



**FACULTAD
DE MEDICINA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

Variación de la fibrosis hepática medida por elastografía de transición en la cohorte de pacientes coinfectados VHC/VIH del área oeste de Valladolid después del tratamiento con fármacos de acción directa.

Autoras: Sara Molina Tejedor y Laura Martín Guerra

Tutor: Dr. Pablo Bachiller Luque

(Servicio de Medicina Interna-Unidad de enfermedades infecciosas)



Universidad de Valladolid

2017-2018

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
<i>EPIDEMIOLOGIA</i>	2
<i>TRANSMISIÓN</i>	2
<i>FAMILIA, ESTRUCTURA Y GENOTIPOS:</i>	3
<i>COINFECCIÓN VHC/VIH:</i>	3
<i>TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHC</i>	4
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	6
<i>HIPÓTESIS</i>	6
<i>OBJETIVO PRINCIPAL</i>	6
<i>OBJETIVOS SECUNDARIOS</i>	6
METODOLOGÍA	7
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFÍA	23

ABREVIATURAS:

AAD: Antivirales de acción directa

CV: Carga viral

DE: Desviación estándar

IMC: Índice de masa corporal

OMS: Organización Mundial de la Salud

Peg-IFN: Interferón pegilado

RBV: Ribavirina

RIC: Rango intercuartílico

RVS: Respuesta viral sostenida

UDI; usuarios de drogas intravenosas

VHC: Virus de la Hepatitis C

VIH: Virus de la inmunodeficiencia human

RESUMEN

Introducción: La prevalencia global de la hepatitis C es de 71 millones. En España se estima que podría afectar a unas 688.000 personas, siendo el genotipo más frecuente el 1b (43,8%). Se calcula que más de 2 millones de personas con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mundo están coinfectadas por virus de la hepatitis C (VHC). En España la prevalencia de coinfectados VHC/VIH se situó en 2017 en un 8%. Con la aparición de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) han cambiado las perspectivas en el tratamiento de la hepatitis C. Sin embargo, tras la respuesta viral sostenida (RVS), tenemos aún escasa información sobre el curso de la fibrosis hepática que posiblemente determinará el pronóstico de estos enfermos.

Hipótesis: El grado de fibrosis hepática en los pacientes coinfectados VHC/VIH del Hospital Universitario de Valladolid mejora tras el tratamiento de la hepatitis C con AAD.

Pacientes y métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes coinfectados VHC/VIH pertenecientes al Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid tratados de la hepatitis C con los nuevos AAD en el periodo de tiempo entre enero de 2015 y enero del 2018.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 80 pacientes coinfectados por VHC/VIH con una edad media de 49,5 años, siendo el 76,3% varones. El 28,8% eran cirróticos y la mediana de fibrosis fue de 8,55 KPa. El 31,3% había recibido tratamiento previo para la hepatitis C. La tasa de RVS en la semana 12 post-tratamiento por protocolo fue de un 91,25%. Se produjeron 2 fracasos y 5 pérdidas obteniéndose en una de ellas RVS12. Obtuvimos al año elastografía en el 70% perdiendo un 30% por éxitus o por no poder realizar la elastografía. Se observó un descenso del grado de fibrosis hepática al año del tratamiento en un 26,8% de nuestros pacientes. De aquellos pacientes que eran cirróticos, un 41,6% mejoró su grado de fibrosis, llegando a F1 en un 16,7%.

Conclusiones: El grado de fibrosis hepática en los pacientes coinfectados VHC/VIH del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid mejora tras el tratamiento de la hepatitis C con AAD, siendo más acusado en aquellos que se encontraban en F3 y F4.

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGIA

La hepatitis C es de una enfermedad infecciosa, causada por el virus del mismo nombre, puede producir daño hepático tanto agudo como crónico.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que hay en el mundo 71 millones de personas con infección crónica por el VHC. las regiones más afectadas son las del Mediterráneo Oriental y Europa con una prevalencia del 2,3% y 1,5% respectivamente¹. En España se estima que la hepatitis C podría afectar a unas 688.000 personas, siendo el genotipo más frecuente el 1b (43,8%), seguido por el 1a (25,5%) y el 3 (19,6%)². Cada año mueren unas 399.000 personas debido a esta enfermedad, sobre todo por cirrosis y carcinoma hepatocelular. Los antivíricos de acción directa pueden curar más del 95% de los casos, lo que reduce el riesgo de muerte, pero el acceso al diagnóstico y el tratamiento es limitado¹.

Actualmente no se dispone de ninguna vacuna contra el VHC, pero hay abiertas varias líneas de investigación.

TRANSMISIÓN

Existen varias vías de transmisión del VHC siendo la principal la vía parenteral.

Dentro de esta vía, la transmisión se vincula más al consumo de drogas inyectables y compartir el material de inyección; en entornos sanitarios, debido a la reutilización o la esterilización inadecuada de equipo médico; a través de transfusiones de sangre y productos sanguíneos sin analizar previos a la detección sistemática del virus¹. Fue en 1990 cuando se iniciaron las pruebas de rutina de donantes para detectar el virus. Dos años después se implementaron pruebas más sensibles que redujeron el riesgo de infección a 0,001%/unidad de transfusión³.

El VHC también se puede transmitir por vía sexual o vertical, aunque estas formas de transmisión son menos frecuentes. La hepatitis C no se transmite a través de la leche materna¹.

FAMILIA, ESTRUCTURA Y GENOTIPOS:

El VHC es un virus ARN de cadena única constituida por 9.400 nucleótidos y polaridad positiva, perteneciente a la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*⁴.

Es importante para la práctica clínica conocer el genotipo. Existen 7 genotipos y más de 67 subtipos, que muestran variaciones en cuanto a distribución geográfica, patogenicidad, pronóstico y respuesta al tratamiento. El genotipo más frecuente en nuestro medio y en Europa es el 1, con un pronóstico más desfavorable⁵.

COINFECCIÓN VHC/VIH:

La hepatitis crónica por VHC es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en los individuos infectados por el VIH en los países desarrollados.

