combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, de los tres pacientes que fracasaron uno se trató de manera subóptima ya que estaba infectado por el genotipo 4, no recomendado desde 2015. Las otras tres recaídas ocurrieron en pacientes tratados con sofosbuvir y ribavirina, dos de los cuales estaban infectados por un genotipo 3, tratándose de un régimen desaconsejado en las guías terapéuticas.

Tenemos que destacar que hubo tres combinaciones de fármacos en las que no se detectó ningún fracaso virológico. Estas fueron: glecaprevir/pibrentasvir (n=10), elbasvir/grazoprevir (n=6) y sofosbuvir/velpatasvir (n=4). Son todas pautas más modernas, vigentes a fecha de fin de seguimiento. Glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir cuentan además con la ventaja de que son regímenes pangenotípicos por lo que no es preciso ni siquiera conocer por qué genotipo están infectados los pacientes al menos al inicio del tratamiento (la duración puede ser diferente en función al genotipo). Se trata de un dato más a favor de que el desarrollo de terapias modernas ofrecerá un escenario todavía más favorable en años venideros.

Las tres combinaciones más frecuentemente utilizadas en nuestra cohorte fueron sofosbuvir/ledipasvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir y sofosbuvir/daclatasvir. Han obtenido tasas de RVS de 94%, 88,9% y 92,6%, respectivamente, lo que justifica el éxito global alcanzado.

En general, el fracaso terapéutico ha sido debido a cuatro causas fundamentales. El motivo principal ha sido el fracaso virológico, entendido como la ausencia de RVS (determinación de RNA de VHC detectable en la semana 12 de finalizado el tratamiento) tras haber completado adecuadamente la terapia. De los 30 pacientes que no lograron curarse en el AIT, más de la mitad (n=18) se debió a un fracaso virológico. Los fallecidos entre la fecha de inicio de los AADs y la semana 12 de finalizado (n=4), las pérdidas de seguimiento (n=4) y las interrupciones de tratamiento (n=4) conforman las otras causas de ausencia de RVS.

La población cirrótica sigue un curso parecido aunque con tasas de RVS discretamente menores. En el AIT se alcanza un 89% (IC95%: 83,9-94,1) y en el ADO, un 94,1% (IC95%: 90,1-98,1). Un factor diferencial con algunos ensayos clínicos y otras cohortes, es que las discrepancias observadas entre pacientes con y sin cirrosis no alcanzaron la significación estadística<sup>93</sup>. El fracaso virológico es causa del 50% de los fracasos terapéuticos. Las interrupciones prematuras de tratamiento (n=4) predominan sobre los éxitos (n=3) y las pérdidas de seguimiento (n=1) en los demás casos de ausencia de RVS. De los tres éxitos, dos han sido por causa hepática (descompensación hidrópica).

Es objeto de debate en la práctica clínica el saber discriminar el peso que representa la aplicación inadecuada de un tratamiento en el fracaso del mismo. Esto cobra especial importancia en las terapias libres de interferón, sujetas a múltiples

modificaciones en los últimos años. Por este motivo hemos realizado un análisis para poner de manifiesto con qué frecuencia se han aplicado de manera subóptima los fármacos disponibles. Las causas que han llevado a aplicar un tratamiento considerado subóptimo no se han podido analizar, así que ello no implica estrictamente que haya sido un error estricto de los facultativos. Otros factores como las restricciones por parte de la administración han podido influir en ello. Para este análisis, evaluamos los diferentes regímenes prescritos y los comparamos con las recomendaciones enunciadas en las guías de práctica clínica en cada intervalo temporal. Existe un periodo controvertido de aproximadamente 6 meses de duración (entre julio de 2014 y marzo de 2015) en el cuál no se disponía de guías de referencia y los investigadores participantes basaban su práctica clínica en los ensayos clínicos publicados. La comparación en este intervalo temporal se ha establecido con las guías publicadas en marzo de 2015 (*European Association for the Study of the Liver, EASL*), asumiendo que éstas recogían la información desarrollada en los ensayos clínicos y publicada en los meses anteriores. Se trata además del periodo más crítico a juzgar por el número de pacientes que fueron tratados con cirrosis. Llama la atención que se trató con regímenes considerados subóptimos al 55% de los pacientes, siendo el 75% de los enfermos, cirróticos. La pauta peor empleada fue la combinación de sofosbuvir y simeprevir, utilizada en muchos casos durante 8 ó 12 semanas y sin asociar ribavirina. La llegada de las guías terapéuticas modificó este escenario drásticamente, con una caída mayor del 50% en el número de pautas subóptimas. En el periodo comprendido entre abril de 2015 y septiembre de 2016, el 19,1% de los pacientes fueron tratados con estrategias no recomendadas. Hay que señalar que éste fue el periodo en el que se trató a un mayor número de sujetos (229) con un porcentaje menor de pacientes con cirrosis (40,2%), en comparación con el periodo inmediatamente anterior. La tendencia descendente continúa en los dos siguientes periodos analizados. Entre los meses de octubre de 2016 y marzo de 2017, sólo el 12,9% de los sujetos recibieron tratamientos subóptimos, y el último periodo, que abarca hasta la fecha de seguimiento, este porcentaje desciende al 6,6%. Entre el 19 y 20% de los pacientes presentaban cirrosis en dichos intervalos, respectivamente. Estos resultados ponen de manifiesto que la experiencia puede ser un factor determinante en la vida real. El mayor conocimiento de las patologías y el desarrollo de herramientas sencillas y de acceso universal como son las guías terapéuticas facilitan la labor asistencial y optimizan la utilización de fármacos que están a nuestro alcance. Por otra parte, el desarrollo de terapias más cortas y con un menor número de fármacos apoyan la adherencia y el correcto cumplimiento de las mismas por parte de los pacientes, además de simplificar la práctica médica. Como hemos dicho anteriormente, no se han analizado otros factores como las restricciones por parte de la administración. En un último análisis más grosero, se comparan todas las estrategias utilizadas en la cohorte con las recomendaciones más actuales, vigentes en el mes de junio de 2018. Menos de cuatro años después de la implementación de los primeros AADs de segunda generación en España, la mayoría de estos fármacos están obsoletos. El 67,9% de los pacientes de nuestra cohorte no recibirían hoy en día los fármacos que les fueron prescritos. A pesar de ello las tasas de éxito globales son excelentes en cualquiera de los intervalos analizados. Es interesante destacar que, a pesar de todo, no se han observado diferencias de efectividad entre los tratados de manera óptima y subóptima.

Se analizaron los factores asociados al fracaso terapéutico. En un primer modelo se incluyeron 6 variables que habían resultado significativas en el análisis univariante (niveles basales de AST y bilirrubina total, presencia de hábito enólico, utilización de 2 ITIAN y 1 inhibidor de la integrasa con TAR, una duración de la terapia de 24 semanas y la presencia de descompensación hepática en el momento basal) y otras 7 variables

consideradas de interés (sexo, edad, presencia de cirrosis, uso de ribavirina, infección por genotipo 3, la cifra basal de linfocitos/100 y el empleo de regímenes subóptimos). No se incluyeron en este primer análisis multivariante factores que, aunque resultaron significativos en el análisis univariante, su representación en la cohorte era muy escasa (INR basal <1,7, presencia de diabetes mellitus, descompensación hepática durante la terapia, puntuación MELD basal). El modelo mostró que los factores que se asocian de manera independiente con un riesgo incrementado de fracaso terapéutico son el enolismo y la utilización de una estrategia de TAR basada en la combinación de 2 ITIAN y 1 inhibidor de la integrasa. La  $R^2$  de Nagelkerke para este modelo fue de 0,261, lo que traduce que estos dos factores en conjunto son responsables de un 26% del fracaso terapéutico. Seleccionando con estas variables el modelo más preciso, se desarrolló un segundo análisis multivariante con sólo tres variables que resultaron significativas: el consumo perjudicial de alcohol, los niveles basales de bilirrubina total y el uso de 2 ITIAN y 1 inhibidor de la integrasa. En este modelo, las tres variables muestran significación estadística, de modo que se asocian de manera independiente al fracaso terapéutico. Es decir, el consumo de alcohol, los niveles más elevados de bilirrubina total y el uso de dicha estrategia de antirretrovirales se asoció a una mayor tasa de fracaso terapéutico. La  $R^2$  de Nagelkerke para este segundo modelo es de 0,22.

En otro análisis, se tomó como variable independiente la respuesta viral sostenida por datos observados. Como variables dependientes se eligieron las significativas en los análisis univariantes de variables categóricas y cuantitativas (el consumo de alcohol, la descompensación hepática durante el tratamiento, el uso de 2 ITIAN y 1 inhibidor de la integrasa y los niveles basales de GGT) y tres variables consideradas relevantes (la edad, la cirrosis y el empleo de pautas subóptimas). El único factor que mostró una asociación independiente con el fracaso terapéutico fue de nuevo la utilización de 2 ITIAN y 1 inhibidor de la integrasa como estrategia de antirretrovirales ( $R^2$  de Nagelkerke: 0,169).

Cabe destacar que la cirrosis hepática no resultó predictor de RVS. La fibrosis hepática fue analizada de manera categórica (F1-F4) y cuantitativa (kPas) sin mostrar significación estadística. Este resultado contrasta con otros datos publicados que sugieren una asociación entre la fibrosis y la respuesta al tratamiento, con una mayor tasa de fracasos en aquellos pacientes con cirrosis que presentan una elastografía superior a los 21 kPas<sup>114</sup>. Sin embargo, en otra cohorte india de pacientes mono infectados no se hallaron diferencias de RVS entre pacientes con o sin cirrosis ni entre sujetos *naïve* al tratamiento para el VHC y pretratados<sup>115</sup>. Otros factores como el recuento plaquetario, que ha mostrado en otros estudios asociarse al fracaso terapéutico<sup>101</sup>, no alcanzó significación estadística en nuestro estudio.

El hallazgo más sorprendente e inesperado fue la asociación de los inhibidores de la integrasa a la ausencia de éxito terapéutico. Esta familia de fármacos está considerada hoy en día como la más recomendada, dentro de los terceros fármacos. Tienen una elevada tasa de eficacia virológica en el control del VIH, una toxicidad muy reducida y en general, pocas interacciones (a excepción de elvitegravir, al ir combinado indefectiblemente con el potenciador cobicistat). En los pacientes coinfectados se ha sugerido que la administración concomitante de fármacos antirretrovirales y AADs podría resultar en la disminución de los niveles plasmáticos de estos últimos y, por ende, en una menor eficacia virológica. Las dudas acerca de la solidez de estos resultados nos llevaron a realizar un análisis más exhaustivo. Se analizaron todas las pautas que incluían algún inhibidor de la integrasa tanto en triple como en biterapia. Se comprobó, como se ha señalado anteriormente, que un gran número de sujetos estaban siendo tratados con inhibidores de la integrasa mientras recibían AADs (n=202). El fármaco más utilizado fue



raltegravir (n=101), por delante de dolutegravir (n=86). La representación de elvitegravir/cobicistat, la molécula de la familia más relacionada con interacciones y potenciales fracasos, era muy escasa (n=15). Se elaboró un tercer modelo multivariante sustituyendo la variable de la estrategia 2 ITIAN y 1 inhibidor de la integrasa por otra variable en la que se consideró cualquier régimen que incluyera un fármaco de esta familia independientemente de la combinación. De esta manera se trató de discernir la influencia de estos medicamentos y la pareja de análogos en la RVS. Este modelo, con el cambio mencionado, muestra que las únicas dos variables que se asocian de manera independiente al fracaso terapéutico son el consumo de alcohol y los niveles de bilirrubina basal más elevados, con un  $R^2$  de Nalgelkerke de 0,187. Un último modelo analizó por separado estas dos variables y el TAR con inhibidores de la integrasa en cualquier régimen. Se comprueba de nuevo que las únicas variables significativas con el consumo de alcohol y los niveles de bilirrubina total basal ( $R^2$  de Nalgelkerke: 0,156). Este análisis es indicativo de que los inhibidores de la integrasa son fármacos seguros y es poco probable que condicionen el éxito del tratamiento con AADs. Los resultados previos han podido deberse a factores de confusión no identificados. Por otro lado, se analizó la asociación entre las pautas basadas en dos análogos de nucleósidos combinados con cualquier otro fármaco y el desenlace, sin hallar correlación estadística. De este modo descartamos una relación causal entre estos fármacos y el éxito terapéutico.

Cabe destacar que raltegravir ha sido utilizado en casi la tercera parte de todos los pacientes de la cohorte (30,6%). Se desconocen los cambios de TAR que se realizaron antes de iniciar la terapia libre de interferón en cada paciente, en aquellos que los ha habido. Sin embargo, el empleo tan generalizado de este fármaco es probable que se deba a su excelente perfil de interacciones, siendo uno de los fármacos antirretrovirales más seguros en este sentido. Es conocido que su utilización concomitante con otros tratamientos apenas genera interacciones graves o moderadas que puedan alterar su metabolismo. Ello difiere del elevado porcentaje de estrategias potenciadas (30%), en su mayoría basadas en inhibidores de la proteasa. Este contraste encuentra su justificación probablemente en el hecho de que los pacientes de nuestra cohorte son en su mayoría antiguos usuarios de drogas por vía parenteral. Este mecanismo de transmisión predomina en sujetos que históricamente presentaban una adherencia muy irregular al tratamiento antirretroviral, vinculado en parte a la dependencia a drogas. Es probable que muchos de ellos seleccionasen mutaciones de resistencias durante la historia de su enfermedad, obligando a sus médicos responsables a optar por una terapia de alta barrera genética. Los inhibidores de la proteasa son los fármacos antirretrovirales con barrera genética más alta; se necesitan varias mutaciones para que el virus genere resistencias.

Los ensayos clínicos han considerado la curación como la ausencia de RNA de VHC detectable en una determinación 12 semanas después de haber finalizado el tratamiento. Este concepto ha sido validado posteriormente en cohortes de pacientes mono y coinfectados. Estudiamos la eficacia virológica en nuestra cohorte utilizando este mismo criterio. Además, a prácticamente todos los sujetos (n=317) se les realizó una determinación de CV de VHC el día de finalizar la terapia. Con objeto de analizar el valor del resultado de esta determinación a la hora de establecer la curación, comparamos las tasas de RVS en pacientes que se encontraban indetectables al finalizar la terapia frente a los que no lo estaban. Observamos que el 100% de los sujetos que se curaban también estaban indetectables al final de tratamiento. Sin embargo, no todos los que estaban indetectables al final del tratamiento lograron curarse. El valor predictivo positivo de esta determinación para la curación fue del 94,62%. Por lo tanto, hubo 17 pacientes que estando indetectables al final del tratamiento no se curaron. Un único individuo presentó

CV detectable al final del tratamiento y no alcanzó la curación. Estos resultados justifican que se continúe realizando la determinación a las 12 semanas para poder confirmar la curación de los sujetos. La determinación de la carga viral al final de tratamiento será útil sobre todo en los casos en los que resulte detectable, sugiriendo un muy probable fracaso terapéutico. En los casos en los que no se detecte RNA de VHC podrá ser utilizada con carácter informativo y nunca con carácter confirmatorio. Para ello es necesaria la determinación recomendada hasta el momento de las 12 semanas después. Otros estudios han validado la determinación en la semana 4 de tratamiento en el subgrupo concreto de los pacientes con infección por genotipo 3, sugiriendo su utilidad para realizar tratamientos a medida en los sujetos que no se encuentren indetectables en ese momento, prolongando la duración de la terapia<sup>116</sup>.

Los scores predictivos de fibrosis avanzada, APRI y FIB-4, que utilizan parámetros epidemiológicos y analíticos, han sido empleados en algunos estudios, demostrando su utilidad. En el caso del APRI-score, valores  $>2$  han demostrado una sensibilidad  $>46\%$  y una especificidad del  $91\%$  en pacientes con mono infección por VHC para el diagnóstico de cirrosis. Por su parte, el score FIB-4, empleado en un estudio retrospectivo en pacientes con coinfección por VIH y VHC, mostró una especificidad del  $97\%$  con un valor predictivo positivo para cirrosis del  $65\%$  en aquellos pacientes con una puntuación  $>3,25$ . Otros estudios han detectado sin embargo que la fiabilidad de estos test en vida real es baja tanto en pacientes mono como coinfectados<sup>117</sup>. Elaboramos un análisis en nuestra población con objeto de establecer la sensibilidad de estos scores en una cohorte de pacientes coinfectados en vida real. Para ello comparamos los resultados de ambos scores como estimadores de cirrosis hepática. En primer lugar, constatamos la significación estadística de ambos ( $p < 0,001$ ), confirmando su potencial utilidad en la práctica clínica. Observamos que el área bajo la curva del APRI ( $0,734$ , IC95%:  $0,679-0,788$ ) es menor que la del FIB-4 ( $0,788$ , IC95%:  $0,739-0,837$ ), de modo que éste predice de una manera más fiable la cirrosis en nuestra población. Además, establecimos puntos de cortes para asegurar una especificidad en ambos casos del  $95\%$ . El APRI demostró que valores superiores a  $1,42$  predecían la cirrosis con una especificidad mayor que la demostrada en estudios de pacientes mono infectados y una sensibilidad similar ( $44\%$ ). Con respecto al FIB-4, la sensibilidad es menor que en otras cohortes para un mismo punto de corte ( $3,2$ ), alcanzando el  $58\%$ , con la especificidad comentada del  $95\%$ . Algunos autores han postulado que la herramienta FIB-4 no sólo predice presencia de cirrosis, si no también eventos clínicos y muertes de origen hepático. También se ha sugerido que su empleo puede ser de utilidad en todos los pacientes con infección por VIH desde el diagnóstico independientemente de la presencia o no la infección por VHC<sup>118</sup>.

