



Universidad de Navarra

Facultad de Medicina

**Efectos de la respuesta viral sostenida al tratamiento con  
antivirales de acción directa en pacientes con infección crónica  
por VHC**

**Autora:**

Ángela Martínez Herreros

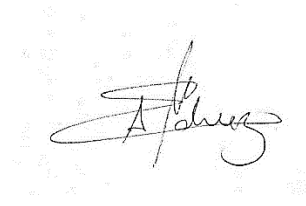
**Director:**

Bruno Sangro Gómez-Acebo

Pamplona, 2022



Memoria presentada por D<sup>a</sup> Ángela Martínez Herreros para aspirar al Grado de Doctor por la Universidad de Navarra en el Programa de Doctorado de Medicina Aplicada y Biomedicina

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Martínez', with a vertical line through the middle of the letters.

El presente trabajo ha sido realizado bajo la Dirección del siguiente Profesor en el Departamento de Medicina Interna y autoriza su presentación ante el Tribunal que lo ha de juzgar.

Pamplona, 30 de noviembre de 2022

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Bruno Sangro', with a horizontal line underneath the signature.

Dr. Bruno Sangro Gómez-Acebo



Mediante estas líneas quisiera expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han acompañado y apoyado durante estos cinco años de trabajo, una parte de esta tesis también les pertenece. Por eso, antes de comenzar, me gustaría darles las gracias.

Gracias al Dr. Bruno Sangro Gómez-Acebo por dirigir esta tesis doctoral, por sus expertos consejos y por apostar por este trabajo.

A la Dra. Begoña Sacristán Terroba por impulsar esta tesis. Por contagiarme su pasión por la Hepatología, por sus vastos conocimientos y por haberme dado la oportunidad de continuar creciendo como persona y como profesional.

A todos mis compañeros del Servicio de Digestivo del Hospital San Pedro de Logroño, por haber contribuido en mi formación y ser mis referentes en los años de residencia. Gracias por continuar siendo un estímulo constante en mi carrera profesional.

A los compañeros de la Sección de Hepatología por todo lo que me han enseñado y por su ayuda en el seguimiento de los pacientes.

Gracias a Alba García Rodríguez por su esencial ayuda en la recogida de datos

Gracias a Virginia Pérez Grijalba por su inestimable ayuda con la estadística de la tesis.

A todos los pacientes que nos enseñan día a día. Porque por su gratitud aprendemos y evolucionamos. Estoy segura de que en el futuro podrán beneficiarse de los resultados aportados en este trabajo.

A mi familia. A mis padres Félix Ángel y Ana porque les debo todo lo que soy. Gracias por impulsarme a esforzarme, por hacerme una mujer perseverante y por enseñarme que con trabajo y tesón todo sueño es posible.

A Raquel y Esther, mis hermanas. Porque unidas somos mejores. Si echo la vista atrás, ellas están presentes en todos los momentos desde que tengo recuerdos. Gracias por acompañarme, hacerme crecer en todos los aspectos y avanzar siempre conmigo.

También gracias a mi familia política por apoyarme en este trabajo.

A mis amigas que, en los muchos momentos de desánimo y debilidad, me han animado y acompañado para la culminación de esta tesis.

A Jorge, mi marido, por ser mi mejor aliado. Por su generosidad y apoyo incondicional para poder dedicar tiempo y esfuerzo a esta tesis doctoral. Gracias a su comprensión y a sus ánimos en las derrotas al fin llevo a término este trabajo. Gracias por pasar tiempo con las niñas y hacer que no notaran mi ausencia.

Y por último y no por ello menos importante, a mis hijas Sofía y Paula por ser lo mejor que tengo. Por ser mi motor y porque su alegría y amor ilimitados hacen fácil lo difícil.



## ABREVIATURAS

AAD	Antivirales de acción directa
AASDL	American Association for the Study of Liver Diseases
ADVP	Adictos a drogas por vía parenteral
AEEH	Asociación Española para el Estudio del Hígado
AFP	Alfa-fetoproteína
ALB	Albúmina
ALBI	Albúmina-Bilirrubina
APRI	AST to platelet ratio index
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
BT	Bilirrubina total
CBP	Colangitis biliar primaria
CCR	Cáncer colorrectal
CHC	Carcinoma hepatocelular
Cr	Creatinina
CTP	Child-Turcotte-Pugh
DLP	Dislipemia
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
EASL	European Association for the Study of the Liver
EH	Encefalopatía hepática
EIA	Inmunoensayo enzimático
ERC	Enfermedad Renal Crónica
FA	Fosfatasa alcalina

FIB-4	Fibrosis-4 score
GGT	Gamma-Glutamil Transferasa
GOT	Transaminasa Glutámico-Oxalacética
GPT	Transaminasa Glutámico-Pirúvica
GT	Genotipo
Hb	Hemoglobina
HDA	Hemorragia digestiva alta
HDB	Hemorragia digestiva baja
HTA	Hipertensión arterial
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IFN	Interferon
INR	Ratio internacional normalizado
IRES	Sitio Interno de Entrada al Ribosoma
JFH-1	Japanese Fulminant Hepatitis
LOE	Lesión ocupante de espacio
LSN	Límite superior de la normalidad
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
Na	Sodio
NK	Natural Killer
NS	No estructurales
OH	Alcohol
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORF	Marco de lectura abierta



PAMPs	Patrones moleculares relacionados con patógenos
PBE	Peritonitis bacteriana espontánea
Peg- IFN	Interferon pegilado
RE	Retículo endoplásmico
RI	Resistencia a la insulina
RIQ	Rango intercuantil
RM	Resonancia Magnética
RT-PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa
RVS	Respuesta virológica sostenida
SWE	Elastografía ShearWave
TIPS	Derivación Portosistémica Intrahepática Transyugular
TLR	Receptores toll like
TP	Tiempo de Protrombina
UI	Unidades Internacionales
UTR	Secuencias no traducidas altamente conservadas
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana



## ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	1
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
1.1. Epidemiología.....	11
1.2. Historia .....	11
1.3. Estructura y organización genómica .....	12
1.4. Transmisión.....	14
1.4.a. Transmisión percutánea.....	14
1.4.b. Transmisión no percutánea.....	15
1.5. Ciclo vital del virus de la hepatitis C.....	15
1.6. Genotipos .....	17
1.7. Fisiopatología .....	18
1.8. Manifestaciones clínicas .....	19
1.8.a. Manifestaciones hepáticas.....	19
1.8.b. Manifestaciones extrahepáticas .....	20
1.9. Diagnóstico.....	27
1.10. Evaluación de la fibrosis.....	28
1.10.a. Métodos invasivos.....	28
1.10.b. Métodos no invasivos.....	29
1.11. Evaluación de la función hepática.....	30
1.12. Tratamiento .....	32
<b>2. HIPÓTESIS .....</b>	<b>37</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>41</b>
3.1. Objetivo general .....	43
3.2. Objetivos específicos .....	43

<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	45
4.1. Metodología .....	47
4.1.a. Diseño del estudio .....	47
4.1.b. Criterios de inclusión .....	47
4.1.c. Criterios de exclusión .....	47
4.1.d. Tamaño de la muestra .....	47
4.1.e. Recogida de datos .....	47
4.2. Variables del estudio y método de medida .....	48
4.3. Análisis estadístico .....	49
4.4. Aspectos éticos y legales .....	50
<b>5. RESULTADOS</b> .....	51
5.1 Población de estudio .....	53
5.1.a Características sociodemográficas .....	53
5.1.b Características virológicas .....	55
5.1.c Características de la hepatopatía .....	56
5.2 Función hepática .....	58
5.2.a Parámetros analíticos individuales .....	58
5.2.b Eventos clínicos .....	60
5.2.c Trasplante hepático .....	60
5.3 Grado de fibrosis .....	61
5.4 Evaluación de la función hepática .....	64
5.4.a Escala Child-Turcotte-Pugh .....	64
5.4.b Escala MELD .....	66
5.4.c ALBI .....	68
5.5 Manifestaciones extrahepáticas .....	72
5.5.a Niveles de glucosa sérica .....	72
5.5.b Niveles de colesterol sérico .....	73
5.5.c Niveles de creatinina sérica .....	74
5.5.d Evaluación de cambios en la medicación .....	76

5.5.e Eventos clínicos .....	76
5.6 Tumores hepáticos y extrahepáticos .....	79
5.6.a Tumores hepáticos .....	79
5.6.b Tumores extrahepáticos .....	81
5.7 Mortalidad.....	82
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>85</b>
6.1. Eventos hepáticos .....	88
6.1.a. Eventos clínicos .....	88
6.1.b. Evaluación de la función hepática.....	89
6.1.c Evolución del grado de fibrosis.....	90
6.2. Manifestaciones extrahepáticas .....	92
6.3. Tumores hepáticos y extrahepáticos .....	94
6.3.a. Tumores hepáticos.....	94
6.3.b. Tumores extrahepáticos.....	96
6.4. Mortalidad.....	97
6.5. Limitaciones del estudio .....	98
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>99</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>103</b>
<b>9. ANEXO .....</b>	<b>123</b>



# 1. INTRODUCCIÓN





## 1.1. EPIDEMIOLOGÍA

La hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud mundial, afecta a más de 71 millones de personas en todo el mundo y se considera una de las principales causas de enfermedad hepática crónica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba en 2015 una prevalencia mundial de infección crónica del 1%, con un rango de 0,5% a 2,3% según las distintas regiones<sup>1,2</sup>. Existen grandes disparidades regionales en la prevalencia, ya que las áreas más expuestas son Egipto o Mongolia con el 15% de la población históricamente infectada. En estos países, la contaminación fue principalmente nosocomial debido a la ausencia de hemovigilancia en Mongolia o debido al tratamiento sistemático de la esquistosomiasis sin equipo de un solo uso en Egipto<sup>3</sup>. Otras regiones, como África occidental o África central, tienen una prevalencia de 5–8% de la población. Las variaciones de la prevalencia de infección por VHC se mantienen en Europa oscilando desde 0,1% a 5,9% y siguiendo un patrón de menor prevalencia en el norte y mayor en el sur<sup>2,4</sup>. En España, entre 2017 y 2018, la prevalencia de anticuerpos frente al VHC en población general era de 0,85% y la de infección activa de 0,22%; identificando un claro patrón por sexo y edad, con las prevalencias de anticuerpos frente a VHC más altas en varones de más de 50 años y en mujeres de más de 70<sup>5</sup>.

Entre los factores de riesgo de transmisión de hepatitis C se incluyen el sexo masculino, haber recibido transfusiones sanguíneas con anterioridad a 1990, el uso de drogas por vía parenteral, portadores de tatuajes y/o piercings o tener relaciones sexuales de riesgo<sup>6</sup>. La vía de diseminación intrafamiliar si bien es controvertida, parece no ser un factor de riesgo importante y no dependiente de la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Aun así, existe un subgrupo de pacientes en los que se desconoce el modo de transmisión.

Entre 1990 y 2013, la hepatitis viral aumentó del décimo al séptimo lugar en todo el mundo como causa de muerte siendo incluso más alta que la mortalidad por infección por el VIH, la malaria y la tuberculosis<sup>7</sup>. En ese momento fue la principal causa de mortalidad infecciosa en el mundo a pesar de que la prevalencia del VHC disminuyó de aproximadamente 170 millones de portadores crónicos en todo el mundo en 1999<sup>8</sup> a 71 millones en 2017<sup>9</sup>. Esta reducción en la prevalencia está relacionada con la reducción del riesgo de infección nosocomial, la mejora al acceso a un tratamiento antiviral, pero también a la mortalidad de los sujetos infectados.

## 1.2. HISTORIA

La historia del VHC es única en la historia de la microbiología porque su descubrimiento fue tardío. A mediados de la década de 1970, se halló que el suministro mundial de sangre estaba contaminado con un agente no identificado que causaba hepatitis no A, no B después de la transfusión. Sin embargo, no fue hasta 1989 cuando se reconocieron las primeras secuencias del virus de la hepatitis C<sup>10</sup>. Los desarrollos posteriores fueron extremadamente rápidos ya que, en 30 años desde el aislamiento del virus por el VHC, las interacciones recíprocas entre la

investigación y el campo clínico llevaron al desarrollo de pruebas diagnósticas serológicas y virológicas de gran precisión, el desarrollo de tratamientos efectivos que permiten la cura de la infección y llevar a cabo programas de cribado para conseguir la eliminación del virus. Esta política, promovida por la OMS e iniciada por al menos 12 países en el mundo, no es estrictamente una política de eliminación, ya que se espera una reducción de nuevas infecciones en un 30% en 2020 y 90% en 2030 y una reducción de la mortalidad relacionada con la hepatitis del 10 y 65%, respectivamente<sup>8</sup>.

La dificultad para identificar el virus y detectar el ARN viral y los antígenos en los tejidos infectados hizo pensar que el VHC se replicaba mal in vivo. Sin embargo, no es así. Los pacientes con infección crónica tienen cargas virales que suelen oscilar entre  $10^3$  y  $10^7$  genomas por ml de suero; los viriones del VHC se transforman rápidamente (con una vida media de aproximadamente 3 horas), y se producen hasta aproximadamente  $10^{12}$  virus por día en una persona infectada.

El desarrollo de las pruebas serológicas permitió la identificación de los sujetos que habían sido infectados por el VHC (presencia de anticuerpos anti-VHC). Gracias a ellas se logró un cribado masivo que incluyó donantes de sangre y otros productos sanguíneos (inmunoglobulinas, factores anti hemofílicos, plasma fresco congelado, etc.). Por lo tanto, la identificación del VHC tuvo un efecto individual y colectivo importante, dando un giro al diagnóstico y a la prevención del riesgo de infección, tanto nosocomial como comunitario. Se desarrollaron pruebas cuantitativas de viremia, que permitieron la cuantificación y la identificación genotípica, aportando información a las opciones terapéuticas y permitiendo rastrear contaminaciones y migraciones.

La detección en sangre de ARN de VHC por RT-PCR permitió afirmar la naturaleza activa de la infección. Los umbrales de detección se han reducido en los últimos 20 años y ahora están alrededor de 1,2 log, es decir, 12 UI/ml. El aislamiento del ARN del VHC permitió la secuenciación del virus y la definición de diferentes genotipos (numerados del 1 al 7) y subtipos (a, b, c). El VHC se clasifica en siete genotipos y 67 subtipos, y muestra una diversidad genética significativa entre las diferentes naciones<sup>11</sup>, siendo el genotipo 1 el más ampliamente distribuido.

### **1.3. ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN GENÓMICA**

El virus de la hepatitis C es un virus ARN de pequeño tamaño (50 nm)<sup>12</sup>, con nucleocápside icosaédrica y envoltura, perteneciente al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae.

La dificultad para cultivar el virus de la hepatitis C ha sido uno de los principales impedimentos para su estudio en profundidad. El aislamiento en Japón de una cepa de virus genotipo 2a, procedente de un paciente con una hepatitis fulminante facilitó el cultivo de este

virus entre los años 2001 y 2003. Esta cepa es conocida como JFH-1 (Japanese Fulminant Hepatitis)<sup>13</sup>. A partir de este punto se desarrollaron distintas tecnologías de cultivo que permitieron conocer el ciclo viral y realizar importantes avances hacia un tratamiento de la hepatitis C.

El ARN genómico del VHC posee 9,6 Kb aproximadamente. Un único marco de lectura abierta (ORF) codifica una poliproteína de en torno a 3011-3033 aminoácidos. El ARN está organizado con dos secuencias no traducidas altamente conservadas (UTR) en los extremos 5' y 3' del ácido nucleico. La región 5' es la mejor conservada, la que menos varía, con analogías superiores al 98%, y su principal función es permitir la unión del ribosoma de las células huésped al RNA vírico en la estructura conocida como IRES (sitio interno de entrada al ribosoma). A continuación del UTR 5' se encuentran los genes que codifican para proteínas estructurales y no estructurales; en el sentido 5'→3' se encuentran primero las proteínas estructurales: Core, E1 y E2; a continuación, se encuentran las proteínas no estructurales (NS): p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B (Figura 1)<sup>14</sup>.

Las proteínas estructurales del virus de la hepatitis C, están codificadas en el primer tercio de la poliproteína codificada por el ARN viral. Son el core o proteína de la cápside y una envoltura lipídica conformada por unas glucoproteínas embebidas llamadas E1 y E2. Entre las regiones E1 y E2 se encuentra la zona denominada HVR1 (hipervariable) que permite al virus su escape del sistema inmunitario y, por lo tanto, la aparición de infecciones persistentes y de fracasos terapéuticos. Las proteínas estructurales se requieren para la formación de partículas, pero no para los procesos de replicación de ARN o traducción.

La segunda región, no estructural, codifica para toda una serie de enzimas con acción proteasa, helicasa, RNA-polimerasa dependiente de RNA, etc. Las proteínas no estructurales, cada una de ellas con una función compleja en la replicación del ARN, son las principales dianas terapéuticas.

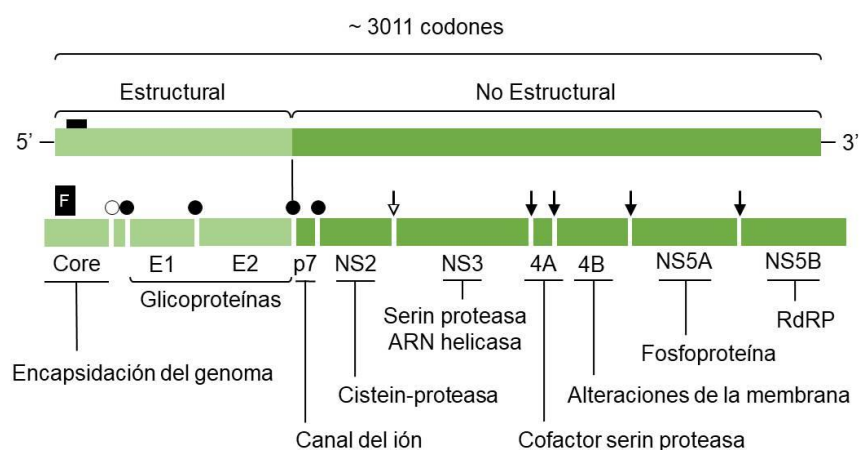


Figura 1. Estructura del genoma viral

## 1.4. TRANSMISIÓN

La transmisión ocurre fundamentalmente por vía percutánea, aunque también puede ocurrir por otras vías no percutáneas<sup>15</sup>.

### 1.4.a. Transmisión percutánea

La mayoría de los pacientes infectados por el VHC en Europa y EE.UU. adquirieron la infección a través del consumo de drogas por vía intravenosa o a través de transfusiones de sangre o derivados; aunque este último prácticamente ha desaparecido como factor de riesgo desde que se comprueba la ausencia de ARN-VHC en todos los hemoderivados.

La infección nosocomial ha adquirido importancia en los últimos años, de manera que en el momento actual es probablemente el mecanismo más frecuente de adquisición del virus en nuestro medio en casos de hepatitis aguda. En este ámbito, las circunstancias en las que puede transmitirse la infección son múltiples, pero la más frecuente es la mala adherencia a las precauciones higiénicas universales. Los pacientes en hemodiálisis periódica han constituido clásicamente un grupo de alto riesgo de infección por VHC, aunque ha decrecido sustancialmente en los últimos años. Procedimientos quirúrgicos y diagnósticos invasivos o reutilización o esterilización inadecuada de jeringuillas y agujas son otras formas de transmisión nosocomial<sup>16, 17</sup>.

El VHC puede transmitirse a través del trasplante de órganos procedentes de pacientes con infección crónica por el virus y mediante la realización de tatuajes o piercings.

#### **1.4.b. Transmisión no percutánea**

El riesgo de transmisión por vía vertical o perinatal desde madres con infección crónica a los recién nacidos es del 3 al 10%, pudiendo llegar al 20% en casos de madres coinfectadas con el VIH<sup>8</sup>. No existe evidencia de que la lactancia materna suponga un riesgo de contagio<sup>18</sup>.

La ratio de transmisión del VHC por vía sexual es muy baja, aunque posible. El riesgo en parejas heterosexuales estables es prácticamente nulo y se incrementa en casos de promiscuidad, hombres que tienen sexo con hombres y posiblemente cuando existe infección por VIH.

El consumo de drogas por vía intranasal también puede ser una vía de transmisión no percutánea.

En una proporción no despreciable de casos con infección por VHC no es posible identificar un factor de riesgo; la mayoría de ellos probablemente han ocurrido a través de inoculaciones percutáneas inaparentes.

#### **1.5. CICLO VITAL DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C**

El VHC replica preferentemente en el citoplasma de los hepatocitos, aunque también se ha descrito la presencia del VHC en otros compartimentos o tipos celulares como células mononucleares de sangre periférica<sup>19</sup>, células dendríticas o sistema nervioso central.

Es importante comprender las etapas clave del ciclo viral del VHC para comprender el modo de acción de los diferentes tratamientos<sup>20, 21</sup>. El ciclo vital del virus de la hepatitis C consta de las siguientes fases representadas en la Figura 2: unión y fusión; entrada; fusión y liberación de ARN viral; traducción del ARN viral y procesamiento de poliproteína; replicación; ensamblaje viral y secreción.

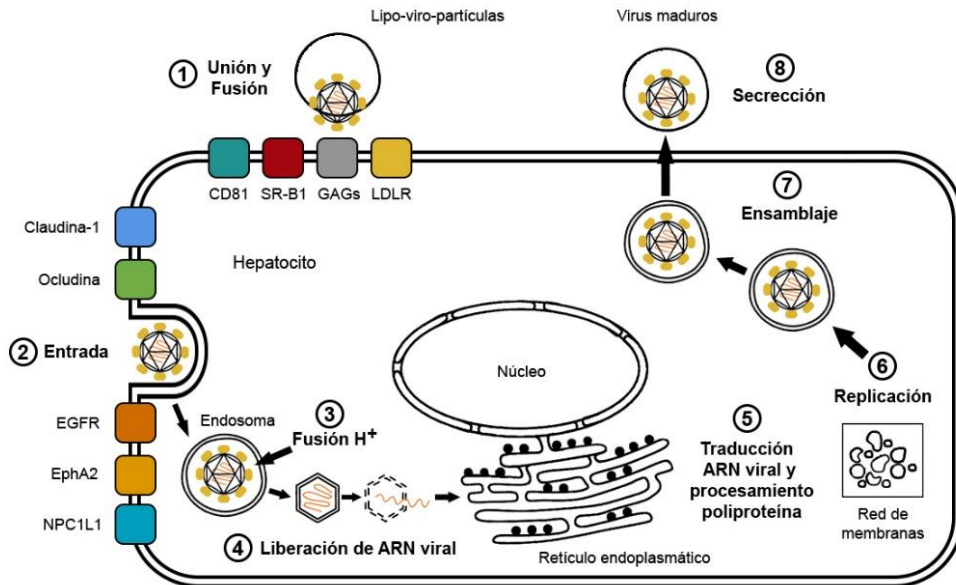


Figura 2. Ciclo vital del virus de la hepatitis C

**Unión y Fusión.** El primer paso en el ciclo de replicación del VHC es su entrada en la célula a través de la interacción de sus glucoproteínas de superficie E1 y E2 con la membrana de los hepatocitos<sup>22</sup>. El virión del VHC está estrechamente asociado con las lipoproteínas plasmáticas para formar una partícula compleja que se ha llamado lipoviropartícula. Inicia su ciclo de vida cuando la apolipoproteína E se une a los glicosaminoglicanos (GAG).

**Entrada.** Posteriormente, el virus sigue un proceso complejo de varios pasos, que involucra una serie de factores de entrada celular específicos, que incluyen SRB1, CD81, CLDN1 y OCLN, EGFR, receptor de transferrina (TfR) y NPC1L1, así como proteínas de señalización. Después de unirse a varios componentes de la célula huésped, la partícula de VHC se internaliza por endocitosis mediada por clatrina<sup>23</sup> y la fusión tiene lugar en los endosomas tempranos.

**Fusión y liberación del ARN viral.** La acidificación de la vacuola permite la fusión de la membrana del virus<sup>24</sup>, la cápside del virus se libera y se destruye mientras que el ARN viral se libera en el citosol.

**Traducción ARN viral y procesamiento de la poliproteína.** Una vez en el citosol, el ARN viral se usa para la replicación y la traducción de poliproteínas. La traducción del ARN a poliproteína se produce en el retículo endoplásmico (RE) y se inicia mediante la unión de los IRES 5'UTR al ribosoma. El producto de traducción primario es un precursor de poliproteína de 3000 aminoácidos que contiene proteínas estructurales y no estructurales. La poliproteína se escinde por las proteasas huésped y viral en tres proteínas estructurales (proteína central, proteínas de envoltura E1 y E2), así como siete proteínas no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) de maquinaria de replicación viral y además una proteína Frameshift

(proteína F) o una proteína de marco de lectura alternativa (ARFP). Las funciones de ARFP en el ciclo de vida viral aún no se han dilucidado y podrían modular la función de las células dendríticas y estimular las respuestas de las células T.

**Replicación.** Tras la escisión de la poliproteína, las proteínas no estructurales del VHC forman el complejo de replicación en asociación con factores celulares, lo que conduce a la formación de vesículas de doble membrana, también llamada red membranosa, donde tiene lugar la replicación. La proteína Core, que forma la cápside viral, se unirá a las gotas de lípidos intracelulares para iniciar la morfogénesis del virión<sup>25</sup>. El ARN viral será replicado por la proteína NS5B. Dentro de este complejo, el ARN de polaridad positiva es copiado a un ARN complementario de polaridad negativa por la ARN polimerasa dependiente de ARN de NS5B, que sirve de molde para la síntesis de la progenie de ARN genómico de polaridad positiva.

**Ensamblaje.** La proteína NS5A juega un papel importante en el ensamblaje del virus. La combinación lípido-cápside rodeará el ARN recién replicado y luego se unirá con las otras proteínas estructurales de la envoltura de glucoproteína (E1 y E2) derivadas del retículo endoplásmico. Los siguientes pasos en la morfogénesis del virión del VHC están estrechamente relacionados con el metabolismo del ensamblaje de VLDL. Sin embargo, los detalles de la intersección entre el ensamblaje del VHC y la biogénesis de VLDL siguen siendo poco conocidos. Se ha demostrado que la partícula de VHC contiene apoE y lípidos neutros<sup>26</sup>, pero la forma en que estos componentes se adquieren durante la morfogénesis del VHC sigue siendo especulativa.

**Secreción.** Después de ingresar a la célula, su replicación y traducción de sus proteínas, así como el ensamblaje de sus diversos componentes, el virión está listo para ser exocitado e infectar nuevas células.

## 1.6. GENOTIPOS

Existen 7 genotipos (GT) distintos del virus de la hepatitis C, según las diferencias entre sus genomas. Estos genotipos a su vez se subdividen en subtipos enumerados con letras. Se establece un porcentaje de divergencia mayor del 30% entre genotipos, y mayor de 15% entre subtipos. En una revisión reciente y sistemática<sup>27</sup>, el patrón de distribución global del genotipo reveló el predominio de GT1 (49.1%), seguido de GT3 (17.9%), GT4 (16.8%), GT2 (11.0%), GT5 (2%), mixto (1,8%) y GT6 (1,4%) (Tabla 1). La preponderancia y distribución de dichos genotipos varía de modo global. Por ejemplo, los genotipos más repartidos son el 1, 2 y 3, responsables de la mayoría de las hepatitis C en Europa occidental, EEUU y Japón. El genotipo 4 es más frecuente en África del Norte. Los genotipos 4 y 5 son originarios de África, aunque recientemente se ve un aumento de la incidencia en países del sur de Europa como España<sup>28</sup>, Italia o Francia. El genotipo 7 es de reciente descubrimiento y se ha encontrado sólo en África central<sup>29</sup>.

Se debe hacer hincapié en la importancia de la variabilidad de los genotipos según los grupos de riesgo, siendo por ejemplo más frecuentes los genotipos 1a y 3a en los usuarios de drogas por vía parenteral.

Tabla 1. Prevalencia global de los genotipos del virus de la hepatitis C

Continentes	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	G4 (%)	G5 (%)	G6 (%)	Mixto
África	26.3	23.7	6.3	28.1	12.2	-	3.4
Norte África/Medio Este	27.3	0.8	6.3	65.3	0.3	-	-
América	75.4	10.2	10.6	1.7	0.1	0.3	2.6
Asia	46.6	18.6	22.4	1	0.1	7.0	4.3
Australia	55.0	6.5	36.0	1.2	-	1.3	-
Europa	64.4	5.5	25.5	3.7	0.1	0.1	0.7
Total (excluido Oceanía)	49.1	11	17.9	16.8	2.0	1.4	1.8

## 1.7. FISIOPATOLOGÍA

La infección por el VHC no es solo una infección hepática sino una enfermedad sistémica cuyos efectos no están relacionados con la toxicidad directa del virus sino también con mecanismos inmunomediados en los que la inmunidad innata y la inmunidad adquirida están estrechamente relacionadas. El sistema inmune innato reconoce los patógenos vía PAMPs (patrones moleculares relacionados con patógenos) gracias a los receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Los receptores toll like (TLR) 3, 7, 8 y 9 son los principales PRRs que reconocen diferentes tipos de ácidos nucleicos derivados del virus y activan la cascada de señalización<sup>30</sup>. La hepatitis crónica se relaciona principalmente con la destrucción de los hepatocitos por linfocitos T citotóxicos específicos que reconocen los antígenos virales expresados en la superficie de las células. Se ha demostrado la existencia de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos para el VHC en sangre periférica y en el tejido hepático de pacientes con infección crónica por el VHC<sup>31</sup>. La producción de citocinas por estos linfocitos puede ser clave en la patogénesis de las lesiones típicas de la hepatitis crónica C y a la vez tener un importante impacto en el control de la replicación viral. Los linfocitos CD4+ Th1 y Th2 tienen funciones diferentes, secretando distintas citocinas cuya finalidad es impedir la replicación viral o inducir la apoptosis de las células infectadas. Mientras que los Th1 producen IL-2, IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$  y estimulan la respuesta inmune celular, los Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-10 y estimulan la inmunidad humoral<sup>32</sup>.