Se calcula que más de 2 millones de personas con VIH en el mundo están coinfectadas de hepatitis C. En comparación con las personas VIH negativas, las seropositivas tienen, en general, seis veces más posibilidades de tener VHC, lo que subraya la necesidad de proporcionar servicios integrados en la atención de los pacientes coinfectados VHC/VIH⁶.

La coinfección por ambos virus tiene implicaciones en la evolución de cada enfermedad, con repercusiones clínicas, diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Los pacientes coinfectados presentan una evolución más rápida a cirrosis, riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma a edades más tempranas y mayor riesgo de toxicidad hepática del tratamiento antirretroviral, además de plantear problemas de interacciones medicamentosas. Supone por tanto una complicación añadida al manejo de estos pacientes.

La prevalencia de hepatitis C con viremia positiva entre los infectados por VIH se situó en 2017 en el 8 % lo que supone un descenso del 31,6 % respecto al año anterior (en el que la prevalencia de coinfección se situó en el 11,7 %) y del 63,8 % respecto a 2015 (en el que se constató una prevalencia del 22,1 %)⁷.

El dato coincide con la llegada y el mayor acceso a los AAD, el cual creció hasta un 74,7%. Se cree que la hepatitis C podría quedar erradicada en España para el año 2021 si se llevan a cabo las medidas de diagnóstico

poblacional, búsqueda activa de casos y tratamiento propuesto por el plan mundial⁸.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHC

El objetivo del tratamiento del VHC es conseguir una RVS en la semana 12 del tratamiento. La probabilidad de rebote virológico es excepcional, con independencia del fármaco con el cual se haya conseguido la respuesta⁹.

El interferón fue el primer fármaco utilizado para el tratamiento de la hepatitis C por su acción antiviral y antiinflamatoria, pero presentaba numerosos efectos secundarios, una incómoda administración y bajo porcentaje de RVS (no llegando a superar el 20%). Posteriormente, en 1998 surge la idea de combinar interferón con ribavirina (RBV), aumentando el porcentaje de RVS a poco más de un 40%. Tres años después la FDA aprueba la administración conjunta de RBV con interferón pegilado (Peg-IFN) que consiguió aumentar la RVS a algo menos del 60%. Al “*pegilar*” el IFN este permanecía más tiempo en el cuerpo permitiendo inyectarlo una vez por semana y disminuyendo los efectos adversos.

El gran avance en el conocimiento del ciclo vital del VHC y de sus características estructurales y facilitaron el desarrollo de los nuevos fármacos **antivirales de acción directa** y otros agentes dirigidos a dianas del huésped; que actúan de forma específica sobre una o varias partes del ciclo de vida del VHC inhibiendo finalmente su replicación. En 2012 se aprobaron los primeros fármacos antivirales de acción directa, el telaprevir y boceprevir, (inhibidores de la proteasa de primera generación), que administrándolos junto con PEG-interferón y ribavirina (triple terapia), alcanzaba RVS en el 75%. Actualmente se usan combinaciones de AAD, sin interferón, consiguiendo RVS >90-95%⁹ (figura1).

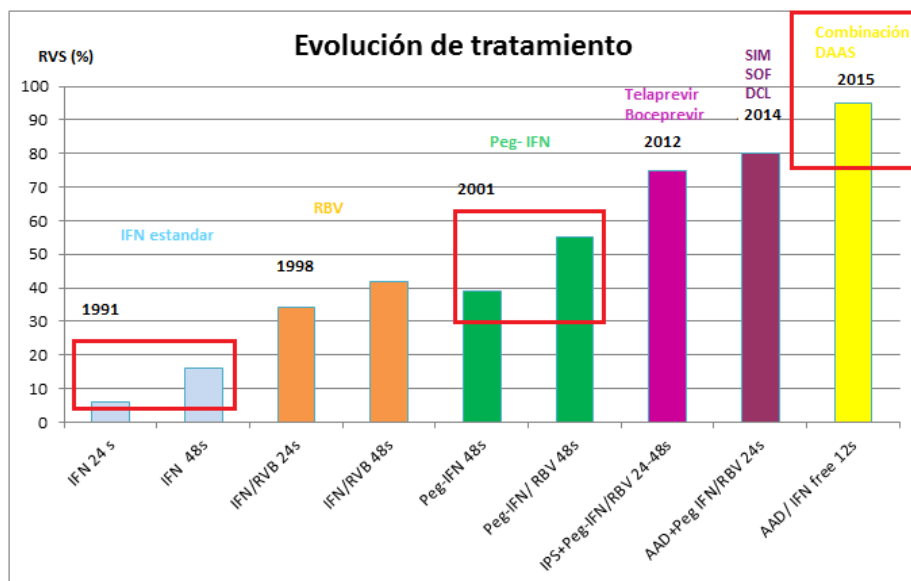


Figura 1: evolución del tratamiento del VHC (elaboración propia).

Los AAD se clasifican en 3 familias, en función de la fase del ciclo replicativo en la que inciden: los inhibidores de la proteasa, los inhibidores de la polimerasa y los inhibidores de la proteína NS5A (tabla1). Los AAD más utilizados actualmente son pangenotípicos (eficaces frente a todos los genotipos del VHC), con mejores perfiles de seguridad, menor duración y menores interacciones⁹.

Para el tratamiento con AAD es necesario asociar como mínimo dos fármacos diferentes de la familia de los inhibidores, ya que el uso en monoterapia está relacionado con la aparición de resistencias¹⁰.

Tabla 1: AAD usados en la actualidad.

Inhibidores de la proteasa	Grazoprevir, glecaprevir, paritaprevir, ritonavir
Inhibidores de la polimerasa	Sofosbuvir, dasabuvir
Inhibidores de la proteína NS5A	Ledipasvir, elbasvir, velpatasvir, pibrentasvir, ombitasvir

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

HIPÓTESIS

El grado de fibrosis hepática en pacientes coinfectados VHC/VIH del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid mejora tras el tratamiento de la hepatitis C con AAD.