#### **4. Rescates**

Se retrató a 14 pacientes que no alcanzaron la RVS con el primer régimen, debido a fracasos virológicos ( $n=12$ ) o a interrupciones prematuras del tratamiento ( $n=2$ ). Salvo en las interrupciones prematuras, en cuyo caso se constató la ausencia de eficacia virológica en el periodo intratratamiento (días 9 y 26 de iniciado el mismo), en el resto se confirmó en la determinación de la semana 12 de finalizada la terapia. Los investigadores participantes decidieron modificar la terapia de rescate utilizando fármacos diferentes en todos los casos, salvo en dos, a los que simplemente se le añadió ribavirina a su pauta

inicial ineficaz. El primer caso fue un sujeto sin cirrosis, infectado por un genotipo 4 y que había experimentado un fracaso previo a un tratamiento basado en IFN-Peg y ribavirina. Presentó fracaso virológico tras haber recibido tratamiento durante 12 semanas con sofosbuvir y daclastavir. El segundo régimen fue idéntico salvo por la asociación de ribavirina, con un desenlace favorable. El otro caso fue el de un sujeto de 61 años infectado por un genotipo 1b, sin cirrosis y con fracaso a tratamientos previos con IFN-Peg y ribavirina y a los AADs de primera generación. Se trató sin éxito con sofosbuvir/ledipasvir durante 8 semanas y, tras fracasar, se rescató con la misma pauta, pero prolongada durante 24 semanas y con la asociación de ribavirina, resolviéndose con curación.

Sólo uno de los rescates fracasó. Se trata de un sujeto de 47 años con adecuada situación inmunoviroológica, tratado con un régimen de 2 ITIAN y 1 inhibidor de la integrasa (tenofovir alafenamida/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat), infectado por un genotipo 3, con cirrosis hepática y hábito enólico declarado, que tras un primer fracaso con sofosbuvir y ribavirina vuelve a fracasar tras añadirse al tratamiento daclastavir y prolongarlo durante 24 semanas. Este sujeto ha sido rescatado por segunda vez con sofosbuvir/velpatasir/voxilaprevir, sin embargo, no ha sido incluido en el análisis ya que no se disponía de datos a fecha de fin de seguimiento.

Predominan entre este subgrupo de pacientes los cirróticos (9/14) y con experiencia a tratamientos previos con IFN-peg o AADs de primera generación (8/14). El hábito enólico también es frecuente (6/14). El genotipo 1a es el más prevalente (7/14) seguido del 4 (3/14). La media de edad fue de 51 años. El régimen de rescate más utilizado es el de sofosbuvir y daclastavir asociado o no a ribavirina (7/14). Esta estrategia ha demostrado su eficacia y seguridad en ensayos<sup>48</sup> y estudios de vida real, incluso en pacientes con enfermedad hepática avanzada<sup>119,120</sup>, apoyando su empleo en nuestra cohorte.

## 5. Evolución de la fibrosis hepática

A principios del año 2015, los medicamentos de alta efectividad para la cura del VHC irrumpieron en España. Se restringió el acceso en los enfermos mono infectados debido a su alto coste, limitándose a los sujetos con fibrosis avanzada. Posteriormente se ampliaría a todos los pacientes, independientemente del grado de fibrosis. No se establecieron otras prioridades, tampoco con los infectados por VIH. Sin embargo, es sabido que en los pacientes con VIH la infección por VHC afecta de una manera más agresiva<sup>121</sup>, y se ha sugerido que el tratamiento debe ser una prioridad en este subgrupo de riesgo<sup>122</sup>. Por otra parte, el VHC impacta también de manera negativa en la situación inmunológica de los pacientes sobre todo en aquello con cirrosis<sup>95</sup>. En consecuencia, en los pacientes coinfectados la fibrosis hepática avanzada. Esto se ha asociado con un aumento de los biomarcadores de inflamación y en definitiva a una activación inmune crónica<sup>123</sup>.

La restricción de los AADs en esta población ha sido objeto de controversia. Algunos estudios han estimado el riesgo de diferir el tratamiento en estos pacientes, con una importante reducción de las muertes de origen hepático si se ampliase además a todos los grados de fibrosis<sup>124</sup>. El impacto de estas restricciones ha sido objeto de análisis en algunos estudios. En el año 2017, el acceso a los AADs en la cohorte italiana Icona de

pacientes coinfectados fue del 35,2%<sup>104</sup>. En España, la cohorte HERACLES observó un acceso mayor (47,8%) a los AADs aunque por otro lado se confirmó una importante incidencia de efectos hepáticos negativos (muerte, descompensación o progresión de la fibrosis hepática) en esta subpoblación<sup>125</sup>. En cualquier caso, actualmente se sabe que la curación de la hepatitis C conlleva grandes ventajas. Y no sólo mejora directamente a los pacientes infectados, sino que genera un importante impacto en la diseminación del virus en la población. Este impacto poblacional se ha manifestado ya, demostrando por ejemplo una importante reducción de esta infección en algún grupo de riesgo determinado como son los usuarios a drogas por vía parenteral<sup>126</sup>.

Para evaluar la fibrosis hepática se han utilizado diferentes herramientas, que han sido objeto de comparación. Actualmente las medidas invasivas (histología) se encuentran ya en desuso, porque los facultativos tienen a su disposición múltiples herramientas no invasivas. Estas se utilizan habitualmente de manera combinada, pero casi nunca se conoce con certeza el grado exacto de fibrosis hepática de cada sujeto. La más empleada hoy es la elastografía hepática. Un estudio comparó la elastografía y siete scores diferentes (FIB-4, ELF-Test, APRI, Fibrotest, Hyaluronic acid y Hepascore) con el grado de fibrosis histológico estableciendo relaciones entre los resultados de cada test y los hallazgos anatomopatológicos. La elastografía hepática se posicionó como la herramienta más fiable, seguido del FIB-4<sup>127</sup>. Es sin duda una herramienta útil que ha demostrado su utilidad en la progresión de fibrosis como con un valor pronóstico<sup>128</sup>, con la excepción de los pacientes con cirrosis descompensada<sup>129</sup>. En un estudio español realizado sobre 1292 pacientes con coinfección por VIH y VHC se evaluó la capacidad de la elastografía para predecir eventos clínicos de origen hepático durante un tiempo de seguimiento de 5,8 años. El área bajo la curva para la predicción fue de 0,87. Se observó que utilizando un punto de corte de 12 kPas se podía descartar eventos hepáticos con un valor predictivo negativo del 98,3%. Por el aumento de cada unidad de kPas por encima del punto de corte de 12, el *hazard ratio* obtenido para la predicción de cualquier evento incluida la muerte fue de 1,07 (IC95%: 1,05-1,08)<sup>130</sup>. La progresión de la fibrosis en pacientes que aún no han sido tratados, también ha sido evaluada mediante elastografía en una cohorte portuguesa de 154 pacientes en los que se objetivó un incremento de 1,05 kPas/paciente/año (IC95%: 0,72-1,38) durante una mediana de seguimiento de 40 meses<sup>131</sup>. Otro estudio español de 247 pacientes coinfectados, se diseñó para evaluar el valor predictivo de los cambios en la elasticidad hepática en pacientes con cirrosis descompensada (<40 kPas) durante un tiempo de seguimiento de 32 meses. Se comprobó que un aumento significativo de la fibrosis hepática (>30%) se relacionaba con una mayor probabilidad de desarrollar algún evento clínico (descompensación hepática o aparición de hepatocarcinoma) durante el seguimiento (14% frente al 4% en el grupo de los que no progresaban tanto)<sup>121</sup>.

Uno de los objetivos de nuestro trabajo fue evaluar la evolución de la fibrosis. Para ello analizamos a 178 sujetos de los que se disponía de dos elastografías hepáticas, una previa al inicio de la terapia libre de interferón y otra posterior, realizada al menos 3 meses de haber alcanzado (o no) la RVS. La mediana de tiempo transcurrido entre ambas elastografías fue de 16,3 meses, siendo superior al año (12,5 meses) en el 75% de los sujetos evaluados. Globalmente, se observó un decremento de la fibrosis moderado (2,6 kPas; IC95%: 0-6,3). En un 25% de los pacientes la regresión fue superior a los a 6,3 kPas. Nuestros datos difieren de los publicados recientemente de una cohorte italiana de pacientes coinfectados, más pequeña (n=78), en la que se observó una mediana de decremento de 7,4 kPas<sup>132</sup>. En contrapartida, se observó un empeoramiento de la fibrosis en otro 25% de los sujetos. Es probable que este empeoramiento sea debido a otros

factores asociados de toxicidad hepática como el consumo de alcohol o la esteatosis grasa secundaria a obesidad.

Estudiamos también la evolución de la fibrosis atendiendo a su clasificación categórica. Este análisis se justifica en la necesidad de establecer protocolos futuros que permitan a los facultativos programar el despistaje de eventos hepáticos graves como el hepatocarcinoma en sujetos que cambian de categoría al mejorar su fibrosis. Uno de los aspectos más discutidos en la práctica clínica es el de si los pacientes que han presentado históricamente criterios de cirrosis hepática y que tras haber sido curados han pasado a un grado de fibrosis inferior, deben continuar realizando un screening semestral de hepatocarcinoma mediante ecografía hepática. Por este motivo evaluamos en nuestra cohorte la frecuencia con la que se da un cambio de categoría, según la escala Metavir. Observamos que más de la mitad (52,8%) pasan a una categoría inferior y sólo el 11,8% empeora formando parte de una categoría superior. Y lo que más relevante, al analizar la población cirrótica, vemos que el 55,1% de los sujetos pasa a una categoría inferior y deja de ser considerado cirrótico. Se desconoce hasta el momento la implicación real de esto y si existe una reducción real de la fibrosis. Algunos autores han demostrado que la curación de la hepatitis C, independientemente del tratamiento utilizado o también en pacientes que presentan aclaramiento espontáneo, se asocia a una progresión más lenta de la fibrosis hepática<sup>133</sup>. Pero no se ha podido determinar si además existe una regresión.

Realizamos un estudio de los factores que se asociaron de manera significativa a una reducción de la fibrosis hepática. En el análisis univariante, el lograr la curación mostró significación estadística, multiplicando por 19,7 la posibilidad de mejorar la fibrosis (IC95%: 2,3-168,1;  $p < 0,001$ ). También lo hizo el recuento relativo de linfocitos CD4, de modo que los pacientes con un porcentaje mayor mostraban más posibilidades de mejorar la fibrosis (diferencia de medias: 4; IC95%: 0,5-7,5;  $p = 0,024$ ). Se realizó un análisis multivariante incluyendo las variables anteriormente mencionadas y otras siete consideradas relevantes: edad, sexo, cirrosis, hábito enólico, genotipo 3, CV de VHC  $< 800.000$  UI/mL y recuento de CD4  $< 200$  células/mm<sup>3</sup>). El único factor que mostró una asociación independiente con la regresión de la fibrosis fue el lograr la respuesta viral sostenida ( $R^2$  de Nagelkerke: 0,193). Es importante destacar que ningún otro factor clásico mostró asociación significativa.

Un estudio realizado en la cohorte inglesa de pacientes coinfectados ANRS CO13 HEPAVIH sobre 98 pacientes tratados con terapias basadas en IFN-Peg y ribavirina ( $n = 89$ ) o bien con AADs ( $n = 9$ ) observó que la RVS se asociaba de manera independiente con una reducción  $\geq 30\%$  de la fibrosis hepática (hazard ratio: 5,77; IC95%: 2-16,62;  $p = 0,0021$ )<sup>134</sup> medida por elastografía. Los datos obtenidos en nuestra cohorte respaldan lo que ya se sugería en el estudio inglés. Se refuerza por tanto la relevancia que tiene y tendrá en un futuro próximo que la mayoría de los enfermos de nuestras consultas hayan logrado la curación.

Los cambios estructurales observados en la matriz extracelular del tejido hepático y la formación de fibras de colágeno son elementos que definen la fibrosis hepática. Además, se ha sugerido que la infección por VHC se acompaña de un aumento de la actividad inflamatoria mediante la producción de proteínas proinflamatorias que se acumulan en el parénquima hepático. El aumento de los diferentes marcadores hepáticos (ALT, AST, GGT, FA, etc) refleja probablemente dicha actividad inflamatoria que en muchos casos tiene carácter crónico. Es probable que la normalización de los parámetros de laboratorio y el decremento de la fibrosis guarde relación con el decremento de dicha inflamación, pero se desconoce si existe una verdadera regresión de la fibrosis hepática.

No es posible garantizar que una disminución en los resultados de la elastografía implique una mejoría de la fibrosis. La biopsia hepática es quizás la prueba que ofrezca los resultados más fiables en este sentido. Por lo tanto, aunque el valor pronóstico de la elastografía para la aparición de eventos hepáticos ha sido validado, persiste la incógnita de su verdadero valor como herramienta para establecer una verdadera regresión de la fibrosis. Es una actitud prudente continuar realizando seguimiento ecográfico estrecho a aquellos pacientes que han reunido criterios suficientes para ser clasificados como cirróticos en algún momento de la historia de su infección por VHC.

El éxito de las terapias es ya una realidad objetivada en la práctica clínica. Algunos trabajos analizan ya el impacto que estos tratamientos están ejerciendo en la enfermedad. En España, un pequeño estudio prospectivo observó un decremento del 47% en los diagnósticos de hepatitis C activa (RNA detectable) tras un periodo de seguimiento de 3 años (2015-2017)<sup>135</sup>. El impacto de los AADs en la población general es tan potente que ha llevado al desarrollo de proyectos muy ambiciosos. En el año 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció un reto: la eliminación global de la hepatitis C, incluyendo una reducción de la incidencia del 80% para el año 2030. Según la OMS, la clave para alcanzarlo sería lograr una reducción de las nuevas infecciones en un 90% y la mortalidad asociada a eventos hepáticos en un 65%. Algunos autores han elaborado análisis que evalúan la factibilidad de este objetivo<sup>136</sup>. Un estudio epidemiológico realizado en España comparó la prevalencia de los anticuerpos anti-core y enfermedad activa por VHC en los años 2002, 2009, 2015 y 2016. Se observó un descenso de la prevalencia de enfermedad activa del 54% en 2002 al 15% en 2016, sugiriendo la posibilidad de eliminar la infección en la población coinfectada en España en un corto periodo de tiempo. Pese a ello, un 7,6% de los pacientes presenta en 2016 cirrosis relacionada con el VHC, un porcentaje significativo que precisará seguimiento estrecho<sup>137</sup>. Un grupo australiano ha publicado recientemente un modelo que estima que se podrá lograr el objetivo de la eliminación en un tiempo aproximado de 10 a 15 años y que se podrá reducir la mortalidad asociada a la hepatitis C en un 65% en el año 2030, teniendo en cuenta sólo los pacientes con viremia detectable, o en 2047, teniendo en cuenta todos los casos<sup>138</sup>. En Suiza, expertos de todo el país han colaborado para elaborar un plan de eliminación de la hepatitis C, tras el éxito de las terapias objetivado entre 2015 y 2017. Se ha estimado, que manteniendo una media de 3000 pacientes tratados al año hasta al menos 2021, se podrá lograr la eliminación de la enfermedad en el año 2030<sup>139</sup>. Con una prevalencia del 7% de la población con RNA de VHC detectable, Egipto ha apostado por una potente estrategia para la eliminación del virus, que puede servir de ejemplo para otros países. El modelo egipcio también ha fijado el 2030 como fecha tope, con una campaña basada en diferentes puntos como el diagnóstico precoz, la disminución de la transmisión y por supuesto el acceso universal a los AADs, clave en este objetivo<sup>140</sup>. Otro modelo austriaco hace hincapié en el esfuerzo que es preciso realizar sobre todo en el diagnóstico de la enfermedad para alcanzar los objetivos fijados<sup>141</sup>.