Una vez que las NKs reconocen las células infectadas, las destruyen a través de su actividad citotóxica, y producen grandes cantidades de IFN- $\alpha$  para activar la respuesta inmunológica celular.

La inmunidad adquirida está compuesta por la respuesta inmunológica humoral (producción de anticuerpos por linfocitos B). La infección por VHC resulta en la producción de anticuerpos a varias proteínas virales en casi todos los pacientes inmunocompetentes<sup>33</sup>. Los anticuerpos específicos para VHC son, por lo común, detectables entre las siete u ocho semanas después de la infección.

De manera similar, las anomalías inmunitarias pueden estar involucradas en el desarrollo de manifestaciones extrahepáticas. Éstas pueden clasificarse por el órgano, sistema o mecanismo patológico afectado. La presentación clínica de los pacientes con hepatitis crónica C varía desde casos subclínicos hasta enfermedades inmunológicas graves. De hecho, a veces, las manifestaciones autoinmunes vinculadas a la infección por VHC conducen al diagnóstico de la infección. Se detallará el mecanismo fisiopatológico de las manifestaciones extrahepáticas al explicar cada una de ellas en el siguiente apartado.

## **1.8. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Como se ha comentado, la infección por VHC no solo produce lesión hepática, sino que se considera una enfermedad sistémica cuya historia natural es muy variable y se caracteriza por el hepatotropismo y linfotropismo del virus dando lugar a manifestaciones hepáticas y extrahepáticas.

### **1.8.a. Manifestaciones hepáticas**

La lesión hepática puede variar desde cambios histológicos mínimos hasta fibrosis extensa y cirrosis con o sin carcinoma hepatocelular (CHC). La atención clínica para pacientes con enfermedad hepática relacionada con el VHC ha avanzado considerablemente durante las últimas dos décadas, gracias a una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, y debido a los avances en los procedimientos de diagnóstico y las mejoras en la terapia y la prevención.

La infección comienza con una forma aguda, mayoritariamente asintomática y únicamente el 10-20% cursa con ictericia acompañada o precedida de síntomas generales. El período de incubación es variable, oscilando generalmente entre 6 y 12 semanas después de la exposición. Las alteraciones de laboratorio son similares a las del resto de hepatitis agudas, con elevación en los valores de transaminasas en rango muy variable. La enfermedad aguda persiste durante 2-12 semanas, tras los cuales los síntomas desaparecen y los valores de transaminasas descienden. Aproximadamente un 14-35% de los pacientes logran eliminar el virus tras una

infección aguda. Esta proporción es mayor en pacientes sintomáticos que desarrollan ictericia durante la infección aguda que en los que permanecen asintomáticos.

La consecuencia más relevante de la hepatitis C es su elevada tasa de cronicidad (60-85%). Una vez establecida la infección crónica (infección viral persistente durante más de 6 meses), la enfermedad puede progresar de forma lenta, pudiendo llevar a la cirrosis, enfermedad hepática descompensada y carcinoma hepatocelular tras varios años de evolución<sup>34</sup>. Aproximadamente 5-30% de los individuos con infección crónica desarrollan cirrosis tras 20-30 años.

Algunos pacientes con infección crónica por el VHC son sintomáticos, sin embargo, la mayoría de los síntomas son inespecíficos como fatiga, artralgias, anorexia, trastornos del sueño. Incluso si se desarrolla cirrosis, muchos pacientes solo tienen síntomas leves<sup>35</sup>. Otros muchos son asintomáticos y en esta etapa la enfermedad se descubre de forma casual al apreciar una hepatomegalia en el curso de una exploración física o de una laparotomía, al estudiar a un paciente asintomático con alteraciones del perfil hepático o al objetivar cambios sugestivos de hipertensión portal en pruebas de imagen indicadas por cualquier otro motivo. No es infrecuente que el diagnóstico de cirrosis se establezca tras presentar una primera descompensación en forma de hemorragia digestiva, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea o encefalopatía hepática. En otros casos la enfermedad debuta con síntomas y/o signos de un hepatoma injertado sobre una cirrosis hasta entonces silente.

#### **1.8.b. Manifestaciones extrahepáticas**

Aunque el hígado es el sitio principal de replicación del VHC, existe evidencia de reservorios extrahepáticos que incluyen linfocitos de sangre periférica, células epiteliales en el intestino y el sistema nervioso central. Este hecho da lugar a que, además de las principales manifestaciones hepáticas, el VHC está asociado a un no despreciable grupo de manifestaciones extrahepáticas<sup>36</sup>. La mayoría de los casos parecen estar directamente relacionados con la infección viral (Figura 3).

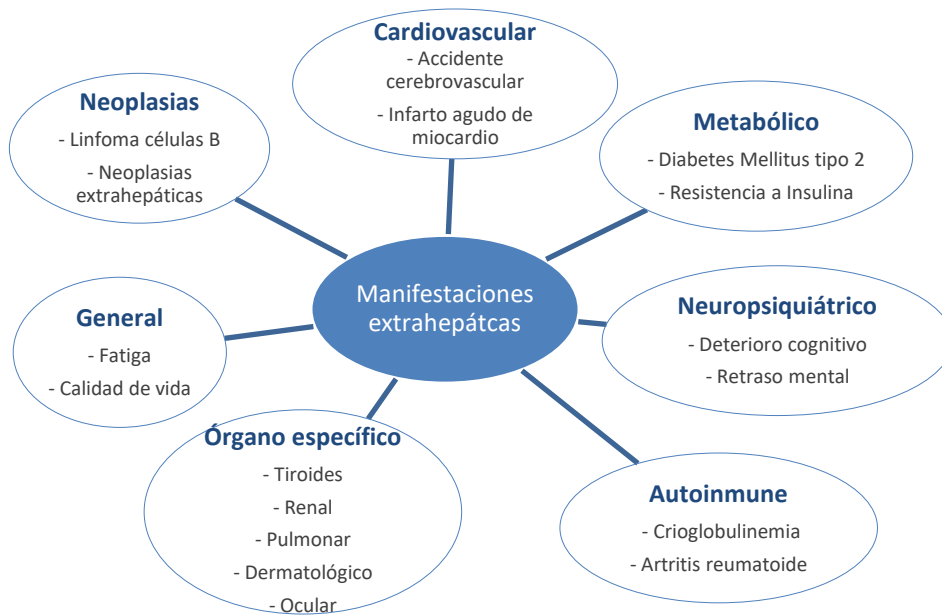


Figura 3. Manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección crónica por el virus de la hepatitis C

Los datos inequívocos apoyan una relación causal entre la infección crónica por el VHC y algunos de estos trastornos, incluida la vasculitis crioglobulinémica, el linfoma, las enfermedades cardiovasculares, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2, todos los cuales pueden repercutir sustancialmente en la morbilidad, la mortalidad y la calidad de vida de los pacientes.

Otras enfermedades extrahepáticas incluyen trastornos autoinmunes, como tiroiditis y presencia de autoanticuerpos; condiciones dermatológicas, como porfiria cutánea tarda y liquen plano; resistencia a la insulina, y enfermedades cardiovasculares<sup>37</sup>. La infección por el VHC también se ha asociado con un deterioro cognitivo, que se ha demostrado en pacientes con VHC independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática<sup>38, 39</sup>. Los mecanismos que conducen a la discapacidad no se conocen bien.

La frecuencia de tales hallazgos es incierta, sin embargo, no son infrecuentes. En una serie de 321 pacientes, se observó al menos una manifestación extrahepática en el 38%<sup>40</sup>. Múltiples estudios a lo largo de las últimas décadas han mostrado una marcada mejoría de las enfermedades extrahepáticas tras la erradicación del VHC después del tratamiento con terapias previas, principalmente la terapia de combinación con peg-IFN y Ribavirina<sup>41-43</sup>. La evidencia muestra la eliminación de crioglobulinas, reducción de resistencia a la insulina, menor riesgo de accidente cerebrovascular, resolución de enfermedades dermatológicas, mejor calidad de vida y productividad laboral, y menor depresión<sup>44, 45</sup>. Estos datos parece que se corroboran tras los tratamientos con los nuevos medicamentos antivirales de acción directa<sup>46-48</sup> aunque se requieren más estudios multicéntricos. Es por ello que los pacientes con manifestaciones sistémicas de

infección por VHC deben tener prioridad para las terapias sin IFN, incluso si la enfermedad hepática no es grave y no hay fibrosis hepática.

### Crioglobulinemia y enfermedades del sistema inmune

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan in vitro a temperaturas inferiores a 37 °C y, a menudo, producen daño orgánico a través de un síndrome de hiperviscosidad o un mecanismo inmunomediado. Aunque la crioglobulinemia puede ser causada por una amplia variedad de infecciones y trastornos, se sabe que la hepatitis crónica por VHC es la causa más común<sup>49</sup>. Se reconocen tres tipos básicos de crioglobulinemias según la clonalidad y el tipo de inmunoglobulinas. El tipo I consiste en inmunoglobulinas monoclonales, generalmente IgM o IgG. Los tipos II y III a menudo se denominan crioglobulinemia mixta. Las crioglobulinas tipo II son una mezcla de IgM monoclonal e IgG policlonal. El tipo III es una mezcla de IgM e IgG policlones. La hepatitis crónica por VHC se asocia principalmente con la crioglobulinemia tipo II<sup>50</sup> en la que el mecanismo principal de la lesión es la vasculitis que se produce a través del depósito del complejo inmune. Las inmunoglobulinas producen complejos inmunes, que a su vez se unen a los receptores en las células endoteliales, lo que permite su posterior depósito e inflamación. Los vasos involucrados son principalmente vasos pequeños e histopatológicamente se conoce como vasculitis leucocitoclástica.

Aunque la patogénesis no se comprende completamente, la crioglobulinemia es muy común en las personas con hepatitis crónica C, pudiendo ser detectables hasta en el 36-54% de estos pacientes<sup>51</sup>. La vasculitis producida por el depósito del complejo inmune afecta a la piel, articulaciones, riñones, pulmones, corazón, tracto digestivo y cerebro. También pueden verse asociados trastornos autoinmunes que incluyen síndrome de Sjogren, enfermedad tiroidea, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica inmune y artritis reumatoide. Los pacientes con crioglobulinemia mixta también están predispuestos a tumores malignos, específicamente linfoma, así como la macroglobulinemia de Waldenstrom. Debido a que la crioglobulinemia mixta ocurre como una secuela de hepatitis crónica C, el tratamiento está dirigido a la erradicación del VHC.

La afectación renal es la manifestación grave más frecuente de crioglobulinemia mixta, lo que hace que los pacientes con hepatitis crónica tengan más probabilidades de desarrollar enfermedad renal en etapa terminal que la población general<sup>52</sup>. Sin embargo, el depósito directo de proteínas del ARN del VHC y las proteínas asociadas también se ha implicado en la enfermedad renal. Las manifestaciones renales incluyen más frecuentemente glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I, glomerulonefritis mesangial y glomerulonefritis focal y segmentaria. El tratamiento se dirige al virus subyacente; y dadas las secuelas potencialmente fatales de las enfermedades renales, muchos médicos recomiendan detectar microalbuminuria, hematuria microscópica y crioglobulinemia en pacientes con hepatitis crónica por VHC.

## Enfermedades linfoproliferativas de células B

La asociación más fuerte de la hepatitis crónica por VHC y otros tipos de cáncer además del CHC es con el linfoma, específicamente el linfoma B difuso de células grandes. Esta asociación se informó en un metanálisis de estudios epidemiológicos, con una prevalencia del VHC del 17% en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B en comparación con el 1,5% en controles sanos<sup>53</sup>. El linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes y el linfoma de la zona marginal se asocian con mayor frecuencia con el VHC. Los pacientes con positividad del antígeno anti-VHC tienen un riesgo 2.5 veces mayor de Linfoma no Hodgkin versus controles, que se duplica tras ajustar por sexo y edad, independientemente del sitio primario de presentación (nodal o extranodal)<sup>54</sup>. La infección de los linfocitos por VHC podría desempeñar un papel directo en la transformación celular, específicamente en el linfoma de células B grandes de novo.

Durante las últimas dos décadas, han aparecido dos modelos particulares, aunque no mutuamente excluyentes, de transformación impulsada por la infección. Se ha informado la transformación directa de linfocitos por virus linfotrópicos (virus de Epstein-Barr, herpes virus humano 8 y virus linfotrópico de células T humanas tipo 1) que expresan oncogenes virales. Sin embargo, se ha propuesto un modelo de transformación de linfocitos que finalmente conduce a la expansión clonal como mecanismo indirecto de patogénesis. La estimulación sostenida de los receptores de linfocitos por antígenos virales, la replicación viral en las células B y el daño de las células B se han propuesto como mecanismos de patogénesis. Los resultados de numerosos estudios apoyan un papel importante para la glicoproteína E2 de la envoltura del VHC en la transformación indirecta. Se ha demostrado que la unión de E2 a su receptor en las células B (es decir, CD81) facilita el ensamblaje de la unidad coestimuladora CD81 / CD19 / CD21<sup>55</sup>. Sin embargo, el VHC puede unirse simultáneamente a CD81 y un receptor específico de células B en las células B para desencadenar la activación y proliferación de las mismas. La estimulación crónica del antígeno viral puede representar un papel importante en la proliferación aberrante de células B. Por lo tanto, la expresión de proteínas virales de VHC en células B de pacientes infectados con VHC aumenta la señalización del receptor de células B. También se ha informado que las citocinas proinflamatorias, como las interleucinas IL-6, IL-17 e IL-10, y el factor de crecimiento transformante beta (comúnmente conocido como TGF- $\beta$ ) contribuyen a la proliferación de células B aberrantes.

Debido al hecho de que la regresión tumoral ocurre cuando comienza la terapia antiviral, se cree que el VHC es directamente responsable de la progresión tumoral, aunque el mecanismo de acción no se conoce con detalle.

## Diabetes mellitus y resistencia a la insulina

Varios estudios han demostrado una relación causal entre la hepatitis crónica C y la resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>56-58</sup>, incluso teniendo en cuenta otras afecciones predisponentes como la edad avanzada, la obesidad y el tabaquismo<sup>59</sup>. Cheng et al.<sup>60</sup> observaron que la diabetes mellitus tipo 2 estaba presente en el 28% de los pacientes con cirrosis

por hepatitis C, una prevalencia significativamente mayor en comparación con la población general del estudio. La resistencia a la insulina asociada al VHC se correlacionó con progresión de la fibrosis hepática y el desarrollo de carcinoma hepatocelular, además de reducir las tasas de respuesta virológica sostenida<sup>61</sup>.

El VHC representa un factor de riesgo independiente en la muerte de células beta en la patogénesis del desarrollo de diabetes tal y como se ha determinado en estudios relacionados en ratones<sup>62</sup>. La tasa de células beta desempeña un papel importante en la determinación de la cantidad de insulina que se secreta para mantener los niveles óptimos de glucosa en el organismo y la respuesta aguda a la insulina es patológica en pacientes con infección por VHC.

En pacientes tratados con peg-IFN y ribavirina se encontró que, en aquellos con resistencia a la insulina previa al tratamiento, la sensibilidad a la insulina mejoró a las 12 y 24 semanas, y al final de la terapia (24 o 48 semanas)<sup>63</sup>.

#### Enfermedad cardiovascular

El riesgo de patología vascular coronaria, de enfermedad arterial periférica y de enfermedad cerebrovascular está aumentado en personas con hepatitis crónica C. La edad (mayores de 65 años) y la presencia de otras comorbilidades como la enfermedad renal crónica pueden ser factores relacionados con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y enfermedad arterial periférica.

Existe un mayor riesgo de accidente cerebrovascular con el aumento de los niveles séricos de ARN del VHC; independientemente del genotipo del virus y otros factores de riesgo<sup>64</sup>. Varios estudios mostraron asociación con la aterosclerosis carotídea, lo que sugiere que la infección por el VHC podría tener un papel directo en el inicio de la placa aterosclerótica. Esto fue respaldado por el hallazgo de que el VHC induce la producción de una citocina proaterogénica que aumenta la inestabilidad de la placa y el riesgo de eventos cardiovasculares<sup>65</sup>.<sup>66</sup>. Además, la localización del ARN del VHC en las placas carotídeas humanas proporciona una fuerte evidencia de una asociación entre el VHC y la aterosclerosis y sugiere que el ARN del VHC en el tejido de la placa puede actuar como infección local activa vinculada al daño tisular<sup>67</sup>.

Las manifestaciones cardiovasculares más comunes son el síndrome coronario agudo, la miocarditis y la miocardiopatía dilatada o hipertrófica. La mayoría de los pacientes, durante la infección por VHC, desarrollan inflamación crónica del miocardio, miocardiopatía dilatada, necrosis y pérdida de miocitos. Tanto la citotoxicidad viral directa como los mecanismos indirectos inmunomediados pueden estar involucrados en la patogénesis de las manifestaciones cardiovasculares. La estimulación por VHC induce una respuesta Th1 CD4 + que estimula a los macrófagos a producir citocinas proinflamatorias, especialmente IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Este proceso recluta factores inflamatorios hacia el miocardio y, por lo tanto, representa un factor de riesgo para miocarditis y cardiomiopatías. El TNF- $\alpha$  causó efectos inotrópicos negativos en los miocitos cardíacos y estimuló la producción de óxido nítrico,

disminuyendo la función contráctil del corazón. Otro mecanismo importante son los polimorfismos genéticos en autoinmunidad para el complejo de histocompatibilidad mayor humano clase II, que puede desempeñar un papel en la susceptibilidad a la infección por VHC.

Los análisis retrospectivos de una gran cohorte de pacientes en los EE. UU. demostraron que la terapia con AAD disminuyó la frecuencia de eventos cerebrovasculares y cardiovasculares en pacientes con cirrosis, además de disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes sin cirrosis<sup>68</sup>. Además, Petta et al.<sup>69</sup> demostraron que la erradicación del VHC por AAD condujo a un aumento en los niveles de colesterol en suero y una mejora en los niveles de glucosa en sangre. Sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar las implicaciones clínicas a largo plazo de estos resultados.

### Enfermedades neuropsiquiátricas

Hasta el 50% de los pacientes con hepatitis crónica C presentan manifestaciones neuropsiquiátricas, que incluyen polineuropatía periférica, manifestaciones del sistema nervioso central y manifestaciones neuropsicológicas / psiquiátricas. En comparación con la población general, los pacientes infectados por el VHC tienen una mayor prevalencia de enfermedades mentales y abuso de sustancias. Aunque esto puede explicarse en parte por la mayor incidencia de conductas de riesgo, la literatura reciente sugiere que la asociación de la infección por VHC con una mayor prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos no depende únicamente de trastornos mentales preexistentes o comportamientos de riesgo. El VHC se ha detectado en astrocitos lo que conduce a una neurotoxicidad directa por la inducción de IL-18. Además, la activación de los receptores toll-like en las células dendríticas causó la retracción de los procesos neuronales mediados por quinasas reguladas por señales extracelulares<sup>70</sup>.

La depresión, la fatiga crónica y otros síntomas neuropsiquiátricos afectan la calidad de vida de los pacientes con infección por VHC. Se debe realizar una adecuada evaluación de la salud mental previo a la terapia antiviral porque los pacientes con antecedentes de trastorno depresivo tienen un mayor riesgo de desarrollar depresión durante el tratamiento contra el VHC.

El deterioro cognitivo es un síntoma común en personas con enfermedad hepática en etapa terminal y un ensayo clínico prospectivo mostró mejoría significativa en la función cognitiva después de la erradicación exitosa de la infección por VHC<sup>71</sup>.

### Enfermedades autoinmunes órgano específicas

**Enfermedad tiroidea:** Tiroiditis crónica, hipotiroidismo e hipertiroidismo son algunas de las enfermedades de la glándula tiroidea que se han visto asociadas con el VHC. La etiología es principalmente autoinmune y la prevalencia de autoanticuerpos antitiroideos varía de 4 a 15% en la infección por VHC<sup>72</sup>. Las anomalías tiroideas, principalmente la enfermedad de Hashimoto y los aumentos aislados de anticuerpos antitiroideos, parecen ser más frecuentes en la hepatitis C crónica. Los pacientes con crioglobulinemia mixta y hepatitis crónica C tienen más probabilidades de tener niveles aumentados de autoanticuerpos anti-tiroperoxidasa y autoanticuerpos anti-

tiroglobulina en suero que la población general. Se cree que esto ocurre a través de un mecanismo complejo que involucra a las células Th1<sup>73</sup>.

**Enfermedad pulmonar:** La fibrosis pulmonar idiopática es una afección grave asociada con la infección por el VHC. Un evento clave en la patogénesis de la fibrosis pulmonar idiopática es la activación de fibroblastos inmunomediada por el virus. Se ha demostrado que un aumento en los niveles de IL-4 e IL-13 da como resultado la fibroproliferación y una mayor producción de proteínas de la matriz extracelular que se depositan en los pulmones, causando fibrosis pulmonar<sup>74</sup>. Además, el VHC puede exacerbar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica directamente causando inflamación crónica con niveles elevados de IL-8 y TNF- $\alpha$ , e indirectamente al desencadenar la respuesta linfocítica T.

**Manifestaciones dermatológicas:** Las manifestaciones dermatológicas más comunes en pacientes con hepatitis crónica C son la púrpura y el fenómeno de Raynaud. La púrpura palpable es la manifestación clínica más común de la crioglobulinemia mixta, que ocurre en hasta el 90% de los casos. Cuando están involucradas arterias de pequeño y mediano calibre puede producirse poliarteritis nodosa. Se han asociado muchos otros trastornos de la piel con la hepatitis crónica C. Estos trastornos incluyen porfiria cutánea tardía, liquen plano, eritema acral necrolítico, eritema multiforme y prurito. Las manifestaciones cutáneas menos frecuentes incluyen psoriasis y sarcoidosis. El liquen plano está fuertemente asociado con la hepatitis crónica C<sup>75</sup>. Aunque los datos son limitados sobre el efecto de los nuevos antivirales de acción directa sobre las manifestaciones cutáneas, existe evidencia de estudios anteriores de que las manifestaciones extrahepáticas dermatológicas, incluida la porfiria cutánea tarda, a menudo se resuelven con el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina<sup>76</sup>. Sin embargo, los datos sobre el efecto del tratamiento sobre el liquen plano son contradictorios<sup>77</sup>.

**Manifestaciones oculares:** Otras manifestaciones extrahepáticas relacionadas con la hepatitis crónica por VHC son: manifestaciones oculares como retinopatía isquémica, úlcera de Mooren, escleritis o epiescleritis; Síndrome de Sjogren

**Artritis:** La artralgia y la artritis son manifestaciones extrahepáticas observadas con frecuencia, afectan principalmente a las rodillas y las manos con dolor bilateral y simétrico. No hay cambios erosivos en las articulaciones en la artritis por VHC, y a menudo no responde a la terapia antiinflamatoria. Aunque todavía no se ha dilucidado, los posibles mecanismos en los que el VHC desencadena la artritis incluyen la invasión directa del tejido sinovial, la respuesta autoinmune al virus y el complejo inmunitario o la deposición de crioglobulina que pueden desencadenar inflamación local en la membrana sinovial.

### Tumores malignos

Aunque el carcinoma hepatocelular es el cáncer más comúnmente asociado con el VHC, otros tumores malignos son más comunes en pacientes con hepatopatía crónica VHC en comparación con la población general.



Otros tumores relacionados con la hepatitis crónica por VHC son el cáncer de próstata<sup>78</sup>, carcinoma de células escamosas asociado o no al liquen plano, tumores de tracto digestivo<sup>79</sup> o el cáncer papilar de tiroides, especialmente en pacientes con crioglobulinemia mixta y tiroiditis autoinmune<sup>80</sup>.

## 1.9. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por VHC debe realizarse de forma secuencial mediante pruebas de diagnóstico directo e indirecto. Las pruebas de diagnóstico indirecto consisten en la detección de anticuerpos circulantes frente al VHC. Las pruebas de diagnóstico directo son aquellas que detectan la presencia de componentes virales y nos informan de la replicación viral de forma cualitativa y cuantitativa, así como del genotipo viral.

El diagnóstico de infección aguda y crónica por VHC se basa en la detección de ARN de VHC en suero o plasma mediante un método molecular sensible y cualitativo siendo la amplificación del ácido nucleico mediante PCR la técnica más empleada. Se recomienda un ensayo con un límite inferior de detección  $\leq 15$  unidades internacionales (UI) / ml<sup>81</sup>.

Los anticuerpos anti-VHC son detectables en el inmunoensayo enzimático (EIA) en suero o plasma en la gran mayoría de los pacientes con infección por VHC, pero los resultados de EIA pueden ser negativos en la hepatitis C aguda temprana y en pacientes muy inmunodeprimidos. El diagnóstico de hepatitis C aguda solo se puede hacer de forma segura si se puede documentar la seroconversión reciente a anticuerpos anti-VHC. No todos los pacientes con hepatitis aguda C serán anti-HCV positivo en el momento del diagnóstico. En estos casos, se puede sospechar hepatitis C aguda si los signos y síntomas clínicos son compatibles con hepatitis aguda en ausencia de antecedentes de enfermedad crónica, enfermedad hepática u otras causas de hepatitis aguda. En todos los casos, el ARN del VHC se puede detectar durante la fase aguda, aunque sus niveles pueden variar ampliamente.

El diagnóstico de hepatitis C crónica se basa en la detección de anticuerpos anti-VHC y ARN de VHC. El aclaramiento viral espontáneo rara vez ocurre más de 4 a 6 meses después de una infección recién adquirida, por lo que el diagnóstico de hepatitis C crónica puede realizarse después de este período de tiempo<sup>82</sup>.

No es infrecuente llegar al diagnóstico de infección por VHC, ya en fase de cirrosis, tras presentar una primera descompensación en forma de hemorragia digestiva, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea o encefalopatía hepática. En otros casos, la enfermedad debuta con los síntomas y/o signos de un CHC injertado sobre una cirrosis hasta entonces silente.

## 1.10. EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS

Es necesario evaluar la gravedad de la enfermedad hepática antes de iniciar cualquier tratamiento, ya que es un factor clave para establecer la estrategia terapéutica y el seguimiento de los pacientes.

La fibrosis provocada por la infección crónica por el VHC es un factor determinante para predecir el riesgo de morbilidad y mortalidad de la enfermedad, ya que la fibrosis está relacionada con el riesgo de desarrollar cirrosis y CHC.

La evaluación pretratamiento debe incluir la valoración de la fibrosis hepática por métodos no invasivos. Deben tenerse en cuenta los factores que pueden afectar negativamente su rendimiento, como la obesidad, los niveles altos de GPT o las pruebas postprandiales. También se pueden aplicar paneles bien establecidos de biomarcadores de fibrosis. Tanto la medición de la rigidez hepática como los biomarcadores son útiles en la identificación de cirrosis o ausencia de fibrosis, pero tienen limitaciones en la resolución de grados intermedios de fibrosis<sup>83</sup>.

El método invasivo para detección de fibrosis hepática es la biopsia hepática. Entre los no invasivos tenemos pruebas de imagen como la RM, la elastografía y scores clínicos/analíticos como FIB-4 o APRI.

### 1.10.a. Métodos invasivos

La biopsia hepática ha sido tradicionalmente considerada el método de referencia para evaluar el grado de fibrosis; sin embargo, su utilización se ve limitada por su carácter invasivo. Permite no solamente determinar el estadio de fibrosis sino también la actividad necroinflamatoria y la presencia de otras causas de daño hepático como la esteatosis, la sobrecarga férrica o el alcohol. El sistema de puntuación Metavir, ha sido especialmente diseñado para evaluar el estado del hígado de personas infectadas con el virus de la hepatitis C. Aporta una información cuantitativa del colágeno hepático y permite categorizar las distintas fases de la enfermedad: F0 (ausencia de fibrosis), F1 (fibrosis leve), F2 (fibrosis moderada), F3 (fibrosis grave) y F4 (cirrosis). Otros sistemas de puntuación para evaluar la biopsia hepática son Knodell e Ishak.

Sin embargo, la biopsia hepática tiene el inconveniente de su carácter invasivo, el riesgo de complicaciones y la dificultad para realizar determinaciones seriadas que permitan un seguimiento longitudinal. Por otra parte, existe una variabilidad interobservador no despreciable en el análisis de la biopsia. Por estos motivos, en la práctica clínica actual, la biopsia hepática se ha visto sustituida por otras pruebas no invasivas.

### 1.10.b. Métodos no invasivos

La elastografía de transición (Fibroscan®) mide la rigidez hepática relacionada con la elasticidad, con una alta correlación entre la rigidez hepática y los estadios de fibrosis encontrados en biopsia hepática de pacientes con hepatitis C. Tiene como ventajas ser una técnica rápida, de uso extendido y que requiere una curva de aprendizaje corta; pero tiene algunas limitaciones como las derivadas de la técnica por la presencia de ascitis y obesidad y obtener valores sobreestimados por colestasis o congestión hepática. La rigidez se expresa en kilopascales (kPa) y como valor habitualmente se toma la mediana de 10 mediciones válidas. La rigidez hepática normal varía entre 2,5 y 7 kPa. Según el valor, se clasifican cuatro grupos de fibrosis: 2,5 – 7 kPa: F 0-1 (ausencia de fibrosis), 7,1 – 9,5 kPa: F2 (fibrosis significativa), 9,6 – 12,5 kPa: F3 (fibrosis severa), >12,5 kPa: F4 (cirrosis).