OBJETIVO PRINCIPAL

Valorar el grado de fibrosis hepática en los pacientes coinfectados pre y post tratamiento de la hepatitis C usando como herramienta diagnóstica la elastografía de transición.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Definir factores que pueden interferir en la mejora de la fibrosis hepática tras el tratamiento: sexo, alcohol, sustancias tóxicas, tabaco, IMC, datos analíticos previos, genotipo VHC...
- Detectar factores que pueden condicionar el fracaso terapéutico con AAD.
- Determinar diferencias en la alteración de parámetros analíticos en comparación con los tratamientos previos.
- Valorar mejoría de la función hepática tras tratamiento.
- Definir las características individuales de los pacientes que no han respondido al tratamiento o que han fallecido.
- Porcentaje de pacientes que alcanzan RVS.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Considerando la hipótesis y los objetivos previamente mencionados, se ha diseñado un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal, de asociación cruzada y retrospectiva de los pacientes coinfectados VHC/VIH y pertenecientes al área oeste del Hospital Río Hortega de Valladolid.

El muestreo ha sido no probabilístico de casos consecutivos. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes coinfectados VHC/VIH tratados con AAD en el periodo de tiempo entre enero de 2015 y enero del 2018, independientemente de su grado de fibrosis hepática.

Los criterios de inclusión propuestos para este estudio se recogen en la tabla 2.

Tabla 2: Criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none">-Pacientes coinfectados VIH-VHC pertenecientes al área oeste de Valladolid (Hospital Río Hortega Valladolid).-Aquellos que hayan recibido tratamiento VHC con AAD entre 2015- 2018.-Cualquier grado de fibrosis hepática previa tratamiento.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none">- Pacientes que no cumplan los anteriores.

RECOGIDA Y TRATAMIENTO DE DATOS

Para la recogida de los datos se ha diseñado una base de datos al efecto en el programa Microsoft Excel 16 MSO 16.0.9330.2014. Los datos han sido extraídos por el tutor e introducidos en la base de datos por una sola persona, cumpliendo la normativa actual de protección de datos y confidencialidad.

Posteriormente, han sido exportados al programa estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006), con licencia de la Universidad de Valladolid, con el que se realizó el análisis estadístico tras su depuración. La pérdida de valores

superior al 15% en una determinada variable será informada y considerada como un posible sesgo de información del estudio.

VARIABLES RECOGIDAS

La fuente de información utilizada para recopilar las variables analizadas es la historia clínica digitalizada de cada paciente:

- *Variables de filiación:* fecha de nacimiento, sexo (varón/mujer).

- *Variables basales:* peso (kg), talla (m), índice de masa corporal (IMC) (Kg/m²), tabaco (activo/ex fumador/nunca fumador), alcohol (alcoholismo activo/ex alcohólico/ no alcohol), otras drogas (sí/ no/ ex usuarios de drogas intravenosas (UDI), elastografía de transición (Kpa), grado de fibrosis según elastografía (nos basamos en la clasificación de la fibrosis propuesta por el SACYL F0-F1: <7,6 Kpa / F2: 7,6-9,5 Kpa / F3: 9,6-12 Kpa / F4: >12 Kpa).

- *Variables analíticas **basales*** realizadas según los criterios de calidad del laboratorio del HURH: GOT (U/L), GPT (U/L), tiempo de protrombina (%), INR, creatinina (mg/dL), bilirrubina (mg/dL), albúmina (g/dL), plaquetas (x1000 μ L), hemoglobina (g/dL), CHILD (A,B,C) , MELD, carga viral VHC (n^o copias/mL), genotipo VHC, carga viral VIH (n^ocopias/mL), linfocitos CD4 (células/ μ L).

- *Variables analíticas **durante y post-tratamiento*** realizadas según los criterios de calidad del laboratorio del HURH. Estas fueron recogidas en la semana 4 del tratamiento de la VHC (PCR VHC (n^ocopias/mL), hemoglobina (g/dL), neutrófilos (n^o absolutos), plaquetas (x1000 μ L)), al finalizar el tratamiento (las mismas variables que en la semana 4), en la semana 12 post-tratamiento (en la que añadimos GOT y GPT (U/L)) y en la semana 24 post-tratamiento (añadiendo creatinina (mg/dL), bilirrubina (mg/dL), albúmina (g/dL), INR, CHILD post-tratamiento).

- *Elastografía de transición* post-tratamiento al año, a los dos años y a los 3 años del tratamiento (grado de fibrosis y valor en Kpa).

- *Tratamiento VIH* que estaban realizando en el momento del tratamiento con VHC.
- Combinaciones de *tratamiento VHC* con los que se trataron los pacientes: Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Ledipasvir/Ribavirina, Sofosbuvir/Daclatasvir, Sofosbuvir/Daclatasvir/ Ribavirina, Sofosbuvir/Simeprevir, Ombitasvir/Ribavirina, Ombitasvir/Ribavirina/Dasabuvir, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritronavir.
- *Tratamientos previos de VHC* (fármacos utilizados, en su mayoría PegIFN-RBV), duración de este y respuesta previa (no respondedor/recaída/ RVS en la semana 24).
- *Otras variables*: fecha de inicio y fin de tratamiento VHC, duración tratamiento VHC, vía de transmisión (sanguínea/ sexual), categoría VIH (A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2, C3), fallecimientos y observaciones.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

La normalidad de las variables cuantitativas se ha establecido con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de distribución normal han sido descritas como media \pm desviación estándar (DE) y las de distribución no normal y/o discretas como mediana y rango intercuartílico (RIC). Por su parte, las variables cualitativas se han descrito mediante la tabla de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías. Finalmente, se han utilizado histogramas de frecuencia, barras de error (variables normales) o diagramas de cajas (variables no normales) para representar las variables cuantitativas y gráficos de barras (con IC95%) para las cualitativas.

ANÁLISIS BIVARIANTE

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se ha utilizado la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher (tablas 2x2) o razón de verosimilitud

(más de 2 categorías), dependiendo de sus condiciones de aplicación (frecuencia esperada <5 en más del 20% de las casillas).

Para estudiar las diferencias entre medias independientes se ha utilizado la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney, dependiendo de las condiciones de aplicación (normalidad), para 2 grupos, y el ANOVA o la H de Kruskal-Wallis, dependiendo asimismo de las condiciones de aplicación (normalidad), para más de 2 grupos.