Las implicaciones de la curación no sólo se ciñen a lo estrictamente sanitario, sino que tiene repercusiones muy importantes a nivel económico. Se han desarrollado modelos matemáticos a partir de 69 estudios de coste-efectividad poblacionales que concluyen que la expansión del tratamiento con AADs es en definitiva coste-efectiva si se compara con otras políticas de acceso restringido. Se enfatizan los beneficios de mantener un tratamiento universal, que jugaría también un papel en la reducción de la transmisión y disminuiría el número de reinfecciones, sobre todo en los países de recursos reducidos en los que no es posible llevar a cabo estrategias amplias de despistaje<sup>142</sup>. La dificultad es mayor cuando el objetivo se centra en territorios más extensos. Algunos autores han

realizado un llamamiento para advertir de la importancia de ampliar las labores de despistaje y tratamiento a la población inmigrante en el territorio europeo para lograr la erradicación en los tiempos fijados<sup>143</sup>.

## 6. Evolución analítica tras el tratamiento

En general, la evolución de los parámetros analíticos a lo largo del seguimiento ha sido satisfactoria. Como cabría esperar, la eliminación etiológica de una enfermedad de afectación multiorgánica, ha traído como consecuencia la mejoría de la función de los diferentes sistemas afectados. Es importante señalar que en muchas ocasiones el daño orgánico se objetiva en términos de laboratorio en las etapas finales de la enfermedad, por lo que, a pesar de la severidad de la afectación hepática en un amplio porcentaje de los pacientes, no existía una correlación analítica fiel a la situación clínica. Se realizó un seguimiento de diferentes datos de laboratorio y se estudiaron los factores que se asociaban a una mejoría de los mismos, mediante un análisis univariante.

Se monitorizó la función renal mediante la determinación de la creatinina plasmática. Globalmente no se observaron cambios significativos. Determinadas condiciones como la diabetes mellitus se asociaron a un menor decremento de los niveles plasmáticos de creatinina. Los pacientes que consumían alcohol tenían más posibilidades de mejorar su función renal. Se beneficiaron de un decremento mayor los pacientes con una peor situación inmunológica basal y aquellos con unas cifras de creatinina previas al inicio de tratamiento mayores. Estos resultados sugieren que los pacientes de mayor gravedad se benefician más del tratamiento, y aquellos que presentan otros factores de riesgo con potencial afectación renal como la diabetes mellitus, obtienen un beneficio menor.

Del mismo modo, se monitorizaron las enzimas de citólisis y colestasis hepáticas. En general, se observó que los pacientes que partían con estos parámetros más alterados se beneficiaban más del tratamiento experimentando decrementos de una manera más intensa o aguda. Es decir, que los pacientes que presentaban niveles de AST y/o ALT basales más elevados presentaban proporcionalmente más decremento comparado con aquellos que partían de niveles más bajos. La situación clínica de la afectación hepática también mostró una asociación significativa. Un análisis univariante comprobó que una situación basal más favorable (ausencia de hipertensión portal, esplenomegalia, varices esofágicas o descompensación hepática) contribuía a una mayor probabilidad de disminuir los niveles de transaminasas. Desde el punto de vista virológico, la carga de RNA viral se asoció tanto en el análisis cuantitativo como en el categórico (>800.000 UI/mL) a una mejoría de la inflamación. El alcanzar la RVS sostenida se asoció del mismo modo a una mejoría del perfil hepático. Estos datos se cumplieron también con la GGT. Globalmente se observó una disminución significativa de los niveles de estos tres parámetros.

Se monitorizó la función hepática a través de cuatro parámetros. En primer lugar, se estudió la evolución del recuento total de plaquetas. Algún estudio ha mostrado una asociación de las plaquetas al éxito del tratamiento. En nuestra cohorte se observó una estabilidad global en la evolución de las plaquetas. De nuevo se comprobó que los pacientes que partían de una situación más desfavorable, con indicadores de mayor inflamación o una peor situación inmunológica (recuento de linfocitos absoluto y

porcentual más bajo) se relacionaba con una mayor probabilidad de experimentar un incremento en el recuento de plaquetas al final del seguimiento. Clínicamente, sin embargo, resultaron más beneficiados aquellos con datos de menor severidad. Lograr la curación también se asoció a la mejoría de este parámetro. Es probable que la eliminación del agente causante de la inflamación, contribuya a una mejoría de la función del hígado. La afectación de la coagulación se estudió mediante la monitorización del INR. Cabe destacar una vez más que los pacientes con niveles basales mayores de INR experimentaron decrementos con una mayor probabilidad. Lo mismo sucedió con los niveles de bilirrubina basales, que, en general, se mantuvieron estables a lo largo del seguimiento. Además, se observó una relación con los scores predictivos APRI y FIB-4, con una relación inversa: a mayor puntuación en el score, menor probabilidad de disminuir los niveles de bilirrubina. El último parámetro estudiado en relación con la función hepática fue la albúmina. Con una tendencia al aumento durante el seguimiento, se vio únicamente asociada a la RVS. Coincidiendo con los resultados de los demás parámetros, situaciones analíticas más desfavorables en el momento basal fueron relacionadas con posibilidades más altas de mejoría.

Se pudo estudiar la evolución de la puntuación en las escalas MELD y Child-Turcotte-Pugh de 64 y 61 pacientes con cirrosis, respectivamente. Se observó que aquellos sujetos que partían de una situación clínica más grave, es decir, los que presentan hipertensión portal, descompensación hepática o varices esofágicas, experimentaban una disminución significativamente mayor de la puntuación en la escala MELD. También lo hicieron aquellos más inmunodeprimidos ( $CD4 < 200/mm^3$ ) y con una puntuación más elevada en los scores predictivos APRI y FIB-4. Los pacientes que presentaban más frecuentemente alteraciones de la función hepática en el momento basal mejoraban, tras el tratamiento su puntuación en la escala MELD. Estos resultados se reprodujeron en el caso del Child-Turcotte-Pugh. Además, se observó que niveles menores de CV de VHC basales se relacionaron con una posibilidad mayor de disminuir la puntuación durante el seguimiento. Pese a que todos eran cirróticos también se observaron diferencias significativas en el grado de fibrosis estimado por elastografía. De modo que a mayor número de kPas, más posibilidades de mejorar en la escala de Child-Turcotte-Pugh.

Los resultados sugieren que, en general, son los pacientes más afectados, con una situación clínica más deteriorada los que van a experimentar una mejoría de la función renal y hepática y, en consecuencia, una disminución en la puntuación de los scores predictivos de severidad hepática, de manera significativa. Cuando la enfermedad no traduce alteraciones de laboratorio, el tratamiento con AADs no va a conllevar grandes cambios. En el caso de los cirróticos, el grado de cirrosis también repercute en la mejoría. Se ha demostrado una correlación entre el grado de fibrosis y el riesgo de aparición de varices esofágicas e hipertensión portal clínicamente significativos. Así, los pacientes con  $>19,5$  kPas entrañan un riesgo mayor<sup>144</sup>. A su vez, estos eventos se relacionan habitualmente con alteraciones analíticas (trombopenia, alteración de la coagulación, disminución de los niveles de albúmina...) y tendrán puntuaciones más elevadas en el MELD y Child-Turcotte-Pugh. El tratamiento, la RVS y la disminución de la fibrosis repercutirá en una mejoría analítica y una disminución de estos scores, sobre todo en estos pacientes más afectados.



## 7. Evolución clínica tras el tratamiento

La eliminación del virus trae como consecuencia lógica una disminución de los eventos clínicos asociados a la misma. Aunque la seguridad de los fármacos orales libres de interferón ha sido comprobada en ensayos clínicos, conviene corroborarlo en cohortes de vida real. En nuestra cohorte se notificaron un total de 41 eventos que resultaron relevantes para los clínicos. No se estudiaron otros episodios menores que no entrañaron gravedad, no requirieron hospitalización ni comprometieron el pronóstico de los pacientes.

Cinco sujetos fueron hospitalizados durante el seguimiento por cuadros infecciosos. Tres infecciones respiratorias, resueltas con tratamiento médico y dos bacteriemias, una de ellas con desenlace fatal, que sucedió durante la administración de tratamiento. A pesar de la interrupción de los fármacos, el paciente falleció antes de la fecha teórica de fin de tratamiento. Pese a ello, los clínicos no asociaron dicho evento con una potencial toxicidad farmacológica.

Se ha sugerido en algunos estudios un aumento del riesgo cardiovascular como consecuencia del empeoramiento del perfil lipídico una vez lograda la curación<sup>145,146,147</sup>. El restablecimiento del perfil lipídico se ha observado en las primeras semanas, al aumentar significativamente los niveles del colesterol LDL. Nuestra cohorte carece de información acerca de la evolución del perfil lipídico. Se recogieron sin embargo cuatro eventos cardiovasculares, dos de ellos de origen arterial (infartos de miocardio) y otros dos de origen venoso (trombosis venosa profunda). Los cuatro pacientes se recuperaron de manera satisfactoria sin mayores consecuencias.

La descompensación edematoascítica fue uno de los eventos más notificados (n=10). Se trata de un evento de origen hepático cuya incidencia se espera reducir en el futuro con la curación masiva de los pacientes. Más de mitad (60%) fallecieron secundariamente a este proceso, lo que informa de la gravedad de presentar ascitis o encefalopatía durante el seguimiento. Dos de los fallecimientos ocurrieron antes de poder conocerse la RVS y otros cuatro tras haber confirmado la curación. Además, dos pacientes habían sido diagnosticados de hepatocarcinoma, contribuyendo al éxitus. La elevada tasa de mortalidad asociada a dicho evento sugiere que el seguimiento de los pacientes con cirrosis descompensada ha de ser muy estrecho.

El cáncer es otro de los eventos más prevalentes recogidos en nuestra cohorte. Con una incidencia del 2,9%, se trata de una de las principales causas de muerte en nuestros enfermos. Cuatro de las 9 neoplasias diagnosticadas tuvieron relación directa con la infección por VHC. Se ha sugerido un probable aumento en la incidencia del hepatocarcinoma en los pacientes que recibieron tratamiento con AADs. Estudios más recientes han demostrado que el aumento del diagnóstico de esta entidad se debe a características propias de los pacientes y no a un efecto del tratamiento<sup>148</sup>. Hubo dos tumores sólidos de pulmón, dos neoplasias hematológicas (un linfoma B y un linfoma de Burkitt) y un colangiocarcinoma. El hepatocarcinoma se asocia a una mortalidad muy elevada (el 75% tuvo un desenlace fatal). Falleció uno de los sujetos con cáncer de pulmón y el paciente con linfoma de Burkitt, ambos después de lograr la RVS. En total cinco fallecimientos entre los 9 sujetos diagnosticados de cáncer. El despistaje de esta entidad es crucial en la práctica clínica habitual, especialmente de las neoplasias relacionadas con la hepatitis C. Se refuerza por tanto la necesidad de realizar un seguimiento semestral mediante ecografía hepática a todos los sujetos que presentan criterios de cirrosis hepática.

Si analizamos los éxitos, observamos que se debieron fundamentalmente a las condiciones descritas anteriormente (cáncer y descompensación hepática). Trece sujetos (4,1%) de los pacientes de nuestra cohorte falleció durante el seguimiento. Se trata de una tasa comparativamente superior a la descrita en otras cohortes, oscilando habitualmente en intervalos entre el 0 y el 1,2%<sup>110,149,150</sup>. Los motivos fueron los siguientes: cáncer (n=5), descompensación hepática (n=4), sepsis (n=2), abuso de tóxicos (n=1) y accidente de tráfico (n=1). Globalmente se observa que más de la mitad de los fallecimientos han sido por causa hepática (53,9%).

## 8. Tolerancia a los AADs

Una de las claves del éxito de las terapias libres de interferón ha sido su excelente tolerancia. Los periodos anteriores en los que sólo se disponía de estrategias basadas en IFN-Peg se caracterizaban por una toxicidad muy elevada, que ha quedado relegado para la historia. Los tratamientos libres de interferón ofrecen duraciones más cortas, manejos simplificados y un tratamiento individualizado. Las enormes ventajas contrastan con los escasos inconvenientes, centrados en el coste (y un acceso restringido) y la selección de mutaciones de resistencias en algunos casos.

Los ensayos clínicos informaron ya de una escasa toxicidad que, en cualquier caso, solía producirse cuando el régimen incorporaba ribavirina, corroborándose posteriormente en diferentes cohortes<sup>150-154</sup>. Recogimos en nuestra cohorte la información de toxicidad que los investigadores asumieron como clínica o analíticamente relevante y de suficiente intensidad como para atribuirlo al tratamiento con AADs.

Si analizamos en primer lugar la incidencia de cualquier evento clínico, leve, moderado o grave (los comentados en el apartado anterior), incluyendo los éxitos y también las alteraciones analíticas más relevantes (anemia, hipertransaminasemia e hiperbilirrubinemia) observamos que un 30,9% de los pacientes presentó algún evento potencialmente relacionable con el tratamiento. Las cohortes publicadas en la literatura han ofrecido datos contradictorios. Algunas series de pacientes coinfectados publican cifras inferiores<sup>150</sup>, pero otras como la de Bruno y colaboradores<sup>155</sup> establecen porcentajes superiores de hasta el 59,7%, o la de Hawkins y colaboradores<sup>110</sup> con tasas del 48%. Si analizamos los efectos adversos graves, vemos que la mayoría de series oscilan entre el 0 y el 3,2%<sup>110,150,155,151</sup>. Nuestra cohorte objetiva un porcentaje llamativamente mayor de efectos secundarios graves (descompensación hepática, infecciones mayores, eventos cardiovasculares o diagnósticos de neoplasias), alcanzando el 8,4%. Es probable que esta diferencia se deba a que nuestra cohorte está compuesta de un número importante de pacientes con cirrosis (43,9%), significativamente mayor que el de otras series publicadas que oscilan entre un 15 y un 20,5%. No observamos en nuestra cohorte dos efectos adversos graves descritos en otras series como son la hipertensión pulmonar<sup>156</sup> y la acidosis láctica<sup>157</sup>. A pesar de ello, el número de discontinuaciones atribuibles a un efecto adverso del tratamiento es muy pequeño, alcanzado sólo el 2,4%, si bien es cierto que muchas series no se objetivan interrupciones por este motivo<sup>158</sup>. Al tratarse de un estudio realizado exclusivamente en pacientes coinfectados, no podemos establecer diferencias de tolerancia entre los mono infectados y los coinfectados. Existen estudios contradictorios en este sentido<sup>151</sup>, si bien las últimas referencias apuntan a que es posible que no existan entre estos dos grupos<sup>159</sup>.

Fuera de los eventos mayores anteriormente descritos, se observó que, globalmente un 10% de los sujetos presentó mala tolerancia a los fármacos, siendo mayoritariamente síntomas leves o mínimas alteraciones analíticas que excepcionalmente obligaron a interrumpir el tratamiento. La astenia fue el síntoma más comúnmente referido, presente en el 5,2% de la cohorte. Fue referido por un número inferior de pacientes al esperado tomando como guían algún ensayo clínico como el OPTIMIST-2 en el que se reportó una tasa de astenia del 14,3% (17% en coinfectados y 10% en monoinfectados). Otras cohortes de vida real han publicado también tasas superiores<sup>149</sup>. Los pacientes que aquejaron astenia, la describieron mayoritariamente como “leve”, sin repercusión en las tareas de la vida diaria. De todos los síntomas descritos, más de la mitad (51,5%) refirieron astenia. Sólo uno de los 17 sujetos que presentaron astenia se vio obligado a interrumpir los fármacos por este motivo. Los síntomas gastrointestinales vagos, descritos como molestias gastrointestinales constituyeron el segundo efecto secundario más referido, afectando sólo al 2,1% de los sujetos, similar al descrito en otras cohortes<sup>150</sup>. La cefalea, las náuseas, los vómitos, la exacerbación de algunas condiciones psiquiátricas como la esquizofrenia se dieron con una incidencia en torno al 1%. Otros síntomas descritos en menos del 1% de los pacientes fueron la pérdida de peso, la caída del cabello, las lesiones cutáneas (queilitis), el mareo, las artromialgias. Todos ellos síntomas de carácter leve, con un índice de interrupción muy bajo. Destaca en la cohorte la elevada prevalencia (11,4%) de pacientes en tratamiento farmacológico para alguna condición psiquiátrica, proporción similar a las reportadas en algunos ensayos clínicos<sup>43,48,61,72</sup>. Sólo cuatro sujetos experimentaron una exacerbación de su enfermedad, y ninguno de ellos se vio obligado a abandonar el tratamiento. Es sin duda una ventaja importante que difiere que las estrategias basadas en IFN-Peg, dónde se han reportado casos de abandono por depresión e incluso ideación autolítica.