La elastografía por resonancia magnética puede implementarse en RM convencional, permite visualizar el parénquima hepático completo y no existe la limitación por la ascitis o el pániculo adiposo; pero es de coste elevado y baja disponibilidad.

Otras técnicas elastográficas como el ARFI o SWE pueden ejecutarse en un ecógrafo convencional y aportan información adicional al combinarse con la ecografía (esteatosis, LOES...) pero pueden ser operador-dependientes y requieren más estudios de validación en las distintas patologías.

Los biomarcadores séricos permiten estimar el grado de fibrosis a través de ecuaciones más o menos complejas que incluyen marcadores séricos directos e indirectos con el proceso de fibrogénesis y generan una puntuación determinada. Las puntuaciones basadas en pruebas de laboratorio convencionales son las más sencillas y aplicables a la población. Entre sus ventajas está su buena reproducibilidad entre laboratorios, su alta aplicabilidad y su disponibilidad generalizada. Algunos test serológicos conocidos son el FibroTest, FibroMeter, HepaScore, APRI (APRI: GOT/plaquetas x 100) o FIB-4 (FIB-4: Edad x GOT / plaq x GPT), siendo estos dos últimos los más ampliamente utilizados. Permiten identificar pacientes con fibrosis leve por un lado, o cirrosis por otro, pero tienen un área gris muy grande y carecen de exactitud en la determinación de fibrosis intermedia<sup>84</sup>. Son necesarios más estudios para determinar la utilidad de estos métodos en la regresión de la fibrosis que se produce después de la respuesta al tratamiento antiviral.

## 1.11. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

La evaluación de la función hepática ayuda a estimar la gravedad y la supervivencia de una enfermedad, y las herramientas disponibles para ello son útiles en la toma de decisiones médicas para guiar la atención al paciente. Las puntuaciones de Child-Turcotte-Pugh (CTP), Modelo de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) y su variante MELD-sodio (MELD-Na) son las más ampliamente usadas para evaluar la función hepática y predecir el pronóstico de pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia hepática.

CTP se trata de un modelo ideado en el año 1964 por Child y Turcotte con el objetivo de estratificar el riesgo quirúrgico en pacientes con hipertensión portal<sup>85</sup>. Posteriormente fue modificado por Pugh en el año 1972 al cambiar el parámetro de estatus nutricional por el tiempo de protrombina, siendo esta escala la vigente en la actualidad. CTP incorpora cinco variables que incluyen: bilirrubina total, albúmina sérica, tiempo de protrombina, ascitis y encefalopatía hepática siendo estas dos últimas variables los criterios más subjetivos (Tabla 2). Aunque se definió para estratificar riesgo quirúrgico, es el sistema más usado para clasificar el grado de disfunción hepática en hepatopatías y ha sido validado como buen predictor pronóstico para las complicaciones de la hipertensión portal. La clasificación CTP otorga de 5 a 15 puntos. Los pacientes con una puntuación entre 5 y 6 pertenecen a la clase A, aquellos con puntuación de 7 a 9 se incluyen en la clase B, y aquellos con puntuación de 10 a 15 pertenecen a la clase C. En una revisión de 92 pacientes con cirrosis que se sometieron a cirugía abdominal, la tasa de mortalidad fue del 10% para pacientes con cirrosis de clase A de Child-Pugh, 30% para pacientes con CTP-B y 82% para pacientes con CTP-C<sup>86</sup>.

Tabla 2. Clasificación de Child-Turcotte-Pugh de la gravedad de la cirrosis

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
<b>Ascitis</b>	Ausente	Leve-Moderada (responde a diuréticos)	Severa (refractaria a diuréticos)
<b>Bilirrubina, mg/dL</b>	< 2	2-3	>3
<b>Albúmina, g/dL</b>	>3,5	2,8-3,5	<2,8
<b>Tiempo de protrombina</b>	<4	4-6	>6
<b>INR</b>	<1,7	1,7-2,3	>2,3
<b>Encefalopatía</b>	No	Leve-Moderada (grado 1-2)	Severa (grado 3-4)

La puntuación Model for End-Stage Liver Disease es un sistema de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica. Fue inicialmente desarrollado para predecir riesgo de mortalidad en los 3 primeros meses en pacientes que habían sido sometidos a TIPS (derivación portosistémica intrahepática transyugular)<sup>87</sup>. El modelo original incluía bilirrubina total, creatinina, INR y etiología de la enfermedad hepática (colestásica o alcohólica versus otras etiologías). Sin embargo, la etiología de la enfermedad hepática se eliminó posteriormente del modelo porque presentaba dificultades, como la forma de clasificar a los pacientes con múltiples causas de enfermedad hepática. En la actualidad incluye tres parámetros objetivos: bilirrubina total, INR y creatinina y está diseñado específicamente para pacientes con enfermedad hepática avanzada<sup>88</sup>. Además, Biggins et al<sup>89</sup> reportaron la puntuación MELD integrando el sodio (MELD-Na) para predecir el pronóstico de pacientes en lista de espera de trasplante de hígado. La ecuación MELD se muestra a continuación:  $MELD = 3.78 \times \ln(\text{bilirrubina sérica [mg/dL]}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.57 \times \ln(\text{creatinina sérica [mg/dL]}) + 6.43$ .

El uso principal de las puntuaciones MELD y MELD-Na es priorizar a los pacientes en la lista de espera para trasplante de hígado de donante fallecido en función de la gravedad de la enfermedad hepática y el riesgo de mortalidad a corto plazo. Sin embargo, como se describió anteriormente, la puntuación MELD también predice la mortalidad después de la colocación de TIPS y se ha demostrado que tiene un valor predictivo en pacientes con cirrosis sometidos a procedimientos quirúrgicos sin trasplante y para predecir la mortalidad en la hepatitis alcohólica aguda y en la hemorragia varicosa aguda<sup>90, 91</sup>.

La importancia de la función hepática subyacente para el pronóstico del CHC, las limitaciones de los sistemas de puntuación basados en variables subjetivas como la clasificación CTP y la necesidad de contar con una herramienta que permitiera una mayor discriminación individual, condujo a un grupo internacional a buscar una herramienta simple y objetiva para evaluar la función hepática en pacientes con CHC. Así, Johnson et al<sup>92</sup> propusieron la puntuación ALBI (albúmina-bilirrubina) para evaluar la gravedad de la disfunción hepática en pacientes con carcinoma hepatocelular. El modelo fue desarrollado a partir de datos de 1313 pacientes con diferentes etapas de CHC. En el análisis multivariante, la bilirrubina y la albúmina surgieron como las únicas variables no relacionadas con el tumor que influyeron en la supervivencia. Estos dos factores se combinaron en un modelo (el modelo ALBI) cuya fórmula es la siguiente:  $ALBI = (\log_{10} \text{BT } [\mu\text{mol/L}] \times 0.66) + (\text{ALB [g/L]} \times -0.085)$ . La puntuación ALBI demostró una alta capacidad discriminativa individual, de forma que el pronóstico empeora en la medida en que la puntuación aumenta. Para facilitar su aplicación clínica, se identificaron tres rangos de puntuación que definieron grados o grupos pronósticos separados: ALBI grado 1 (puntuación  $\leq -2.60$ ), grado 2 (puntuación  $> -2.60$  a  $\leq -1.39$ ) y grado 3 ( $> -1.39$ ). Posteriormente, Pinato<sup>93</sup> et al validaron ALBI para predecir la mortalidad general en una cohorte de pacientes con CHC sometidos a resección, quimioembolización transarterial y tratamiento con sorafenib<sup>94</sup>.

Sin embargo, apenas se ha estudiado la capacidad de la puntuación ALBI para predecir supervivencia en pacientes con cirrosis, pero sin cáncer, en los que el pronóstico depende fundamentalmente de la función hepática. En este sentido, la puntuación ALBI también demostró ser un factor pronóstico en pacientes con colangitis biliar primaria (CBP)<sup>95</sup>, podría predecir la tasa de mortalidad a los 3 meses en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica relacionada con el VHB<sup>96</sup> y predecir el pronóstico para pacientes con cirrosis hepática por VHB<sup>97</sup>. En todos estos casos, el grado ALBI define subgrupos de pacientes cirróticos con peor función hepática. No se ha estudiado, sin embargo, la capacidad de la puntuación ALBI para estimar la función hepática en pacientes con formas menos graves de enfermedad hepática crónica.

## 1.12. TRATAMIENTO

El objetivo principal de la terapia contra el VHC es curar la infección, es decir, lograr una respuesta virológica sostenida (RVS) definida como ARN del VHC indetectable 12 semanas (RVS12) y a las 24 semanas (RVS24) después de la finalización del tratamiento. Una RVS corresponde a una cura de la infección por VHC.

El tratamiento frente al virus de la hepatitis C ha experimentado cambios sustanciales con el paso de los años, desde la aprobación del IFN y el desarrollo de la fórmula pegilada en el año 2001 hasta la llegada de los antivirales de acción directa (AAD) (Figura 4).

Las terapias con interferón estándar para la hepatitis no A no B comenzaron a fines de los años 80<sup>98</sup>, incluso antes de la identificación del VHC. Se demostró que, de 3 a 5 millones de unidades de interferón alfa, 5 días a la semana o cada 2 días durante 24, 48 o 72 semanas permitían en algunos pacientes la erradicación viral o la respuesta virológica sostenida definida por el ARN-VHC indetectable dentro de las 24 semanas posteriores al final de tratamiento y correspondiente a la cura virológica<sup>99</sup>. A finales de 2011 se introdujeron en España los primeros agentes anti-VHC directos (boceprevir y telaprevir) abriendo una nueva era en el tratamiento de la hepatopatía crónica por VHC. Sin embargo, el cambio más importante en el abordaje terapéutico tuvo lugar en 2014 con la comercialización de los primeros regímenes libres de IFN con mejor tolerabilidad y mejores tasas de RVS.

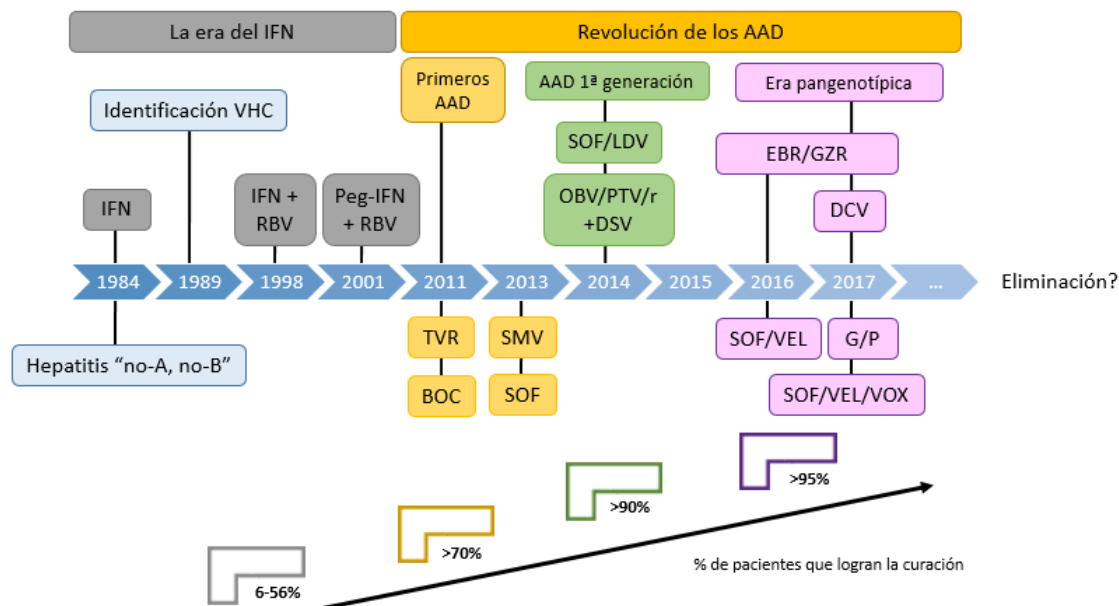


Figura 4. Evolución de la terapia frente al VHC en los últimos 30 años

El tratamiento antiviral con antivirales de acción directa está indicado en todos los pacientes con infección por VHC, incluso en aquellos con cirrosis descompensada, independientemente de si existe indicación de trasplante hepático.

Esta nueva era en el tratamiento ha permitido una valoración más simplificada y un mejor manejo de la terapia antiviral. Es recomendable disponer de una analítica general, una determinación de carga viral y una elastografía de transición u otro método no invasivo que evalúe el grado de fibrosis de forma fiable previo al inicio del tratamiento. La determinación del genotipo no es necesaria para decidir el tratamiento en la mayoría de los casos si se utilizan combinaciones pangenotípicas, pero puede ayudar a diferenciar reinfecciones de recidivas y a conocer la epidemiología de la infección en escenarios concretos, p. ej en brotes de hepatitis aguda.

Se debe realizar una evaluación de las comorbilidades del paciente y de la medicación concomitante para identificar potenciales interacciones farmacológicas, así como conocer la historia de fracasos a tratamientos antivirales previos. En pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) deberemos indicar una ecografía abdominal para descartar la presencia de nódulos sospechosos de CHC. Además, en pacientes con cirrosis hepática establecida, será necesario indicar una endoscopia digestiva para el despistaje de varices esofágicas. Se puede evitar la endoscopia en pacientes con rigidez hepática <20Kpa y plaquetas >150000 según las indicaciones recogidas en el consenso Baveno VI<sup>100</sup>. Se debe conocer el estadio CTP y si ha tenido descompensaciones previas ya que puede influir en la estrategia terapéutica.

Se considera imprescindible conocer la carga viral al inicio del tratamiento y a las 12 semanas de finalizarlo para confirmar RVS. La determinación de la carga viral en la semana 4 y al final del tratamiento no son imprescindibles, pero pueden darnos información acerca de la adherencia del paciente. También es recomendable disponer en la semana 4 y al final del tratamiento una analítica que incluya parámetros de función hepática, hemograma y función renal para monitorizar posibles efectos adversos.

Una RVS corresponde a una cura de la infección por VHC, con una probabilidad muy baja de recaída tardía. El tratamiento con AAD ha demostrado que la aparición de recidiva viral es excepcional después de las 12 semanas de finalizar el tratamiento. Sin embargo, parece razonable una segunda confirmación a las 24 semanas de interrumpir el tratamiento, especialmente en pacientes que vayan a ser dados de alta.

La RVS generalmente se asocia con la normalización de las enzimas hepáticas y la mejora o desaparición de la necroinflamación y fibrosis hepáticas en pacientes sin cirrosis. Los pacientes con fibrosis avanzada (puntaje METAVIR F3) o cirrosis (F4) permanecen en riesgo de complicaciones potencialmente mortales. Sin embargo, la fibrosis hepática puede retroceder y el riesgo de complicaciones como insuficiencia hepática e hipertensión portal se reduce después de la RVS<sup>101, 102</sup>. Los datos recientes sugieren que el riesgo de CHC y mortalidad relacionada con el hígado se reducen significativamente, pero no se suprime en pacientes con cirrosis que eliminan el VHC, especialmente en presencia de cofactores de morbilidad hepática, como el síndrome metabólico, el consumo nocivo de alcohol y / o la infección concurrente por el virus de la hepatitis B.

La RVS no confiere inmunidad frente a una posible reinfección por lo que en determinados grupos de riesgo se debe recomendar, además de la interrupción de las prácticas de riesgo, la monitorización anual del RNA VHC.

La eliminación viral induce la reversión de la mayoría de las manifestaciones extrahepáticas, con reducción de la mortalidad por todas las causas<sup>103</sup>. La crioglobulinemia mixta con vasculitis, la glomerulonefritis asociada a VHC o el linfoma no Hodgkin de células B asociado a infección crónica por VHC son algunas de las indicaciones de tratamiento antiviral libre de interferón, al margen de que precisen o no asociar otros tratamientos específicos. Los enfermos con DM2 o resistencia a insulina mejoran el trastorno metabólico y reducen el riesgo cardiovascular tras alcanzar la RVS<sup>104</sup>.

#### Antivirales de acción directa

Las directrices actualizadas de la OMS para 2018 recomiendan la terapia con antivirales pangenotípicos de acción directa. Desde el desarrollo de los AAD el tratamiento con interferón ha quedado en un segundo plano y los regímenes terapéuticos han quedado bien descritos en las recientes guías clínicas<sup>105</sup>.



La estrategia de tratamiento con AAD se basa en inhibir la actividad de 3 proteínas no estructurales: NS3, NS5A y NS5B. Como se ha comentado anteriormente, NS3 es la proteasa viral y también posee actividad helicasa colaborando en el proceso de replicación. NS5B es la RNA polimerasa RNA-dependiente. NS5A es una proteína sin función enzimática conocida y con función todavía por aclarar completamente; colabora en el complejo de replicación y en el ensamblaje viral gracias a su dominio de unión al ARN. Los distintos AAD inhiben siempre alguna de estas proteínas pudiéndose administrar en combinación para inhibir simultáneamente estas tres dianas terapéuticas. El nombre de estos antivirales nos indica la diana del ciclo replicativo a la que están dirigidos. Los antivirales dirigidos contra NS3 poseen la terminación -previr, los dirigidos contra NS5A -asvir y los de NS5B -buvir. (Tabla 3). Las presentaciones farmacéuticas disponibles para el tratamiento de la hepatitis C se muestran en la tabla 4.

Tabla 3. Antivirales de acción directa de segunda y tercera generación

<b>Antivirales de acción directa</b>	
Inhibidores de la proteasa NS3/4A	Simeprevir
	Paritaprevir
	Grazoprevir
	Glecaprevir
	Voxilaprevir
Inhibidores de la proteína NS5A	Daclatasvir
	Ledipasvir
	Ombitasvir
	Velpatasvir
	Elbasvir
	Pibrentasvir
Inhibidores de la polimerasa NS5B	Sofosbuvir
	Dasabuvir

Tabla 4. Presentaciones farmacéuticas para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C

Nombre comercial	Composición	Diana viral
Daklinza®	Daclatasvir	NS5A
Epclusa®	Sofosbuvir y Velpatasvir	NS5A y NS5B
Exviera®	Dasabuvir	NS5B
Harvoni®	Ledipasvir y Sofosbuvir	NS5A y NS5B
Sofavaldi®	Sofosbuvir	NS5B
Maviret®	Glecaprevir y Pibrentasvir	NS3/4A y NS5A
Olysio®	Simeprevir	NS3/4A
Vosevi®	Sofosbuvir, Velpatasvir y Voxilaprevir	NS5B, NS5A y NS3/4A
Viekirax®	Ombitasvir, Paritaprevir y Ritonavir	NS3/4A, NS5A y NS5B
Zepatier®	Grazoprevir y Elbasvir	NS3/4A y NS5A

En España, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó en 2015 el Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC)<sup>106</sup>. El plan tiene el objetivo de disminuir la morbilidad y mortalidad en la población española, abordando eficientemente la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las personas infectadas por el VHC. Según los últimos datos disponibles, se han tratado más de 100.000 pacientes desde 2015 con los nuevos AAD obteniendo una efectividad terapéutica >95%.

La Rioja alcanzó en julio de 2018 los criterios OMS de eliminación de la Hepatitis C crónica al diagnosticar al 90% de los pacientes infectados y tratar al 80% de los mismos. En La Rioja, hasta abril 2019, 1066 pacientes fueron tratados dentro del PEAHC con los AAD comercializados a partir de abril 2015 (Harvoni®, Viekirax® y Exviera®), con los comercializados a partir de mayo de 2017 (Epclusa®, Zepatier®, Maviret® y Vosevi®) y con Olysio®, Sovaldi® y Daklinza®, según sus requerimientos particulares. De los 1066 pacientes tratados, 21 tuvieron fracaso virológico (carga viral detectable en la semana 12 tras finalizar el tratamiento), lo que supone una eficacia del 98.03%. Posteriormente se logró RVS con un nuevo esquema de AAD en 18 de los 21 pacientes en los que previamente había fracasado el tratamiento. Del total de pacientes tratados hubo falta de adherencia en 17 pacientes. Solo en 3 pacientes hubo que realizar un cambio de tratamiento por efectos adversos y los 3 fueron retratados con éxito. En total, se tuvo una eficacia global de 99,90% cuando se incluyeron los resultados de los retratamientos.

Las recomendaciones de tratamiento se recogen en las guías de las sociedades científicas como la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)<sup>105</sup> y la European Association for the Study of the Liver (EASL)<sup>107</sup>. En España, la última guía sobre el manejo del tratamiento de la infección por VHC fue publicada por la Asociación Española para el Estudio del Hígado en 2018<sup>108</sup>.

## **2. HIPÓTESIS**



Nuestra hipótesis de trabajo es que la erradicación de la infección por VHC resulta en una mejoría en la función hepática, una reducción de la fibrosis hepática, una disminución de las manifestaciones hepáticas, y una disminución de las manifestaciones extrahepáticas, principalmente las relacionadas con el riesgo cardiovascular.



## **3. OBJETIVOS**





### **3.1. OBJETIVO GENERAL**

Valorar el impacto de la erradicación de la infección por VHC con los nuevos antivirales de acción directa en la función y la fibrosis hepática, y en la aparición de eventos clínicos hepáticos y extrahepáticos a largo plazo.

### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

En los pacientes que alcanzan la curación de la infección:

1. Analizar los cambios producidos a largo plazo en marcadores analíticos de daño hepático.
2. Evaluar los cambios en la función hepática tras el tratamiento, utilizando distintas herramientas y modelos.
3. Evaluar los cambios en el grado de fibrosis tras el tratamiento.
4. Estudiar la incidencia de descompensaciones hepáticas (ascitis, hemorragia digestiva por hipertensión portal, encefalopatía hepática) antes y después del tratamiento.
5. Analizar los cambios en la función renal, el perfil glucémico y el perfil lipídico, tras el tratamiento.
6. Describir la incidencia de manifestaciones extrahepáticas tras el tratamiento, principalmente las relacionadas con el riesgo cardiovascular (síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular), infecciones extrabdominales (urinarias y respiratorias).
7. Describir la incidencia de tumores hepáticos y extrahepáticos tras el tratamiento.
8. Describir la supervivencia y las causas de mortalidad.



## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **4.1. METODOLOGIA**

### **4.1.a. Diseño del estudio**

Se realizó un estudio retrospectivo y prospectivo longitudinal de pacientes con infección por virus de la hepatitis C erradicada mediante antivirales de acción directa en un periodo prefijado en el Hospital San Pedro de Logroño.

### **4.1.b. Criterios de inclusión**

- Tener infección por VHC (definida por detección de RNA VHC en suero mediante PCR).
- Haber sido tratado con antivirales de acción directa desde abril de 2015 hasta diciembre de 2016
- Haber alcanzado la respuesta viral sostenida en la semana 24 posterior al tratamiento.

### **4.1.c. Criterios de exclusión**

Se excluyeron los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con RNA VHC detectable en la semana 24 post-tratamiento.
- Pacientes con trasplante hepático.
- Presencia de carcinoma hepatocelular antes del tratamiento antiviral.
- Pacientes menores de edad.
- Pacientes coinfectados con VIH y VHB.
- Pacientes con otras hepatopatías sobreañadidas (autoinmune, hemocromatosis, etc.)

### **4.1.d. Tamaño de la muestra**

El tamaño muestral vino determinado por la población analizable dado el carácter eminentemente descriptivo del trabajo. No se realizó muestreo, sino que se estudiaron a todos los pacientes que cumplían los criterios de selección.

### **4.1.e. Recogida de datos**

Se realizó una base de datos con todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no los de exclusión. La base de información fue la historia clínica recogida en el programa informático del Servicio Riojano de Salud. Respetando la privacidad de los pacientes y para garantizar la anonimización, a cada número de historia clínica se le asignó una numeración que fue la reflejada en la base de datos. Se añadió a la base de datos la información obtenida de las entrevistas personales realizadas en las consultas externas de Hepatología en el seguimiento habitual de los pacientes tras el inicio del estudio.

## 4.2. VARIABLES DEL ESTUDIO Y MÉTODO DE MEDIDA

Se recogieron las variables que se detallan a continuación. Las relacionadas con las características individuales de los pacientes y las referentes al VHC y al tratamiento se recogieron al inicio del estudio. Mientras que el resto de variables se documentó antes del inicio del tratamiento, a los 12 meses y a los 24 meses desde el inicio del tratamiento.

- Características individuales: edad, sexo, nacionalidad, comorbilidad de base (diabetes, hipertensión arterial, dislipemia), consumo de tabaco y consumo de alcohol.  
Se define consumo perjudicial de alcohol como el consumo medio regular de 40g diarios de alcohol en mujeres, y más de 60g diarios en hombres.  
Se define consumo perjudicial de tabaco como el consumo de cualquier cantidad de tabaco.
- Características del VHC: serología, genotipo y carga viral basal.
- Características del tratamiento: tratamientos previos, tratamiento antiviral prescrito, duración del tratamiento.
- Rigidez hepática. La medición de la rigidez hepática se realizó mediante elastografía de transición utilizando el dispositivo Fibroscan® Echosens 502. La correspondencia entre rigidez hepática y grado de fibrosis queda reflejada en la tabla 5.

Tabla 5. Correspondencia entre rigidez hepática y grado de fibrosis.

Kilopascuales (kPa)	Grado de Fibrosis	Valoración
2.5 - 7	F 0-1	Ausencia de fibrosis
7.1 – 9.5	F2	Fibrosis significativa
9.6-12.5	F3	Fibrosis severa
>12.5	F4	Cirrosis

- Datos de laboratorio: GOT, GPT, GGT, FA, bilirrubina total, albumina, plaquetas, TP, INR, Glucosa, Creatinina, Triglicéridos, Colesterol total.
- Evaluación de la función hepática: Cálculo de puntuación CTP, MELD y ALBI.

- Variables clínicas relacionadas con riesgo cardiovascular: índice de masa corporal, actividad física, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. Se recogió también necesidad de reducir medicación antihipertensiva, dislipémica o antidiabéticos en caso de estar presentes previamente. El índice de masa corporal se dividió en 4 categorías: Bajo peso (<18,5), peso normal (18,5 – 24,99), sobrepeso (25 – 29,99) y obesidad (>30). Se define actividad física como la realización de actividades físicas aeróbicas moderadas durante al menos 150 a 300 minutos semanales y/o actividades físicas aeróbicas intensas durante al menos 75 a 150 minutos semanales.
- Ingresos por descompensaciones de enfermedad hepática: ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática, fallo hepático agudo.
- Ingresos por otra patología: infecciones intra y extrabdominales, eventos cardíacos, neurológicos, hematológicos, digestivos, endocrinológicos. Se consideraron los diagnósticos establecidos en el ingreso.
- Diagnóstico de tumor hepático.
- Diagnóstico de tumores extrahepáticos
- Fallecimiento.
- Causas de mortalidad (relacionadas con la enfermedad hepática y no relacionadas con la misma).
- Indicación de trasplante hepático

### 4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron análisis descriptivos de todas las variables por separado, mediante frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas, y mediante los estadísticos media y desviación estándar en el caso de variables cuantitativas continuas. Si alguna variable cuantitativa no tenía una distribución normal, se empleó para su descripción la mediana y los percentiles 25 y 75. Se evaluó si la población de estudio seguía una distribución normal para cada variable cuantitativa mediante análisis gráfico y aplicación de la prueba estadística correspondiente (Shapiro-Wilk).

Para evaluar los cambios antes y después del tratamiento se emplearon pruebas de McNemar para las variables cualitativas o la prueba binomial si fue necesario y de t de Student-

Fisher de medidas repetidas o la prueba T de los rangos con signo de Wilcoxon para las variables cuantitativas.

Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales, considerando como nivel de confianza el 95%. Los cálculos se realizaron con ayuda del programa SPSS.

Para la variable grado de fibrosis se produjo una pérdida de datos considerable en el tiempo 24 meses debido a que a la mayoría de los pacientes que partían de grado de fibrosis 0-1 o 2 sólo se les realizó Fibroscan® a los 12 meses tras el inicio del tratamiento. Por criterios médicos podemos asumir que, aquellos pacientes que partían de grado leve de fibrosis y tenían un grado de fibrosis 0-1 a los 12 meses también tendrían fibrosis 0-1 a los 24 meses. Por tanto, se lleva a cabo la siguiente inferencia: individuos con Grado fibrosis 0-1 a 12 meses y missing data a 24 meses: se les atribuye valor 0-1 a los 24 meses. Esta acción se realizó en 68 pacientes, lo que supuso un aumento del tamaño muestral del 20% respecto a la misma variable sin inferir.

Para estimar la incidencia de eventos extrahepáticos y la aparición de tumores se calculó la tasa de incidencia acumulada con su intervalo de confianza al 95%.

#### **4.4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES**

Antes del comienzo del estudio, el protocolo del proyecto fue aprobado por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de La Rioja (CEICLAR). Ref. CEICLAR P.I. 276.

Todos los datos se utilizaron de forma anónima y confidencial. Lo datos de identificación de cada paciente fueron tratados de forma disociada, de forma que no fuese posible relacionar la información obtenida con ningún paciente. Toda la información se ajustó a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999 de 13 de diciembre.



## **5. RESULTADOS**



## 5.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

### 5.1.a Características sociodemográficas

Entre abril de 2015 y diciembre de 2016, un total de 568 pacientes con infección por VHC fueron tratados con los nuevos antivirales de acción directa. Bajo esta premisa y tras aplicar los criterios de exclusión se obtuvo un tamaño muestral para el estudio de 497 pacientes (Figura 5). 193 fueron mujeres (38,8%) y 304 (61,2%) fueron hombres. Respecto a la edad, se observaron dos subpoblaciones diferentes: mayoritaria entre 45-65 años y otra menos frecuente >65 años (Figura 6). Analizando la distribución por sexo en estos dos grupos de edad, en el grupo entre 45-65 años, la mayoría eran varones (73,8%), mientras que en el grupo >65 años, la mayoría eran mujeres (66,4%). Entre los ≤44 años destacaba la población masculina (56,1%).