Para estudiar las diferencias entre medias relacionadas (basales frente a evolución) se ha utilizado la prueba t de Student para muestras relacionadas o la prueba de Wilcoxon, dependiendo de sus condiciones de aplicación (normalidad).

El nivel de significación será informado en todos los casos y se establecerá, para todas las pruebas, en una $p < 0,05$.

ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo se ha realizado siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda, Fortaleza, Brasil, 2013). Se ha solicitado la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de salud de Valladolid Oeste y los datos se recogieron manteniendo el anonimato de los pacientes.

El estudio no obtuvo financiación de ningún tipo.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 80 pacientes coinfectados por VHC/VIH con una edad media de 49,5 años, siendo el 76,3% varones (tabla 3). El IMC medio de los pacientes tratados fue 24,1 (tabla 4).

Tabla 3: Características demográficas

Edad (años)	49,5 +/- 6,1	
SEXO	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
	Varón	61 76,3
	Mujer	19 23,8

Tabla 4: Características antropométricas

Peso (kg)	69 +/- 11,5
Talla (cm)	168 +/- 0,07
IMC	24,1 +/- 3

La duración del tratamiento en el 73,5% de los pacientes estuvo entre los 80 y 84 días.

En cuanto a los **tóxicos**, el 68% eran fumadores, frente a un 29,3% de ex fumadores y sólo un 2,7% de pacientes que nunca fumaron. El 68,5% de nuestros pacientes no bebían alcohol en el momento del tratamiento, el 21,9% eran bebedores activos y un 9,6% eran ex bebedores. El 77% de los pacientes eran ex UDI y un 23% eran consumidores de otras drogas (no intravenosas).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS BASALES

Los pacientes contaron con una mediana de GOT y GPT de 46,3 (Q1, Q3= 33,27 , 78,8) y 55,7 (Q1, Q3= 33,4 , 88,5) respectivamente. La mediana de la escala MELD fue de 7 (Q1, Q3= 6, 8,5). Los resultados en la escala Child-Pugh fueron de un 90% Child A, y un 2.5% de Child B. La media del grado de fibrosis hepática fue de 11,7 Kpa y la mediana 8,55 (Q1, Q3= 6,23 , 13,9).

En cuanto a la categoría del VIH, un 27,5% corresponde a la categoría C3, siendo la más frecuente en nuestra cohorte. Todos los pacientes presentaron durante todo el tratamiento una carga viral VIH indetectable.

El resto de características previas al inicio del tratamiento con AAD se ven reflejadas en la tabla 5.

Tabla 5: características clínicas y analíticas basales (mediana y RIC de GOT, GPT, MELD, elastografía y linfocitos CD4, resto media +/- DE)

GOT	46,3 (33,27- 78,8)
GPT	55,4 (33,4 - 88,5)
Tiempo de protrombina	108 +/- 14,1
INR	0,96 +/- 0,76
Hemoglobina	15,25 +/-1,56
Plaquetas	162,9 +/- 72
Albúmina (g/dl)	4,12 +/- 0,47
Creatinina (mg/dl)	0,93 +/-0,31
Bilirrubina total (mg/dl)	0,79 +/- 0,47
MELD	7 (6-8,5)
Elastografía de transición (Kpa)	8,55 (6,3 – 13,9)
F1	38,8%
F2	18,8%
F3	13,8%
F4	28,8%
Carga viral (CV) VIH (<50 copias/ml)	100%
Linfocitos CD4 (céls/ μ L)	578 (338-756)

La transmisión del VHC fue en el 85% de los pacientes sanguínea y sexual en el 7,5%, habiendo 5 pacientes en los que no pudimos determinar la vía.

La mayoría de los pacientes (68,8%) no habían recibido tratamiento previo del VHC, sin embargo, un 31,3% de los pacientes sí recibió tratamiento, de los cuales la mayoría fueron “respondedores nulos”. El tratamiento previo más frecuente fue el Peg IFN+RBV. El resto de los datos de las características basales y tratamientos previos del VHC se resumen en la tabla (tabla 6).

Tabla 6: Características basales y tratamientos previos de VHC.

<u>GENOTIPO</u>	Frecuencia	Porcentaje
1 ^a	37	46,3
1b	16	20,0
3	15	18,8
4	12	15,0
Total	80	100

Carga viral VHC basal (UI/ml) 1.894.302 (581.933,75 – 4.618.919,75)

<u>Tratamiento previo VHC</u>	Frecuencia	Porcentaje
NO	55	68,8
SÍ	25	31,3

<u>Tipo de fracaso</u>	Frecuencia	Porcentaje
Recidivante	3	3,8
Respondedor nulo	22	27,5

En el estudio por intención de tratar el éxito terapéutico fue del 91,25%. El estudio concluyó con 5 pérdidas y 2 fracasos terapéuticos, que posteriormente fueron retratados consiguiendo la RVS (tabla 7).

De las pérdidas, 4 fueron debidas a fallecimiento de los pacientes: uno de ellos fue debido a insuficiencia respiratoria y acidosis láctica, otro falleció por un hepatocarcinoma, otro debido a un cáncer de páncreas y el último, por causa cardiaca. La otra pérdida fue debida a un traslado de centro resultando imposible su seguimiento.

Tabla 7: Resultados por intención de tratar.

		Frecuencia	Porcentaje
TRATAMIENTO COMPLETO	RVS	73	91,25
	NO RVS	2	2,50
PÉRDIDAS		5	6,25
Total		80	100,00

PARÁMETROS ANALÍTICOS DURANTE EL TRATAMIENTO

Las medias de GOT y GPT basales fueron de 60,7 UL y 64,7 UL respectivamente, frente a una media de 29,3 UL y 25,5 UL en la semana 12 post tratamiento (figura 2).

En el resultado de la prueba de muestras relacionadas obtuvimos una media de las diferencias entre GOT y GPT basal y a las 12 semanas post tratamiento de 31,4 y 39,3 respectivamente. La p obtenida fue <0.001 en ambos casos.