En un análisis univariante para estudiar los factores que se asocian a la aparición de efectos secundarios, se objetivó únicamente una tendencia a la asociación estadísticamente significativa entre la aparición de astenia y el empleo de ribavirina ( $p=0,055$ ). Podemos concluir por tanto que la tolerancia a los AADs es excelente contribuyendo a conseguir unas tasas de RVS mayores.

## 9. Limitaciones y fortalezas

En primer lugar, queremos destacar que este trabajo no ha sido diseñado para ser comparado con ensayos clínicos u otras cohortes en los que se ha podido realizar un control más exhaustivo de sesgos. Su relevancia radica fundamentalmente en su carácter prospectivo y multicéntrico, y haber sido realizado por tanto sobre una población en vida real.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones generales que debemos enumerar. Para empezar, se trata de un estudio de cohortes prospectivo con ciertas limitaciones durante la recogida de información. El momento de inclusión de los pacientes en el estudio fue exactamente el momento en el que iniciaron la exposición (al fármaco). Es decir, en el momento de inicio ya se ha producido la exposición, pero no el efecto. De modo que la gran mayoría de las variables fueron recogidas repetidamente de una manera prospectiva para valorar los cambios en las mismas (variables analíticas, elastográficas, virológicas, etc) dentro de un programa temporal elaborado previamente.

Pero debemos señalar que algunas variables fueron recogidas de manera retrospectiva a partir de la revisión sistemática de historias clínicas. Algunas de ellas son el consumo perjudicial de alcohol, o la elastografía histórica y basal.

La cohorte carece de información considerada relevante en otros estudios similares publicados en la literatura como es la adherencia. Este aspecto ha mostrado una relación inversa con el éxito de la terapia en algún trabajo. Tampoco disponemos de información con respecto a los cambios de TAR realizados en el momento previo al inicio de los AADs. Desde el punto de vista virológico, no hemos podido recabar información casi en ningún caso acerca de las sustituciones asociadas a resistencias que se hayan podido seleccionar en los casos de fracaso virológico. Tampoco se han realizado estudios filogenéticos para determinar con certeza los casos de reinfección y no se ha podido establecer con seguridad el motivo concreto del fracaso virológico. Por último, consideramos que nuestro estudio no tiene suficiente potencia para identificar diferencias entre ciertas variables. Por ejemplo, la representación de la infección del genotipo 2 es muy pequeña (n=5) por lo que las conclusiones no son extrapolables, sin. Poder demostrar diferencias de efectividad entre los infectados por el genotipo 2 y el resto de genotipos.

El trabajo que presentamos es un estudio de cohorte (observacional) prospectivo, y como tal, adolece de diversos sesgos que detallamos a continuación. En primer lugar, existen sesgos derivados de cómo se ha constituido la población de estudio. Son los llamados *sesgos de selección* y se producen cuando la población en estudio no representa a la población diana. Este error puede afectar tanto a la validez interna como a la validez externa, es decir, para la extrapolación de los resultados a la población de la que se pretende generalizar los datos. En el apartado de material y métodos se han detallado los criterios de inclusión y exclusión, que se han respetado con rigurosidad mediante la revisión exhaustiva de historias clínicas. De todos los pacientes elegibles sólo diez han sido finalmente excluidos del análisis porque, aunque la fecha de inicio del tratamiento con AADs estaba comprendida dentro del tiempo de seguimiento, la fecha teórica que nos permitiría conocer la efectividad de la terapia quedaba fuera de dicho periodo. El criterio más estricto y perfectamente respetado fue el de incluir a sólo aquellos sujetos que fuesen *naïve* al tratamiento con AADs de segunda generación. El objetivo primario del estudio fue el de comparar la efectividad y seguridad de los fármacos en vida real. Para ello todos los pacientes que eran evaluados en las consultas de los centros participantes eran incluidos, si cumplían los criterios, a medida que se atendían. Pero lo cierto es que, aunque muchos cumplían criterios no pudieron ser incluidos, al menos en los primeros años del estudio debido a las restricciones impuestas sobre estos medicamentos debido a su coste, siendo de uso exclusivo para los enfermos con pronóstico más desfavorable. De esta manera, se favoreció que los pacientes más graves y, por tanto, a priori, más difíciles de tratar fuesen manejados con pautas subóptimas y a la inversa, los pacientes más estables fueron manejados con tratamiento más modernos y por tanto óptimos. Por otra parte, algunos pacientes no fueron incluidos debido a que su estado de salud era demasiado crítico como para iniciar una terapia que aún no estaba probada en vida real. Es el caso de los sujetos con enfermedad hepática avanzada, con diagnóstico de hepatocarcinoma o en lista de trasplante hepático. La cohorte representa por tanto un grupo concreto de sujetos elegibles, que no revestían una gravedad extrema pero eran enfermos graves, abriéndose progresivamente a un porcentaje más amplio de enfermos cada vez en mejores condiciones. Este hecho impide que los resultados sean del todo generalizables, y debemos tenerlos en cuenta tomando estas consideraciones, sobre todo al comparar nuestros resultados con los ofrecidos en los ensayos clínicos. Resultados

como la efectividad casi perfecta (cerca al 100) de los tratamientos más modernos como glecaprevir/pibrentasvir deben ser interpretados con prudencia.

Existe además un sesgo de selección que no se da en la propia selección inicial, sino a lo largo del seguimiento. Este sesgo puede deberse a las pérdidas de seguimiento propiamente dichas o bien a pérdidas más o menos relevantes de información. Si las pérdidas de seguimiento están relacionadas con alguna característica del paciente que a su vez pueda estar asociada con la exposición (por ejemplo, en nuestra cohorte la adicción a drogas o al alcohol), las propias pérdidas determinarán, de alguna manera, el desenlace de los resultados obtenidos. Es probable que algún paciente haya abandonado el tratamiento y el seguimiento por la adicción a alguna sustancia, penalizando así la efectividad de la terapia. Por otro lado, se encuentra la pérdida de información selectiva en algunos sujetos, que puede suponer que algunas variables vean restringido el número de sujetos del que consta información. De esta manera, los análisis posteriores tanto uni como multivariantes se verán sesgados ya que no podrán incluir el número suficiente de sujetos en cada factor. Hemos observado carencia de información debida a diversos motivos, entre los que se encuentran la movilidad de los pacientes a otras regiones o la mala adherencia a las consultas influida por la adicción a tóxicos, entre ellos el alcohol.

Por otro lado, se ha podido incurrir en un *sesgo de información*. Este sesgo es derivado de los errores sistemáticos introducidos durante la recogida de la información. Es poco probable que se hayan cometido errores en la clasificación de la exposición, ya que ésta se encuentra claramente definida en nuestro estudio: los pacientes coinfectados parten de una situación inicial de infección activa por VHC, reciben el tratamiento con terapias libres de interferón (exposición) y analizamos el objetivo primario que es la efectividad virológica mediante la determinación de RNA de VHC. Es posible no obstante que se haya cometido este sesgo en los casos de ausencia de RVS, al recoger de manera inadecuada el motivo por el cual no se alcanzó dicha respuesta. Por ejemplo, hubo interrupciones de tratamiento que fueron motivadas por una decisión del facultativo, asumiendo que, ante la ausencia de respuesta virológica durante las semanas intra-tratamiento, no se lograría alcanzar la RVS. En estos sujetos no se esperó a la semana 12 de finalizado el tratamiento (aunque incompleto) para corroborar dicho fracaso. Aunque es altamente improbable que estos enfermos lograsen la curación, no se puede descartar con certeza esta posibilidad. El sesgo de información también se ha podido dar al evaluar a los pacientes de manera diferente durante el seguimiento. En un momento determinado, el observador puede evaluar de manera sesgada a los diferentes subgrupos incluidos en una cohorte, por una hipótesis (fundada o no en evidencia científica) que desea comprobar. En este caso, es posible que observemos un mayor número de eventos en el grupo cuyo seguimiento es más exhaustivo. Este sesgo ha podido aparecer en nuestro estudio cuando evaluamos a los pacientes con y sin cirrosis. Conocedores de que estos sujetos son de alto riesgo, el seguimiento a través de la elastografía hepática ha sido mucho más estricto en este subgrupo. Con una mayor probabilidad, hemos podido identificar eventos clínicos o analíticos relevantes en estos enfermos con respecto a los pacientes sin cirrosis. Suponiendo por ejemplo que detectamos un aumento de la fibrosis en un paciente que acude a una cita programada, indicaríamos con mayor probabilidad otras pruebas diagnósticas (por ejemplo, una resonancia magnética) identificando una mayor incidencia de patologías concomitantes (hepatocarcinoma) en este subgrupo.

El *sesgo de mala especificación* es el que se comete al utilizar de manera inadecuada los modelos matemáticos del análisis. Puede deberse a una mala elección del modelo o bien a que incluimos variables erróneas, insuficientes o excesivas. Nuestro análisis se basó en la regresión logística, incluyendo en los análisis multivariantes las

variables que mostraron una asociación significativa en el análisis univariante o aquellas que resultaron de interés clínico porque en otros estudios hubieran influido en la variable dependiente. Por ejemplo, se ha incluido la cirrosis basal dentro del análisis multivariante de factores predictores de RVS, ya que en otros estudios de cohortes publicados se demostró una asociación independiente entre ambas variables. Con objeto de minimizar este sesgo, se elaboraron diversos modelos de regresión logística introduciendo las 13 variables que se consideraron significativas en el univariante y que además eran clínicamente significativas, seleccionando finalmente aquel modelo que, incluyendo el menor número de variables posible, explicaba de manera más fehaciente la variable dependiente. En este sentido, se ha tratado de exponer con la mayor transparencia posible los métodos utilizados, explicando y detallando los diferentes modelos en los apartados correspondientes de resultados y discusión. Se ha podido incurrir en un sesgo de mala especificación en cuanto a que probablemente no se incluyeron interacciones de primer orden o bien se dejaron fuera del análisis algunas variables que debieran haberse introducido.

Por último, han podido aparecer *sesgos de confusión* durante el diseño del estudio y también en el análisis. Este tipo de riesgos se pueden producir cuando existen factores de riesgo para el objetivo primario (alcanzar o no la RVS) que van asociados a una variable de interés. Es decir, aparece un factor de riesgo, que no es una variable intermedia entre la exposición y el desenlace y que va asociado a la variable de interés, haciendo que sea difícil distinguir entre ambos. Para evitarlos, los estudios experimentales cuentan con la herramienta más eficiente que es la aleatorización. Al no disponer de esta arma, en los estudios de cohortes se trata de intervenir en el diseño, mediante el emparejamiento o estratificación de los sujetos. Posteriormente también pueden controlarse, en la medida de lo posible, mediante los análisis multivariantes. El emparejamiento de los sujetos permite que diferentes grupos de riesgo compartan frecuencias de todas las variables idénticas. Por su lado, los grupos pueden ser estratificados por el factor de confusión, evitando asociaciones entre variables. La distribución de las variables en los diferentes grupos de exposición también viene dada simplemente por el azar, aunque su efectividad va a depender del tamaño muestral. Durante el análisis, las técnicas multivariantes permiten ajustar unas variables por otras, evitando al menos en parte asociaciones que puedan sesgar los resultados. La elaboración de diferentes modelos permite la selección de los mejores para establecer conclusiones definitivas. En nuestra cohorte el control de sesgos de confusión se llevó a cabo durante el análisis. Como muestra de ello, podemos destacar los resultados expuestos con respecto a los tratamientos antirretrovirales basados en la familia de los inhibidores de la integrasa. Tal y como se ha descrito, se observó una relación entre los pacientes cuyo TAR incluía 2 ITIAN y un inhibidor de la integrasa y una mayor probabilidad de fracaso terapéutico. La elaboración de modelos posteriores permitió comprobar que, al analizar todos los regímenes que contaban con un inhibidor de la integrasa y cualquier otro fármaco, la relación desaparecía. Ello sugiere que es probable que existan factores de confusión asociados a la variable inhibidor de la integrasa que no permitan distinguir el efecto de ésta sobre el desenlace, ejerciendo un sesgo de confusión.

Por último, queremos señalar las fortalezas de nuestro estudio. Nuestro estudio de cohortes aporta información relevante de la que no existen datos hasta el momento, sobre una población perteneciente a una amplia región de España como es la Comunidad

Autónoma de Castilla la Mancha. Además, tiene un carácter multicéntrico, con la participación tanto de centros con un área asistencial muy amplia, como otros centros más pequeños que abarcan pequeñas áreas. Las competencias de los investigadores participantes eran múltiples. Algunos de ellos desarrollan su actividad principalmente en el campo de la infección por VIH y otros ejercen también una importante parte de su actividad asistencial en patologías diferentes del VIH y/o el VHC. De modo que el seguimiento de los pacientes se realizó en algunos casos en consultas monográficas y en otros, en consultas más generales, lo que da una idea más precisa de realidad de la práctica clínica. Ha participado un importante número de pacientes con escasos criterios de exclusión, lo que ha permitido estudiar y comparar muchos regímenes diferentes. De hecho, se han estudiado todas las pautas disponibles hasta la fecha de fin de seguimiento salvo la combinación de sofosbuvir/velpastavir/voxilaprevir. Este aspecto es diferencial con muchas de las cohortes publicadas hasta la fecha, habitualmente centradas en uno o pocos regímenes. Se ha realizado un seguimiento de duración suficiente como para observar diferencias entre los diferentes intervalos temporales, habida cuenta de la evolución dinámica de las recomendaciones terapéuticas en los últimos años. Se han realizado comparaciones con respecto a la elección de las estrategias y su adecuación a las guías comprobando la proporción de pautas subóptimas en cada periodo. Es información que no está disponible en muchas de las cohortes de la literatura. Por último, hemos realizado análisis de evolución de la fibrosis en un elevado número de pacientes (n=178), lo que ha permitido arrojar datos acerca del impacto directo de los AADs sobre el hígado.

## CONCLUSIONES

1. La tasa de respuesta viral sostenida fue excelente en la cohorte global y en el subgrupo de pacientes con cirrosis. Se observaron tasas de curación progresivamente mayores a lo largo del seguimiento. No se documentaron fracasos terapéuticos en los últimos 12 meses del seguimiento.
2. Los factores que se asociaron de manera independiente a un mayor fracaso terapéutico fueron el consumo perjudicial de alcohol y los niveles basales de bilirrubina total más elevados. La combinación de los inhibidores de la integrasa con dos ITIAN se relacionó de manera significativa con el fracaso terapéutico. Dicha asociación no se mantuvo al analizar esa misma familia en combinación con cualquier otro fármaco.
3. En el subgrupo de pacientes en los que se analizó la evolución de la fibrosis, se observó un decremento significativo de la fibrosis hepática. Más de la mitad de los pacientes cirróticos dejaron de serlo tras lograr la curación, por criterios elastográficos.
4. El único factor que mostró una relación significativa con la regresión de la fibrosis fue el alcanzar la respuesta viral sostenida, con una intensa asociación entre ambas variables.
5. La tolerancia de los AADs es excelente. Menos de un tercio de los pacientes describió algún tipo de evento potencialmente relacionable con el tratamiento, pero el índice de interrupciones debidas a efectos secundarios fue mínimo. Los efectos secundarios clínicos más frecuentes fueron la astenia y los síntomas gastrointestinales inespecíficos. Desde el punto de vista analítico, el hallazgo más frecuente fue la anemia que no obligó a la interrupción del tratamiento en prácticamente ningún caso. De ellos, cerca de la mitad se trataron con ribavirina.
6. Los pacientes con mayor deterioro clínico y aquellos que habían logrado alcanzar la RVS presentaban más posibilidades de mejorar la función renal y/o hepática y las puntuaciones de los scores MELD y Child-Turcotte-Pugh.
7. Más de la mitad de los fallecimientos notificados en la cohorte se debieron a una patología de origen hepático.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med*. 1981;305(24):1431-1438. doi:10.1056/NEJM198112103052402.
2. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1981;305(24):1425-1431. doi:10.1056/NEJM198112103052401.
3. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med*. 1981;305(24):1439-1444. doi:10.1056/NEJM198112103052403.
4. Wain-Hobson S, Sonigo P, Danos O, Cole S, Alizon M. Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV. *Cell*. 1985;40(1):9-17.
5. Ratner L, Haseltine W, Patarca R, et al. Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV-III. *Nature*. 1985;313(6000):277-284.
6. Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:82-88. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01925.x.
7. Alter HJ. The road not taken or how I learned to love the liver: a personal perspective on hepatitis history. *Hepatology*. 2014;59(1):4-12. doi:10.1002/hep.26787.
8. Farci P, Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome [Science 1989;244:359-362]. *J Hepatol*. 2002;36(5):582-585.
9. Trepo C. A brief history of hepatitis milestones. *Liver Int*. 2014;34 Suppl 1:29-37. doi:10.1111/liv.12409.
10. Organization WH. Global hepatitis report 2017. Internet. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>.
11. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10049):1081-1088. doi:10.1016/S0140-6736(16)30579-7.
12. Organization. WH. Guidelines for the screening, care, and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: updated version April 2016. Internet.
13. Internet. UNAIDS. Data 2017. United Nations Program HIV/AIDS.
14. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):797-808. doi:10.1016/S1473-3099(15)00485-5.
15. Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Prevalence and Patient Characteristics. *Open*