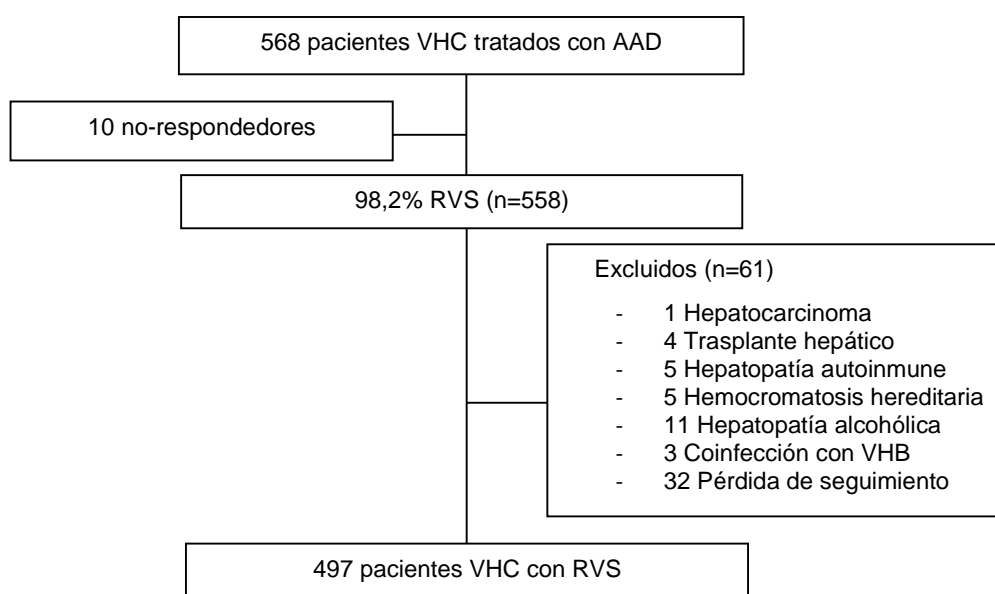


Figura 5. Diagrama de flujo del estudio

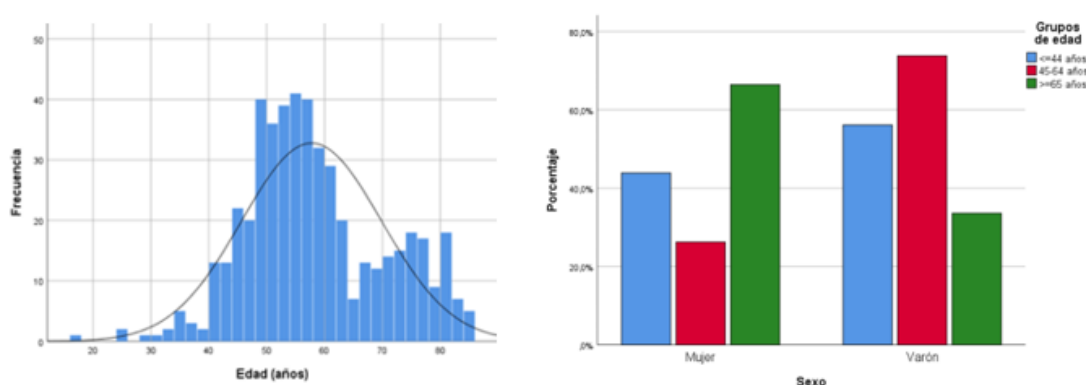


Figura 6. Distribución de la variable edad y su relación con la variable sexo.

Las principales características de los pacientes de recogen en la tabla 6. 463 (93,2%) eran españoles y la siguiente nacionalidad más predominante fue la pakistani (15 pacientes, 3%). Además, se trataron 5 pacientes provenientes de Rumanía (1%), 3 de Georgia (0,6%), 2 de Bulgaria (0,4%), 3 de Portugal (0,6%), y uno de Alemania, India, Mali, Colombia, Rusia, Italia, Guinea Ecuatorial y Armenia.

La mayor parte de la población estudiada no era consumidora de alcohol y la proporción de los consumidores o ex consumidores fue similar. En general, el número de ex fumadores fue mayor (57,7%) que el de fumadores (29,4%) o no fumadores (12,9%). Para el factor IMC los dos grupos mayoritarios fueron los que presentaban normopeso (53,7%) y sobrepeso (32,6 %).

Tabla 6. Características de los pacientes

		<b>Todos los pacientes n = 497</b>
<b>Edad</b>	Años	56 (49-66)
<b>Sexo</b>	Hombre, n (%)	304 (61,2)
<b>Nacionalidad</b>	Española, n (%)	463 (93,2)
<b>Tratamiento previo</b>	Sí, n (%)	295 (59,4%)
<b>IMC</b>	n (%)	
	Bajo peso	1 (0,2)
	Normal	267 (53,7)
	Sobrepeso	162 (32,6)
	Obesidad	65 (13,1)
	No disponible	2 (0,4%)
<b>Hábito tabáquico</b>	n (%)	
	No consumidor	64 (12,9)
	Ex consumidor	287 (57,7)
	Consumidor	146 (29,4)
	No disponible	0
<b>Hábito enólico</b>	n (%)	
	No consumidor	363 (73)
	Ex consumidor	78 (15,7%)
	Consumidor	56 (11,3)
	No disponible	0

### 5.1.b Características virológicas

Entre todos los pacientes con infección por VHC, el genotipo 1 fue el predominante (75,5%), mientras que los genotipos 2 y 4 fueron lo que tuvieron menor representación. En un paciente no se logró determinar el genotipo (Figura 7).

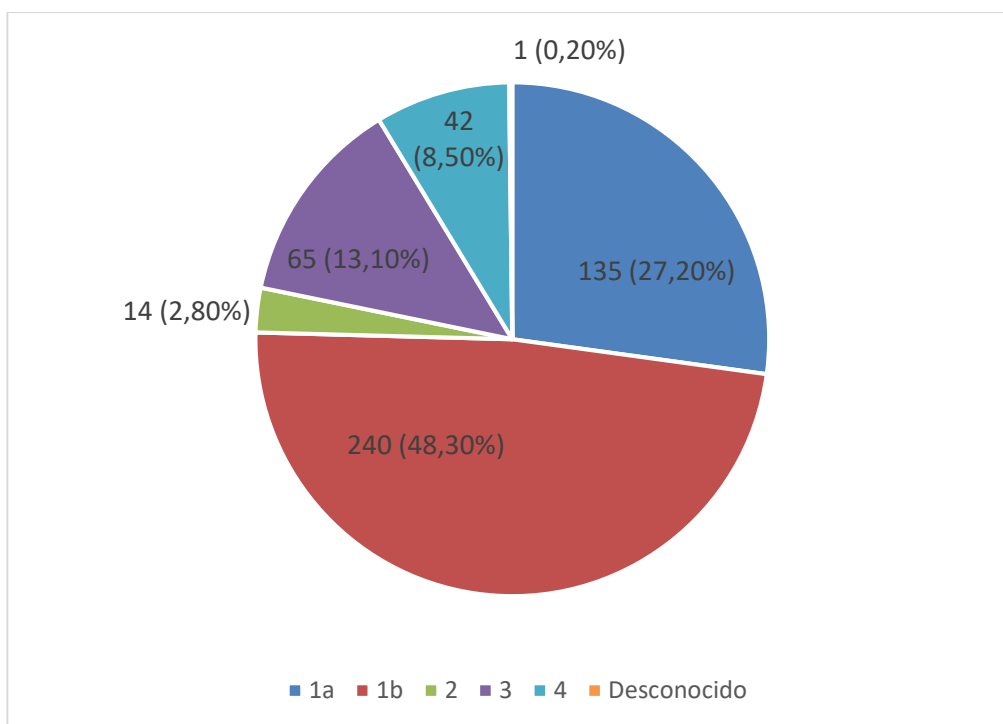


Figura 7. Distribución de los genotipos del virus de la hepatitis C

De la muestra estudiada, 202 pacientes (40,6%) eran naive mientras que 295 (59,4%) habían recibido tratamiento previamente. De ellos, el 70,6% habían recibido anteriormente Peg-Interferon + Ribavirina.

Todos los pacientes fueron tratados con antivirales de acción directa como se describe en la metodología del trabajo y se administraron un total de 9 tratamientos distintos. La elección de cada uno de ellos se realizó en función de las características virológicas, tratamientos simultáneos y comorbilidades de cada paciente. De todos ellos los más frecuentemente empleados fueron: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina (27,8% de los pacientes), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (24,7%) y sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina (25,4%) y sofosbuvir + ledipasvir (11,3%).

### 5.1.c Características de la hepatopatía

En cuanto al grado de fibrosis al inicio del tratamiento el 11,3% de los pacientes tenían grado de fibrosis 0-1, el 42,1% era F2, el 20,6% era F3 y sólo un 25,9% era F4 o cirróticos (Figura 8).

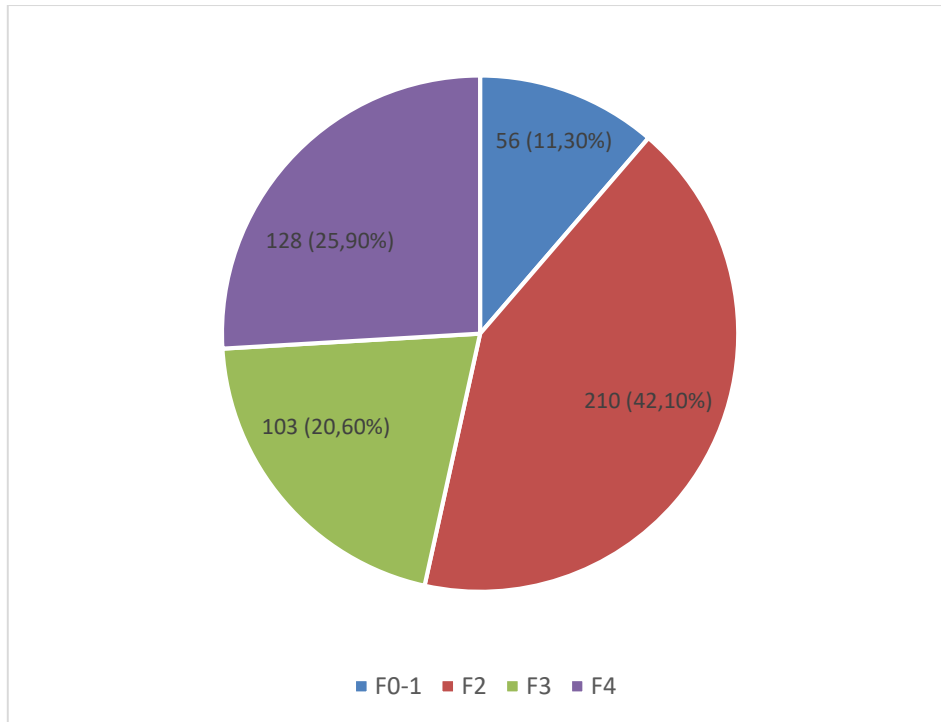


Figura 8. Proporción de pacientes en función del grado de fibrosis basal

La descripción de los parámetros analíticos más relevantes de la población a estudio queda resumida en la tabla 7. Como se puede ver, la inmensa mayoría de los pacientes tenía valores basales normales de albúmina y bilirrubina.

Tabla 7. Distribución de los parámetros analíticos

Parámetros analíticos	Mediana (RIQ)		n (%)
<b>GOT UI/L</b>			
		normal	219 (44,1)
	43 (30-69,5)	1xLSN	192 (38,6)
		2xLSN	44 (8,9)
		3xLSN	42 (8,5)
<b>GPT UI/L</b>			
		normal	159 (32)
	53 (36-82,5)	1xLSN	209 (42,1)
		2xLSN	74 (14,9)
		3xLSN	55 (11,1)
<b>GGT UI/L</b>			
		normal	296 (59,6)
	56 (31-108)	1xLSN	113 (22,7)
		2xLSN	51 (10,3)
		3xLSN	37 (7,4)
<b>FA UI/L</b>			
		normal	457 (92)
	74 (60-95)	1xLSN	38 (7,6)
		2xLSN	2 (0,4)
		3xLSN	0 (0)
<b>Bilirrubina total mg/dL</b>			
		<1,3	463 (93,2)
	0,6 (0,4-0,8)	1,3 - 1,9	29 (4,6)
		2-3	9 (1,8)
		>3	1 (0,2)
<b>Albúmina g/dL</b>			
		>3,5	478 (96,2)
	4,3 (4-4,5)	2,8-3,5	16 (3,2)
		<2,8	3 (0,6)
<b>INR</b>			
		<1,7	485 (97,6)
	1,02 (1-1,08)	1,7-2,3	4 (0,8)
		>2,3	7 (1,4)
<b>Plaquetas x10<sup>9</sup>/L</b>			
		>150	344 (69,2)
	181 (138-228)	50-150	143 (28,8)
		<50	10 (2)
<b>Creatinina mg/dL</b>			
		<1,2	477 (96)
	0,8 (0,7-0,9)	1,2-2	13 (2,6)
		2-3	3 (0,6)
		>3	4 (0,8)

## 5.2 FUNCIÓN HEPÁTICA

### 5.2.a Parámetros analíticos individuales

Al estudiar la evolución en el tiempo de los parámetros analíticos en comparación con los parámetros iniciales se observó una mejoría significativa de todos ellos a los 12 y 24 meses (Tabla 8). En cuanto a los parámetros de daño hepático pudo observarse un descenso de las transaminasas significativo desde los 12 meses tras el inicio del tratamiento. Lo mismo sucedió con los parámetros de función hepática: la bilirrubina e INR disminuyeron y la albúmina ascendió significativamente a los 12 y 24 meses, tras el inicio del tratamiento. También pudo detectarse un aumento del recuento de plaquetas y de los valores de Creatinina.



Tabla 8. Comparación de parámetros analíticos basales frente a 12 y 24 meses

Parámetros analíticos	Tiempo	Mediana (RIQ)	Valor de p
<b>GOT UI/L</b>			
	GOT 0	43 (30-69,5)	
	GOT 12	20 (16-25)	<0,001
	GOT 24	20 (17-25)	<0,001
<b>GPT UI/L</b>			
	GPT 0	53 (36-82,5)	
	GPT 12	16 (13-21)	<0,001
	GPT 24	17 (13-22)	<0,001
<b>GGT UI/L</b>			
	GGT 0	56 (31-108)	
	GGT 12	21 (14-34)	<0,001
	GGT 24	21 (16-36)	<0,001
<b>FA UI/L</b>			
	FA 0	74 (60-95)	
	FA 12	68 (55-84)	<0,001
	FA 24	70 (59-86)	<0,001
<b>Bilirrubina total mg/dL</b>			
	BT 0	0,6 (0,4-0,8)	
	BT 12	0,5 (0,4-0,7)	<0,001
	BT 24	0,5 (0,4-0,7)	<0,001
<b>Albúmina g/dL</b>			
	Albúmina 0	4,3 (4-4,5)	
	Albúmina 12	4,5 (4,3-4,7)	<0,001
	Albúmina 24	4,5 (4,3-4,7)	<0,001
<b>INR</b>			
	INR 0	1,02 (1-1,08)	
	INR 12	1,05 (1-1,13)	<0,001
	INR 24	1,01 (0,99-1,08)	0,036
<b>Plaquetas ×10<sup>9</sup>/L</b>			
	Plaquetas 0	181 (138-228)	
	Plaquetas 12	192 (151-231)	<0,001
	Plaquetas 24	196 (148-250)	<0,001
<b>Creatinina mg/dL</b>			
	Cr 0	0,8 (0,7-0,9)	
	Cr 12	0,83 (0,72-0,94)	<0,001
	Cr 24	0,84 (0,73-0,96)	<0,001

## 5.2.b Eventos clínicos

### Ascitis

La ascitis fue la descompensación hepática más común y estaba presente en 16 pacientes al inicio del tratamiento. Tanto a los 12 como a los 24 meses hubo 4 pacientes que presentaron ascitis en cada punto el tiempo. Cabe destacar que 3 de ellos se trataban de casos con ascitis persistente; es decir, pacientes con ascitis desde el inicio del tratamiento en los que esta descompensación se mantuvo en el tiempo a pesar de haber alcanzado la RVS a largo plazo.

### Encefalopatía hepática

El número de pacientes con algún episodio de encefalopatía hepática previa al inicio del tratamiento fue de 5. Éstos se redujeron a 4 tras 12 meses; y a 2 tras 24 meses. De estos dos pacientes con EH a los 24 meses, uno de ellos se trataba de EH persistente, por estar presente desde el inicio del tratamiento; y el otro fue una descompensación de nueva aparición.

### Hemorragia digestiva alta

Únicamente 6 pacientes habían tenido HDA antes del tratamiento y ninguno de ellos presentó nuevos episodios ni a los 12 ni a los 24 meses. Hubo un paciente que presentó HDA a los 12 meses, el cual también tuvo encefalopatía hepática y ascitis al mismo tiempo; falleció poco después por PBE y carcinoma hepatocelular. Otro paciente presentó HDA a los 24 meses, se trataba de un paciente con cardiopatía y llevaba tratamiento con Acenocumarol por fibrilación auricular crónica.

## 5.2.c Trasplante hepático

Dos de los pacientes precisaron trasplante hepático tras la erradicación de la infección. Uno de ellos por aparición de CHC en el primer año y otro por persistencia de numerosas descompensaciones y síndrome hepatorenal tipo 2. Ambos pacientes eran varones, la edad media fue de 60 años, tenían grado 4 de fibrosis previa al tratamiento y alcanzaron la curación con Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina durante 12 semanas.

El paciente que se trasplantó por CHC no estaba previamente incluido en lista de espera de trasplante hepático. Antes del tratamiento tenía una puntuación de CTP-B (7 puntos), MELD 13 puntos y ALBI grado 2 (-1,91 puntos).

El paciente trasplantado por cirrosis descompensada no estaba incluido en lista de espera debido a su poca adherencia a las consultas y un cumplimiento errático del tratamiento. Previo al tratamiento tenía una puntuación MELD de 16 puntos, CTP-B (9 puntos), y ALBI grado 2 (-1,59 puntos). Tras el tratamiento se mostró más colaborador y con actitud activa frente a su enfermedad por lo que finalmente se incluyó en lista de espera produciéndose el trasplante a los 12 meses tras el inicio del tratamiento con AAD.

### 5.3 GRADO DE FIBROSIS

En un primer análisis, el grado de fibrosis se registró como una variable de escala ordinal con 4 categorías en función de la gravedad: Grados 0-1 (representado como 0), grado 2, grado 3 y grado 4. Inicialmente, la mayoría de los pacientes presentaba un grado de fibrosis 2 (42,1%), mientras que a los 12 meses la mayoría tenía fibrosis 0-1 (55,4%), proporción que se mantuvo a los 24 meses (62,3%). La presencia de grados de fibrosis 3 y 4 también se redujo de forma notable en el tiempo, tanto a 12 como a 24 meses respecto al estado inicial (frecuencias relativas de entorno al 20% para tiempo 0 vs 10-15% a los 12-24 meses). Esta información se representa gráficamente en la figura 9.

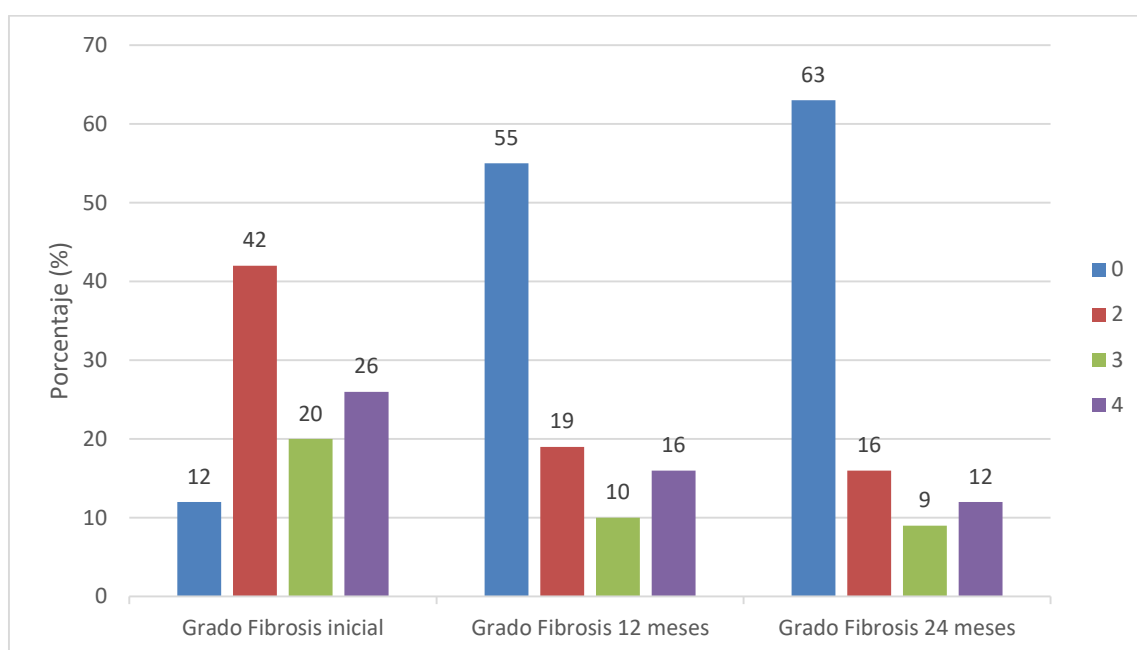


Figura 9. Frecuencias relativas del grado de fibrosis en cada punto del tiempo.

La práctica totalidad de los individuos con fibrosis inicial de 0-1 se mantuvo así en el tiempo. Únicamente 2 casos con fibrosis 0-1 al inicio del tratamiento pasaron a ser grado 2 a los 24 meses. El primero de ellos se trataba de un paciente con obesidad (IMC >30) y que presentaba consumo moderado de alcohol; al recibir el tratamiento se mantuvo en abstinencia unos meses, pero posteriormente comenzó a beber de nuevo. El otro paciente cuyo grado de fibrosis empeoró de 0 a 2 en 24 meses tenía un IMC >30. Hubo un individuo con grado 2 al inicio del tratamiento que a los 12 meses presentaba un grado 3 y a los 24 meses 0-1.

Posteriormente se repitió el análisis descriptivo para la variable grado de fibrosis tratada como variable dicotómica (leve para los grados 0-2, grave para los grados 3-4). Los pacientes

presentaron de partida una distribución similar entre ambos grupos que con el tiempo fue mejorando, de forma que la mayoría de los individuos ya a los 12 meses tenían un grado de fibrosis leve (Figura 10).

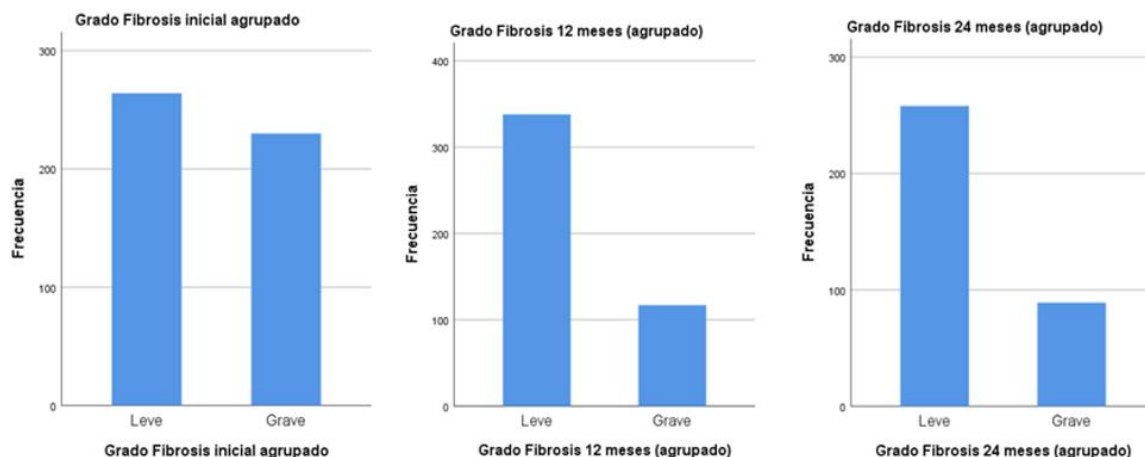


Figura 10. Diagrama de barras de frecuencias relativas de grado de fibrosis dicotómico en cada visita

Finalmente se comparó la variable grado de fibrosis como escala antes y después del tratamiento: a los 12 meses y a los 24 meses. El tratamiento produjo una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) del grado de fibrosis tras 12 y 24 meses respecto a la situación antes del tratamiento.

#### Evolución del grado de fibrosis tras tratamiento en función del grado inicial

En la medida en que la capacidad de mejoría y la relevancia de la misma depende de la situación de partida, se hizo una evaluación adicional descriptiva del grado de fibrosis tras el tratamiento, estratificando por su condición inicial (Figura 11). La gran mayoría de pacientes con grado inicial 0-1 se mantuvieron en el mismo grado de fibrosis a los 24 meses. Del mismo modo, la gran mayoría (>80%) de pacientes con grado inicial 2 evolucionó a grado 0-1 tras 24 meses. Entre los pacientes con grados 0-1 y 2 hubo un gran número de pacientes perdidos por el sistema en proporción al número de pacientes de cada estadio. Este hecho se explica porque al presentar grados leves de fibrosis no se realizó seguimiento a los 24 meses.

La mayoría de los pacientes con grado de fibrosis inicial 3 vio reducida su fibrosis a grado 0-1 o 2. Un porcentaje reseñable (17,4%,  $n=16$ ) permaneció en grado 3 a los 12 meses, pero pasó a grados 0-1 o 2 a los 24 meses. Cabe destacar un paciente que empeoró su estado a fibrosis 4 a los 24 meses. Finalmente, se observó que la mayoría de los pacientes con grado de fibrosis 4 permaneció en este estado incluso tras 24 meses después del inicio del tratamiento. La mejoría, en todo caso, fue fundamentalmente a grado 3.

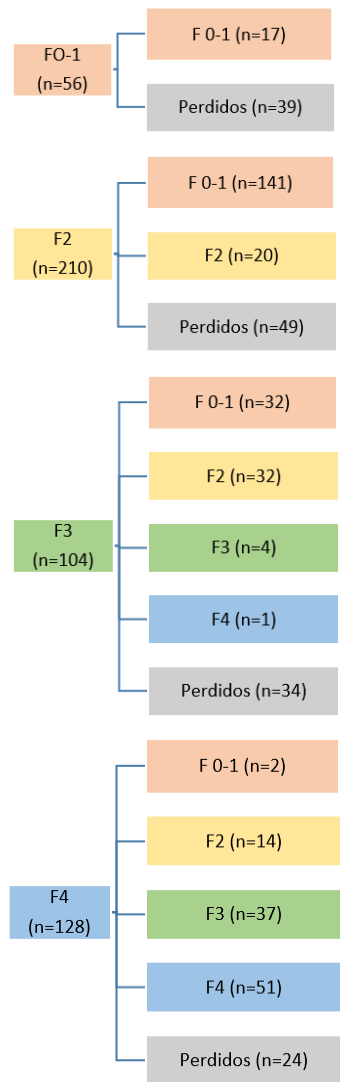


Figura 11. Cambios en el grado de fibrosis a los 24 meses según el grado basal

## 5.4 EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

### 5.4.a Escala Child-Turcotte-Pugh

Al analizar la distribución de la escala CTP en la población de nuestro estudio se observó que el 96,92% de los pacientes (n=472) pertenecían a CTP-A, el 3,08% (15 pacientes) eran CTP-B y no hubo ningún paciente CTP-C.

Las tablas 9 y 10 muestran la variación de las puntuaciones CTP en el tiempo. Prácticamente la totalidad de pacientes presentaban un valor 5 tanto al inicio (94,7%) como a los 12 meses (97,1%) y 24 meses (97,7%). Casi la totalidad de los pacientes con una puntuación de 5 en la escala CTP permanecieron con el mismo valor a los 12 (99,5%) y a los 24 meses (99,3%).

Fueron de especial interés los pacientes con CTP >5 inicial, quienes evolucionan en el tiempo observándose una reducción en la puntuación en la escala tanto a los 12 como a los 24 meses. Hubo una pérdida de pacientes a los 24 meses, principalmente aquellos con CTP 5 puntos; este hecho se debió a que se acompañaban de fibrosis leve y el seguimiento se suspendió a los 12 meses tras el inicio de la terapia antiviral.

Tabla 9. Valores de Child-Turcotte-Pugh a 12 meses respecto al valor inicial. Las casillas representan número de pacientes.

		Child-Turcotte-Pugh inicial					Total
		5	6	7	8	9	
Child-Turcotte-Pugh 12 meses	5	457	12	5	0	0	474
	6	1	1	4	2	1	9
	7	1	0	1	1	0	3
	8	0	0	0	0	0	0
	9	0	0	0	0	1	1
Total		459	13	10	3	2	487

Tabla 10. Valores de Child-Turcotte-Pugh a 24 meses respecto al valor inicial. Las casillas representan número de pacientes.