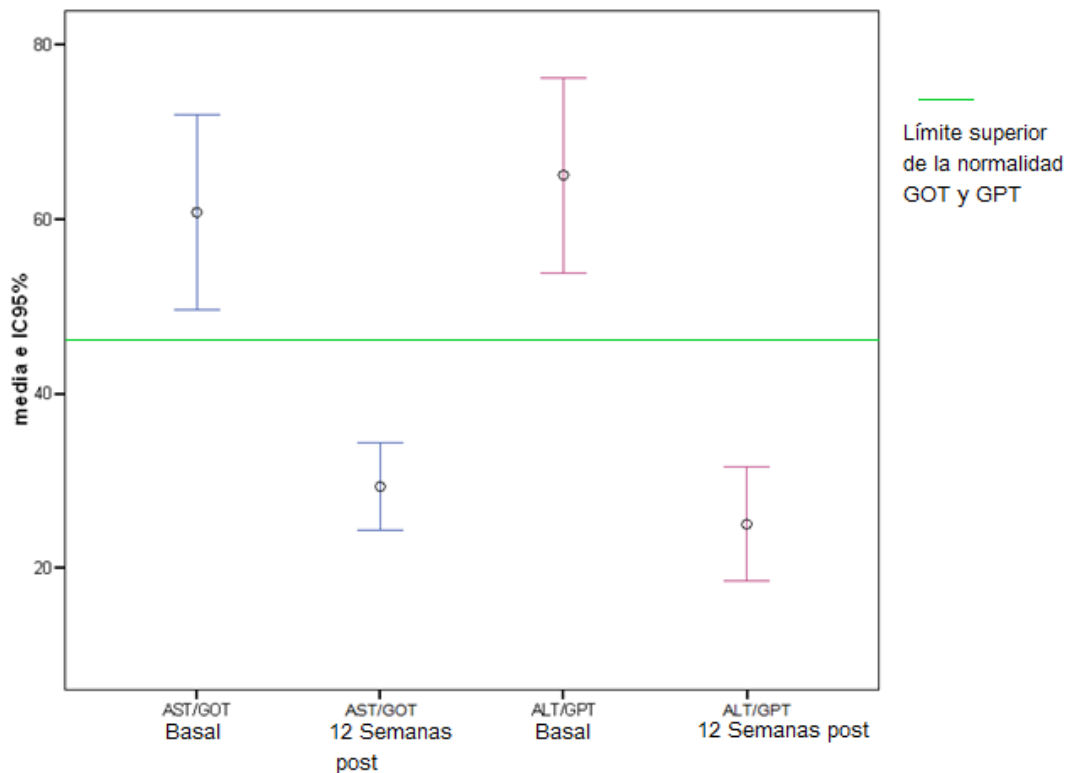


Figura 2: Barras de error relacionando las medias de GOT y GPT basales y post tratamiento.

En cuanto al resto de parámetros analíticos no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales y los de los controles posteriores, aunque sí observamos una disminución de la media de la bilirrubina total y un aumento de la media de albúmina en la semana 24 post tratamiento.

El **grado de fibrosis hepática** en nuestros pacientes se evaluó a nivel basal, al año, a los dos años y a los tres años de finalizar el tratamiento VHC con AAD.

En el control anual post tratamiento obtuvimos una elastografía de transición en el 70% de nuestros pacientes, perdiendo un 30% por éxitus o pérdida de seguimiento.

De estos pacientes un 55,4% presentaban un grado de fibrosis F1, un 12,5% F2, un 10,7% F3 y un 21,4% F4, observando un aumento del porcentaje de pacientes en F1 y una disminución de los F4 respecto al basal (tabla 8).

A los dos años obtuvimos elastografía de transición del 22,5 % de los pacientes, aumentando las pérdidas anteriores debido a que se suma que en

parte de los pacientes no habían transcurrido aún los dos años post tratamiento.

El control de fibrosis de los 3 años sólo se ha podido realizar en 2 pacientes, debido a las causas anteriores.

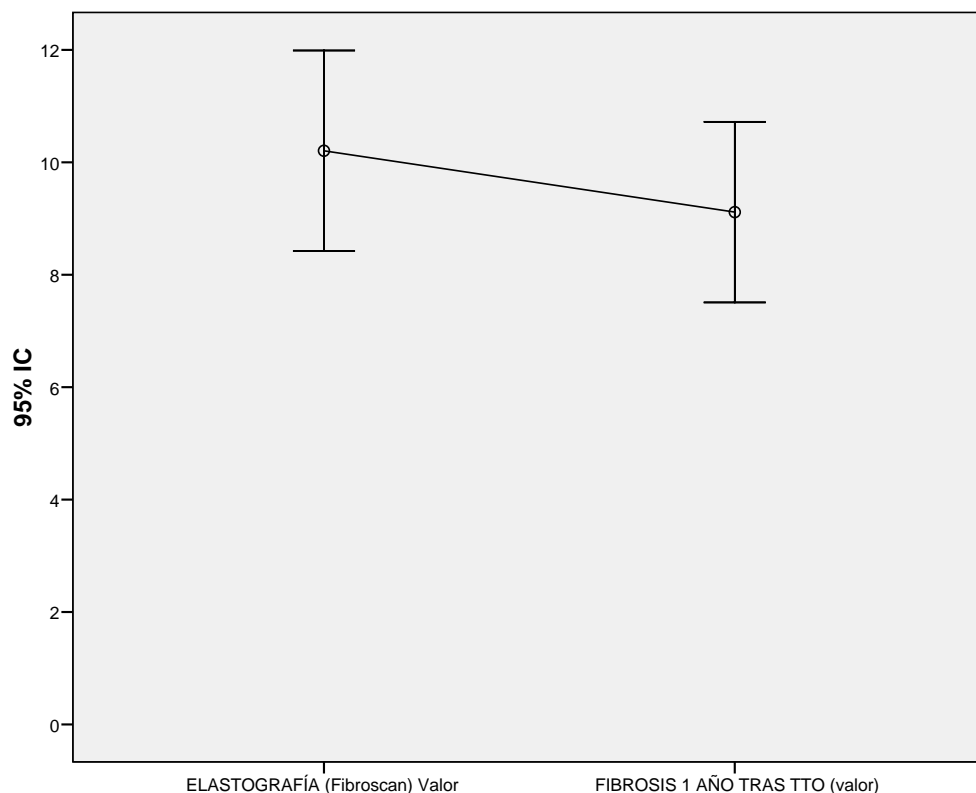
Por ello hemos trabajado con los datos de fibrosis al año del tratamiento.