- Forum Infect Dis.* 2016;3:1-9.
16. Mallet V, Vallet-Pichard A, Pol S. The impact of human immunodeficiency virus on viral hepatitis. *Liver Int.* 2011;31 Suppl 1:135-139. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02394.x.
  17. Sherman KE, Rockstroh J, Thomas D. Human immunodeficiency virus and liver disease: An update. *Hepatology.* 2015;62(6):1871-1882. doi:10.1002/hep.28150.
  18. Ingiliz P, Rockstroh JK. Natural history of liver disease and effect of hepatitis C virus on HIV disease progression. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015;10(5):303-308. doi:10.1097/COH.000000000000187.
  19. Valle Tovo C, Alves de Mattos A, Ribeiro de Souza A, et al. Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus. *Liver Int.* 2007;27(1):40-46. doi:10.1111/j.1478-3231.2006.01344.x.
  20. Echeverria N, Moratorio G, Cristina J, Moreno P. Hepatitis C virus genetic variability and evolution. *World J Hepatol.* 2015;7(6):831-845. doi:10.4254/wjh.v7.i6.831.
  21. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989;244(4902):359-362.
  22. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S58-68. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012.
  23. Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2429-2438. doi:10.1056/NEJMcp1006613.
  24. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky J-M. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology.* 2004;39(1):5-19. doi:10.1002/hep.20032.
  25. Dubuisson J, Cosset F-L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S3-S13. doi:10.1016/j.jhep.2014.06.031.
  26. Xu Y, Zhong J. Innate immunity against hepatitis C virus. *Curr Opin Immunol.* 2016;42:98-104. doi:10.1016/j.coi.2016.06.009.
  27. Fischer R, Baumert T, Blum H-E. Hepatitis C virus infection and apoptosis. *World J Gastroenterol.* 2007;13(36):4865-4872.
  28. Sharma G, Raheja H, Das S. Hepatitis C virus: Enslavement of host factors. *IUBMB Life.* 2018;70(1):41-49. doi:10.1002/iub.1702.
  29. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3(1):3-14. doi:10.1177/2049936115585942.
  30. Dedania B, Wu GY. Dermatologic Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(2):127-133. doi:10.14218/JCTH.2015.00010.
  31. Nicot F, Alric L, Barange K, et al. Influence of HCV genotype 1 subtypes on the virus response to PEG interferon alpha-2a plus ribavirin therapy. *J Med Virol.* 2011;83(3):437-444. doi:10.1002/jmv.21976.
  32. Scotto G, Fazio V, Palumbo E, Cibelli DC, Saracino A, Angarano G. Treatment of genotype 1b HCV-related chronic hepatitis: efficacy and toxicity of three

- different interferon alfa-2b/ribavirin combined regimens in naive patients. *New Microbiol.* 2005;28(1):23-29.
33. Santos Gil I, Sanz Sanz J. [Treatment with interferon and ribavirin of chronic hepatitis C in HIV-infected patients]. *An Med Interna.* 2004;21(8):369-372.
  34. Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, et al. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. *Hepatology.* 2011;54(5):1538-1546. doi:10.1002/hep.24549.
  35. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2405-2416. doi:10.1056/NEJMoa1012912.
  36. De Meyer S, Dierynck I, Ghys A, et al. Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: results from the REALIZE trial. *Hepatology.* 2012;56(6):2106-2115. doi:10.1002/hep.25962.
  37. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet (London, England).* 2010;376(9742):705-716. doi:10.1016/S0140-6736(10)60934-8.
  38. Poordad F, McCone JJ, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1195-1206. doi:10.1056/NEJMoa1010494.
  39. Kondili LA, Romano F, Rolli FR, et al. Modeling cost-effectiveness and health gains of a “universal” versus “prioritized” hepatitis C virus treatment policy in a real-life cohort. *Hepatology.* 2017;66(6):1814-1825. doi:10.1002/hep.29399.
  40. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1878-1887. doi:10.1056/NEJMoa1214853.
  41. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley K V, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1867-1877. doi:10.1056/NEJMoa1214854.
  42. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.* 2014;370(21):1993-2001. doi:10.1056/NEJMoa1316145.
  43. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA.* 2014;312(4):353-361. doi:10.1001/jama.2014.7734.
  44. Molina J-M, Orkin C, Iser DM, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet (London, England).* 2015;385(9973):1098-1106. doi:10.1016/S0140-6736(14)62483-1.
  45. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370(3):211-221. doi:10.1056/NEJMoa1306218.
  46. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and

- ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 2016;63(5):1493-1505. doi:10.1002/hep.28446.
47. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61(4):1127-1135. doi:10.1002/hep.27726.
  48. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al. *Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1*. Vol 373. United States; 2015. doi:10.1056/NEJMoa1503153.
  49. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9956):1756-1765. doi:10.1016/S0140-6736(14)61036-9.
  50. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology*. 2016;64(2):370-380. doi:10.1002/hep.28467.
  51. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology*. 2016;64(2):360-369. doi:10.1002/hep.28422.
  52. El Raziky M, Gamil M, Ashour MK, et al. Simeprevir plus sofosbuvir for eight or 12 weeks in treatment-naïve and treatment-experienced hepatitis C virus genotype 4 patients with or without cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2017;24(2):102-110. doi:10.1111/jvh.12625.
  53. Buti M, Calleja JL, Lens S, et al. Simeprevir in combination with sofosbuvir in treatment-naïve and -experienced patients with hepatitis C virus genotype 4 infection: a Phase III, open-label, single-arm study (PLUTO). *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(3):468-475. doi:10.1111/apt.13883.
  54. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889-1898. doi:10.1056/NEJMoa1402454.
  55. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1483-1493. doi:10.1056/NEJMoa1316366.
  56. Kowdley K V, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1879-1888. doi:10.1056/NEJMoa1402355.
  57. Bourliere M, Bronowicki J-P, de Ledinghen V, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis*. 2015;15(4):397-404. doi:10.1016/S1473-3099(15)70050-2.
  58. Abergel A, Metivier S, Samuel D, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks

- in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology*. 2016;64(4):1049-1056. doi:10.1002/hep.28706.
59. Abergel A, Asselah T, Metivier S, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(4):459-464. doi:10.1016/S1473-3099(15)00529-0.
  60. Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1454-1461.e1. doi:10.1053/j.gastro.2015.07.063.
  61. Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. *Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1*. Vol 373. United States; 2015. doi:10.1056/NEJMoa1501315.
  62. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA*. 2015;313(12):1232-1239. doi:10.1001/jama.2015.1373.
  63. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9986):2502-2509. doi:10.1016/S0140-6736(15)60159-3.
  64. Asselah T, Hezode C, Qaqish RB, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):25-35. doi:10.1016/S2468-1253(16)30001-2.
  65. Waked I, Shiha G, Qaqish RB, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):36-44. doi:10.1016/S2468-1253(16)30002-4.
  66. Feld JJ, Kowdley K V, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1594-1603. doi:10.1056/NEJMoa1315722.
  67. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1604-1614. doi:10.1056/NEJMoa1401561.
  68. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016;64(2):301-307. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.005.
  69. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1983-1992. doi:10.1056/NEJMoa1402338.
  70. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1973-1982. doi:10.1056/NEJMoa1402869.

71. Andreone P, Colombo MG, Enejosa J V, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014;147(2):359-365.e1. doi:10.1053/j.gastro.2014.04.045.
72. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA*. 2015;313(12):1223-1231. doi:10.1001/jama.2015.1328.
73. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599-2607. doi:10.1056/NEJMoa1512610.
74. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2618-2628. doi:10.1056/NEJMoa1512614.
75. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2608-2617. doi:10.1056/NEJMoa1512612.
76. Wyles D, Brau N, Kottlil S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):6-12. doi:10.1093/cid/cix260.
77. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):625-634. doi:10.7326/M16-0816.
78. Bruchfeld A, Roth D, Martin P, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4-5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(8):585-594. doi:10.1016/S2468-1253(17)30116-4.
79. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, 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;62(1):32-36. doi:10.1093/cid/civ722.
80. Brown A, Hezode C, Zuckerman E, et al. Efficacy and safety of 12 weeks of elbasvir +/- grazoprevir +/- ribavirin in participants with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5 or 6 infection: The C-SCAPE study. *J Viral Hepat*. 2018;25(5):457-464. doi:10.1111/jvh.12801.
81. George J, Burnevich E, Sheen I-S, et al. Elbasvir/grazoprevir in Asia-Pacific/Russian participants with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection. *Hepatol Commun*. 2018;2(5):595-606. doi:10.1002/hep4.1177.
82. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV

- co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *lancet HIV*. 2015;2(8):e319-27. doi:10.1016/S2352-3018(15)00114-9.
83. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9973):1075-1086. doi:10.1016/S0140-6736(14)61795-5.
  84. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et al. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):354-369. doi:10.1056/NEJMoa1702417.
  85. Asselah T, Kowdley K V, Zadeikis N, 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;16(3):417-426. doi:10.1016/j.cgh.2017.09.027.
  86. Asselah T, Lee SS, Yao BB, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 5 or 6 infection (ENDURANCE-5,6): an open-label, multicentre, phase 3b trial. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(1):45-51. doi:10.1016/S2468-1253(18)30341-8.
  87. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;67(2):263-271. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.039.
  88. Forns X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10):1062-1068. doi:10.1016/S1473-3099(17)30496-6.
  89. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology*. 2017;66(2):389-397. doi:10.1002/hep.29081.
  90. Reau N, Kwo PY, Rhee S, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. 2018;68(4):1298-1307. doi:10.1002/hep.30046.
  91. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. *Clin Infect Dis*. 2018;67(7):1010-1017. doi:10.1093/cid/ciy220.
  92. Merchante N, Tellez F, Rivero-Juarez A, et al. Progression of liver stiffness predicts clinical events in HIV/HCV-coinfected patients with compensated cirrhosis. *BMC Infect Dis*. 2015;15:557. doi:10.1186/s12879-015-1291-3.
  93. Berenguer J, Gil-Martin A, Jarrin I, et al. All-oral direct-acting antiviral therapy against hepatitis C virus (HCV) in human immunodeficiency virus/HCV-coinfected subjects in real-world practice: Madrid coinfection registry findings. *Hepatology*. 2018;68(1):32-47. doi:10.1002/hep.29814.
  94. Yaya I, Roux P, Marcellin F, et al. Evolution of patients' socio-behavioral

- characteristics in the context of DAA: Results from the French ANRS CO13 HEPAVIH cohort of HIV-HCV co-infected patients. *PLoS One*. 2018;13(7):e0199874. doi:10.1371/journal.pone.0199874.
95. Garcia-Broncano P, Medrano LM, Berenguer J, et al. Dysregulation of the Immune System in HIV/HCV-Coinfected Patients According to Liver Stiffness Status. *Cells*. 2018;7(11). doi:10.3390/cells7110196.
  96. Berenguer J, Polo R, Aldeguer JL, et al. Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2015). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(8):544-556. doi:10.1016/j.eimc.2015.03.017.
  97. Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on Antiretroviral Therapy in Adults Infected by the Human Immunodeficiency Virus (Updated January 2017). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(7):435-445. doi:10.1016/j.eimc.2017.04.001.
  98. Executive summary of the GeSIDA/National AIDS Plan consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2018). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. May 2018. doi:10.1016/j.eimc.2018.02.010.
  99. Tempestilli M, Fabbri G, Mastroianni I, et al. Plasma trough concentrations of antiretrovirals in HIV-infected persons treated with direct-acting antiviral agents for hepatitis C in the real world. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(1):160-164. doi:10.1093/jac/dkx348.
  100. Martinello M, Dore GJ, Skurrowski J, et al. Antiretroviral Use in the CEASE Cohort Study and Implications for Direct-Acting Antiviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection. *Open forum Infect Dis*. 2016;3(2):ofw105. doi:10.1093/ofid/ofw105.
  101. Salmon D, Trimoulet P, Gilbert C, et al. Factors associated with DAA virological treatment failure and resistance-associated substitutions description in HIV/HCV coinfecting patients. *World J Hepatol*. 2018;10(11):856-866. doi:10.4254/wjh.v10.i11.856.
  102. Manzardo C, Londono MC, Castells LI, et al. Direct-acting antivirals are effective and safe in HCV/HIV-coinfecting liver transplant recipients who experience recurrence of hepatitis C: A prospective nationwide cohort study. *Am J Transplant*. 2018;18(10):2513-2522. doi:10.1111/ajt.14996.
  103. Collins LF, Chan A, Zheng J, et al. Direct-Acting Antivirals Improve Access to Care and Cure for Patients With HIV and Chronic HCV Infection. *Open forum Infect Dis*. 2018;5(1):ofx264. doi:10.1093/ofid/ofx264.
  104. d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Ceccherini-Silberstein F, et al. Access and response to direct acting antiviral agents (DAA) in HIV-HCV co-infected patients in Italy: Data from the IcoNA cohort. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177402. doi:10.1371/journal.pone.0177402.
  105. Saeed S, Strumpf EC, Moodie EE, et al. Disparities in direct acting antivirals uptake in HIV-hepatitis C co-infected populations in Canada. *J Int AIDS Soc*. 2017;20(3). doi:10.1002/jia2.25013.



106. Butt AA, Yan P, Marks K, Shaikh OS, Sherman KE. Adding ribavirin to newer DAA regimens does not affect SVR rates in HCV genotype 1 infected persons: results from ERCHIVES. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(7):728-737. doi:10.1111/apt.13748.
107. Legrand E, Neau D, Galperine T, et al. *CD4 T Lymphocyte Proliferative Responses to Hepatitis C Virus (HCV) Antigens in Patients Coinfected with HCV and Human Immunodeficiency Virus Who Responded to Anti-HCV Treatment*. Vol 186. United States; 2002. doi:10.1086/341659.
108. Saeed S, Strumpf EC, Walmsley SL, et al. How Generalizable Are the Results From Trials of Direct Antiviral Agents to People Coinfected With HIV/HCV in the Real World? *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):919-926. doi:10.1093/cid/civ1222.
109. Neukam K, Morano-Amado LE, Rivero-Juarez A, et al. HIV-coinfected patients respond worse to direct-acting antiviral-based therapy against chronic hepatitis C in real life than HCV-monoinfected individuals: a prospective cohort study. *HIV Clin Trials*. 2017;18(3):126-134. doi:10.1080/15284336.2017.1330801.
110. Hawkins C, Grant J, Ammerman LR, et al. High rates of hepatitis C virus (HCV) cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfected patients: a real-world perspective. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(9):2642-2645. doi:10.1093/jac/dkw203.
111. Sikavi C, Najarian L, Saab S. Similar Sustained Virologic Response in Real-World and Clinical Trial Studies of Hepatitis C/Human Immunodeficiency Virus Coinfection. *Dig Dis Sci*. 2018;63(11):2829-2839. doi:10.1007/s10620-018-5215-0.
112. Dominguez-Dominguez L, Bisbal O, Matarranz M, et al. Predictive factors of hepatitis C virus eradication after interferon-free therapy in HIV coinfection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(4):725-734. doi:10.1007/s10096-019-03488-0.
113. Leroy V, Angus P, Bronowicki J-P, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016;63(5):1430-1441. doi:10.1002/hep.28473.
114. Neukam K, Morano-Amado LE, Rivero-Juarez A, et al. Liver stiffness predicts the response to direct-acting antiviral-based therapy against chronic hepatitis C in cirrhotic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(5):853-861. doi:10.1007/s10096-016-2871-x.
115. Mehta V, Mahajan R, Midha V, et al. Impact of Direct Acting Antiviral Therapy for Treatment of Hepatitis C Genotypes 1, 3 and 4: A Real Life Experience from India. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(1):7-14. doi:10.1016/j.jceh.2017.06.003.
116. Pineda JA, Morano-Amado LE, Granados R, et al. Week 4 response predicts sustained virological response to all-oral direct-acting antiviral-based therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(6):409.e5-409.e8. doi:10.1016/j.cmi.2016.12.034.
117. Mazzola G, Adamoli L, Calvaruso V, et al. Suboptimal performance of APRI and FIB-4 in ruling out significant fibrosis and confirming cirrhosis in HIV/HCV co-infected and HCV mono-infected patients. *Infection*. December 2018.