Child-Turcotte-Pugh 24 meses	Child-Turcotte-Pugh inicial					
	5	6	7	8	9	Total
5	305	10	4	1	2	322
6	2	0	2	1	0	5
7	0	0	1	1	0	2
8	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0
Total	307	10	7	3	2	329

Debido a que la mayoría de los pacientes en el estudio fueron CTP-A y la puntuación media fue de 5,0 puntos, la mejora o empeoramiento de la clasificación CTP se evaluó diferenciando dos grupos según su situación inicial: CTP=5 y CTP>5 (Figura 12). De los 307 pacientes que eran CTP=5, el 99,3% permaneció con el mismo valor a los 24 meses desde el inicio del tratamiento y sólo el 0,7% empeoró en 1 punto (Figura 12A). Por otro lado, de los 22 pacientes que tenían un valor de CTP>5, la mayoría mejoró su puntuación, sobre todo en un punto (59,1%). El 4.5% no mostró cambios en la puntuación (Figura 12B).

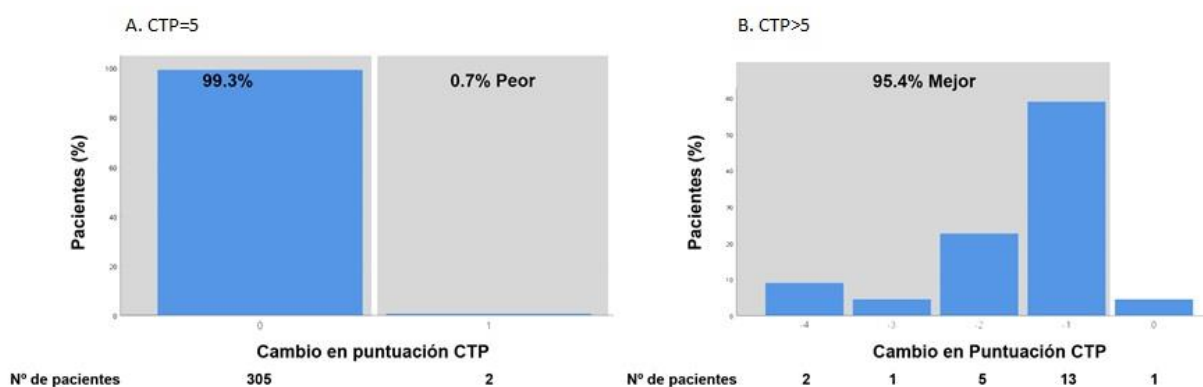


Figura 12. Cambios en la puntuación Child-Turcotte-Pugh a los 24 meses respecto al inicio

Finalmente se valoró el efecto de tratamiento sobre la variable CTP cuantitativa comparando el resultado de esta escala antes y después del tratamiento (a 12 y 24 meses). El tratamiento produjo una mejoría estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) tras 12 y 24 meses respecto a la situación antes del tratamiento.

### 5.4.b Escala MELD

En congruencia con la situación mayoritaria de enfermedad hepática compensada, la gran mayoría de pacientes tenía un valor MELD de 7 (Figura 13). Las diferencias en el tiempo se produjeron fundamentalmente en aquellos individuos con puntuaciones altas en la escala.

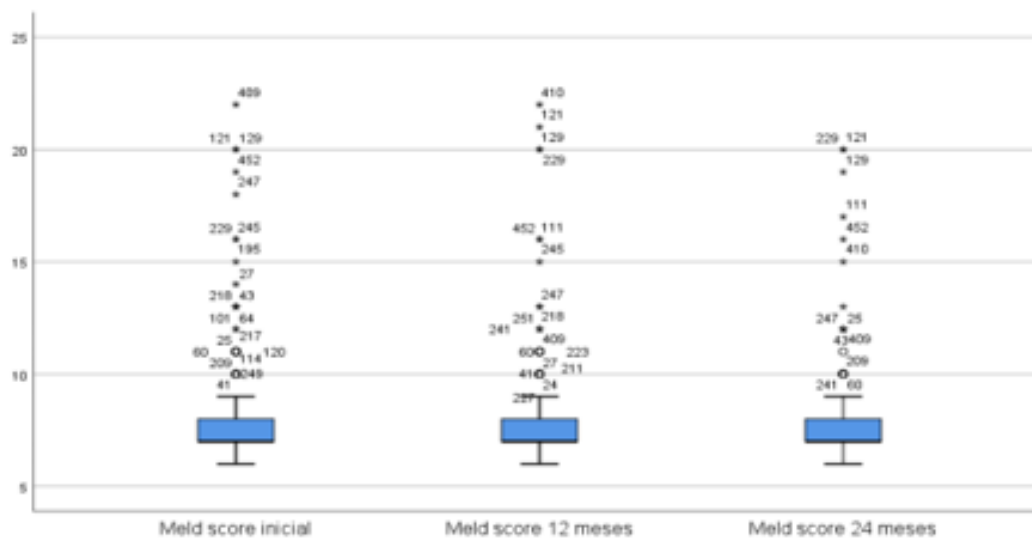


Figura 13. Distribución de la puntuación MELD en la población de estudio en cada momento de tiempo

Dada la variedad de puntuaciones presentes, se realizó en primer lugar una agrupación usando un criterio estadístico como la mediana (7). En las tablas 11 y 12 se muestra la frecuencia de pacientes con MELD por encima de la mediana o no a 12 y 24 meses en función del MELD inicial.

Se observó que una gran mayoría de pacientes del grupo MELD  $\leq 7$  permanecían en el mismo grupo tanto a los 12 como a los 24 meses (79,5% y 83,7% respectivamente). De los que partían con MELD  $> 7$ , un 20% mejoró a MELD  $\leq 7$  a los 12 meses. El efecto se incrementó con el tiempo de forma que, a los 24 meses, el 43,1% de los pacientes MELD  $> 7$  pasó a MELD  $\leq 7$



Tabla 11. Valores de MELD a 12 meses respecto al valor inicial. Las casillas representan número de pacientes.

MELD 12 meses	MELD inicial			
		MELD ≤7	MELD >7	Total
MELD ≤7		256	26	282
MELD >7		66	104	170
Total		322	130	452

Tabla 12. Valores de MELD a 24 meses respecto al valor inicial. Las casillas representan número de pacientes.

MELD 24 meses	MELD inicial			
		MELD ≤7	MELD >7	Total
MELD ≤7		190	44	234
MELD >7		27	58	95
Total		227	102	329

A continuación, se realizó una agrupación con criterio clínico, diferenciando así pacientes con MELD ≤10 y MELD >10. De los 306 pacientes con una puntuación de MELD basal ≤10 (Figura 14A), 71 (23,2%) mejoró la puntuación a los 24 meses, 170 (55,6%) no tuvo ningún cambio y 65 (21,3%) presentaron empeoramiento en la puntuación MELD. De los 23 pacientes que tenían una puntuación MELD superior a 10 (Figura 14B), 19 (82,3%) mejoró la puntuación, 1 (4,3%) no tuvo ningún cambio, y 3 (13%) tuvieron un empeoramiento en la puntuación MELD.

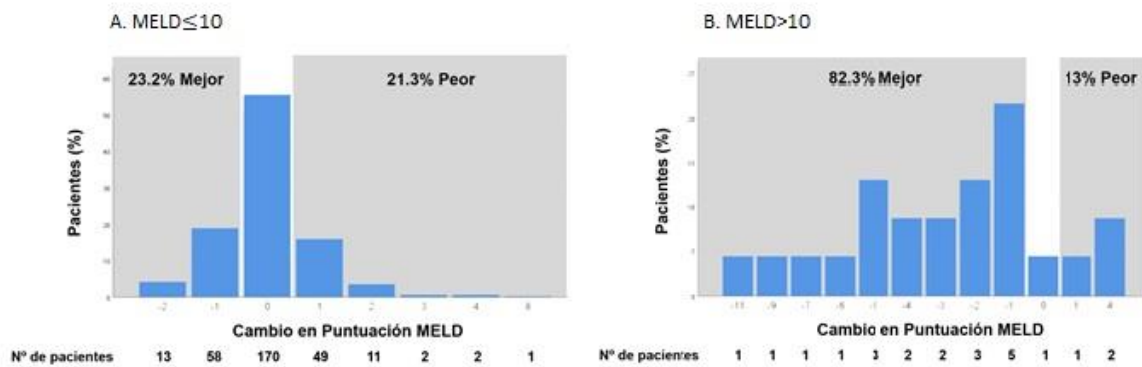


Figura 14. Cambios en la puntuación MELD a los 24 meses respecto al inicio

Finalmente se valoró la efectividad de tratamiento sobre la puntuación MELD antes y después del tratamiento. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el efecto del tratamiento evaluado tras 12 meses ( $p=0,002$ ), pero esta significación se perdía a los 24 meses ( $p=0,068$ ). Podría deberse a la pérdida de potencia a los 24 meses, donde la pérdida de casos es claramente mayor respecto a 12 meses (329 frente a 452 pacientes).

#### 5.4.c ALBI

La puntuación ALBI antes del inicio del tratamiento mostró una distribución no normal, con asimetría clara derecha como muestra la figura 15. La mediana de ALBI fue  $-3,02$  (IQR  $-3,21$  a  $-2,78$ ) y la mayoría de los pacientes pertenecían a ALBI grado 1 (436, 87,7%) o 2 (56, 11,3%).

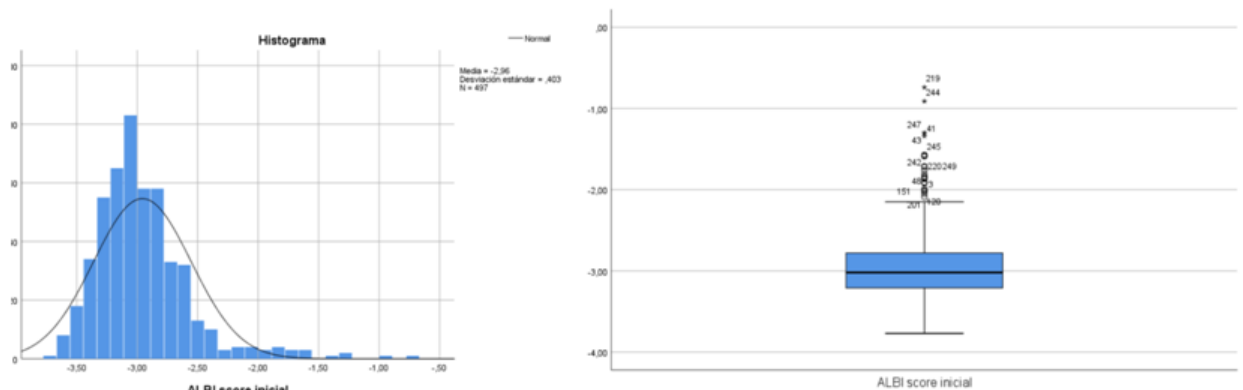


Figura 15. Representación gráfica de la distribución de valores de ALBI en la población (izquierda) y de los estadísticos descriptivos principales (derecha) a tiempo cero

Al analizar la evolución de la puntuación ALBI se observó una mejoría con el tiempo (Figura 16). La mediana a los 12 meses fue de  $-3,24$  y a los 24 meses de  $-3,27$ . Esta mejoría era significativa a los 12 meses ( $p=0,000$ ) y se mantuvo así a los 24 meses. La base de esta reducción se produjo en la eliminación progresiva de la asimetría derecha inicial en la distribución

de las puntuaciones ALBI al inicio. Es decir, la reducción fundamental se produjo en aquellos individuos que partían de un ALBI más alto (Figura 17).

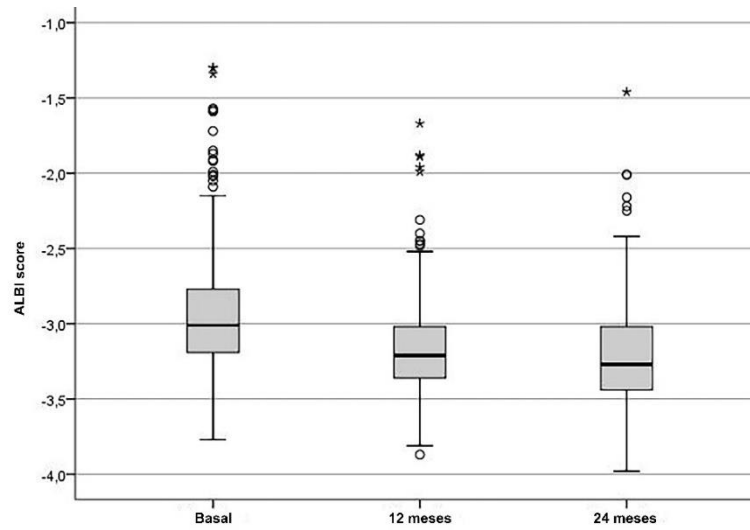


Figura 16. Diagrama de cajas de los cambios en la puntuación ALBI a lo largo tiempo después de la terapia AAD con RVS.

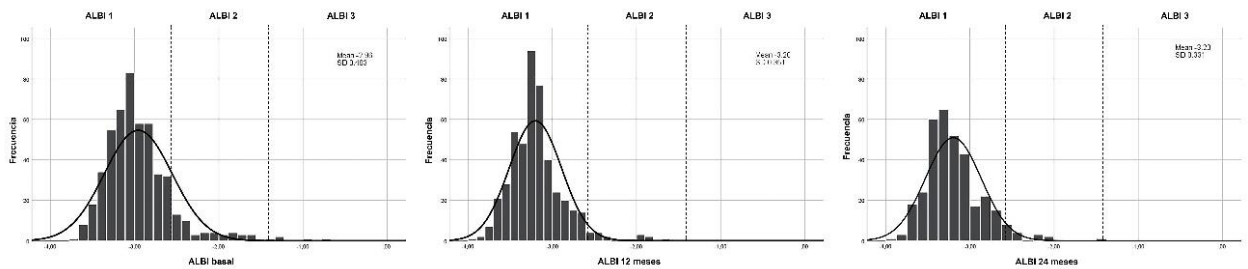


Figura 17. Distribución de valores ALBI en la población a lo largo del tiempo

Para evaluar la variación de las puntuaciones de ALBI en el tiempo se agruparon las puntuaciones en 3 grados en función de los grados ALBI:

- grado ALBI 1: igual o inferior a -2,60
- grado ALBI 2: superior a -2,60 e igual o inferior a  $\leq -1,39$
- grado ALBI 3: superior a -1,39.

A los 12 meses (Tabla 13), 403 pacientes (99,3%) que inicialmente eran ALBI-1 permanecieron el mismo grado, mientras que 3 (0,7%) empeoraron a ALBI grado 2. Cuarenta y un pacientes (79,9%) pasaron de ALBI-2 a ALBI-1. Únicamente había 4 pacientes con ALBI-3, pero todos ellos vieron mejorar su clasificación: 1 (25%) lo hizo a grado 1 y 3 (75%) a grado 2.

A los 24 meses (Tabla 14), 281 pacientes (97,2%) que inicialmente eran ALBI-1 permanecieron el mismo grado. La mayoría de los pacientes ALBI-2 mejoró a ALBI-1 y únicamente 5 (10,9%) permanecieron en el mismo grado. A los 24 meses únicamente hubo 3 pacientes ALBI-3 y todos ellos mejoraron a ALBI-2.

Tabla 13. Valores de ALBI a 12 meses respecto al valor inicial. Las casillas representan número de pacientes.

		ALBI inicial			
		ALBI grado 1	ALBI grado 2	ALBI grado 3	Total
ALBI 12 meses	ALBI grado 1	403	41	1	445
	ALBI grado 2	3	11	3	17
	ALBI grado 3	0	0	0	0
Total		406	52	4	462

Tabla 14. Valores de ALBI a 24 meses respecto al valor inicial. Las casillas representan número de pacientes.

		ALBI inicial			
		ALBI grado 1	ALBI grado 2	ALBI grado 3	Total
ALBI 24 meses	ALBI grado 1	281	41	0	322
	ALBI grado 2	8	5	3	16
	ALBI grado 3	0	0	0	0
Total		289	46	3	338

Debido a que la mayor parte de los pacientes tenían un grado ALBI 1, con el objetivo de compensar la asimetría derecha observada en esta variable y su efecto en la interpretación de resultados, se categorizó la variable ALBI en función de los percentiles 25 y 75 obtenidos de los datos estadísticos, resultando los siguientes grupos:

- ALBI-bajo: igual o inferior a -3.21
- ALBI-intermedio: superior a -3.22 e igual o inferior a -2.78
- ALBI-alto: superior a -2.78

A los 12 meses (Tabla 15), la mayoría de los pacientes con ALBI inicial intermedio y alto experimentaron una reducción de nivel: de alto a intermedio (49 pacientes, 45,8%) y de intermedio a bajo (136 pacientes, 56,4%). Un porcentaje considerable de ellos se mantuvo en el mismo nivel: el 40,2% de los pacientes ALBI intermedio y el 30% de los ALBI alto. La mayoría de los pacientes con ALBI bajo permanecieron en el mismo nivel (93 pacientes, 81,6%).

A los 24 meses (Tabla 16), la mayoría de los pacientes con ALBI bajo permanecieron en el mismo nivel (80,3%). Sin embargo, a diferencia de lo que ocurría a los 12 meses, la proporción de pacientes ALBI intermedio que mejoraban o permanecían en la misma categoría fue similar. El 40,8% de los pacientes ALBI intermedio se mantuvieron en la misma categoría frente al 54% que pasó a ALBI bajo. En los pacientes con ALBI alto, la mejoría fue más llamativa: el 36,4% pasó a ALBI bajo, el 37,5% mejoró a ALBI intermedio, y el 26,1% permaneció en la misma categoría.

Tabla 15. Grados de ALBI categorizado según tertiles antes y a los 12 meses. Las casillas representan número de pacientes

		ALBI inicial				Total
		ALBI bajo	ALBI intermedio	ALBI alto		
ALBI 12 meses	ALBI bajo	Recuento (n)	93	136	26	255
	ALBI intermedio	Recuento (n)	20	97	49	166
	ALBI alto	Recuento (n)	1	8	32	41
Total			114	241	107	462

Tabla 16. Grados de ALBI categorizado según tertiles antes y a los 24 meses. Las casillas representan número de pacientes

		ALBI inicial				Total
		ALBI bajo	ALBI intermedio	ALBI alto		
ALBI 24 meses	ALBI bajo	Recuento (n)	61	94	32	187
	ALBI intermedio	Recuento (n)	14	71	33	118
	ALBI alto	Recuento (n)	1	9	23	33
Total			76	174	88	338

## 5.5 MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

### 5.5.a Niveles de glucosa sérica

La mediana de glucosa antes del tratamiento antiviral en la población general fue de 92 mg/dL. A los 6 meses del inicio del tratamiento se detectó una disminución significativa ( $p=0,004$ ) de la glucosa sérica (mediana 90 mg/dL) con respecto a la basal. Posteriormente, las cifras de glucosa sérica de los pacientes fueron aumentando significativamente ( $p<0,05$ ), alcanzando una mediana de 94 mg/dL a los 24 meses (Tabla 18).

En el grupo de pacientes cirróticos se observó un aumento significativo de 96 mg/dL (RIQ 87,25-117) a 102 mg/dL (RIQ 88-126), ( $p=0,003$ ) a los 24 meses tras el inicio del tratamiento.

Analizando los valores de glucosa en pacientes diabéticos ( $n=59$ ), pudimos observar un comportamiento similar a corto plazo al acontecido en el total de los pacientes incluidos en el estudio (Tabla 19). Se detectó un descenso no significativo en el valor mediano de glucosa a los 6 meses; sin embargo, la diferencia a los 24 meses respecto al basal fue mínima.

#### Cambios en HbA1c

Se detectó una reducción estadísticamente significativa en los valores medianos de HbA1c tras conseguir la RVS en los pacientes diabéticos. La mediana inicial de HbA1c fue de 6,7% (RIQ: 6,27% - 7,75%) frente a 6.6% a los 24 meses, ( $p=0,026$ ) destacando el principal pico de mejoría a los 12 meses (Tabla 17).

Tabla 17. Evolución de valores medianos de HbA1c

	Basal	6 meses	12 meses	24 meses
<b>HbA1c (%)</b>	6.7	6.5	6.3	6.6
<b>Media de cambio (%)</b>		-0.2	-0.4	-0.1
<b>p-valor</b>		<0.001	<0.001	0.026
<b>n</b>	59	54	51	45

### 5.5.b Niveles de colesterol sérico

La mediana de los niveles de colesterol total en población general (Tabla 18) aumentó de 167 mg/dL (RIQ 147-189) a 180,50 mg/dL (RIQ 156,75-203) a los 24 meses tras el inicio de los antivirales ( $p < 0,05$ ). Entre los pacientes diagnosticados previamente de trastorno del metabolismo lipídico ( $n=20$ ), se detectó un aumento progresivo y no significativo de la mediana de colesterol total a los 24 meses tras el AAD (Tabla 19).

Evaluando los cambios en los niveles de colesterol total según los grados de fibrosis basal, los incrementos de colesterol total fueron significativos en F2, 3 y 4 (Figura 18).

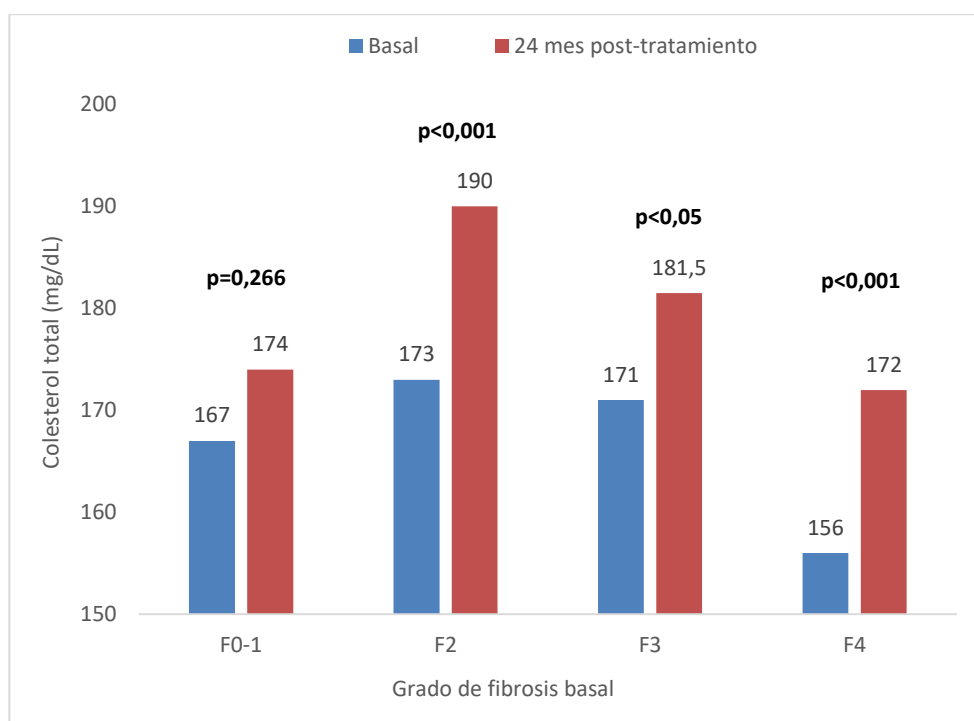


Figura 18. Niveles de colesterol total en función del grado de fibrosis basal

Asimismo, los incrementos de colesterol total fueron significativos en todos los genotipos (Figura 19).

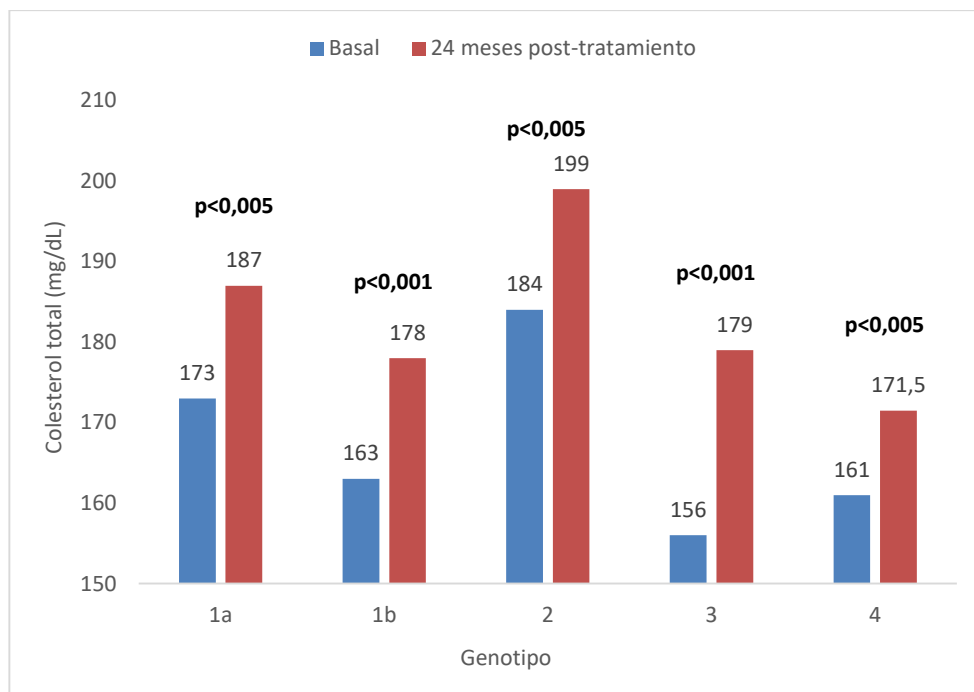


Figura 19. Niveles de colesterol total en función del genotipo

### 5.5.c Niveles de creatinina sérica

Desde los 6 meses hubo un aumento, inicialmente no significativo, en los niveles de creatinina (de 0,80 mg/dL se pasó a 0,81 mg/dL). A partir de entonces este discreto aumento sí fue significativo ( $p<0.001$ ); sin embargo, el valor mediano no llegó a sobrepasar el umbral patológico (Tabla 18).

Definiendo insuficiencia renal como valores de Cr  $>0,90$  md/dL en mujeres y  $>1,3$  mg/dL en hombres, en el grupo de pacientes con insuficiencia renal ( $n=97$ ) hubo un descenso significativo de Cr a los 6 meses tras el inicio del tratamiento con AAD ( $p<0,05$ ). La mediana de función renal a los 24 meses fue menor que la basal, pero se perdió la significación estadística (Tabla 19)



Tabla 18. Evolución de los valores medianos de glucosa, colesterol y creatinina en la población general

Población general		Mediana (mg/dL)	Valor de p
<b>Glucosa mg/dL</b>	meses		
	0	92,00	
	6	90,00	<b>0,004</b>
	12	92,00	0,59
	24	94,00	<b>0,038</b>
<b>Colesterol total mg/dL</b>			
	0	167,00	
	6	183,00	<b>&lt;0,001</b>
	12	184,00	<b>&lt;0,001</b>
	24	180,50	<b>&lt;0,001</b>
<b>Creatinina mg/dL</b>			
	0	0,80	
	6	0,81	0,061
	12	0,83	<b>0,000</b>
	24	0,84	<b>0,000</b>

Tabla 19. Evolución de los valores medianos de glucosa, colesterol y creatinina en subgrupos poblacionales

Subgrupos poblacionales		Mediana (mg/dL)	Valor de p
<b>Diabéticos</b>			
	Glucosa 0	127,00	
	Glucosa 6	121,00	0,102
	Glucosa 12	124,50	0,158
	Glucosa 24	126,50	0,415
<b>Dislipémicos</b>			
	Colesterol total 0	161,00	
	Colesterol total 6	165,00	0,159
	Colesterol total 12	173,00	0,223
	Colesterol total 24	185,50	0,480
<b>Insuficiencia renal</b>			
	Creatinina 0	1,51	
	Creatinina 6	1,31	<b>0,038</b>
	Creatinina 12	1,29	0,798
	Creatinina 24	1,41	0,407

### 5.5.d Evaluación de cambios en la medicación

Entre la población estudiada se detectaron 59 pacientes diabéticos (11,9%), 127 hipertensos (25,6%) y 20 con trastornos del colesterol (4%). En estos grupos, se evaluaron las modificaciones en su medicación examinando la necesidad de aumentar, disminuir o mantener el tratamiento específico de cada trastorno (Tabla 20). Cabe destacar que el 12,3% de los diabéticos, el 18,4% de los hipertensos y el 17,6% de los dislipémicos pudieron reducir su tratamiento. En el caso de los diabéticos, este hecho se vio sobre todo en aquellos pacientes insulino dependientes que pudieron disminuir las unidades de insulina requeridas.

Tabla 20. Modificaciones en el tratamiento de diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipemia

Medicación	Aumento	Disminución	No cambios
Antidiabéticos	18 (31,6%)	7 (12,3%)	32 (56,1%)
Antihipertensivos	20 (16%)	23 (18,4%)	82 (65,6%)
Hipolipemiantes	2 (11,8%)	3 (17,6%)	12 (70,6%)

### 5.5.e Eventos clínicos

Se evaluaron los diferentes eventos clínicos que acontecieron en el periodo de estudio. Así se calculó la incidencia y el tiempo medio de aparición de: complicaciones infecciosas, eventos cardíacos, neurológicos, hematológicos, endocrinológicos y digestivos no relacionados con descompensaciones hepáticas (Tabla 21)

Tabla 21. Descripción de los eventos clínicos globales

Eventos clínicos	Número de casos	Frecuencia	Tiempo medio aparición (meses)
Infecciones	13	2,61%	7,25
Cardíacos	10	2%	11,80
Neurológicos	2	0,4%	12,08
Hematológicos	4	0,8%	9,54
Endocrinológicos	4	0,8%	12,92
Digestivos	9	1,8%	10,62

Posteriormente se estudiaron por separado las diferentes manifestaciones extrahepáticas para evaluar la etiología y frecuencia de las mismas (Tabla 22).