	F1	F2	F3	F4	Nº de pacientes totales
BASAL	38,8%	18,8%	13,8%	28,8%	80
1 AÑO POST TTO	55,4%	12,5%	10,7%	21,4%	56

Tabla 8: Porcentaje de paciente según el grado de fibrosis basal y post tratamiento.

La T-Student para muestras relacionadas nos dio una media de la elastografía de transición basal es de 10,2 +/- 9,1 frente a una media de 9,1 +/- 6 de elastografía de transición al primer año del tratamiento (figura 3).

Figura 3: Gráfico de barras de error de muestras relacionadas de la media de fibrosis basal y post tratamiento.



En el resultado de la prueba de muestras relacionadas obtuvimos una media de la diferencia entre elastografía de transición basal y al primer año de 1,1 y una p no significativa de 0,158.

Realizamos una tabla de contingencia con los datos del grado de fibrosis basal y al primer año del tratamiento obteniendo como resultado una mejoría de 15 de 56 pacientes (26,8%) y un empeoramiento de 8 pacientes (14,3%).

La relación de pacientes que aumentaron o disminuyeron su grado de fibrosis hepática al año de tratamiento se resume en la tabla 9.

Tabla 9: Tabla de contingencias (elastografía basal – elastografía 1 año post tratamiento).

		FIBROSIS 1 AÑO				Total	
		1	2	3	4		
ELASTOGRAFIA (Fibroscan) Fibrosis	1	Recuento	21	2	1	1	25
		% de ELASTOGRAFIA (Fibroscan) Fibrosis	84,0%	8,0%	4,0%	4,0%	100,0%
		% de FIBROSIS 1 AÑO	67,7%	28,6%	16,7%	8,3%	44,6%
		% del total	37,5%	3,6%	1,8%	1,8%	44,6%
	2	Recuento	6	3	0	1	10
		% de ELASTOGRAFIA (Fibroscan) Fibrosis	60,0%	30,0%	,0%	10,0%	100,0%
		% de FIBROSIS 1 AÑO	19,4%	42,9%	,0%	8,3%	17,9%
		% del total	10,7%	5,4%	,0%	1,8%	17,9%
	3	Recuento	2	2	2	3	9
		% de ELASTOGRAFIA (Fibroscan) Fibrosis	22,2%	22,2%	22,2%	33,3%	100,0%
		% de FIBROSIS 1 AÑO	6,5%	28,6%	33,3%	25,0%	16,1%
		% del total	3,6%	3,6%	3,6%	5,4%	16,1%
4	Recuento	2	0	3	7	12	
	% de ELASTOGRAFIA (Fibroscan) Fibrosis	16,7%	,0%	25,0%	58,3%	100,0%	
	% de FIBROSIS 1 AÑO	6,5%	,0%	50,0%	58,3%	21,4%	
	% del total	3,6%	,0%	5,4%	12,5%	21,4%	
Total	Recuento	31	7	6	12	56	
	% de ELASTOGRAFIA (Fibroscan) Fibrosis	55,4%	12,5%	10,7%	21,4%	100,0%	
	% de FIBROSIS 1 AÑO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	55,4%	12,5%	10,7%	21,4%	100,0%	

Hemos realizado una tabla de contingencias comparando los valores de fibrosis al primer año con los genotipos de VHC para comprobar si había relación entre estos y los grados más agresivos de fibrosis obteniendo que más del 50% de los pacientes con genotipo 3 se encuentran al año con un grado de fibrosis F3-4 no observándose mejoría respecto al grado basal. A pesar de obtener una

p = 0,340, hemos visto una tendencia a menor mejoría en el grado de fibrosis asociado a este genotipo (tabla 10).

Tabla 10: Tabla de contingencia (elastografía 1 año - genotipos de VHC)

			VHC				Total
			1a	1b	3	4	
FIBROSIS 1 AÑO	1	Recuento	17	7	5	2	31
		% de FIBROSIS 1 AÑO	54,8%	22,6%	16,1%	6,5%	100,0%
		% de VHC	60,7%	63,6%	38,5%	50,0%	55,4%
	2	Recuento	3	1	1	2	7
		% de FIBROSIS 1 AÑO	42,9%	14,3%	14,3%	28,6%	100,0%
		% de VHC	10,7%	9,1%	7,7%	50,0%	12,5%
	3	Recuento	2	2	2	0	6
		% de FIBROSIS 1 AÑO	33,3%	33,3%	33,3%	,0%	100,0%
		% de VHC	7,1%	18,2%	15,4%	,0%	10,7%
	4	Recuento	6	1	5	0	12
		% de FIBROSIS 1 AÑO	50,0%	8,3%	41,7%	,0%	100,0%
		% de VHC	21,4%	9,1%	38,5%	,0%	21,4%
Total	Recuento	28	11	13	4	56	
	% de FIBROSIS 1 AÑO	50,0%	19,6%	23,2%	7,1%	100,0%	
	% de VHC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	50,0%	19,6%	23,2%	7,1%	100,0%	

DISCUSIÓN

Hemos estudiado 80 pacientes coinfectados de VHC/VIH que fueron tratados frente a la hepatitis C con fármacos AAD, obteniendo una RVS en la semana 12 de un 91,25%. Un 2,5% de los que recibieron tratamiento completo no respondieron por lo que fueron retratados, obteniendo posteriormente RVS.

La media de edad fue de 49,5 años, siendo un 76,2% varones.

El objetivo principal de nuestro estudio era analizar la evolución elastográfica una vez alcanzada la RVS comparándola con los datos basales y determinar aquellas variables que se han asociado a regresión de fibrosis.