- doi:10.1007/s15010-018-1258-6.
118. Mussini C, Lorenzini P, Puoti M, et al. Prognostic Value of the Fibrosis-4 Index in Human Immunodeficiency Virus Type-1 Infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy with or without Hepatitis C Virus. 2015:1-14. doi:10.1371/journal.pone.0140877.
  119. Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, et al. Real-World Efficacy of Daclatasvir and Sofosbuvir, With and Without Ribavirin, in HIV/HCV Coinfected Patients With Advanced Liver Disease in a French Early Access Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75(1):97-107. doi:10.1097/QAI.0000000000001342.
  120. Rockstroh JK, Ingiliz P, Petersen J, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HIV-HCV coinfection and advanced liver disease. *Antivir Ther*. 2017;22(3):225-236. doi:10.3851/IMP3108.
  121. Merchante N, Téllez F, Rivero-juárez A, et al. Progression of liver stiffness predicts clinical events in HIV / HCV-coinfected patients with compensated cirrhosis. 2015:1-8. doi:10.1186/s12879-015-1291-3.
  122. Puoti M, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, et al. Incidence and progression to cirrhosis of new hepatitis C virus infections in persons living with human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(4):267.e1-267.e4. doi:10.1016/j.cmi.2016.12.003.
  123. Medrano LM, Garcia-Broncano P, Berenguer J, et al. Elevated liver stiffness is linked to increased biomarkers of inflammation and immune activation in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*. 2018;32(9):1095-1105. doi:10.1097/QAD.0000000000001787.
  124. Zahnd C, Salazar-Vizcaya L, Dufour J-F, et al. Modelling the impact of deferring HCV treatment on liver-related complications in HIV coinfecting men who have sex with men. *J Hepatol*. 2016;65(1):26-32. doi:10.1016/j.jhep.2016.02.030.
  125. Rivero-Juarez A, Lopez-Cortes LF, Castano M, et al. Impact of universal access to hepatitis C therapy on HIV-infected patients: implementation of the Spanish national hepatitis C strategy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(3):487-494. doi:10.1007/s10096-016-2822-6.
  126. Salazar-Vizcaya L, Wandeler G, Fehr J, et al. Impact of Direct-Acting Antivirals on the Burden of HCV Infection Among Persons Who Inject Drugs and Men Who Have Sex With Men in the Swiss HIV Cohort Study. *Open forum Infect Dis*. 2018;5(7):ofy154. doi:10.1093/ofid/ofy154.
  127. Schmid P, Bregenzer A, Huber M, et al. Progression of Liver Fibrosis in HIV / HCV Co- Infection : A Comparison between Non- Invasive Assessment Methods and Liver Biopsy. 2015;4:1-18. doi:10.1371/journal.pone.0138838.
  128. Perez-Latorre L, Rivero-Juarez A, Hontanon V, et al. Prognostic Value of Transient Elastography in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients With Chronic Hepatitis C. *Open forum Infect Dis*. 2016;3(4):ofw212. doi:10.1093/ofid/ofw212.
  129. Perez-Latorre L, Sanchez-Conde M, Miralles P, et al. Prognostic value of liver stiffness in HIV/HCV-Coinfected patients with decompensated cirrhosis. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):170. doi:10.1186/s12879-018-3067-z.
  130. Njei B, McCarty TR, Luk J, Ewelukwa O, Ditah I, Lim JK. Use of transient

- elastography in patients with HIV-HCV coinfection: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(10):1684-1693. doi:10.1111/jgh.13337.
131. Gonzalez FA, Van den Eynde E, Perez-Hoyos S, et al. Liver stiffness and aspartate aminotransferase levels predict the risk for liver fibrosis progression in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients. *HIV Med*. 2015;16(4):211-218. doi:10.1111/hiv.12197.
  132. Fabbri G, Mastrorosa I, Vergori A, et al. Liver stiffness reduction and serum fibrosis score improvement in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with direct-acting antivirals. *HIV Med*. June 2018. doi:10.1111/hiv.12632.
  133. Loko M-A, Bani-Sadr F, Valantin M-A, et al. Antiretroviral therapy and sustained virological response to HCV therapy are associated with slower liver fibrosis progression in HIV-HCV-coinfected patients: study from the ANRS CO 13 HEPAVIH cohort. *Antivir Ther*. 2012;17(7):1335-1343. doi:10.3851/IMP2419.
  134. Lledo GM, Carrasco I, Benitez-Gutierrez LM, et al. Regression of liver fibrosis after curing chronic hepatitis C with oral antivirals in patients with and without HIV coinfection. *AIDS*. 2018;32(16):2347-2352. doi:10.1097/QAD.0000000000001966.
  135. Juanbeltz R, Perez-Garcia A, Aguinaga A, et al. Progress in the elimination of hepatitis C virus infection: A population-based cohort study in Spain. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208554. doi:10.1371/journal.pone.0208554.
  136. Lombardi A, Mondelli MU. Hepatitis C: Is eradication possible? *Liver Int*. 2019;39(3):416-426. doi:10.1111/liv.14011.
  137. Berenguer J, Jarrin I, Perez-Latorre L, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Elimination Is Feasible, but the Burden of Residual Cirrhosis Will Be Significant. *Open forum Infect Dis*. 2018;5(1):ofx258. doi:10.1093/ofid/ofx258.
  138. Kwon JA, Dore GJ, Grebely J, et al. Australia on track to achieve WHO HCV elimination targets following rapid initial DAA treatment uptake: A modelling study. *J Viral Hepat*. 2019;26(1):83-92. doi:10.1111/jvh.13013.
  139. Mullhaupt B, Bruggmann P, Bihl F, et al. Progress toward implementing the Swiss Hepatitis Strategy: Is HCV elimination possible by 2030? *PLoS One*. 2018;13(12):e0209374. doi:10.1371/journal.pone.0209374.
  140. Omran D, Alboraie M, Zayed RA, et al. Towards hepatitis C virus elimination: Egyptian experience, achievements and limitations. *World J Gastroenterol*. 2018;24(38):4330-4340. doi:10.3748/wjg.v24.i38.4330.
  141. Schaefer B, Viveiros A, Al-Zoairy R, et al. Disease burden of hepatitis C in the Austrian state of Tyrol - Epidemiological data and model analysis to achieve elimination by 2030. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200750. doi:10.1371/journal.pone.0200750.
  142. Cipriano LE, Goldhaber-Fiebert JD. Population Health and Cost-Effectiveness Implications of a "Treat All" Recommendation for HCV: A Review of the Model-Based Evidence. *MDM policy Pract*. 2018;3(1):2381468318776634. doi:10.1177/2381468318776634.

143. Greenaway C, Makarenko I, Chakra CNA, et al. The Effectiveness and Cost-Effectiveness of Hepatitis C Screening for Migrants in the EU/EEA: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9). doi:10.3390/ijerph15092013.
144. Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Elastography in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1544-1577. doi:10.1053/j.gastro.2017.03.016.
145. Mauss S, Berger F, Wehmeyer MH, et al. Effect of antiviral therapy for HCV on lipid levels. *Antivir Ther*. 2017;21(1):81-88. doi:10.3851/IMP3094.
146. Lanini S, Scognamiglio P, Pisapia R, Minosse C, Agresta A, Ippolito G. Recovery of metabolic impairment of patients who cleared HCV infections after direct-acting antiviral therapy. *Int J Antimicrob Agents*. December 2018. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.11.024.
147. Lacerda G de S, Medeiros T, Rosario NF do, et al. Exploring lipid and apolipoprotein levels in chronic hepatitis C patients according to their response to antiviral treatment. *Clin Biochem*. 2018;60:17-23. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.07.007.
148. Nahon P, Layese R, Bourcier V, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Therapy for HCV in Patients With Cirrhosis Included in Surveillance Programs. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1436-1450.e6. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.015.
149. Liu C-H, Liu C-J, Su T-H, et al. Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir and ledipasvir with or without ribavirin for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection in Taiwan. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209299. doi:10.1371/journal.pone.0209299.
150. Gonzales Zamora JA. Adverse Effects of Direct Acting Antivirals in HIV/HCV Coinfected Patients: A 4-Year Experience in Miami, Florida. *Dis (Basel, Switzerland)*. 2018;6(2). doi:10.3390/diseases6020051.
151. Gayam V, Hossain MR, Khalid M, et al. Real-World Clinical Efficacy and Tolerability of Direct-Acting Antivirals in Hepatitis C Mono-infection Compared to Hepatitis C/Human Immunodeficiency Virus Coinfection in a Community Care Setting. *Gut Liver*. 2018;12(6):694-703. doi:10.5009/gnl18004.
152. Li Y, Li L, Liu J, et al. Tolerable and curable treatment in HIV/HCV co-infected patients using anti-HCV direct antiviral agents: a real-world observation in China. *Hepatol Int*. 2018;12(5):465-473. doi:10.1007/s12072-018-9891-9.
153. Banerjee D, Reddy KR. Review article: safety and tolerability of direct-acting anti-viral agents in the new era of hepatitis C therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(6):674-696. doi:10.1111/apt.13514.
154. Takeda K, Noguchi R, Namisaki T, et al. Efficacy and tolerability of interferon-free regimen for patients with genotype-1 HCV infection. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):2743-2750. doi:10.3892/etm.2018.6481.
155. Bruno G, Saracino A, Scudeller L, et al. HCV mono-infected and HIV/HCV co-infected individuals treated with direct-acting antivirals: to what extent do they differ? *Int J Infect Dis*. 2017;62:64-71. doi:10.1016/j.ijid.2017.07.001.

156. Renard S, Borentain P, Salaun E, et al. Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated for Hepatitis C With Sofosbuvir. *Chest*. 2016;149(3):e69-73. doi:10.1016/j.chest.2015.09.018.
157. Welker M-W, Luhne S, Lange CM, et al. Lactic acidosis in patients with hepatitis C virus cirrhosis and combined ribavirin/sofosbuvir treatment. *J Hepatol*. 2016;64(4):790-799. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.034.
158. Milazzo L, Lai A, Calvi E, et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. *HIV Med*. 2017;18(4):284-291. doi:10.1111/hiv.12429.
159. Montes ML, Olveira A, Ahumada A, et al. Similar effectiveness of direct-acting antiviral against hepatitis C virus in patients with and without HIV infection. *AIDS*. 2017;31(9):1253-1260. doi:10.1097/QAD.0000000000001465.

## TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Agentes antivirales de acción directa (AAD) disponibles en España a fecha de 1 de julio de 2018, clasificados en función de su diana terapéutica. Se muestra entre paréntesis el acrónimo correspondiente a cada fármaco. ....	21
Tabla 2. Combinaciones de agentes antivirales de acción directa disponibles en España a fecha de 1 de julio de 2018. Se muestran los nombres comerciales. Las diferentes combinaciones, coformuladas en único comprimido en algunos casos, se administran con ribavirina en los casos en los que existe indicación. ....	21
Tabla 3. Ensayos clínicos realizados con sofosbuvir y ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC. ....	23
Tabla 4. Ensayos clínicos realizados con sofosbuvir y daclastavir con y sin ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC. ....	29
Tabla 5. Ensayos clínicos realizados con sofosbuvir y simprevir con y sin ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC. ....	33
Tabla 6. Ensayos clínicos realizados con sofosbuvir y ledipasvir con y sin ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC. ....	36
Tabla 7. Ensayos clínicos realizados con ombitasvir, paritaprevir potenciado con ritonavir, con y sin ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC. ....	41
Tabla 8. Ensayos clínicos realizados con ombitasvir, paritaprevir potenciado con ritonavir, y dasabuvir con y sin ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC. ....	44
Tabla 9. Ensayos clínicos realizados con sofosbuvir y velpatasvir con y sin ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC. ....	50
Tabla 10. Ensayos clínicos realizados con elbasvir y grazoprevir con y sin ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC. ....	54
Tabla 11. Ensayos clínicos realizados con pibrentasvir y glecaprevir con y sin ribavirina. Las celdas sombreadas muestran los ensayos clínicos realizados en pacientes con coinfección por VIH y VHC. ....	60
Tabla 12. Reclutamiento de los pacientes incluidos en la cohorte: clasificación por centros sanitarios. Se detalla el número absoluto (n) y porcentual (%) de pautas prescritas en los 9 centros sanitarios (n=330). ....	80
Tabla 13. Características basales de los sujetos de la cohorte global (n=316), analizadas en base al número de pautas prescritas (n=330). ....	84
Tabla 14. Regímenes de tratamiento administrados en la cohorte clasificados en función de la duración y la utilización o no de ribavirina como fármaco complementario. En la tabla se incluyen los regímenes con más de un 3% de representación*. ....	89
Tabla 15. Regímenes de tratamiento empleados en la cohorte (n=330) clasificados en función de la gravedad de afectación hepática. ....	92

Tabla 16. Reclutamiento por hospitales de pacientes con cirrosis hepática en la cohorte multicéntrica. Se detalla el número absoluto (n) y porcentual (%) de pautas prescritas por cada centro sanitario (n=145). .....	93
Tabla 17. Características basales de los sujetos de la cohorte con cirrosis hepática (n=145). .....	95
Tabla 18. Se muestra el análisis de las variables categóricas que han mostrado una diferencia significativa entre los grupos con cirrosis y sin cirrosis de la cohorte (n=330). .....	101
Tabla 19. Se muestra el análisis de las variables cuantitativas que han mostrado una diferencia significativa entre los grupos con cirrosis y sin cirrosis de la cohorte (n=330). .....	105
Tabla 20. La tabla muestra las tasas de RVS en el AIT obtenidas en cada subgrupo en función del genotipo, la afectación hepática (sin cirrosis, con cirrosis compensada y con cirrosis descompensada) y los nueve regímenes principales de AADs utilizados en la cohorte. Se destaca en tono sombreado aquellos subgrupos en los que se obtuvieron tasas de RVS inferiores al 90%. .....	111
Tabla 21. Causas de pérdida de seguimiento de los pacientes de la cohorte global en el análisis por intención de tratar (n=4). .....	115
Tabla 22. Causas de éxitus de los pacientes de la cohorte global en el análisis por intención de tratar (n=4). .....	115
Tabla 23. Causas de la interrupción prematura del tratamiento en la población de la cohorte que no ha alcanzado RVS en el AIT (n=330). .....	117
Tabla 24. La tabla resume el número de regímenes administrados clasificados en los diferentes subgrupos (pautas de inicio y retratamientos) y el desenlace de dichos regímenes. Los datos ofrecidos hacen referencia al número de pautas y no de pacientes. .....	118
Tabla 25. Características clínicas, inmunoviroológicas, biológicas, elastográficas y terapéuticas de los pacientes que presentaron fracaso virológico en la cohorte global (n=18). Se muestran los estudios de sustituciones asociadas a resistencias (RAS) y la sospecha del motivo del fracaso. .....	120
Tabla 26. Causas de éxitus en el AIT en la población con cirrosis hepática (n=145). ....	126
Tabla 27. La tabla resume el número de pacientes con cirrosis que han recibido terapias libres de interferón como terapia de inicio (primeras pautas) o bien como rescate, los fracasos virológicos dentro de cada grupo y el momento del fracaso. ....	127
Tabla 28. Características clínicas, inmunoviroológicas, biológicas, elastográficas y terapéuticas de los pacientes que presentaron fracaso virológico en la cohorte global (n=9). Se muestran los estudios de sustituciones asociadas a resistencias (RAS) y la sospecha del motivo del fracaso. ....	129
Tabla 29. Se detallan los motivos por los cuales algunas estrategias prescritas en el periodo temporal comprendido entre el 15/julio/2014 y el 31/marzo/2015 fueron consideradas subóptimas. ....	132
Tabla 30. Se detallan los motivos por los cuales algunas estrategias prescritas en el periodo temporal comprendido entre el 1/abril/2015 y el 30/septiembre/2016 fueron consideradas subóptimas. ....	133