Respecto a la localización y tipo de manifestaciones infecciosas, hubo 6 infecciones respiratorias (4 de ellas fueron neumonías), 4 infecciones urológicas destacando 2 pielonefritis agudas, una celulitis cutánea, una infección de una prótesis total de cadera y una diverticulitis.

Entre los eventos cardíacos destacaban: 4 episodios de insuficiencia cardíaca congestiva, 2 eventos de cardiopatía isquémica, un dolor torácico atípico, 2 problemas valvulares (uno degenerativo y otro por valvulopatía reumática) y un trasplante cardíaco por miocardiopatía dilatada secundaria a cardiopatía congénita.

Los eventos neurológicos consistieron en un accidente isquémico transitorio y un ictus lacunar.

Entre los problemas hematológicos destacaron un caso de mieloma múltiple, un síndrome proliferativo crónico tipo leucemia linfática crónica de estirpe B y dos trastornos trombóticos (tromboembolismo pulmonar segmentario y trombosis venosa del cayado de la safena magna).

Tres de los eventos endocrinológicos estuvieron relacionados con descompensaciones glucémicas en pacientes con diabetes diagnosticada con anterioridad. Además, se registró un bocio multinodular que requirió tiroidectomía posterior.

Entre la patología digestiva acontecida destacaron: 4 episodios de hemorragia digestiva alta, 2 de hemorragia digestiva baja, 2 cólicos biliares complicados y un ingreso por colitis isquémica.

Tabla 22. Descripción de los eventos clínicos

<b>Eventos clínicos</b>	<b>Etiología</b>	<b>Número de pacientes (n)</b>
<b>Infecciones</b>		
	Respiratorias	6
	Urológicas	4
	Cutáneas	1
	Óseo-articulares	1
	Digestivas	1
<b>Cardíacos</b>		
	Insuficiencia cardíaca congestiva	4
	Cardiopatía isquémica	2
	Patología valvular	2
	Otras	2
<b>Neurológicos</b>		
	Vascular	2
<b>Hematológicos</b>		
	Neoplasias	2
	Fenómenos trombóticos	2
<b>Endocrinológicos</b>		
	Descompensación diabética	3
	Tiroideopatía	1
<b>Digestivos</b>		
	Hemorragia digestiva alta	4
	Hemorragia digestiva baja	2
	Biliar	2
	Vascular	1

## 5.6 TUMORES HEPÁTICOS Y EXTRAHEPÁTICOS

### 5.6.a Tumores hepáticos

Un total de 16 pacientes (3,2%) desarrolló CHC en el tiempo de seguimiento. Las características de todos ellos se recogen en la tabla 23.

Los casos se distribuyeron de la siguiente manera: hubo 3 casos de CHC en mujeres (18,8%) y 13 casos en varones (81,2%). La media de edad fue de 60,5 años y el intervalo medio de tiempo desde el inicio del tratamiento con AAD hasta el diagnóstico de CHC fue de 15 meses. La mayor parte de los pacientes que presentaron CHC había recibido tratamientos antivirales previos (62,5%) y eran genotipo 1b (43,75%), aunque hubo un porcentaje no despreciable de pacientes con genotipo 3 (31,25%). Únicamente fallecieron dos pacientes con CHC durante el tiempo de seguimiento y, aunque no hubo diferencias significativas, el tiempo hasta el éxitus es casi la mitad en pacientes con hepatocarcinoma.

La incidencia se mantuvo por igual durante el primer y el segundo año, siendo del 1,6% en cada año. Entre los 8 nuevos casos de CHC en el primer año de seguimiento, en 5 de ellos se diagnosticó CHC en los primeros 6 meses tras el inicio del tratamiento.

Los pacientes que desarrollaron CHC tenían grados de fibrosis basal significativamente más altos, no detectando ningún caso de CHC en pacientes F0-1 o 2 al inicio del tratamiento. El tiempo medio de aparición de CHC en los pacientes que inicialmente eran F3 fue de 21,5 meses, mientras que el en los pacientes que eran F4 fue de 12,1 meses. Tras 24 meses de seguimiento, todos los pacientes que desarrollaron CHC que inicialmente eran F3 evolucionaron a F2, y de aquellos que eran F4, 8 pacientes (80%) continuaron siendo F4 y 2 (20%) evolucionaron a F3.

Entre los pacientes que desarrollaron CHC, la mediana de puntuación de la escala CTP fue de 5 puntos (5 – 5,75), el score MELD de 7,50 puntos (7 - 9) y la puntuación ALBI de -2.80 (-2,89 - -2,17). Los pacientes que desarrollaron CHC tuvieron puntuaciones basales de ALBI significativamente mayores. Como se comentó anteriormente, en nuestra serie global de pacientes incluidos en el estudio únicamente 15 (el 3.08% del total) pertenecían a la clase CTP-B. En este subgrupo de pacientes, hubo 2 casos (12,5%) de CHC durante el seguimiento, tras un tiempo medio de 13 meses. El resto de los pacientes que desarrollaron CHC eran CTP-A al inicio (14 pacientes, 2.9% del total de pacientes).

Tabla 23. Características de pacientes que desarrollaron hepatocarcinoma en el tiempo de seguimiento

		Pacientes con CHC n = 16	Todos los pacientes n = 497	Valor de p
<b>Edad en años</b>	Mediana (RIQ)	60,5 (54,75-71.50)	56 (49-66)	0,234
<b>Sexo</b>	M/F, n	13/3	291/190	0,094
<b>HTA</b>	Si, n (%)	2 (12,5)	125 (25,6%)	0,224
<b>DM</b>	Si, n (%)	3 (18,8)	56 (11,9)	0,389
<b>DLP</b>	Si, n (%)	0 (0)	20 (4%)	0,405
<b>Tiempo hasta éxitus en meses</b>	Mediana	8,50	12	0,549
<b>Tratamiento previo</b>	Si, n (%)	10 (62,5%)	192 (39,9%)	0,070
<b>IMC</b>	n (%)			0,392
	Bajo peso	0 (0)	1 (0,2)	
	Normal	6 (37,5)	267 (53,7)	
	Sobrepeso	9 (56,3)	162 (32,6)	
	Obesidad	1 (6,3)	65 (13,1)	
<b>Hábito tabáquico</b>	n (%)			0,524
	No consumidor	8 (50)	64 (12,9)	
	Ex consumidor	3 (18,8)	287 (57,7)	
	Consumidor	5 (31,3)	146 (29,4)	
<b>Enolismo</b>	n (%)			0,694
	No consumidor	11 (68,8)	363 (73)	
	Ex consumidor	4 (25)	78 (15,7%)	
	Consumidor	1 (6,3)	56 (11,3)	
<b>Genotipo</b>	n (%)			0,384
	1a	3 (18,75)	132 (27,5)	
	1b	7 (43,75)	233 (48,4)	
	2	0 (0)	14 (2,9)	
	3	5 (31,25)	60 (12,47)	
	4	1 (6,25)	41 (8,5)	
<b>Grado de fibrosis</b>	n (%)			<b>0,001</b>
	F0-1	0 (0)	56 (11,64)	
	F2	0 (0)	208 (43,24)	
	F3	6 (37,5)	99 (20,5)	
	F4	10 (62,5)	118 (24,53)	
<b>Función hepática</b>				
	CTP A/B/C	14 / 2 / 0	458 / 13 / 0	<b>0,027</b>
	MELD, Mediana (RIQ)	7,50 (7 - 9)	7 (7 - 8)	0,150
	ALBI Mediana (RIQ)	-2,80 (-2,89 - -2,17)	-3,02 (-3,21 - -2,78)	<b>0,002</b>
	ALBI A/B/C	11 / 4 / 0	406 / 52 / 4	0,151

### 5.6.b Tumores extrahepáticos

Respecto a las neoplasias no hepáticas, 15 pacientes (3,02%) desarrollaron algún tumor extrahepático en el tiempo de seguimiento. No hubo diferencias en cuanto al sexo, ya que la mitad de los pacientes fueron hombres y la mitad mujeres. La mediana de edad de aparición fue de 68,81 años (RIQ 58,75 – 77,75); y el tiempo de aparición fue de 19,7 meses (RIQ 9,75 – 24,42). De ellos, 14 pacientes (93,3%) tenían grado 3 o 4 de fibrosis inicial; mientras que hubo sólo un caso (6,6%) con un grado 2 de fibrosis al inicio del tratamiento. La mediana de edad del paciente con F 2 que desarrolló un tumor extrahepático fue de 75 años, 66 años en los F3 y 69,6 años en pacientes F4.

Los tumores extrahepáticos fueron: 5 casos de cáncer colorrectal, 2 tumores nefro-urológicos (1 carcinoma renal de células claras y 1 carcinoma urotelial de células transicionales), 2 tumores del área ORL (1 carcinoma epidermoide de suelo de la boca y 1 tumor de laringe), 2 tumores ginecológicos (1 cáncer de mama y 1 carcinoma vulvar), 1 linfoma difuso de células B, 1 carcinoma basocelular, 1 tumor neuroendocrino (feocromocitoma) y 1 adenocarcinoma pulmonar (Figura 20). Ninguno de estos tumores apareció en pacientes con CHC.

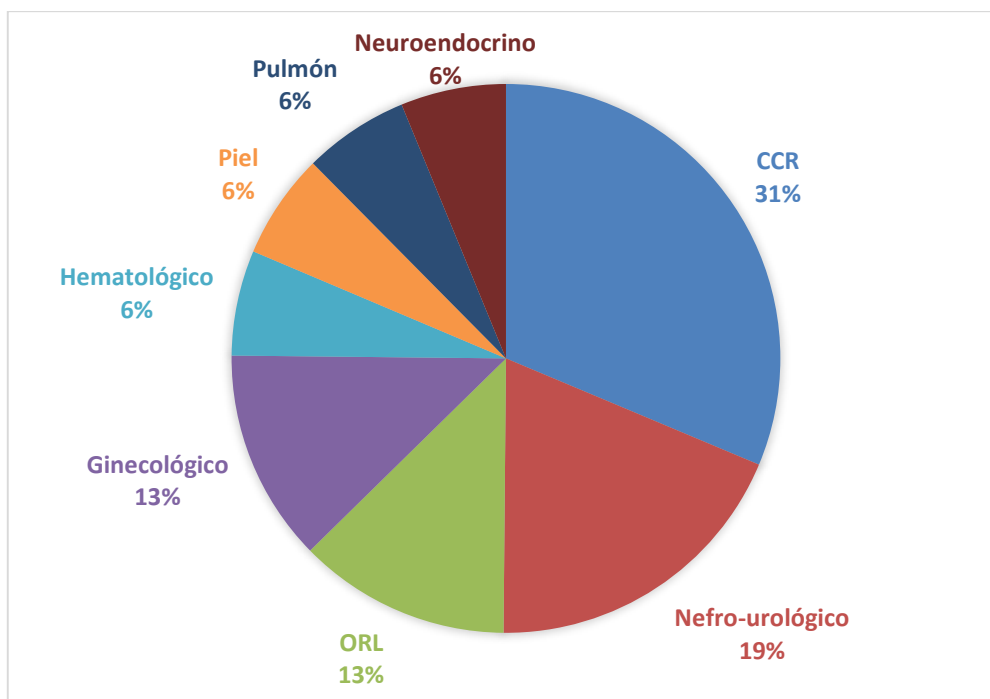


Figura 20. Frecuencias relativas de tumores extrahepáticos

## 5.7 MORTALIDAD

De todos los pacientes estudiados hubo 14 fallecimientos (2,8%). Las características de todos ellos se recogen en la tabla 24.

La distribución por sexos fue equitativa, siendo el 50% mujeres y el 50% varones, y todos ellos eran de nacionalidad española. La mediana de edad de fallecimiento fue de 67,07 años y el tiempo medio desde la exposición a los AAD hasta el éxitus fue de 15,07 meses. La mayor parte de los pacientes fallecidos no había recibido tratamientos antivirales previos y eran genotipo 1b (71,4%). Analizando el grado de fibrosis inicial de los pacientes que fallecieron se observó que 8 pacientes (57,1%) eran F4 al inicio del tratamiento, 2 pacientes (14,3%) eran F3, 3 pacientes (21,4%) eran F2, y hubo un único caso (7,1%) que tenía grado de fibrosis 0-1 inicialmente.

Tabla 24. Características de pacientes fallecidos en el seguimiento

Fallecidos en el seguimiento n = 14		
<b>Edad</b>	Años	67,07 (56,5 – 79.5)
<b>Sexo</b>	Hombre, n (%)	7 (50)
<b>Nacionalidad</b>	Española, n (%)	14 (100)
<b>Tiempo hasta el éxitus en meses</b>	Mediana (RIQ)	15,07 (6,5 – 23,5)
<b>Tratamiento previo</b>	n (%)	4 (28,6%)
<b>Genotipo</b>	n (%)	
	1a	2 (14,3%)
	1b	10 (71,4%)
	2	0 (0%)
	3	2 (14,3%)
	4	0 (0%)
<b>Grado de Fibrosis</b>		
	F0-1	1 (7,1%)
	F2	3 (21,4%)
	F3	2 (14,3%)
	F4	8 (57,1%)



En cuanto a las causas de mortalidad las dividimos en causas hepáticas y no hepáticas (Figura 21).

Cinco pacientes fallecieron por causas hepáticas: 3 por descompensación hepática y 2 por carcinoma hepatocelular en estadio avanzado. Todos ellos eran F4 al inicio del tratamiento. Los eventos de descompensación más frecuentes fueron la ascitis y la encefalopatía hepática. Un paciente reconoció consumo perjudicial de alcohol tras la RVS, dos eran ex-consumidores de alcohol y 2 afirmaron no haber consumido nunca.

Ocho pacientes fallecieron por causas no hepáticas: 3 por eventos cardiovasculares (dos casos de infarto agudo de miocardio y uno de accidente cerebrovascular hemorrágico); 2 por consumo perjudicial de drogas por vía parenteral; 2 por tumores extrahepáticos; y uno por diverticulitis perforada con postoperatorio complicado.

Se desconoce la causa de fallecimiento de un paciente, aunque pudo saberse la fecha del éxitus debido al registro en la historia clínica.

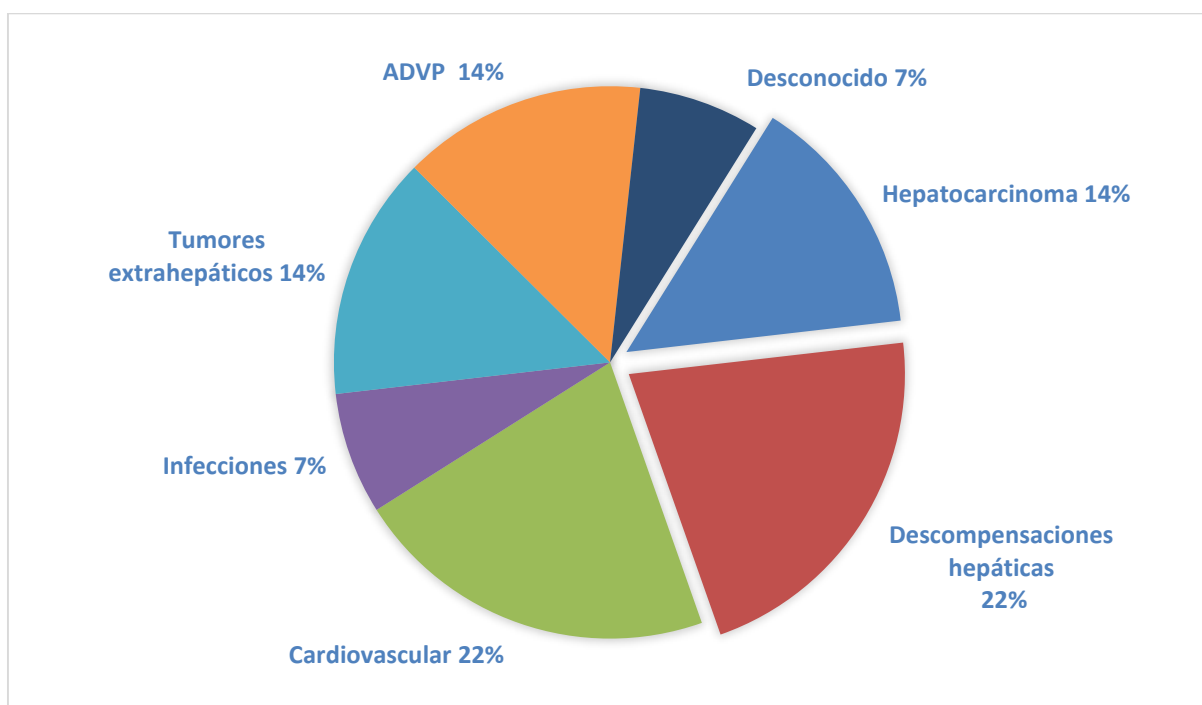


Figura 21. Frecuencias relativas de causas de mortalidad

Los pacientes que fallecieron por eventos cardiovasculares presentaban otros factores de riesgo tales como diabetes mellitus tipo 2 (presente en dos de ellos), hipertensión arterial y dislipemia (presente en uno de ellos). De los tres pacientes que fallecieron por esta causa, 2 eran F4 al inicio del tratamiento y el otro tenía grado 2 de fibrosis. Sin embargo, este último era un paciente con trasplante renal previo en tratamiento con Tacrolimus.

## **6. DISCUSIÓN**



La hepatitis crónica por VHC ha sido recientemente la causa principal de cirrosis hepática, de CHC y de trasplante hepático en España. La hepatitis C es una enfermedad endémica en todo el mundo. La prevalencia estimada de anticuerpos frente al VHC en la población española es de 0,85% y la de infección activa de 0,22%. La infección aguda es asintomática en aproximadamente un 80% de los casos y, sin tratamiento, entre un 15-45% de las personas infectadas elimina el virus espontáneamente en un plazo de seis meses. El 55-85% restante desarrollará infección crónica con riesgo de cirrosis hepática a los 20 años del 15-30% y de CHC del 1-3% cada año variando según el grado de fibrosis.

La aparición de los nuevos AAD en 2015 ha revolucionado el manejo de la infección por VHC. Se estima que el tratamiento puede curar más del 95% de los casos de infección por el VHC, lo que reduce el riesgo de muerte por cáncer de hígado y cirrosis, y la morbilidad causada por la infección crónica.

En España, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó en 2015 el Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC)<sup>106</sup>. Bajo las premisas de ese plan, hasta abril 2019 en La Rioja se trataron 1066 pacientes con AAD.

Hasta la fecha, numerosos trabajos han estudiado la evolución de los pacientes con infección crónica por VHC tratados con terapias basadas en interferón. Sin embargo, sólo recientemente hemos empezado a conocer la evolución de los pacientes que han recibido terapias con los nuevos AAD.

En este trabajo hemos querido valorar el impacto de la erradicación de la infección por VHC con AAD en la función y fibrosis hepática y en la aparición de eventos clínicos hepáticos y extrahepáticos. De forma global, la prevalencia de hepatitis C es mayor en varones que en mujeres<sup>6, 109</sup>. En nuestro trabajo un 61,2% fueron hombres frente a un 38,8% de mujeres. La edad media de la población estudiada fue de 57,75 años destacando dos subpoblaciones diferentes: mayoritaria entre 45-65 años predominantemente masculina y otra menos frecuente >65 años predominantemente femenina. La población  $\leq$  44 años era mayoritariamente masculina. Nuestros datos concuerdan con los obtenidos en una revisión de 2006 de la epidemiología del VHC en España, en la que se describía un aumento de la infección con la edad, a partir de los 30 años, con un pico a los 30-45 años atribuido a la inyección de drogas por vía parenteral; y otro pico en mayores de 65 años atribuido a transfusiones antes de 1990 o uso jeringuillas no estériles antes de 1975<sup>110</sup>.

Como describe la literatura, el genotipo 1 es el más frecuente en Europa, el subtipo 1b el predominante<sup>25,111</sup>. Estos datos también se corroboran en nuestro trabajo en el que el 75,5% de la población estudiada era genotipo 1, con dominancia de genotipo 1b (48,3% de los pacientes).

## 6.1. EVENTOS HEPÁTICOS

### 6.1.a. Eventos clínicos

La supresión de la replicación viral y la consiguiente desaparición de la necrosis hepatocitaria y la inflamación hepática sientan las bases para evitar la progresión de la enfermedad hacia la cirrosis, la descompensación y el cáncer. Por ello, la evolución de los eventos hepáticos después de la terapia antiviral puede determinar el pronóstico clínico. En los últimos años, varios grandes estudios de cohortes occidentales, con una duración de seguimiento sustancial, incluyeron pacientes con infección crónica por VHC que fueron tratados con terapia basada en IFN. Sin embargo, los pacientes con cirrosis que se incluyeron en estas cohortes tenían enfermedad hepática compensada ya que la terapia con IFN no se aplicaba a pacientes con descompensación hepática. En 2007, se presentaron los resultados de una cohorte de 479 pacientes con fibrosis hepática avanzada inducida por el VHC que fueron seguidos durante una mediana de 2,1 años<sup>112</sup>. Una observación importante de este estudio fue que la insuficiencia hepática, definida como un episodio de ictericia, ascitis, encefalopatía hepática o hemorragia por varices, no se produjo entre los pacientes que alcanzaron RVS, mientras que la tasa de insuficiencia hepática era de 365/10.000 pacientes-año en caso de fracaso de la terapia basada en IFN ( $p = 0.001$ ). Aunque la extensión del seguimiento a 8,4 años en esta cohorte reveló algunos pacientes con descompensación de la cirrosis después de la RVS, la asociación con una tasa reducida de eventos se mantuvo estadísticamente significativa. En nuestro trabajo se observó una escasa frecuencia de descompensaciones hepáticas, en concreto ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia digestiva alta.

En cuanto a la ascitis, hubo una muy baja tasa de aparición de ascitis en el seguimiento. Belli et al.<sup>113</sup> mostraron que el porcentaje de pacientes con ascitis refractaria se redujo a la mitad después de 24 semanas post-tratamiento ( $p < 0,0001$ ). Del mismo modo, Deterding et al.<sup>114</sup> mostraron una mejora en el número de descompensaciones por ascitis (34 vs. 22%,  $p = 0.07$ ).

Respecto a la encefalopatía hepática y hemorragia digestiva alta, también hubo una incidencia muy baja de nuevas descompensaciones. Belli et al.<sup>113</sup> mostraron, en este sentido, una disminución significativa de EH tras alcanzar la RVS. Estudiando los casos de manera individual, los dos pacientes que presentaban encefalopatía hepática a los 24 meses tenían fibrosis grado 4 tanto inicialmente como a los 24 meses y uno de ellos falleció poco tiempo después del tratamiento por encefalopatía grado IV y fracaso multiorgánico. El paciente con HDA a los 12 meses también tuvo encefalopatía hepática y ascitis al mismo tiempo; falleció poco después por peritonitis bacteriana espontánea y CHC.

Todos los pacientes que presentaron descompensaciones hepáticas a los 24 meses tenían cirrosis en estadio avanzado tanto al inicio del tratamiento como a los 24 meses, CTP > 7 puntos. Aunque la frecuencia de los eventos fue baja, persiste un cierto riesgo de continuar desarrollando descompensaciones hepáticas en este grupo de pacientes a pesar de resultados clínicos positivos<sup>115</sup>. La baja incidencia de descompensaciones hepáticas acompaña a la mejoría

de la puntuación CTP de estos pacientes pasando muchos de ellos de cirrosis descompensada a cirrosis compensada.

### 6.1.b. Evaluación de la función hepática

Como hallazgo clínicamente importante y en línea con lo anterior, nuestros datos indican una mejoría a medio plazo en la función hepática, con reducciones significativas en las puntuaciones de CTP, MELD y ALBI, en gran parte debido a la disminución de la bilirrubina y al aumento de los niveles de albúmina, partiendo mayoritariamente de cifras dentro del rango de la normalidad. Estos datos van en consonancia con otros trabajos realizados<sup>116, 117, 118</sup> que demuestran que la disfunción hepática en la cirrosis es, al menos en cierta medida, reversible en pacientes con enfermedad hepática avanzada asociada al VHC y RVS inducida por AAD. A ello podrían contribuir un aumento de la masa hepatocitaria como consecuencia de la ausencia de necrosis, y una reversión de la desdiferenciación del hepatocito inducida por la inflamación crónica. Nuestros datos son congruentes con los de otros trabajos que han demostrado beneficios a corto plazo entre pacientes descompensados que logran RVS<sup>119</sup>.

Los cambios observados en las diferentes escalas muestran las limitaciones de algunas de ellas para evaluar la disfunción leve. El CTP y el MELD se desarrollaron como herramientas pronósticas para pacientes con cirrosis descompensada. La mayoría de los pacientes de nuestro trabajo eran CTP-A (5 puntos) y el 99,3% de ellos permanecieron en el mismo valor a los 24 meses. En aquellos con valores CTP >5 puntos, pudo observarse con el tiempo una reducción en la puntuación de la escala hasta en el 96% de los pacientes. En cuanto a MELD score, también se observó mejoría de MELD a los 24 meses; sin embargo, esta mejoría fue más evidente en pacientes MELD >10 que en pacientes MELD ≤10 (82,3% frente a 23,2%). La mayoría de pacientes con MELD ≤10 no tuvo variaciones en su puntuación. Por ello, todos los pacientes en los que el tratamiento con AAD no esté contraindicado deben considerarse para la terapia antiviral, ya que la progresión adicional de la enfermedad hepática puede potencialmente detenerse y la cantidad de pacientes que requieren un trasplante de hígado posiblemente puede reducirse, principalmente en aquellos con MELD<18. Aunque la terapia antiviral oral mejora la función hepática hasta el 25-30% de los pacientes con cirrosis descompensada, es necesaria una monitorización estrecha en todos los pacientes ya que a largo plazo esta mejoría resulta marginal<sup>120</sup>.

Johnson et al<sup>92</sup> propusieron la puntuación ALBI como un método objetivo, preciso y homogéneo para evaluar la gravedad de la disfunción hepática en pacientes con CHC, y su capacidad pronóstica se ha demostrado en pacientes con CHC tratados con diversas terapias y en distintos estadios. Sin embargo, en los pacientes con cáncer, la albúmina puede reflejar también el catabolismo proteico inducido por la inflamación relacionada con el propio cáncer; y la bilirrubina puede verse influida por la ocupación tumoral del hígado. Por ello, el interés por evaluar esta herramienta en pacientes con disfunción hepática sin cáncer es claro y novedoso. En nuestro trabajo, el análisis de su evolución en pacientes con infección crónica por VHC y

disfunción hepática mayoritariamente leve, en los que desaparece el daño hepático, nos ha permitido confirmar su utilidad como marcador de función hepática, incluso en pacientes con función determinada como normal por algunas herramientas. Al analizar la evolución de la puntuación ALBI en el tiempo se observó una reducción de la misma a los 12 y 24 meses, más notoria en aquellos pacientes que partían de un ALBI más alto.

### 6.1.c Evolución del grado de fibrosis

Respecto a la evolución del grado de fibrosis, se observó que la RVS se asociaba con una disminución significativa de la rigidez hepática, medida por la elastografía de transición, y que esta disminución era proporcionalmente más pronunciada en pacientes no cirróticos que en pacientes con cirrosis.

La práctica totalidad de los individuos con fibrosis inicial de 0-1 se mantuvieron así en el tiempo exceptuando pacientes con otras comorbilidades como la obesidad o el consumo de alcohol quienes empeoraron a F2 su grado de fibrosis a los 24 meses. Esto nos indica que en grados leves de fibrosis se demuestra una mejoría de la fibrosis hepática siempre y cuando no existan otros cofactores que puedan deteriorar la funcionalidad hepática tales como la obesidad y/o el alcohol.

La mayoría de los pacientes con grado de fibrosis inicial 3 vieron reducida su fibrosis a 0-1 o 2 a los 24 meses. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con grado de fibrosis 4 permanecieron en este estado incluso tras 24 meses después del inicio del tratamiento. La mejoría, en todo caso, fue fundamentalmente a grado 3. Todo esto nos indica que, aunque se obtiene una significativa mejoría de la fibrosis, los pacientes que parten de fibrosis severa o cirrosis han de seguir un control estrecho para estudiar su evolución y hacer cribado de carcinoma hepatocelular. Nuestros datos están respaldados por otros trabajos de evaluación del grado de fibrosis<sup>121</sup> y por los resultados de los estudios realizados con biopsia hepática que demuestran que los hallazgos compatibles con cirrosis todavía están presentes en aproximadamente el 40% de los pacientes en un tiempo medio de 67 meses después de la RVS, aunque la fibrosis pueda reducirse significativamente incluso en pacientes con cirrosis<sup>122</sup>.

Uno de los principales factores de la regresión de la fibrosis tras la RVS es la eliminación del exceso de matriz extracelular que es extremadamente rica en colágeno I y III: las metaloproteasas de matriz juegan un papel muy importante en esta etapa<sup>123, 124</sup>. Sin embargo, algunas características de la fibrosis avanzada otorgan cierta resistencia a la degradación de la matriz; estas características son la reticulación del colágeno y el depósito de elastina, entre otras<sup>125</sup>. El colágeno es el componente principal del tejido fibroso y se puede cuantificar mediante análisis de imágenes digitales en los cortes histológicos de la biopsia hepática. Algunos trabajos demostraron una buena correlación entre el colágeno hepático expresado como área proporcional de colágeno (CPA) y el gradiente de presión venosa hepática (HVPG). Además, esta medición del CPA se suma al diagnóstico histológico de la cirrosis porque puede reflejar un rango de gravedad de la enfermedad según el contenido de colágeno<sup>126</sup>.