De los 80 pacientes, obtuvimos al año elastografía del 70%, perdiendo un 30% por éxitus o por no poder realizar la elastografía de transición al año. Se observó un descenso de la fibrosis hepática al año del tratamiento en un 26,8% de nuestros pacientes, siendo más acusado en aquellos pacientes que partían de F3 y F4, frente a un 14,3% que empeoró. Un 58,9% se mantuvo igual.

La media de la elastografía basal fue de 10,2+/-6,6 Kpa frente a una media de 9,1+/-6 Kpa en la elastografía al año de finalizar el tratamiento. Con estos datos obtuvimos una p no significativa de 0,158, sin embargo al compararlo con estudios similares con una muestra mayor de pacientes, estos datos sí resultaban significativos. En el estudio realizado por el Hospital 12 de Octubre junto con la Universidad Europea de Madrid en la que contaban con 131 pacientes obtuvieron una diferencia de 6,2 Kpa entre la fibrosis basal y la post tratamiento ($p < 0,001$). Además, el 100% de los pacientes eran F4 lo que posiblemente influyó en la significación de su estudio, ya que, nosotros también hemos observado mayor descenso del grado de fibrosis en los que inicialmente eran cirróticos.

En otro estudio similar realizado por el Hospital Virgen de la Concha de Zamora, con una muestra de 144 pacientes, se obtuvo una fibrosis media pretratamiento de 16,3+/-8,1 Kpa y post tratamiento de 10,3+/-8,0 Kpa ($p < 0,001$).

Por tanto, podemos deducir que el hecho de que la mayoría de nuestros pacientes se encuentre en un grado de fibrosis 1, que no da margen a mejoría

y que nuestra muestra sea reducida, nos ha limitado a la hora de obtener resultados significativos.

De nuestros pacientes, 12 se encontraban antes de iniciar el tratamiento en la categoría F4 de fibrosis, es decir, cirrosis hepática. De estos un 41,6% mejoró su grado de fibrosis, incluso llegando en un 16,7% a F1, ausencia de fibrosis hepática.

En la categoría F3 pretratamiento se encontraban 9 pacientes, de los cuales redujeron su grado de fibrosis el 44,4%, llegando a F1 la mitad de estos. En la categoría F2 se encontraban 10 pacientes mejorando un 60%, que pasaron a F1.

Un pequeño número de pacientes empeoró su grado de fibrosis hepática, en total 8 (4 de ellos partían de F1, 1 de F2 y 3 de F3).

Este resultado tiene gran significación clínica ya que supone en estos pacientes pasar de un grado de fibrosis grave, con alto riesgo de hepatocarcinoma, hipertensión portal y por tanto riesgo de varices esofágicas, ascitis, fallo hepático, encefalopatía hepática, necesidad en algunos casos de medicación crónica, control periódico y gasto de recursos sanitarios, a reducirse notablemente el grado de afectación hepática y mejora de la función de ésta.

Otro de nuestros objetivos era evaluar algunos parámetros analíticos en nuestros pacientes (Hb, plaquetas, neutrófilos, GOT, GPT, albúmina y bilirrubina), comparando los valores basales con los tomados a lo largo del tratamiento y tras la RVS. Los fármacos usados previamente a la aparición de los AAD producían alteraciones hematológicas importantes como neutropenia, leucopenia y trombopenia, y con menor frecuencia anemia (esta última más asociada a la ribavirina).

Obtuvimos una media de hemoglobina basal de $15,2 \pm 1,6$ g/L y una en la semana 12 post tratamiento de $15,3 \pm 1,5$ g/L. La media basal de plaquetas fue de $162,9 \pm 72$ (x1000) μ L y en la semana 12 de 167 ± 75 (x1000) μ L. La media de los neutrófilos post tratamiento fue de 4.032 ± 1.903 μ L. Por tanto, no hemos observado alteraciones en los valores analíticos con el uso de AAD a diferencia de lo documentado en los pacientes tratados previamente con Peg-IFN/RBV.

Siguiendo con el análisis de los datos analíticos, en concreto, aquellos de función hepática, las medias de GOT y GPT basales fueron de 60,7 UL y 64,7 UL respectivamente, frente a una media de 29,35 UL y 25,5 UL en la semana 12 post tratamiento.

Por tanto, observamos un descenso significativo del valor de GOT y GPT con respecto al valor basal de más de un 50%, lo que podría traducirse en una mejoría clínica de la función hepática en estos pacientes.

En el resultado de la prueba de muestras relacionadas obtuvimos una media de las diferencias entre GOT y GPT basal y a las 12 semanas post tratamiento de 31,4 y 39,3 respectivamente. La p obtenida fue <0.001 en ambos casos.

Por último, observamos una tendencia a la reducción de la media de bilirrubina y de un aumento en la de albúmina, sobre todo, en aquellos con mayor grado de fibrosis hepática inicial, lo que podría traducirse en una mejora de la función hepática.

CONCLUSIONES

1. El grado de fibrosis hepática en los pacientes coinfectados VHC/VIH del Hospital Universitario Rio Hortega de Valladolid mejora en un 26,8% tras el tratamiento de la hepatitis C con AAD.
2. Un 91,25% de los pacientes coinfectados VHC/VIH tratados con AAD obtuvieron una RVS en la semana 12.
3. El descenso del grado de fibrosis hepática es más acusado en aquellos pacientes que partían de F3 y F4.
4. Aquellos pacientes con genotipo 3 de VHC, parten de los grados de fibrosis más avanzados y se observa menor reducción del grado de fibrosis hepática al año en comparación con el resto de genotipos.
5. Los AAD son fármacos seguros, que no producen efectos secundarios analíticos significativos durante el tratamiento.
6. Se observa un descenso significativo del valor de GOT y GPT post tratamiento respecto al basal, alcanzando valores normales.
7. Se debe implementar una historia clínica protocolizada para optimizar la obtención de datos sólidos que mejoren la evidencia científica.