Tabla 31. Se detallan los motivos por los cuales algunas estrategias prescritas en el periodo temporal comprendido entre el 1 de octubre de 2016 hasta el 31 de marzo de 2017 fueron consideradas subóptimas. ....	135
Tabla 32. Se detallan los motivos por los cuales algunas estrategias prescritas en el periodo temporal comprendido entre el 1/abril/2017 y el 20 de febrero de 2018 fueron consideradas subóptimas. ....	136
Tabla 33. La tabla muestra las variables categóricas más representativas introducidas en el análisis univariante de factores predictores de respuesta viral sostenida en la población por intención de tratar de la cohorte global (n=330). ....	141
Tabla 34. La tabla muestra las variables cuantitativas más representativas introducidas en el análisis univariante de factores predictores de respuesta viral sostenida en la población por intención de tratar de la cohorte global (n=330). ....	145
Tabla 35. La tabla muestra las variables predictoras de RVS introducidas en el análisis multivariante (modelo A), respecto al número total de pautas prescritas en la población por intención de tratar de la cohorte global (n=330). ....	146
Tabla 36. La tabla muestra las variables predictoras de RVS introducidas en el análisis multivariante (modelo B), respecto al número total de pautas prescritas en la población por intención de tratar de la cohorte global (n=330). ....	148
Tabla 37. La tabla muestra las variables predictoras de RVS introducidas en el análisis multivariante (modelo C), respecto al número total de pautas prescritas en la población por intención de tratar de la cohorte global (n=330). ....	150
Tabla 38. La tabla muestra las variables predictoras de RVS introducidas en el análisis multivariante (modelo D), respecto al número total de pautas prescritas en la población por intención de tratar de la cohorte global (n=330). ....	152
Tabla 39. La tabla muestra el número de sujetos que alcanzaron respuesta viral sostenida en función de si alcanzaron también carga viral negativa en la determinación de fin de tratamiento (n=317). ....	155
Tabla 40. Se detallan el área bajo la curva, la significación y el intervalo de confianza de cada score .....	157
Tabla 41. Se muestra la sensibilidad y especificidad de los scores APRI y FIB-4 para la predicción de cirrosis hepática en función de los puntos de corte establecidos. ....	157
Tabla 42. La tabla muestra las características inmunoviológicas con respecto al VIH y VHC, el grado de fibrosis basal y otros datos epidemiológicos así como las líneas de tratamientos recibidas y el desenlace (n=14). No se muestran los dos pacientes rescatados de los que no se dispone de datos a fecha de fin de seguimiento. ....	158
Tabla 43. En la tabla se clasifican los sujetos en función del IEH basal categorizado en F0-F1, F2, F3 y F4 (escala Metavir) y su evolución tras el tratamiento (n=178). Se expresa entre paréntesis el porcentaje de pacientes en cada grupo con respecto a las elastografías basales. ....	161
Tabla 44. La tabla muestra las variables categóricas más representativas introducidas en el análisis univariante de factores predictores de regresión de la fibrosis hepática (n=178). ....	163
Tabla 45. La tabla muestra las variables cuantitativas más representativas introducidas en el análisis univariante de factores predictores de regresión de la fibrosis hepática (n=178). ....	167
Tabla 46. La tabla muestra las variables predictoras de regresión de la fibrosis hepática introducidas en el análisis multivariante (n=178). ....	168



Tabla 47. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa con la disminución de creatinina plasmática (n=283) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte.....	172
Tabla 48. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa (o bien una tendencia a la significación estadística) con la disminución de creatinina plasmática (n=283) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte.....	172
Tabla 49. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa (o bien una tendencia a la significación estadística) con la disminución de AST a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=285). ....	174
Tabla 50. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa con la disminución de AST a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=285).....	174
Tabla 51. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa con la disminución de ALT a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=286).....	176
Tabla 52. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa (o bien una tendencia a la significación estadística) con la disminución de ALT a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=2856). ....	176
Tabla 53. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa con la disminución de GGT a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=279).....	177
Tabla 54. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa con la disminución de GGT a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=279).....	178
Tabla 55. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa con la recuperación de plaquetas a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=286).....	180
Tabla 56. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa con la recuperación de las plaquetas a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=286).....	180
Tabla 57. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa (o bien una tendencia a la asociación significativa) con la disminución de INR a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=146). ....	182
Tabla 58. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa con la disminución de INR a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=146).....	182
Tabla 59. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa con la disminución de la bilirrubina total a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=274). ....	183
Tabla 60. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa con la disminución de INR a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=274).....	184
Tabla 61. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa con el aumento de la albúmina a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=200).....	185

Tabla 62. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa con el aumento de albúmina a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=200).....	185
Tabla 63. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa con la mejoría en la puntuación dentro de la escala MELD de los pacientes con cirrosis de la cohorte a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=64).....	186
Tabla 64. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa (o bien una tendencia a la significación estadística) con la mejoría en la puntuación dentro de la escala MELD de los pacientes con cirrosis de la cohorte a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=64).....	187
Tabla 65. La tabla muestra el número absoluto y relativo de pacientes en cada estadio de la clasificación de Chil-Turcotte_pugh en los tres momentos analizados (basal, en semana de fin de tratamiento y en semana correspondiente a la RVS). .....	188
Tabla 66. Se detallan las variables categóricas que mostraron una asociación significativa con la mejoría en la puntuación dentro de la escala Child-Turcotte-Pugh de los pacientes con cirrosis de la cohorte a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=61).....	188
Tabla 67. Se detallan las variables cuantitativas que mostraron una asociación significativa con la mejoría en la puntuación dentro de la escala Child-Turcotte-Pugh de los pacientes con cirrosis de la cohorte a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=61).....	189
Tabla 68. La tabla refleja la seguridad de los AADs atendiendo a los efectos adversos descritos en los pacientes de la cohorte (n=330).....	194
Tabla 69. Se muestra las principales variables introducidas en el análisis univariante de los factores predictores de aparición de astenia. ....	197
Tabla 70. Se detallan las causas de anemia de los 13 pacientes que presentaron anemia durante el seguimiento. ....	198
Tabla 71. Se muestra las principales variables introducidas en el análisis univariante de los factores predictores de aparición de algún efecto adverso analítico. ....	199

Figura 1. Distribución del reclutamiento de pacientes por provincias en la Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha. Se detalla el número absoluto de pautas prescritas en cada provincia (n=330). ....	80
Figura 2. Se muestra el acumulado de las pautas prescritas a lo largo del reclutamiento (n=330) desde el 15 de julio de 2014 (primera prescripción) hasta el 20 de febrero de 2018 (última). ....	81
Figura 3. Se representa la distribución porcentual de los pacientes con cirrosis de la cohorte en función del criterio utilizado para establecer el diagnóstico de cirrosis (n=145). ....	82
Figura 4. El gráfico muestra la distribución de los pacientes de la cohorte en función del índice de elastografía hepática (escala Metavir*) en el momento basal (n=310)..	88
Figura 5. Pautas libres de interferón (AAD) administradas en la cohorte: se muestra el porcentaje absoluto de pacientes que ha recibido cada pauta (n=330). ....	89

Figura 6. Duración total de las terapias libres de interferón en número de semanas (n=330). Se representa el número absoluto de pautas de tratamiento distribuidas en función de la duración.....	90
Figura 7. El gráfico ilustra el número absoluto de pautas prescritas en los años de seguimiento (2014-2018) en función de la duración (8, 12 ó 24 semanas) (n=324). Se han excluido los regímenes excepcionales de 16 y 36 semanas (n=6). .....	90
Figura 8. El gráfico ilustra el número de pacientes con cirrosis y sin cirrosis tratados en función del año de inicio de tratamiento (2014-2018). Se detalla, en ambos subgrupos, el porcentaje de pacientes tratado cada año con respecto al total de terapias prescritas (n=330).....	91
Figura 9. Utilización global de ribavirina como fármaco complementario en las diferentes estrategias utilizadas en la cohorte global (n=330). .....	92
Figura 10. Distribución del reclutamiento de pacientes cirróticos por provincias en la Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha. Se detalla el número absoluto de pautas prescritas por cada provincia (n=145). .....	94
Figura 11. Pautas libres de interferón (AAD) empleadas en el tratamiento de los sujetos con cirrosis de la cohorte (n=145). .....	99
Figura 12. Duración total de las terapias libres de interferón en número de semanas, en los pacientes con cirrosis de la cohorte (n=145). .....	99
Figura 13. Utilización global de ribavirina en las diferentes estrategias, en los pacientes con cirrosis de la cohorte (n=145). .....	100
Figura 14. El diagrama de flujo expone el desenlace de todos los pacientes incluidos en la cohorte que han recibido tratamiento con terapias libres de interferón. ....	109
Figura 15. Análisis de efectividad de la cohorte global, por intención de tratar (n=330) y por datos observados (n=318). .....	110
Figura 16. Causas de ausencia de RVS en el análisis por intención de tratar (n=330). .....	112
Figura 17. Ausencia de RVS en función del hospital de referencia de los pacientes incluidos en la cohorte global (n=330). La figura ilustra en porcentaje de regímenes que no alcanzaron la RVS por cualquier motivo (AIT). Las diferencias no mostraron significación estadística. ....	113
Figura 18. Ausencia de RVS en función del semestre en el que fue iniciada la terapia con AADs en la cohorte global (N=330). Se muestra el número porcentual de regímenes que no alcanzaron RVS en el AIT. ....	113
Figura 19. Se representa el fracaso terapéutico relativo objetivado en los pacientes de la cohorte (n=330). .....	114
Figura 20. El diagrama de flujo expone el desenlace de los pacientes con cirrosis de la cohorte que han recibido tratamiento con terapias libres de interferón (n=145). .....	123
Figura 21. Análisis de efectividad de la población con cirrosis de la cohorte global, por intención de tratar (AIT) y por datos observados (ADO). .....	124
Figura 22. Causas de ausencia de fracaso virológico en el análisis por intención de tratar (AIT) de la población cirrótica de la cohorte (n=145). .....	125
Figura 23. Se representa el fracaso terapéutico relativo observado en la población cirrótica (n=145). .....	125
Figura 24. En el gráfico se ilustra el porcentaje de pautas recomendadas y subóptimas durante el espacio temporal comprendido entre 15/julio/2014 y 31/marzo/2015 (n=40). .....	132

Figura 25. En el gráfico se ilustra el porcentaje de pautas recomendadas y subóptimas durante el espacio temporal comprendido entre 1/abril/2015 y 30/septiembre/2016 (n=229).....	133
Figura 26. En el gráfico se ilustra el porcentaje de pautas recomendadas y subóptimas durante el espacio temporal comprendido entre 1/octubre/2016 y 31/marzo/2017 (n=31). .....	134
Figura 27. En el gráfico se ilustra el porcentaje de pautas recomendadas y subóptimas durante el espacio temporal comprendido entre 1/abril/2017 y la fecha del último paciente reclutado, es decir el 20 de febrero de 2018 (n=30). .....	135
Figura 28. El gráfico analiza las 4 estrategias recomendadas en las guías vigentes de tratamiento de la infección crónica por el VHC de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) ilustrando el número de pautas subóptimas en función a dichas recomendaciones (n=136).....	137
Figura 29. El gráfico ilustra el número de regímenes indicados en nuestra cohorte en función de su recomendación a fecha de fin de seguimiento (n=330). .....	137
Figura 30. Proporción de pautas subóptimas y recomendadas en función del tiempo. La mayor parte de las pautas subóptimas fueron indicadas durante os años 2014, 2015 y principios de 2016. ....	138
Figura 31. Análisis multivariante (modelo A) del estudio de factores predictores de respuesta viral sostenida en la población por intención tratar (n=330). .....	147
Figura 32. Análisis multivariante (modelo B) del estudio de factores predictores de respuesta viral sostenida en la población por intención tratar (n=330). .....	149
Figura 33. Análisis multivariante (modelo C) del estudio de factores predictores de respuesta viral sostenida en la población por intención tratar (n=330). .....	151
Figura 34. Análisis multivariante (modelo D) del estudio de factores predictores de respuesta viral sostenida en la población por intención tratar (n=330). .....	153
Figura 35. Curva COR de los scores FIB-4 y APRI. ....	156
Figura 36. El boxplot representa la fibrosis hepática de los pacientes analizados, en los momentos basal y final (último disponible). Se observa un decremento en la mediana de la elastografía (2,6 kPas) durante el seguimiento (n=178). ....	160
Figura 37. Análisis multivariante del estudio de factores predictores de regresión de la fibrosis hepática en la cohorte global, en los pacientes de los que se disponía de al menos dos elastografías hepáticas (pre y post-tratamiento) (n=178). ....	169
Figura 38. El gráfico muestra la diferencia en la regresión de la fibrosis al comparar los pacientes que alcanzaron RVS con respecto a lo que no lo lograron (OR: 19,7; IC95%: 2,3-168,1; p= 0,001) (n=178). ....	170
Figura 39. El gráfico muestra las diferencias observadas en el porcentaje basal de linfocitos CD4+ con respecto a lograr una regresión de la fibrosis tras el tratamiento con AAD (n=178). ....	170
Figura 40. El gráfico de cajas muestra la evolución de la creatinina plasmática en la cohorte (n=283) en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS). ....	171
Figura 41. El gráfico de cajas muestra la evolución de la AST en la cohorte en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=285). ....	173

Figura 42. El gráfico de cajas muestra la evolución de la ALT en la cohorte en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=286). .....	175
Figura 43. El gráfico de cajas muestra la evolución de la GGT en la cohorte en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=279). .....	177
Figura 44. El gráfico de cajas muestra la evolución del recuento de plaquetas en la cohorte en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=286). .....	179
Figura 45. El gráfico de cajas muestra la evolución del INR en la cohorte en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=146). .....	181
Figura 46. El gráfico de cajas muestra la evolución de la bilirrubina total en la cohorte en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=274). .....	183
Figura 47. El gráfico de cajas muestra la evolución de la albúmina en la cohorte en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=200). .....	184
Figura 48. El gráfico de cajas muestra la evolución en la puntuación dentro de la escala MELD de los pacientes con cirrosis de la cohorte, en los tres momentos analizados (basal o pretratamiento, en fecha de fin de tratamiento y teórica de RVS) a lo largo del seguimiento en los pacientes de la cohorte (n=64). .....	186
Figura 49. El gráfico muestra los diferentes eventos clínicos en número absoluto ocurridos en la cohorte global, clasificados en cinco categorías (n=330). .....	190
Figura 50. Se detalla el origen de los 9 casos de neoplasias notificados durante el seguimiento de la cohorte (n=330). .....	191
Figura 51. Se detallan las causas de éxitus de los 13 pacientes que fallecieron durante el seguimiento (n=326). .....	192
Figura 52. Se ilustra las causas de muerte en relación a su origen hepático/extrahepático en el total de sujetos de la cohorte global (n=326). .....	193
Figura 53. Toxicidad relativa global notificada en la cohorte notificada durante la prescripción de los regímenes (n=330). .....	194
Figura 54. Se exponen los síntomas declarados por los pacientes en los casos de toxicidad en la cohorte global (n=330). Se detalla el número absoluto de pacientes que presentó cada evento. .....	195
Figura 55. Se muestra, en número absoluto, los sujetos que presentaron algún hallazgo analítico relevante durante el seguimiento en la cohorte global (n=330). .....	198



## TRABAJOS ORIGINALES

### Efectividad del tratamiento con agentes antivirales directos en pacientes con coinfección por VHC y VIH. Estudio de cohorte multicéntrico

David Rial Crestelo<sup>1,9</sup>, Miguel Rodríguez Cola<sup>2,9</sup>, Francisco Javier González Gasca<sup>3,9</sup>, Paloma Geijo Martínez<sup>4,9</sup>, Olga Belinchón Moya<sup>4,9</sup>, Elisa Martínez Alfaro<sup>5,9</sup>, Fernando Mateos Rodríguez<sup>5,9</sup>, José Ramón Barberá<sup>6,9</sup>, Miguel Yzusqui<sup>7,9</sup>, Sonia Casallo<sup>7,9</sup>, María García<sup>8,9</sup>, Alfredo Espinosa-Gimeno<sup>1,9</sup> y Miguel Torralba<sup>1,9</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. <sup>2</sup>Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Toledo. <sup>3</sup>Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real. <sup>4</sup>Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca. <sup>5</sup>Hospital General Universitario de Albacete. Albacete. <sup>6</sup>Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real. <sup>7</sup>Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina, Toledo. <sup>8</sup>Hospital General de Villarrobledo. Villarrobledo, Albacete. <sup>9</sup>Grupo de Estudio de Castilla-La Mancha de Enfermedades Infecciosas (GECMEI)

Recibido: 24/08/2017 · Aceptado: 25/10/2017

Correspondencia: David Rial Crestelo. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Guadalajara. C/ Donantes de sangre, s/n. 19002 Guadalajara. e-mail: davidrialcrestelo@gmail.com

#### RESUMEN

**Introducción:** la eficacia de los agentes antivirales directos (AAD) ha quedado demostrada en ensayos clínicos tanto en mono como en coinfectados. Nuestro objetivo es analizar la efectividad y toxicidad de este tratamiento en vida real en pacientes con coinfección por VIH y VHC así como determinar variables asociadas a una evolución desfavorable.

**Métodos:** estudio ambispectivo multicéntrico en una cohorte de pacientes coinfectados. Los datos fueron recogidos en ocho centros de Castilla-La Mancha entre 2014 y 2016. Se realizó un análisis por intención de tratamiento en el que cualquier pérdida de seguimiento, abandono de tratamiento o toxicidad terapéutica se consideró fracaso.