Los estudios que investigan las asociaciones histológico-hemodinámicas en la fibrosis hepática han demostrado que las características de las biopsias semicuantitativas (tamaño de nódulo pequeño, bandas fibróticas gruesas) y cuantitativas (área proporcional de colágeno) se correlacionan con hipertensión portal clínicamente significativa<sup>127</sup>. Estos estudios tienen importantes implicaciones fisiopatológicas y clínicas. En particular, centran la atención en vincular la biología subyacente de la fibrosis con la expresión clínica de la enfermedad e identifican el gradiente de presión venosa hepática como una medida adecuada para estratificar y monitorizar la progresión o regresión de la fibrosis.

Estudios previos que evaluaron las modificaciones de la rigidez hepática después de la erradicación del VHC sugirieron que se trata de un evento dinámico, multifásico, sostenido por varios mecanismos. Parte de la mejora en los valores de rigidez hepática que se observan puede estar relacionados con una disminución en la actividad necroinflamatoria hepática, como lo demuestra la disminución de las aminotransferasas después del aclaramiento viral<sup>128</sup>. Sin embargo, la mejora de índices de disfunción hepática como la albúmina, la bilirrubina y el INR sugieren que la RVS puede estar asociada con una mejora posterior de la hipertensión portal y quizás una regresión parcial de la fibrosis<sup>129</sup>. Estos datos también se corroboran en nuestro trabajo en el que se obtuvo una mejoría significativa de la totalidad de los parámetros medidos a los 12 y 24 meses. No hemos de olvidar que nuestro trabajo tiene la ventaja de que la medición de los datos está realizada a los 24 meses tras el inicio del tratamiento, pero la remodelación de la fibrosis puede precisar mayor tiempo; la mayoría de los estudios realizados sobre este tema presentan un seguimiento a corto plazo. Nuestros resultados están en consonancia con los obtenidos por Mauro et al.<sup>130</sup> en pacientes inmunodeprimidos con recidiva del VHC después del trasplante de hígado, que observaron una disminución clínicamente significativa de la fibrosis en el 62% de los pacientes cirróticos después de la RVS.

En cuanto a la monitorización de la progresión y regresión de la fibrosis, está bien documentado que ocurre una regresión de la fibrosis cuando los pacientes logran RVS con terapia basada en IFN, aunque de manera lenta y no uniforme en todos los pacientes. En un estudio a largo plazo de 97 pacientes con RVS con biopsias secuenciales con un promedio de 5,8 años de diferencia, la fibrosis disminuyó en el 45% de los pacientes, no cambió en el 48% y progresó en 6 pacientes (6%)<sup>131</sup>. En el trabajo de D'Ambrosi et al.<sup>122</sup> que utilizó el análisis morfométrico de la biopsia hepática pareada, 38 pacientes con cirrosis que lograron RVS y siguieron durante 5 años, mostraron una regresión de fibrosis del 61%. Estos estudios sugieren que la mayoría de los pacientes que lograron RVS con terapia basada en IFN presentaron niveles estables o mejorados de fibrosis, pero una pequeña proporción mostró progresión. En la era de los AAD, los estudios de regresión de fibrosis versus progresión post-RVS son limitados, pero se anticipan resultados similares. Por lo tanto, es necesario monitorizar la progresión de la fibrosis versus la regresión, especialmente en pacientes con fibrosis significativa al momento de la RVS. Las evaluaciones seriadas de la rigidez hepática pueden ser la mejor herramienta no invasiva para controlar el cambio. Para los pacientes con fibrosis avanzada, las evaluaciones anuales

pueden ser informativas, pero para aquellos con menores grados de fibrosis, las evaluaciones seriadas pueden ser innecesarias a menos que existan factores de riesgo para la progresión como la DM, consumo de alcohol, obesidad u otras coinfecciones virales.

## 6.2. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

Es bien conocida la relación existente entre la infección por VHC y otras enfermedades extrahepáticas. Aunque el hígado es el principal órgano de replicación del virus, existen otros reservorios extrahepáticos y el daño por inmunocomplejos está involucrado en la fisiopatología de la enfermedad. Esto hace que la evolución de las manifestaciones extrahepáticas dependa en gran medida de la evolución de la infección. Alteraciones hematológicas, cardiovasculares o autoinmunes son algunas de las manifestaciones extrahepáticas más conocidas.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la infección por el virus de la hepatitis C se asocia con una mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2<sup>132, 133</sup>. Además, en pacientes con factores de riesgo para el síndrome metabólico, la presencia de infección crónica por VHC aumenta 11 veces el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2<sup>134</sup>. Según un reciente estudio, la prevalencia de la diabetes tipo 2 en España es del 13,8%<sup>135</sup>, y podría ser más alta en los pacientes con infección por VHC por la asociación relativamente fuerte entre el VHC y la diabetes<sup>64</sup>. En nuestro trabajo, un 11,9% de la población incluida presentaba diabetes mellitus tipo 2.

Por otro lado, la infección por virus C empeora el control de la glucemia en pacientes diabéticos, de forma que la erradicación del VHC podría mejorar el control glucémico. En nuestra serie, hasta un 12,3% de los diabéticos lograron reducir la medicación antidiabética 24 meses después de la RVS. Esta mejora en los niveles de glucosa y de resistencia insulínica a corto plazo tras alcanzar la RVS también ha sido descrita en otros trabajos<sup>137, 138</sup>. Sin embargo, a largo plazo el control puede ser peor<sup>139</sup>. En nuestro trabajo, se observó una disminución significativa de la glucemia basal en población general a los 6 meses del inicio del tratamiento con AAD y posteriormente los valores fueron aumentando progresivamente hasta los 24 meses. Sin embargo, analizando las variaciones en las mediciones de glucosa de los pacientes diabéticos pudo observarse una mejoría, aunque no significativa, en los valores medianos de glucosa a corto y largo plazo. Al analizar la evolución de los valores de HbA1c sí que pudo observarse una disminución significativa, esto podría tener mayor relevancia clínica ya que nos estima el control de la glucosa en los últimos 3 meses y no una determinación analítica aislada. Estudios como el de Adinolfi et al.<sup>140</sup> evaluaron la glucemia a los tres y seis meses tras la finalización del tratamiento antiviral, observando un descenso en la resistencia a la insulina y un mejor control glucémico. Una ventaja que aporta nuestro trabajo es la obtención de resultados 24 meses tras el inicio del tratamiento con AAD.

La hepatitis C se asocia también a alteraciones del metabolismo lipídico y otros rasgos del síndrome metabólico, además de la diabetes. Se detectó dislipemia en el 4% de nuestros pacientes y el 45,7% tenía al menos sobrepeso. Estos datos han de tenerse en cuenta por los evidentes indicios de que la obesidad y la EHNA pueden exacerbar el daño hepático en otras hepatitis crónicas como es el caso de la hepatitis C<sup>141, 142</sup>. Por otro lado, se ha demostrado que una curación virológica da como resultado un incremento en los niveles de colesterol sérico total y unido a LDL<sup>143</sup>, lo que puede agravar las lesiones ateroscleróticas tempranas y aumentar el riesgo cardiovascular. La rápida supresión de la proteína del core del VHC causada por los AAD podría conllevar una disminución en la producción y acumulación de gotas lipídicas en los hepatocitos infectados por el virus, lo que implicaría un aumento del colesterol total y cLDL en suero.

En nuestro trabajo, se constató un incremento de los valores de colesterol total en todos los pacientes y también en aquellos diagnosticados previamente de dislipemia. Este incremento fue independiente del grado de fibrosis basal. A pesar de este aumento del colesterol en la población con dislipemia, hasta el 70,6% de los pacientes mantuvieron las dosis previas de la medicación hipolipemiente.

Sharma et al<sup>144</sup> y Serfaty et al<sup>145</sup> demostraron en sus trabajos que los pacientes con infección VHC genotipo 3 tenían más riesgo de acumulación lipídica hepática y por tanto esteatosis hepática y niveles más bajos de colesterol sérico. En nuestro trabajo, todos los pacientes presentaron un incremento en el colesterol total, independientemente del genotipo del VHC, aunque el cambio fue más pronunciado en el genotipo 3. Los pacientes con este genotipo, partían de valores basales de colesterol total inferiores al resto de genotipos, pero 24 meses tras el inicio del tratamiento con AAD los valores se equipararon al resto de los genotipos.

Por otro lado, la hipertensión arterial está estrechamente relacionada con la afectación renal descrita en pacientes con infección por VHC. La disfunción renal no solo viene producida por el daño que la propia infección causa, sino porque los pacientes con hepatitis C presentan un mayor riesgo de diabetes, enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial, todos ellos, factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad renal crónica y su progresión<sup>56</sup>. Recientemente el estudio Di@bet.es<sup>146</sup> cifró la prevalencia de la HTA en el 42,6% de la población española en pacientes con una media de edad de 50 años. En nuestro trabajo el 25,6% de los pacientes eran hipertensos, una cifra marcadamente inferior a la estimada en la población general a pesar de que en nuestra serie los pacientes eran mayores (media 60 años). Este dato podría justificarse por los cambios hemodinámicos en la circulación hepática, esplácnica y renal de pacientes con cirrosis<sup>147</sup> y al enmascaramiento en las cifras de tensión arterial debido a que muchos de los pacientes con infección crónica por VHC en fase de cirrosis están en tratamiento con diuréticos y betabloqueantes.

Algunos estudios han señalado que la incidencia de enfermedad renal, síndrome coronario agudo e ictus isquémico es inferior en pacientes con hepatitis C con RVS que en los

que no la alcanzaron<sup>148</sup>. En vista de la evidencia convincente que indica el papel patógeno del VHC en la morbilidad renal y circulatoria, es lógico pensar que la eliminación del patógeno pueda mejorar los resultados de los órganos diana. En nuestro trabajo se vio un ligero aumento de la creatinina a largo plazo, ya que a los 24 meses tras el inicio del tratamiento la mediana de creatinina sérica era discretamente superior a la basal, pero sin superar el umbral patológico. No ocurrió lo mismo en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal establecida, quienes vieron mejoradas sus cifras de creatinina de manera mantenida. Esta mejoría fue más llamativa a los 6 meses tras el inicio del tratamiento. Por ello podríamos deducir según nuestros datos que la erradicación del virus mantiene una estabilidad renal a largo plazo en pacientes sanos; sin embargo, hay una mejoría en la función renal a largo plazo en aquellos con insuficiencia renal crónica. Algunos trabajos han valorado la pérdida de masa muscular tras alcanzar la RVS<sup>152, 153</sup>. Aunque no era el objetivo del estudio, al evaluar la variación de creatinina también observaron un aumento en las cifras de Cr lo que podría estar en relación con la supresión de la pérdida de la masa muscular en estos pacientes.

Los análisis retrospectivos de una gran cohorte de pacientes en los EE. UU. demostraron que la terapia con AAD disminuyó la frecuencia de eventos cerebrovasculares y cardiovasculares en pacientes con cirrosis, además de disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes sin cirrosis<sup>69</sup>. En nuestro trabajo no se pudieron realizar tales comparativas debido a que solo se incluyeron pacientes con RVS y ese no era el objeto del estudio; sin embargo, las tasas de eventos isquémicos cardíacos y neurológicos fue baja.

En cuanto a las infecciones, se han informado reactivaciones del virus del grupo herpes y del virus de la hepatitis B después de comenzar con combinaciones de agentes antivirales de acción directa sin interferón<sup>154, 155, 156</sup>. Aunque este riesgo parece ser mayor en pacientes con coinfección VIH-VHC, se ha de considerar la posibilidad de aparición de estas infecciones oportunistas en pacientes que vayan a recibir tratamiento con AAD. En nuestra serie documentamos una única infección cutánea que se trató de una celulitis, pero se ha de tener en cuenta que en ocasiones la aparición de lesiones herpéticas puede pasar desapercibidas o no ser consultadas con el médico hepatólogo. Tampoco se reportaron casos de reactivación de VHB ya que la coinfección VHB-VHC era un criterio de exclusión en nuestro trabajo. Infecciones urológicas como la infección de tracto urinario o infecciones respiratorias fueron las más frecuentemente documentadas.

## **6.3. TUMORES HEPATICOS Y EXTRAHEPATICOS**

### **6.3.a. Tumores hepáticos**

La cirrosis (o fibrosis avanzada  $\geq$  F3) es la lesión precursora más importante para el CHC en pacientes con VHC, y los pacientes curados con AAD no son una excepción. El riesgo absoluto de CHC sigue siendo alto en pacientes con cirrosis en el momento de la RVS con AAD,

y el riesgo anual general oscila entre 1,8% y 2,5% en diferentes estudios<sup>157-161</sup>. Entre los pacientes con cirrosis, el riesgo de CHC también puede variar en función de otras características demográficas y clínicas del paciente, siendo el riesgo más alto en pacientes con cirrosis avanzada (clase B de Child-Turcotte-Pugh)<sup>162, 163</sup>.

En nuestra serie pudimos observar una incidencia constante del 1,6% de CHC en nuestros pacientes en los dos primeros años. Otros estudios como el de Kanwal et al.<sup>164</sup> vieron que la incidencia durante el primer año era mayor que durante el segundo (1.14% vs 0.84%) lo que podría depender del número de pacientes correctamente evaluados en el momento de iniciar el tratamiento con AAD. En cualquier caso, el riesgo absoluto sigue siendo lo suficientemente alto como para garantizar la vigilancia continua en pacientes con cirrosis.

Entre los pacientes que desarrollaron CHC llama la atención que de los 8 nuevos casos de CHC en el primer año de seguimiento, 5 de ellos se diagnosticaron en los primeros 6 meses tras el inicio del tratamiento. Este dato puede hacer pensar que no se realizó un correcto cribado de CHC antes del inicio del tratamiento, pero también podría deberse a la teórica capacidad de los AAD de precipitar el crecimiento de CHC en algunos pacientes. Respecto a esto último, a pesar de que los primeros estudios plantearon que los AAD podrían acelerar la agresividad del CHC, algunos estudios posteriores no encontraron diferencias en el grado de carga tumoral entre pacientes con CHC temprano versus tardío después de la RVS inducida por AAD. Se ha postulado que la aparición rápida de CHC sería la consecuencia de cambios inducidos por la negativización viral en el sistema inmunológico, con desaparición de la inflamación y disminución de la vigilancia antitumoral<sup>165</sup>. Esto explicaría esta observación en pacientes tratados con AAD que presentan ya cirrosis hepática, como los de nuestra serie, que podrían tener focos de CHC no visibles en las pruebas de imagen, cosa que no ocurriría en las terapias con interferón por estar contraindicado en pacientes con cirrosis avanzada. De hecho, todos los pacientes de nuestra serie que desarrollaron CHC eran F3 o F4 al inicio del tratamiento, y los pacientes F4 desarrollaron CHC antes que los F3 (mediana de 21,5 meses frente a 12,10 meses).

Se conocen algunos factores de riesgo que favorecen la aparición de CHC como son el sexo masculino, genotipo viral 1b, consumo de alcohol, edad >55 años, fibrosis avanzada, coinfección viral con el VHB y/o el VIH, diabetes y obesidad, por el riesgo de EHNA<sup>166</sup>. En nuestra serie de pacientes que desarrollaron CHC, la mayor parte fueron hombres, el genotipo 1b fue el predominante, la edad media fue superior a 60 años y todos eran F3-4 al inicio del tratamiento. Sin embargo, la DM o la obesidad no estuvieron presentes en la mayoría de ellos. Respecto al alcohol o la coinfección con otros virus no puede tenerse en cuenta ya que la presencia de hepatopatía por otras causas asociadas fue un criterio de exclusión en nuestro trabajo. En nuestra serie pudo observarse que un porcentaje no despreciable de pacientes que habían desarrollado CHC eran genotipo 3 (31,3%). Este dato está acorde con el trabajo de Nkontchou et al<sup>167</sup> en el que se mostró que en pacientes con cirrosis por VHC y replicación viral persistente, la infección con genotipo 3 se asocia con un mayor riesgo de desarrollar CHC. Esta mayor

incidencia parece independiente de factores de riesgo bien conocidos y del grado de esteatosis, que es mayor en estos pacientes.

Al analizar la evolución de la fibrosis en estos pacientes se vio que, aunque la mayoría permanecían en grado 3 y 4 tras 24 meses de seguimiento, hubo 6 pacientes inicialmente F3 que evolucionaron a F2. En estos casos, la media de tiempo de aparición de CHC fue de 21,5 meses. Esto corrobora que, a pesar de la mejoría de la fibrosis, en pacientes de los que se partía de un grado de fibrosis avanzada, es preciso continuar el cribado de CHC a largo plazo sin tener en cuenta los cambios posteriores en la rigidez hepática.

Por todo ello y en base a los datos colectivos, se deben realizar pruebas de imagen de vigilancia para la exclusión del CHC antes del inicio de los AAD en todos los pacientes con cirrosis o fibrosis avanzada. Tras finalizar el tratamiento y habiendo alcanzado RVS, se debe realizar una vigilancia continua del CHC en pacientes con cirrosis o fibrosis avanzada y que sean candidatos a tratamientos potencialmente curativos. Aunque no hay estudios que comparen directamente los intervalos o modalidades de vigilancia en pacientes tratados con AAD, los datos actuales no admiten intervalos de vigilancia más cortos o el uso de modalidades alternativas. Por lo tanto, se recomienda realizar vigilancia de CHC mediante ultrasonido con o sin alfa-fetoproteína cada 6 meses.

### **6.3.b. Tumores extrahepáticos**

El cáncer colorrectal es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en la población española<sup>168</sup>. En hombres, el CCR es el segundo más frecuentemente diagnosticado después del cáncer de próstata. En tercer lugar, se sitúa el cáncer de pulmón y en cuarto el de vejiga. En mujeres, el cáncer de mama es el más frecuentemente diagnosticado. En segundo lugar, se sitúa el CCR seguido del cáncer de útero y del cáncer de pulmón. En nuestro trabajo observamos que el tumor no hepático más frecuente fue el CCR, dato acorde con la literatura debido a su relativamente alta prevalencia.

Otros tumores se han visto relacionados con la hepatitis crónica por VHC como son el cáncer de próstata, el carcinoma de células escamosas, el cáncer del tracto digestivo o el cáncer papilar de tiroides,<sup>82-84</sup> éste último sobre todo en mujeres con tiroiditis autoinmune. Son pocos estudios los que evalúan la incidencia de tumores extrahepáticos en pacientes con RVS respecto a los que no la alcanzan, sin embargo, no parece haber diferencias significativas<sup>169</sup>.

Es de especial interés el hecho de que casi la totalidad de los pacientes que desarrollaron tumores extrahepáticos tenían fibrosis avanzada (F3 y F4), a pesar de no tener una edad más avanzada. Muchos de los cánceres diagnosticados en nuestra serie se han visto relacionados con el virus de la hepatitis C, por lo que esta relación podría verse justificada por la infección por el VHC de muchos años de evolución. No existen estudios que comparen la incidencia de tumores extrahepáticos en pacientes con fibrosis significativa vs fibrosis leve, pero podría ser de interés para futuros estudios.

## 6.4. MORTALIDAD

La infección crónica por el VHC aumenta la tasa de mortalidad por todas las causas, tanto hepáticas como extrahepáticas<sup>149</sup>. Mejorar la supervivencia general es, por lo tanto, el objetivo principal de la terapia anti-VHC. Aunque la eficacia clínica de la terapia antiviral en términos de supervivencia nunca se ha establecido en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, existe un consenso general de que se logra este objetivo.

La introducción de agentes AAD pangenotípicos con tasas de curación notablemente más altas ha afectado favorablemente a la historia clínica de la enfermedad, destacando una reducción de la mortalidad por causas hepáticas<sup>170, 171</sup>. En 2011, Backus et al.<sup>172</sup> describió que la RVS se asoció con una reducción de la mortalidad por todas las causas dentro de una gran población de infectados por el VHC con diversos grados de fibrosis hepática y comorbilidades. Un metaanálisis reciente estimó que la hazard ratio ajustada promedio de la RVS para la mortalidad por todas las causas fue de 0,50 (IC del 95%: 0,37-0,67) entre las cohortes, incluidos los pacientes con todas las etapas de fibrosis y 0,26 (IC del 95%: 0,18-0,37) entre cohortes que incluyen únicamente pacientes con fibrosis hepática avanzada<sup>173</sup>. Otros grupos confirmaron que la supervivencia de los pacientes que alcanzaron la RVS no se desvió de la supervivencia de una población general por edad y sexo, a pesar de la presencia de cirrosis antes del inicio del tratamiento antiviral<sup>90, 174</sup>. Además, la RVS se asocia a una mejora en la calidad de vida percibida por el paciente<sup>44</sup>.

En nuestro trabajo la edad media de fallecimiento fue 67,07 años frente a los 83,5 años calculados por el INE de esperanza de vida en la población española<sup>175</sup>. Los procesos extrahepáticos representaron la principal causa de muerte (57%), entre los que destacaban las manifestaciones cardiovasculares y los tumores extrahepáticos. Las causas hepáticas representaron el 36% de los eventos (el 14% fallecieron por CHC y el 22% por descompensaciones de su enfermedad hepática). Un estudio reciente informó que los pacientes con hepatitis viral tienen un 30% más de riesgo de cáncer extrahepático en comparación con la población general<sup>176</sup>. Aún no está claro si la terapia antiviral eficaz basada en AAD reduce el riesgo de cáncer extrahepático debido a la inestable balanza entre las muertes relacionadas con el hígado versus las muertes extrahepáticas en esta población. La reducción marcada de las muertes por causas hepáticas puede aumentar la esperanza de vida en las personas con hepatitis viral, lo que se traduce en un aumento de la mortalidad por complicaciones extrahepáticas, como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, que ahora representan la cuarta causa más común de muerte en la cohorte general y causa principal en pacientes con erradicación viral.

Alavi et al.<sup>177</sup> identificaron el historial de consumo de alcohol como un factor asociado con la mortalidad relacionada con el hígado y destacaba que incluso tras la eliminación del VHC, el consumo de alcohol podría continuar impulsando la progresión de la enfermedad hepática. En

nuestra serie, de los 5 fallecidos por causas hepáticas, 1 paciente reconoció consumo perjudicial de alcohol tras la RVS y dos eran ex-bebedores.

## **6.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Este estudio tiene varias limitaciones. La primera es su carácter parcialmente retrospectivo, que puede llevar a que en alguna ocasión los datos registrados puedan ser incompletos.

Además, la mayoría de nuestra población de estudio tenía una cirrosis compensada. Variables como la evolución del grado de fibrosis, cambios en el tiempo en los scores pronósticos o los episodios de descompensaciones hepáticas habría sido interesante analizarlos en pacientes CTP-B y C.

Por otro lado, no se obtuvieron datos histológicos que confirmaran si la mejoría en los valores de la elastografía correspondía a una regresión de la fibrosis o a una resolución de la actividad necroinflamatoria. Sin embargo, el carácter invasivo de la biopsia hepática, no exento de complicaciones, hace cada vez más complicado su uso y éticamente no sería justificable.

Respecto a la evolución de los factores metabólicos, no se registraron variaciones en el peso de los pacientes con el paso del tiempo debido a que dicha información no estaba recogida en las historias clínicas. Esto podría actuar como factor de confusión ya que los cambios en el peso podrían explicar los cambios en los niveles de colesterol o de glucosa sérica a largo plazo.

En cuanto a los eventos clínicos registrados, la mayoría se obtuvieron según los ingresos hospitalarios requeridos o el manejo en la consulta de hepatología. Sin embargo, se ha podido subestimar la aparición de algún evento extrahepático leve que se haya tratado en Atención Primaria, como pueden ser alteraciones cutáneas o infecciones no graves.

A pesar de las limitaciones, la homogeneidad de los datos clínicos, bioquímicos y la larga duración del seguimiento hace que los resultados obtenidos en nuestro trabajo sean consistentes y extrapolables a la práctica clínica diaria.



## **7. CONCLUSIONES**



En una población estándar de pacientes riojanos con infección por virus de la hepatitis C, mayoritariamente en situación de fibrosis avanzada, la eliminación de la infección viral con AAD:

- Provoca una mejoría a largo plazo en la función hepática, medida por las puntuaciones de CTP, MELD y especialmente ALBI.
- Se sigue de una disminución significativa de la rigidez hepática, medida por elastografía de transición, y esta disminución es proporcionalmente más pronunciada en pacientes no cirróticos que en pacientes con cirrosis; en los pacientes con grados leves de fibrosis, la mejoría de la fibrosis se produce siempre y cuando no existan otros cofactores de daño hepático como la obesidad o el alcohol.
- Reduce la incidencia de descompensaciones hepáticas, tales como ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia digestiva alta.
- Se acompaña de un descenso a corto plazo en los niveles de glucemia en pacientes no diabéticos, pero no a largo plazo.
- Se acompaña de un descenso a corto y largo plazo en los valores de glucosa basal y de HbA1c en pacientes diabéticos.
- Se acompaña de un incremento de los valores de colesterol total, tanto en todos los pacientes como en aquellos diagnosticados previamente de dislipemia. Este incremento es independiente del genotipo y del grado de fibrosis basal.
- Mantiene estable la función renal en todos los pacientes y la mejora a largo plazo en aquellos con insuficiencia renal crónica.
- No elimina el riesgo de desarrollar CHC, que sigue siendo más elevado en pacientes con sexo masculino, genotipo viral 1b, edad >55 años y fibrosis avanzada.
- No parece asociarse a un riesgo elevado de desarrollo de tumores extrahepáticos.

En esta población, la esperanza de vida parece más reducida que en la población general y la principal causa de muerte son procesos extrahepáticos, entre los que destacan los eventos cardiovasculares y el cáncer.



## 8. BIBLIOGRAFÍA



1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57: 1333-42.
2. World Health Organization. Hepatitis C. 2018. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
3. Thursz M, Fontanet A. HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:28–35.
4. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:325–336.
5. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Prevalencia de la infección por Hepatitis C en población general en España; 2017-2018. [https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME\\_INFICCION\\_VHC\\_ESPANA2019.pdf](https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME_INFICCION_VHC_ESPANA2019.pdf)
6. Sacristán B, Gastañares MI, Elena A, Sacristán M, Barcenilla J, García JC, Yangüela J. Infección por el virus de la hepatitis C. Estudio seroepidemiológico en población general de La Rioja [Seroepidemiologic study of hepatitis C virus infection in a general population from the region of La Rioja, Spain]. *Med Clin (Barc)*. 1996 Sep 21;107(9):331-5.
7. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;388:1081–88.
8. Cohen J. The scientific challenge of hepatitis C. *Science*. 1999;285:26–30.
9. World Health Organization. Global hepatitis report. <http://www.who.int/news-room/detail/27-07-2017-eliminate-hepatitis-who>. Organization WH. Geneva. 2017.
10. 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 Apr 21;244(4902):359-62.
11. Yang Y, Tu ZK, Liu XK, Zhang P. Mononuclear phagocyte system in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2018 Nov 28;24(44):4962-4973.
12. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, Yamaguchi K, Kobayashi Y, Konishi M, Yokoi M, Ishida S, Suzuki S, Kohara M. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. *J Gen Virol*. 1994 Jul;75 ( Pt 7):1755-60.

13. Kato T, Furusaka A, Miyamoto M, Date T, Yasui K, Hiramoto J, Nagayama K, Tanaka T, Wakita T. Sequence analysis of hepatitis C virus isolated from a fulminant hepatitis patient. *J Med Virol.* 2001 Jul;64(3):334-9.
14. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature.* 2005 Aug 18;436(7053):933-8.
15. Alter MJ. HCV routes of transmission: what goes around comes around. *Semin Liver Dis.* 2011 Nov;31(4):340-6.
16. Bruguera M, Saiz JC, Franco S, Giménez-Barcons M, Sánchez-Tapias JM, Fabregas S, Vega R, Camps N, Domínguez A, Salleras L. Outbreak of nosocomial hepatitis C virus infection resolved by genetic analysis of HCV RNA. *J Clin Microbiol.* 2002 Nov;40(11):4363-6.
17. Hatia RI, Dimitrova Z, Skums P, Teo EY, Teo CG. Nosocomial hepatitis C virus transmission from tampering with injectable anesthetic opioids. *Hepatology.* 2015 Jul;62(1):101-10.
18. Mast EE. Mother-to-infant hepatitis C virus transmission and breastfeeding. *Adv Exp Med Biol.* 2004;554:211-6.
19. Ramirez S, Perez-Del-Pulgar S, Carrion JA, Costa J, Gonzalez P, Massaguer A, Fondevila C, Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, Forns X. Hepatitis C virus compartmentalization and infection recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009 Jul;9(7):1591-601.
20. Koutsoudakis G, Forns X, Pérez-Del-Pulgar S. The molecular biology of hepatitis C virus. *Gastroenterol Hepatol.* 2013 Apr;36(4):280-93.
21. Pisano MB, Giadans CG, Flichman DM, Ré VE, Preciado MV, Valva P. Viral hepatitis update: Progress and perspectives. *World J Gastroenterol.* 2021 Jul 14;27(26):4018-4044.
22. Dubuisson J, Cosset PP. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update. *J Hepatol.* 2014;61:S3–S13.
23. Blanchard E, Belouzard S, Goueslain L, Wakita T, Dubuisson J, Wychowski C, Rouillé Y. Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *J Virol.* 2006 Jul;80(14):6964-72.
24. Meertens L, Bertaux C, Dragic T. Hepatitis C virus entry requires a critical postinternalization step and delivery to early endosomes via clathrin-coated vesicles. *J Virol.* 2006;80:11571-8.
25. Counihan NA, Rawlinson SM, Lindenbach BD. Trafficking of hepatitis C virus core protein during virus particle assembly. *PLoS Pathog.* 2011 Oct;7(10):e1002302.