AGRADECIMIENTOS:

Por su paciencia y dedicación a la Dra. Teresa Palacios, el Dr. Manuel González y a nuestro tutor, Dr. Pablo Bachiller.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | **Hepatitis C**. WHO. (consultado 23 Nov 2017). Disponible en: <https://bit.ly/1xCj6uT>
2. Salvatierra, K. **Epidemiología molecular del virus de la hepatitis C**. Infectio [Internet]. 2016 (Consultado 30 mayo 2018). Disponible en: <https://bit.ly/2JcE3wu>
3. **Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease**. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep. 1998 16;47:1–39.
4. María Trapero, Ricardo Moreno. **Hepatitis C crónica**. [Internet] En: Asociación Española de Gastroenterología. (Consultado 30 mayo 2018) Disponible en: <https://bit.ly/2LFdoGM>
5. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, *et al*. **Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource**. Hepatol Baltim Md. 2014;59:318–27.
6. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, *et al*. **Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis**. Lancet Infect Dis. 2016;16:797–808.
7. Berenguer Juan, Gil-Martin Ángela, Jarrin Inmaculada, Moreno Ana, Dominguez Lourdes, Montes Marisa, *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 [Internet]. 2018 Apr 27 (consultado 13 mayo 2018). Disponible en: <https://bit.ly/2IY7iUw>
8. Crespo, J. **Conferencia sobre la hepatitis C**. En: Hospital de Valdecilla Disponible en : <https://bit.ly/2sj2MWc>
9. **Fármacos disponibles para el tratamiento de la Hepatitis C**. Hepatitis - Asociación Catalana de Enfermos de Hepatitis. 2018 (consultado 13 Mayo 2018). Disponible en: <https://bit.ly/1FcBQmW>
10. Doyle J, Aspinall E, Liew D, Thompson A, Hellard M. **Current and emerging antiviral treatments for hepatitis C infection**. British Journal of Clinical Pharmacology - Wiley Online Library [Internet]. 2013 (consultado el 18 Abril 2018). Disponible en: <https://bit.ly/2kvd4hw>

11. Pérez-Latorre L, Rivero-Juárez A, Hontañón V, Díez C, Cuenca F, Martín-Carbonero ML, *et al.* **Prognostic Value of Transient Elastography in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients With Chronic Hepatitis C.** *Open Forum Infect Dis.* 2016;3:ofw212.
12. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, *et al.* **Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours.** *AIDS Lond Engl.* 2007 11;21:983–91.
13. Alvaro-Meca A, Berenguer J, Díaz A, Micheloud D, Aldámiz-Echevarría T, Fanciulli C, *et al.* **Stroke in HIV-infected individuals with and without HCV coinfection in Spain in the combination antiretroviral therapy era.** *PloS One.* 2017;12:e0179493.
14. Buti M, Gross B, Oyagüez I, Andrade R, Serra M, Turnes J, *et al.* **Análisis coste-utilidad de la triple terapia con telaprevir en pacientes con hepatitis C no tratados previamente.** (consultado 23 noviembre 2017). Disponible en: <https://bit.ly/2Jcl9pk>
15. Viciano-Fernández P, Falcó V, Castaño M, de los Santos-Gil I, Olalla-Sierra J, Hernando A, *et al.* **Barriers to ART initiation in HIV infected subjects and with treatment indication in Spain. Why don't they start their treatment? Bridgap Study.** *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:397–403.
16. Juanbeltz R, Zozaya JM, Repáraz J, Castilla J, Sarobe MT, Úriz Otano JI, *et al.* **Efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica.** *An Sist Sanit Navar.* 2017;40:57–66.
17. Sánchez-Conde M, Pérez-Latorre L, Rincón D, Miralles P, Catalina M-V, López JC, *et al.* **Effect of eradication of HCV on hepatic venous pressure Gradient in HIV-Infected patients with compensated HCV-related cirrhosis.** *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2015 1;69:e142-144.
18. Piroth L, Wittkop L, Lacombe K, Rosenthal E, Gilbert C, Mialhes P, *et al.* **Efficacy and safety of direct-acting antiviral regimens in HIV/HCV-co-infected patients - French ANRS CO13 HEPAVIH cohort.** *J Hepatol.* 2017;67:23–31.
19. Abad S, Vega A, Rincón D, Hernández E, Mérida E, Macías N, *et al.* **Eficacia de los antivirales de acción directa en la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis.** *Nefrol Madr.* 2017;37:158–63.
20. Salvatierra K, Salvatierra K. Hepatitis C virus: A global public health problem. *Infectio.* 2017 Jun;21(2):117–25.

21. Primo J. **Historia natural de la hepatitis C**. Rev Soc Valencia Patol Dig. 2017;166–73.
22. Oliveira SB de, Merchan-Hamann E, Amorim LDAF. **HIV/AIDS coinfection with the hepatitis B and C viruses in Brazil**. Cad Saúde Pública. 2014;30:433–8.
23. Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, Núñez MJ, Vivancos MJ, Crespo M, *et al*. **Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Prevalence and Patient Characteristics**. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2016 Mar 11 (Consultado 13 Nov 2017). Disponible en: <https://bit.ly/2J0cumC>
24. 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 21;244(4902):359–62.
25. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, *et al*. **Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection**. N Engl J Med. 2014 15;370:1889–98.
26. Jiménez Galán R, Albacete Ramírez Á, Monje Agudo P, Borrego Izquierdo Y, Morillo Verdugo R. **Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C**. Farm Hosp. 2014;38:231–47.
27. Pérez-Latorre L, Sánchez-Conde M, Rincón D, Miralles P, Aldámiz-Echevarría T, Carrero A, *et al*. **Prediction of liver complications in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis with and without HIV coinfection: comparison of hepatic venous pressure gradient and transient elastography**. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2014;58:713–8.
28. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P, *et al*. **Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for chronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 12185/01 Multicenter Study**. Enferm Infec Microbiol Clin. 2005;23:340–8.
29. Montes ML, Nelson M, Girard P-M, Sasadeusz J, Horban A, Grinsztejn B, *et al*. **Telaprevir-based therapy in patients coinfecting with chronic hepatitis C virus infection and HIV: INSIGHT study**. J Antimicrob Chemother. 2016;71:244–50.