**Resultados:** se estudiaron 229 pacientes con una mediana de edad de 49,6 años con predominio masculino (83%). Menos de un 10% presentaba carga viral (CV) detectable para el VIH. El genotipo de VHC más prevalente fue el 1 (65,1%). Un 50% tenía hepatopatía en grado de cirrosis. El 65% presentaba más de 800.000 copias/ml de CV de VHC. La respuesta viral sostenida (RVS) se alcanzó globalmente en el 91,7%. La estrategia de AAD más utilizada fue sofosbuvir/ledipasvir. Un 52% de las pautas incluyeron ribavirina. El 65,9% completó pautas de 12 semanas y un 30%, de 24 semanas. Hubo 19 fracasos terapéuticos. No existen diferencias entre las distintas estrategias de AAD utilizadas. No se observó ningún factor predictor independiente de RVS.

**Conclusiones:** el tratamiento del VHC en pacientes coinfectados presenta tasas de RVS muy elevadas también en vida real. La toxicidad es excepcional. No hemos identificado factores predictores específicos de evolución desfavorable.

**Palabras clave:** Hepatitis C crónica. Cirrosis. Infección por VIH. Efectividad terapéutica. Agentes antivirales directos.

#### INTRODUCCIÓN

Una de las comorbilidades más comunes de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) (1). De los 185 millones de personas crónicamente infectadas por el VHC a nivel mundial, aproximadamente cinco millones también están infectadas por el VIH (2). En España, sin embargo, la seroprevalencia de VHC en pacientes con infección por VIH ha disminuido de manera gradual. Datos recientes de cohortes españolas muestran tasas de seroprevalencia de anticuerpos anti-VHC en pacientes coinfectados del 37,7% y de enfermedad activa (con RNA VHC detectable) del 22,1% (3). Entre los factores que más han contribuido a esta reducción se encuentran la drástica disminución en el consumo de drogas por vía parenteral, principal vía de transmisión del VIH desde el año 1997, y la implementación en España de programas de reducción de daños.

Como es sabido, la infección concomitante con el VIH modifica la historia natural de la infección por VHC, provocando una progresión más acelerada de la fibrosis y un riesgo mayor de evolución a enfermedad hepática terminal (4). Estudios de cohortes observacionales han demostrado que el aclaramiento del VHC en estos pacientes se asocia con menores tasas de mortalidad y morbilidad por enfermedad hepática y no hepática (5). Alcanzar respuesta viral sostenida (RVS) supone una reducción significativa de la progresión a fibrosis, de hepatocarcinoma y de muerte por hepatopatía, no solo en aquellos con grados de fibro-

Rial Crestelo D, Rodríguez Cola M, González Gasca FJ, Geijo Martínez P, Belinchón Moya O, Martínez Alfaro E, Mateos Rodríguez F, Barberá JR, Yzusqui M, Casallo S, García M, Espinosa-Gimeno A, Torralba M. Efectividad del tratamiento con agentes antivirales directos en pacientes con coinfección por VHC y VIH. Estudio de cohorte multicéntrico. Rev Esp Enferm Dig 2018;110(1):35-43.

DOI: 10.17235/reed.2017.5210/2017

## ANEXO 2. Comunicaciones a congresos.

- M. Torralba, D. Rial, E. Martínez-Alfaro, M. Rodríguez Cola, F.J. González-Gasca, O. Belinchón, P. Geijo, J.R. Barberá, M. Yzuski, S. Casallo, A. Espinosa, F. Mateos-Rodríguez, GECMEI. Fibrosis Evolution in Patients with HIV/HCV Co-infection after Treatment with Direct-acting Antiviral (DAA). Multicenter Prospective Cohort Study in Castilla la Mancha, Spain. 17h European AIDS Conference. EACS European Clinical Society. Milan, Octubre, 2017.
- D. Rial, M. Torralba González de Suso, A. Serrano Martínez, C. Hernández Gutiérrez, G. Pindao Quesada, J. Martínez Sanz, M. Mozo Ruíz, A. Espinosa Gimeno, L. Sánchez Martínez, M. M. Rodríguez Zapata. ARE THERE ANY VARIABLES THAT PREDICT A RAPID PROGRESION TO LIVER FIBROSIS IN HIV-HCV INFECTED PATIENTS? 15h European AIDS Conference. EACS European Clinical Society. Barcelona, Octubre, 2015.
- D. Rial Crestelo, E. Martínez Alfaro, M.A. Sepúlveda, F.J. González García, S. Casallo, P. Geijo Martínez, J.R. Barberá, C. Muñoz Hornero, M. García, A. Espinosa Gimeno, M. Torralba González de Suso. FACTORES PREDICTORES DE FRACASO TERAPÉUTICO TRAS EL TRATAMIENTO CON AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS (AAD) EN PACIENTES CON COINFECCIÓN POR VIH/VHC. X Congreso Nacional de GeSIDA. Madrid, Noviembre, 2018.
- D. Rial Crestelo, E. Martínez Alfaro, M.A. Sepúlveda, F.J. González García, S. Casallo, P. Geijo Martínez, J.R. Barberá, C. Muñoz Hornero, M. García, A. Espinosa Gimeno, M. Torralba González de Suso. FACTORES PREDICTORES DE REGRESIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA TRAS EL TRATAMIENTO CON AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS (AAD) EN PACIENTES CON COINFECCIÓN POR VIH/VHC. X Congreso Nacional de GeSIDA. Madrid, Noviembre, 2018.
- D. Rial, I. Jiménez Velasco, M. Rodríguez Cola, E.I. Bencosme, F.J. González Gasca, J.A. Gijón Rodríguez, P. Geijo Martínez, O. Belinchón Moya, E. Martínez Alfaro, F. Mateos Rodríguez, J.R. Barberá, S. Casallo, A. Espinosa Gimeno, M. Torralba González De Suso. AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS (AAD) PARA EL VHC EN PACIENTES COINFECTADOS POR VIH EN LA COMUNIDAD DE CASTILLA LA MANCHA. ¿ALGÚN PREDICTOR DE FRACASO EN LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA? VIII Congreso Nacional de GeSIDA. San Sebastián, Noviembre-Diciembre, 2016.
- D. Rial Crestelo, I. Jiménez Velasco, M. Rodríguez Cola, E. Yvette Bencosme, F.J. González Gasca, J.A. Gijón Rodríguez, P. Geijo Martínez, O. Belinchon Moya, E. Martínez Alfaro, F. Mateos Rodríguez, J.R. Barberá, M. Yzusqui, S. Casallo, A. Espinosa Gimeno, M. Torralba González de Suso. EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS (AAD) PARA EL VHC EN PACIENTES COINFECTADOS POR VIH EN LA COMUNIDAD DE CASTILLA LA MANCHA. XX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Barcelona, Mayo, 2016.
- D. Rial Crestelo, M. Torralba González de Suso, C. Hernández Gutiérrez, G. Pindao, J. Martínez, M. Mozo, A. Serrano, A. Espinosa Gimeno y M.M. Rodríguez-Zapata. LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA COMO PREDICTOR DE LA PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTE CON COINFECCIÓN POR VHC-VIH. VII Congreso Nacional Grupo de Estudio de Sida-SEIMC (GESIDA) Madrid. Diciembre 2015.
- D. Rial Crestelo, M. Torralba González de Suso, C. Hernández Gutiérrez, G. Pindao Quesada, J. Martínez Sanz, M. Mozo Ruíz, A. Espinosa Gimeno, S. Láinez Justo, G. Hernando Benito, L.A. Engonga Obono y M. Rodríguez Zapata. ESTUDIO DE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA COMO PREDICTOR DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH-VHC Y SU UTILIDAD EN LA SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATOS AL TRATAMIENTO CON AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS (AAD). XIX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) Sevilla, Mayo 2015.
- D. Rial Crestelo, M. Torralba González de Suso, L.A. Engonga Obono, G. Hernando, C. Hernández, G. Pindao, J. Martínez, M. Mozo, S. Láinez, A. Espinosa Gimeno, L. Sánchez y M.M. Rodríguez-Zapata. ¿QUÉ PORCENTAJE DE PACIENTES ES CANDIDATO A LA UTILIZACIÓN DE LOS AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS (AAD) PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHC? VI Congreso Nacional Grupo de Estudio de Sida-SEIMC (GESIDA) Málaga. Diciembre 2014.



### **ANEXO 3. Sintaxis (castellano)**

Estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico, de pacientes coinfectados por VIH /VHC procedentes de 9 centros sanitarios en la región de Castilla la Mancha tratados con agentes antivirales directos (AADs) de segunda generación. Se incluyeron todos los pacientes con ARN del VHC sérico detectable naíves a AADs de segunda generación (se incluyeron aquellos que habían fracasado a terapias con boceprevir y/o telaprevir). Nuestros objetivos fueron: evaluar la eficacia y la seguridad de los AADs y compararla con datos procedentes de ensayos clínicos y estudios observacionales; identificar los factores asociados al fracaso terapéutico y analizar la evolución de la fibrosis y los factores asociados a una disminución de la rigidez hepática medida por elastografía. Recogimos variables demográficas, biológicas, analíticas y elastográficas basales y en visitas sucesivas. La elastografía hepática se realizó mediante FibroScan®.

El objetivo primario fue la evaluación de la respuesta viral sostenida (RVS) en la semana 12 después de finalizar el tratamiento. Se realizaron análisis por intención de tratar (AIT) y por datos observados (ADO). Se utilizaron modelos bivariantes y multivariantes para ajustar los efectos de los factores de confusión. Los modelos se desarrollaron a partir de variables significativas del análisis bivariante ( $p < 0,005$ ) y otras consideradas relevantes en la literatura. Para el análisis estadístico utilizados los paquetes SPSS 12.0 y Stata 15.0.

Entre el 15 de julio de 2014 y el 1 de abril de 2018, 316 pacientes comenzaron el tratamiento con AADs de segunda generación. La mayoría eran hombres (82,1%), con una mediana de edad de 50,3 años (RIC: 46,9-53,3) y ex usuarios de fármacos parenterales (75,5%). El 43,9% presentaba criterios de cirrosis hepática. Un 30,3% admitía un consumo de alcohol en cantidades perjudiciales. El 40,6% había fracasado a tratamientos previos. La combinación más utilizada fue sofosbuvir + ledipasvir (35,2%), seguida de ombitasvir / paritaprevir / ritonavir + dasabuvir (19,1%), sofosbuvir + daclatasvir (16,4%) y sofosbuvir + simeprevir (14,4%). Un 44,5% también utilizó ribavirina. La duración de las pautas fue de 12 (64,5%), 24 (25,5%) y 8 (8,2%) semanas.

En el AIT, se logró la RVS en el 90,9% (IC95%: 87,3-93,6) sin diferencias entre los centros. En el ADO, se excluyeron aquellos pacientes que interrumpieron el tratamiento y no alcanzaron la RVS, y los fallecimientos y pérdidas de seguimiento ocurridos entre las fechas de final del tratamiento y RVS. Se alcanzó la curación en 298 sujetos (93,7%; IC95%: 90,5-95,6). En el AIT, 30 pacientes no lograron la RVS (4 interrupciones prematuras del tratamiento, 4 pérdidas de seguimiento, 4 muertes y 18 fallos virológicos). De los pacientes cirróticos, el 89% (IC95%: 8,9-94,1) en el AIT y el 94,1% (IC95%: 90,1-98,1) en el ADO alcanzaron la RVS, sin hallar diferencias con aquellos sin cirrosis. Después de ajustar por otras variables, sólo el consumo de alcohol (OR: 0,33; IC95%: 0,138-0,789,  $p=0,013$ ) y las cifras basales mayores de bilirrubina (OR: 0,595; IC95%: 0,416-0,851,  $p=0,004$ ) se asociaron significativamente al fracaso terapéutico.

Analizamos la evolución de la fibrosis hepática a lo largo del tiempo en 178 pacientes de los que disponíamos al menos 2 elastografías. La mediana de seguimiento fue de 16,3 meses (RIC: 12,5-24,9). La mediana de disminución de la rigidez hepática fue de 2,6 kPas (0-6,3). El 52,8% experimentó una disminución suficiente como para ser clasificado en una categoría inferior en la escala de Metavir. El análisis multivariante mostró una fuerte asociación entre la RVS y la regresión de la fibrosis (OR: 17,369; IC95%: 1,833-164,625;  $p=0,013$ ).

El evento clínico adverso grave más frecuente fue la descompensación hepática que se produjo en 10 pacientes (3%), conllevando la muerte en 4 casos. Ocho pacientes interrumpieron el tratamiento por efectos adversos relacionados con la medicación. El principal efecto adverso clínico fue la fatiga (5,1%). La anemia fue el hallazgo analítico adverso más observado (3,9%).

Nuestro estudio confirma la extraordinaria eficacia y seguridad de los AADs de segunda generación en sujetos coinfectados con VIH descrita en los ensayos clínicos. El abuso del alcohol se asoció a una menor eficacia, si bien podría estar asociado a una menor adherencia. La evaluación de la fibrosis durante el seguimiento mostró resultados prometedores que podrían traducirse en una mejora de la inflamación, pero también en la cura real de las células hepáticas.

## ANEXO 4. Sintaxis (inglés)

This is multicenter prospective cohort study of HIV and HCV co-infected patients from 9 clinical centers from region of Castilla la Mancha who underwent treatment with second-generation direct antiviral agents (DAAs). All patients with detectable serum HCV RNA naïve to second-generation DAAs (boceprevir and/or telaprevir experienced were allowed) were enrolled. Our aims were: to assess the efficacy and safety of DAAs and compare it to data reported on clinical trials and other observational studies; to identify the factors associated to therapeutic failure and to set the fibrosis evolution once treated and the factors associated to a decrease on liver stiffness by transient elastography (TE). We collected demographic, biological, analytical and elastographic variables on baseline and successive visits. TE was performed by trained operators using a FibroScan® device.

The primary endpoint was the assessment of sustained virological response (SVR) at week 12 after treatment ending. Two different analysis were implemented: intention-to-treat (ITT) and modified intention-to-treat (m-ITT). To establish non-adjusted associations between SVR and patient's clinical features we used bivarible models. In order to adjust for the effects of confounders we used multivariable models developed from significant covariates of the bivariable analysis ( $p < 0.005$ ) and other variables considered relevant in literature. All the analysis was implemented by SPSS 12.0 and Stata 15.0 package.

Between July 15th, 2014 and April 1st, 2018 316 patients started treatment with second-generation DAAs. Most patients were male (82.1%), with a median age of 50.3 years (IQR: 46.9-53.3) and ex parenteral drugs users (75.5%). Cirrhosis was present for the 43.9% of patients and current alcohol abuse was noted in 30.3% of participants. The 40.6% have failed to previous treatments. Sofosbuvir+ledipasvir was the most used (35.2%) combination, followed by ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir (19.1%), sofosbuvir+daclatasvir (16.4%) and sofosbuvir+simeprevir (14.4%). Ribavirin was included in the 44.5% of strategies. Most patients were treated for 12 (64.5%) or 24 (25.5%) weeks. The 8.2% were planned for 8 weeks.

Overall, in ITT analysis, the SVR was achieved in 90.9% (IC95%: 87.3-93.6) with no evidence of heterogeneity across clinical centers. In m-ITT analysis, those who interrupted treatment and did not achieve SVR, and deaths and lost to follow-ups occurred between end of treatment and SVR dates were excluded from analysis. Of the 318 treatments, SVR was achieved in 298 (93.7%; IC95%: 90.5-95.6) subjects. In ITT analysis, 30 patients did not achieve SVR (4 premature treatment interruptions, 4 lost to follow-ups, 4 deaths and 18 virological failures. Therapeutic success in cirrhotic population was achieved by 89% (IC95%: 8.9-94.1) in ITT analysis and by 94,1% (IC95%: 90.1-98.1) in m-ITT analysis, showing no significant differences with non-cirrhotic patients. After adjusting for other co-variables, only the current alcohol abuse (OR: 0.33; IC95%: 0.138 – 0.789,  $p=0.013$ ) and a higher basal total bilirubin level (OR: 0.595; IC95%: 0.416 – 0.851,  $p=0.004$ ) were significantly associated to therapeutic failure.

We analyzed liver fibrosis evolution over time in 178 participants. The median of follow up was 16,3 months (IQR: 12.5-24.9). The median of liver stiffness decrease was 2,6 kPas (0-6.3). The 52.8% of patients the decrease experimented was enough to be classified in a lower category in Metavir scale. Multivariable analysis showed that SVR was strongly associated to regression of fibrosis (OR: 17.369; IC95%: 1.833-164.625;  $p=0.013$ ).

The most frequent clinical severe adverse event was hepatic decompensation which occurred for 10 patients (3%) leading to fatal outcome in 4 cases. Discontinuation due to adverse effects related to medication occurred for 8 patients. The main adverse effect was fatigue (5.1%).

Our study confirmed the extraordinary efficacy and safety of second-generation DAAs con HIV co-infected subjects reported on clinical trials. Alcohol abuse may interfere in DAAs efficacy or could represent a poor-adherence subgroup. Evaluation of fibrosis during the follow-up showed promising results that could translate just improvement of inflammation but also real cell-cure.