26. K.S. Chang, J. Jiang, Z. Cai, G. Luo. Human apolipoprotein e is required for infectivity and production of hepatitis C virus in cell culture. *J Virol*. 2007 Dec;81(24):13783-93.
27. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22:7824–7840.
28. Echevarría JM, León P, Pozo F, Avellón A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006 Jan;24(1):20-5.
29. Murphy, D. G., Sablon, E., Chamberland, J., Fournier, E., Dandavino, R., & Tremblay, C. L. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. *J Clin Microbiol*. 2015 Mar;53(3):967-72.
30. Poccia F, Agrati C. Intrahepatic natural immunity and HCV immuno-pathogenesis. *Cell Death Differ* 2003;(10 Suppl 1):S9-S12.
31. Billerbeck E, Bottler T, Thimme R. Regulatory T cells in viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:4858-64.
32. Spengler U, Nattermann J. Immunopathogenesis in hepatitis C virus cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:141-55.
33. Thimme R, Lohmann V, Weber F. A target on the move: Innate and adaptative immune escape strategies of hepatitis C virus. *Antiviral Research* 2006;69:129-41.
34. Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Available \_\_\_\_\_ from: [https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME\\_INF\\_ECCION\\_VHC\\_ESPANA2019.pdf](https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME_INF_ECCION_VHC_ESPANA2019.pdf)
35. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 553–62.
36. Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):1038-1052.
37. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol*. 2019 Jun 28;7(2):172-182.

38. Evon DM, Stewart PW, Amador J, Serper M, Lok AS, Sterling RK, Sarkar S, Golin CE, Reeve BB, Nelson DR, Reau N, Lim JK, Reddy KR, Di Bisceglie AM, Fried MW. A comprehensive assessment of patient reported symptom burden, medical comorbidities, and functional well being in patients initiating direct acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: Results from a large US multi-center observational study. *PLoS One*. 2018 Aug 1;13(8)
39. Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet*. 2001 Jul 7;358(9275):38-9.
40. Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Feb;35(2):440-6.
41. Chien CH, Lin CL, Hu CC, Chang JJ, Chien RN. Clearance of Hepatitis C Virus Improves Insulin Resistance During and After Peginterferon and Ribavirin Therapy. *J Interferon Cytokine Res*. 2015 Dec;35(12):981-9.
42. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, Lonardo A, Guerrera B, Marrone A, Nascimbeni F, Florio A, Loria P. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 7;20(13):3410-7.
43. Kayali Z, Labrecque DR, Schmidt WN. Treatment of hepatitis C cryoglobulinemia: mission and challenges. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006;9:497–507.
44. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, Hunt SL, Marcellin P. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol*. 2015 Aug;63(2):337-45.
45. Jung HJ, Kim YS, Kim SG, Lee YN, Jeong SW, Jang JY, Lee SH, Kim HS, Kim BS. The impact of pegylated interferon and ribavirin combination treatment on lipid metabolism and insulin resistance in chronic hepatitis C patients. *Clin Mol Hepatol*. 2014 Mar;20(1):38-46.
46. Saab S, Barnard A, Challita Y, Adeniyi A, Aziz A, Choi G, Durazo FA, El-Kabany MM, Han SB, Busuttil RW. Impact of Sustained Viral Response With Direct-Acting Agents on Glycemic Control and Renal Function in Hepatitis C Liver Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant*. 2018 Aug;16(4):419-424.
47. Okuroglu N, Sertbas M, Ozdemir A. Treatment of Chronic Hepatitis C Can Improve Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Case Reports Hepatol*. 2018 Sep 17;2018:5260510.

48. Schiavinato A, Zanetto A, Pantano G, Tosato F, Nabergoj M, Fogar P, Piva E, Gambato M, Franceschet E, Floreani A, Farinati F, Burra P, Russo FP, Plebani M. Polyclonal and monoclonal B lymphocytes response in HCV-infected patients treated with direct-acting antiviral agents. *J Viral Hepat.* 2017 Dec;24(12):1168-1176.
49. Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:502156.
50. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012 Jan 28;379(9813):348-60.
51. Lunel FM, Musset L. Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Viral Hepat Rev.* 1996;2:111–124.
52. Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol.* 2014;20:7544–7554.
53. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;125:1723–1732
54. Monti G, Pioltelli P, Saccardo F, Campanini M, Candela M, Cavallero G, De Vita S, Ferri C, Mazzaro C, Migliaresi S, Ossi E, Pietrogrande M, Gabrielli A, Galli M, Invernizzi F. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med.* 2005 Jan 10;165(1):101-5.
55. Couronné L, Bachy E, Roulland S, Nadel B, Davi F, Armand M, Canioni D, Michot JM, Visco C, Arcaini L, Besson C, Hermine O. From hepatitis C virus infection to B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2018 Jan 1;29(1):92-100.
56. Wang CC, Cheng PN, Kao JH. Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Jan;51(2):216-230.
57. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol.* 2019 Jun 28;7(2):172-182.
58. Hum J, Jou JH. The link between hepatitis C virus and diabetes mellitus: Improvement in insulin resistance after eradication of hepatitis C virus. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2018 Apr 6;11(3):73-76.
59. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Mar;37(6):647-52.

60. Cheng Z, Zhou B, Shi X, Zhang Y, Zhang L, Chen L, Liu X. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection: 297 cases from a tertiary medical center in Beijing, China. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(7):1206-10.
61. Feng B, Eknayan G, Guo ZS, Jadoul M, Rao HY, Zhang W, Wei L. Effect of interferon-alpha-based antiviral therapy on hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Feb;27(2):640-6.
62. Wang Q, Chen J, Wang Y, Han X, Chen X. Hepatitis C virus induced a novel apoptosis-like death of pancreatic beta cells through a caspase 3-dependent pathway. *PLoS One* 2012;7:e38522.
63. Butt AA, Umbleja T, Andersen JW, Sherman KE, Chung RT; ACTG A5178 Study Team. Impact of peginterferon alpha and ribavirin treatment on lipid profiles and insulin resistance in Hepatitis C virus/HIV-coinfected persons: the AIDS Clinical Trials Group A5178 Study. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(5):631-8.
64. Lee MH, Yang HI, Wang CH, Jen CL, Yeh SH, Liu CJ, You SL, Chen WJ, Chen CJ. Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2894-900.
65. Palm F, Urbanek C, Grau A. Infection, its treatment and the risk for stroke. *Curr Vasc Pharmacol* 2009;7:146–152.
66. Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat Med* 2002;8:1257–1262.
67. Boddi M, Abbate R, Chellini B, Giusti B, Giannini C, Pratesi G, Rossi L, Pratesi C, Gensini GF, Paperetti L, Zignego AL. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *J Clin Virol*. 2010 Jan;47(1):72-5.
68. Singer AW, Osinusi A, Brainard DM, Chokkalingam AP. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in hepatitis C patients following completion of direct-acting antiviral therapy: a retrospective cohort study. *J Hepatol* 2017;66:S282–S283.
69. Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, Rini F, Caldarella R, Calvaruso V, Cammà C, Ciaccio M, Di Marco V, Grimaudo S, Licata A, Marrone A, Nevola R, Pipitone RM, Pinto A, Rinaldi L, Torres D, Tuttolomondo A, Valenti L, Fargion S, Craxì A. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):18-24.

70. Liu Z, Zhao F, He JJ. Hepatitis C virus (HCV) interaction with astrocytes: nonproductive infection and induction of IL-18. *J Neurovirol* 2014;20:278–293.
71. Fontana RJ, Bieliauskas LA, Back-Madruga C, Lindsay KL, Kronfol Z, Lok AS, et al. Cognitive function in hepatitis C patients with advanced fibrosis enrolled in the HALT-C trial. *J Hepatol* 2005;43:614–622.
72. Broussolle C, Steineur MP, Bailly F, Zoulim F, Trépo C. Infection par le virus de l'hépatite C et pathologies thyroïdiennes [Hepatitis C virus infection and thyroid diseases]. *Rev Med Interne*. 1999 Sep;20(9):766-73.
73. Ferri C, Colaci M, Fallahi P, Ferrari SM, Antonelli A, Giuggioli D. Thyroid Involvement in Hepatitis C Virus-Infected Patients with/without Mixed Cryoglobulinemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Jul 7;8:159.
74. Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 2011; 208:1339–1350.
75. Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis*. 2010;16:601–612
76. Fortune BE, Francis S, Forman LM. Hepatitis C virus therapy related skin manifestations. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;6:326–328
77. Dedania B, Wu GY. Dermatologic extrahepatic manifestations of hepatitis C. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:127–133
78. Krystyna A, Safi T, Briggs WM, Schwalb MD. Correlation of hepatitis C and prostate cancer, inverse correlation of basal cell hyperplasia or prostatitis and epidemic syphilis of unknown duration. *Int Braz J Urol*. 2011 Mar-Apr;37(2):223-9; discussion 230.
79. Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, Itoh K, Kameyama T. High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with oral cancer. *J Oral Pathol Med*. 1995 Sep;24(8):354-60.
80. Fallahi P, Ferrari SM, Giuggioli D, Manfredi A, Mancusi C, Fabiani S, Centanni M, Marchi S, Ferri C, Antonelli A. Thyroid involvement in hepatitis C - associated mixed cryoglobulinemia. *Hormones (Athens)*. 2014 Jan-Mar;13(1):16-23.
81. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(6):1031-48.
82. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, Stanley AJ, Innes H, Mills PR, Valerio H, Gunson RN, Aitken C, Morris J, Fox R, Barclay ST. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2016 Aug;65(2):266-72.

83. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):461-511.
84. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, Bedossa P; FIBROSTIC study group. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol.* 2010 Dec;53(6):1013-21.
85. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The Liver and Portal Hypertension*, Child, CG (Ed), Saunders, Philadelphia 1964. p.50 Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery.* 1997 Oct;122(4):730-5.
86. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery.* 1997 Oct;122(4):730-5.
87. Malinchoc M1, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):864-71.
88. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005;42(Suppl):S100–7.
89. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:32–9.
90. Bambha K, Kim WR, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut.* 2008 Jun;57(6):814-20.
91. Reverter E et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 2014 Feb;146(2):412-19.
92. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015;33:550–8.
93. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, Yen C, Arizumi T, Kubota K. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;66:338–46.
94. Lee PC, Chen YT, Chao Y et al. Validation of the albumin-bilirubin grade-based integrated model as a predictor for sorafenib-failed hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2018 Feb;38(2):321-330.

95. Chan AWH, Chan RCK, Wong GLH, Wong VW, Choi PC, Chan HL. New simple prognostic score for primary biliary cirrhosis: Albumin-Bilirubin score. *JGastroenterol Hepatol* 2015;30:1391–6.
96. Chen B, Lin S. Albumin-Bilirubin (ALBI) score at admission predicts possible outcomes in patients with acute-on-chronic liver failure. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(24):e7142.
97. Iftikhar Haider Naqvi, Abu Talib, Khalid Mahmood, Rida Abidi, Saiyeda Nayema Zehra Rizvi. The ability of the new ALBI scoring in predicting mortality, complications and prognostic comparison among cirrhotics. *Prz Gastroenterol*. 2019; 14(4): 250–257.
98. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1989;321:1506–10.
99. Pol S, Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. *Microbes Infect*. 2019 Jul 8. pii: S1286-4579(19)30068-1.
100. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743-52.
101. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol* 2016;64:1217–1223.
102. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017;152:142–156.
103. Cacoub P et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Jan;79(1):47-56.
104. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, Kao YH, Huang YT, Hsiao NW, Wu MS, Liu YY, Wu CY. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1293-302.
105. AASLD-IDS A HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDS A Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 30;67(10):1477-1492.

106. Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. [citado 2018 oct 18]; Available from: [https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoOHEPATITISC/docs/plan\\_estrategico\\_hepatitis\\_C.pdf](https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoOHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf).
107. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020 Nov;73(5):1170-1218.
108. Calleja JL, Macias J, Fornis X, Garcia F, Berenguer M, Garcia Deltoro M, Buti M, Granados R, Carrion JA, Morano L, Fernandez I, Coste P, Pineda JA. Guidelines on treatment of hepatitis C virus infection. Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Nov;41(9):597-608.
109. López-Izquierdo R, Udaondo MA, Zarzosa P, García-Ramón E, Garcinuño S, Bratos MA, Orduña A, Rodríguez-Torres A, Almaraz A. Seroprevalencia de las hepatitis virales en población general representativa de una zona básica de salud urbana en Castilla y León [Seroprevalence of viral hepatitis in a representative general population of an urban public health area in Castilla y León (Spain)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007 May;25(5):317-23.
110. Bruguera M, Fornis X. Hepatitis C en España. *Med Clínica* 2006;127(3):113-7.
111. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61(1 Suppl):S45-57.
112. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, Manns MP, Hansen BE, Schalm SW, Janssen HL. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007 Nov 20;147(10):677-84.
113. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, Morelli C, Donato F, Volpes R, Pageaux GP, Coilly A, Fagioli S, Amaddeo G, Perricone G, Vinaixa C, Berlakovich G, Facchetti R, Polak W, Muiesan P, Duvoux C; European Liver and Intestine Association (ELITA). Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol*. 2016 Sep;65(3):524-31.
114. Deterding K, Höner Zu Siederdisen C, Port K, Solbach P, Sollik L, Kirschner J, Mix C, Cornberg J, Worzala D, Mix H, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Oct;42(7):889-901.
115. Carrion AF, Khaderi SA, Sussman NL. Model for end-stage liver disease limbo, model for end-stage liver disease purgatory, and the dilemma of treating hepatitis C in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2016; 22:279–280



116. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, Reddy KR, Lawitz E, Flamm SL, Schiano T, Teperman L, Fontana R, Schiff E, Fried M, Doehle B, An D, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Brown RS Jr, Charlton M; ASTRAL-4 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2618-28.
117. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, Fried MW, Terrault NA, O'Leary JG, Vargas HE, Kuo A, Schiff E, Sulkowski MS, Gilroy R, Watt KD, Brown K, Kwo P, Pungpapong S, Korenblat KM, Muir AJ, Teperman L, Fontana RJ, Denning J, Arterburn S, Dvory-Sobol H, Brandt-Sarif T, Pang PS, McHutchison JG, Reddy KR, Afdhal N; SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Sep;149(3):649-59.
118. Chung WJ. [Direct Acting Antivirals for Treatment of Hepatitis C Infection in Patients with Advanced Liver Disease]. *Korean J Gastroenterol*. 2016 Jan;67(1):58-60. Korean.
119. Terrault NA, Hassanein TI. Management of the patient with SVR. *J Hepatol*. 2016 Oct;65(1 Suppl):S120-S129.
120. Verna EC, Morelli G, Terrault NA, Lok AS, Lim JK, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Landis CS, Kwo P, Hassan M, Manns MP, Vainorius M, Akushevich L, Nelson DR, Fried MW, Reddy KR. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort. *J Hepatol*. 2020 Sep;73(3):540-548.
121. Knop V, Hoppe D, Welzel T, et al. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *J Viral Hepat*. 2016;23:994-1002.
122. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, Colombo M, Bedossa P. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012 Aug;56(2):532-43.
123. Salas-Villalobos, Tanya B et al. Mechanisms involved in liver damage resolution after hepatitis C virus clearance. *Medicina Universitaria* 19 (2017): 100-107.
124. Zhang CY, Yuan WG, He P, Lei JH, Wang CX. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. *World J Gastroenterol*. 2016 Dec 28;22(48):10512-10522.
125. Tacke F, Trautwein C. Mechanisms of liver fibrosis resolution. *J Hepatol*. 2015 Oct;63(4):1038-9

126. Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Resolution of liver fibrosis: basic mechanisms and clinical relevance. *Semin Liver Dis.* 2015 May;35(2):119-31.
127. Calvaruso V, Burroughs AK, Standish R, Manousou P, Grillo F, Leandro G, Maimone S, Pleguezuelo M, Xirouchakis I, Guerrini GP, Patch D, Yu D, O'Beirne J, Dhillon AP. Computer-assisted image analysis of liver collagen: relationship to Ishak scoring and hepatic venous pressure gradient. *Hepatology.* 2009 Apr;49(4):1236-44.
128. Bachofner JA, Valli PV, Kröger A, Bergamin I, Künzler P, Baserga A, Braun D, Seifert B, Moncsek A, Fehr J, Semela D, Magenta L, Müllhaupt B, Terziroli Beretta-Piccoli B, Mertens JC. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int.* 2017 Mar;37(3):369-376.
129. Koh C, Heller T, Haynes-Williams V, Hara K, Zhao X, Feld JJ, Kleiner DE, Rotman Y, Ghany MG, Liang TJ, Hoofnagle JH. Long-term outcome of chronic hepatitis C after sustained virological response to interferon-based therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 May;37(9):887-94.
130. Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londoño MC, Hernández-Gea V, Ruiz P, Sastre L, Lombardo J, Mariño Z, Díaz A, Colmenero J, Rimola A, Garcia-Pagán JC, Brunet M, Forn X, Navasa M. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology.* 2018 May;67(5):1683-1694.
131. Tachi Y, Hirai T, Miyata A, Ohara K, Iida T, Ishizu Y, Honda T, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H. Progressive fibrosis significantly correlates with hepatocellular carcinoma in patients with a sustained virological response. *Hepatol Res.* 2015 Jan;45(2):238-46.
132. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med.* 2000 Oct 17;133(8):592-9.
133. Mason AL, Lau JY.N, Hoang N, Qian K, Alexander GJ.M, Xu L, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 1999 Feb;29(2):328-33.
134. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003;38:50–56.
135. Rojo-Martínez, G., Valdés, S., Soriguer, F. et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep.* 2020 Feb 17;10(1):2765.

136. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc.* 2000 Apr;75(4):355-9.
137. Hum J, Jou JH, Green PK, Berry K, Lundblad J, Hettinger BD, Chang M, Ioannou GN. Improvement in Glycemic Control of Type 2 Diabetes After Successful Treatment of Hepatitis C Virus. *Diabetes Care.* 2017 Sep;40(9):1173-1180.
138. Pavone P, Tieghi T, d'Ettorre G, Lichtner M, Marocco R, Mezzaroma I, Passavanti G, Vittozzi P, Mastroianni CM, Vullo V. Rapid decline of fasting glucose in HCV diabetic patients treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Microbiol Infect.* 2016 May;22(5):462.e1-3.
139. Li J, Gordon SC, Rupp LB, Zhang T, Trudeau S, Holmberg SD, Moorman AC, Spradling PR, Teshale EH, Boscarino JA, Schmidt MA, Daida YG, Lu M; CHeCS Investigators. Sustained virological response does not improve long-term glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2019 Jun;39(6):1027-1032.
140. Adinolfi LE, Nevola R, Guerrera B, D'Alterio G, Marrone A, Giordano M, Rinaldi L. Hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatments and impact on insulin resistance in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jul;33(7):1379-1382.
141. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:639-44.
142. Liew P-L, Lee W-J, Lee Y-C, Wang H-H, Wang W, Lin Y-C. Hepatic histopathology of morbid obesity: concurrence of other forms of chronic disease. *Obes Surg.* 2006;16:1584-93.
143. Meissner EG, Lee YJ, Osinusi A, Sims Z, Qin J, Sturdevant D, McHutchison J, Subramanian M, Sampson M, Naggie S, Patel K, Remaley AT, Masur H, Kottlil S. Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic hepatitis C virus, genotype 1-infected patients. *Hepatology.* 2015 Mar;61(3):790-801.
144. Sharma P, Balan V, Hernandez J, Rosati M, Williams J, Rodriguez-Luna H, Schwartz J, Harrison E, Anderson M, Byrne T, Vargas HE, Douglas DD, Rakela J. Hepatic steatosis in hepatitis C virus genotype 3 infection: does it correlate with body mass index, fibrosis, and HCV risk factors? *Dig Dis Sci.* 2004 Jan;49(1):25-9.
145. Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Chazouilleres O, Poupon R: Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34(3): 428-434

146. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, Carmena R, Castaño L, Catalá M, Franch J, Gaztambide S, Girbés J, Goday A, Gomis R, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Mora-Peces I, Ortega E, Rojo-Martínez G, Serrano-Ríos M, Urrutia I, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J, Soriguer F. Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Jun;69(6):572-8.
147. Menon KV, Kamath PS. Regional and systemic hemodynamic disturbances in cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2001 Aug;5(3):617-27.
148. Hsu YC, Ho HJ, Huang YT, Wang HH, Wu MS, Lin JT, Wu CY. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut*. 2015 Mar;64(3):495-503.
149. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, Wang CH, Chen WJ, Chen CJ; R.E.V.E.A.L.-HCV Study Group. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis*. 2012 Aug 15;206(4):469-77.
150. Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, Bertenthal D, Inadomi J, Rodriguez RA, O'Hare AM. Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease. *Arch Intern Med*. 2007 Jun 25;167(12):1271-6.
151. Lee MH, Yang HI, Wang CH, Jen CL, Yeh SH, Liu CJ, You SL, Chen WJ, Chen CJ. Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2894-900.
152. Endo K, Sato T, Suzuki A, Yoshida Y, Kakisaka K, Miyasaka A, Takikawa Y. Sustained virologic response by direct-acting antivirals suppresses skeletal muscle loss in hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;35(9):1602-1609.
153. Yoh K, Nishikawa H, Enomoto H, Ishii A, Iwata Y, Miyamoto Y, Ishii N, Yuri Y, Hasegawa K, Nakano C, Nishimura T, Aizawa N, Sakai Y, Ikeda N, Takashima T, Takata R, Iijima H, Nishiguchi S. Predictors Associated with Increase in Skeletal Muscle Mass after Sustained Virological Response in Chronic Hepatitis C Treated with Direct Acting Antivirals. *Nutrients*. 2017 Oct 18;9(10):1135.
154. Perelló M C, Fernández-Carrillo C, Londoño MC, Arias-Loste T, Hernández-Conde M, Llerena S, Crespo J, Fornis X, Calleja JL. Reactivation of Herpesvirus in Patients With Hepatitis C Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;14(11):1662-1666.e1.

155. Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA, Backus LI. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. *Hepatology*. 2017; 66(1): 27- 36.
156. Fabbri G, Mastrorosa I, Vergori A, Mazzotta V, Pinnetti C, Grisetti S, Zaccarelli M, Ammassari A, Antinori A. Reactivation of occult HBV infection in an HIV/HCV Co-infected patient successfully treated with sofosbuvir/ledipasvir: a case report and review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2017 Mar 1;17(1):182.
157. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, Foschi FG, Lenzi M, Mazzella G, Verucchi G, Andreone P, Brillanti S. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2016 Oct;65(4):727-733.
158. Ravi S, Axley P, Jones D, Kodali S, Simpson H, McGuire BM, Singal AK. Unusually High Rates of Hepatocellular Carcinoma After Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Related Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2017 Mar;152(4):911-912.
159. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017 Oct;153(4):996-1005.e1.
160. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017 Sep 5 [Epub ahead of print].
161. Li DK, Ren Y, Fierer DS, Rutledge S, Shaikh OS, Lo Re V 3rd, Simon T, Abou-Samra AB, Chung RT, Butt AA. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. *Hepatology*. 2018 Jun;67(6):2244-2253.
162. Romano A, Angeli P, Piovesan S, Noventa F, Anastassopoulos G, Chemello L, Cavalletto L, Gambato M, Russo FP, Burra P, Vincenzi V, Scotton PG, Panese S, Tempesta D, Bertin T, Carrara M, Carlotto A, Capra F, Carolo G, Scroccaro G, Alberti A. Newly diagnosed hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C treated with DAAs: A prospective population study. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):345-352.
163. Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S, Gonçalves R, Albuquerque A, Pereira P, Lopes S, Silva M, Andrade P, Morais R, Coelho R, Macedo G. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016 Nov;65(5):1070-1071.
164. Adhoute X, Castellani P, Bourlière M. Impact of direct-acting antiviral agents on the risk for hepatocellular carcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec 18;2:110.

165. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Díaz A, Vilana R, Darnell A, Varela M, Sangro B, Calleja JL, Forns X, Bruix J. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol*. 2016 Oct;65(4):719-726.
166. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S35-50.
167. Nkontchou G, Ziol M, Aout M, Lhabadie M, Baazia Y, Mahmoudi A, Roulot D, Ganne-Carrie N, Grando-Lemaire V, Trinchet JC, Gordien E, Vicaut E, Baghdad I, Beaugrand M. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2011 Oct;18(10):e516-22.
168. Luque-Fernandez MA, Gonçalves K, Salamanca-Fernández E, Redondo-Sanchez D, Lee SF, Rodríguez-Barranco M, Carmona-García MC, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ. Multimorbidity and short-term overall mortality among colorectal cancer patients in Spain: A population-based cohort study. *Eur J Cancer*. 2020 Feb 27;129:4-14.
169. Innes HA, McDonald SA, Dillon JF, Allen S, Hayes PC, Goldberg D, Mills PR, Barclay ST, Wilks D, Valerio H, Fox R, Bhattacharyya D, Kennedy N, Morris J, Fraser A, Stanley AJ, Bramley P, Hutchinson SJ. Toward a more complete understanding of the association between a hepatitis C sustained viral response and cause-specific outcomes. *Hepatology*. 2015 Aug;62(2):355-64.
170. 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 Mar;43(6):674-96.
171. Kim D, Adejumo AC, Yoo ER, Iqbal U, Li AA, Pham EA, Cholankeril G, Glenn JS, Ahmed A. Trends in Mortality From Extrahepatic Complications in Patients With Chronic Liver Disease, From 2007 Through 2017. *Gastroenterology*. 2019 Oct;157(4):1055-1066.e11.
172. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:509–516.
173. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: A systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis* 2015;61:730–74.
174. van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, Dufour JF, Zeuzem S, Hansen BE, Janssen HL. Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. *JAMA*. 2014 Nov 12;312(18):1927-8.

175. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida. Available from [https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INESeccion\\_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout](https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout)

176. Allaire M, Nahon P, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, Pol S, Larrey D, De Ledinghen V, Ouzan D, Zoulim F, Roulot D, Tran A, Bronowicki JP, Zarski JP, Riachi G, Calès P, Péron JM, Alric L, Bourlière M, Mathurin P, Blanc JF, Abergel A, Serfaty L, Mallat A, Grangé JD, Attali P, Bacq Y, Wartelle C, Dao T, Thabut D, Pilette C, Silvain C, Christidis C, Nguyen-Khac E, Bernard-Chabert B, Zucman D, Di Martino V, Sutton A, Letouzé E, Audureau E, Roudot-Thoraval F; ANRS CO12 CirVir Group. Extrahepatic cancers are the leading cause of death in patients achieving hepatitis B virus control or hepatitis C virus eradication. *Hepatology*. 2018 Oct;68(4):1245-1259.

177. Alavi M, Grebely J, Hajarizadeh B, Amin J, Larney S, Law MG, George J, Degenhardt L, Dore GJ. Mortality trends among people with hepatitis B and C: a population-based linkage study, 1993-2012. *BMC Infect Dis*. 2018 May 9;18(1):215.





## **9. ANEXO**



## ACTIVIDAD CIENTÍFICA RELACIONADA CON LA TESIS

### Comunicaciones a congresos nacionales

Á Martínez Herreros, A García Rodríguez, B Sangro, V Escrich Iturbe, B Lapeña Muñoz, N Alonso Bilbao. Póster. Hepatocarcinoma de novo en paciente con infección VHC tratados con Antivirales de Acción Directa. 46 Congreso Anual de Asociación Española para el Estudio del Hígado. Del 14 al 16 de junio de 2021.

A García Rodríguez, Á Martínez Herreros, V Escrich Iturbe, B Lapeña Muñoz, Nerea Alonso Bilbao. Póster. Mejora del control glucémico de la Diabetes Mellitus tipo 2 tras la curación de la infección del virus de la hepatitis C con los nuevos antivirales de acción directa. 46 Congreso Anual de Asociación Española para el Estudio del Hígado. Del 14 al 16 de junio de 2021.

A Martínez Herreros, A García Rodríguez, B Sangro, V Escrich Iturbe, B Lapeña Muñoz, N Alonso Bilbao. Póster. ALBI como indicador de reserva funcional hepática: un análisis en pacientes con VHC con respuesta viral sostenida después de la terapia antiviral de acción directa. 43ª Reunión de la Asociación Castellana de Aparato Digestivo. Del 19 al 21 de mayo de 2021.

A Martínez Herreros, A García Rodríguez, B Sangro, V Escrich Iturbe, B Lapeña Muñoz, N Alonso Bilbao. Póster. Evolución del perfil lipídico en pacientes con VHC que alcanzaron respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa. 43ª Reunión de la Asociación Castellana de Aparato Digestivo. Del 19 al 21 de mayo de 2021.

A Martínez Herreros, A García Rodríguez, B Sangro, V Escrich Iturbe, B Lapeña Muñoz, N Alonso Bilbao. Póster. Manifestaciones extrahepáticas y causas de mortalidad en pacientes con VHC que alcanzaron respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa. 43ª Reunión de la Asociación Castellana de Aparato Digestivo. Del 19 al 21 de mayo de 2021.

A Martínez Herreros, A García Rodríguez, B Sangro, V Escrich Iturbe, B Lapeña Muñoz, N Alonso Bilbao. Póster. Tumores extrahepáticos de novo en pacientes con infección por VHC tratados con antivirales de acción directa. 43ª Reunión de la Asociación Castellana de Aparato Digestivo. Del 19 al 21 de mayo de 2021.

### Publicación científica

Martínez Herreros Á, Sangro B, García Rodríguez A, Pérez Grijalba V. Analysis of the albumin-bilirubin score as an indicator of improved liver function among hepatitis C virus patients with sustained viral response after direct-acting antiviral therapy. JGH Open. 2022 Jun 16;6(7):496-502. doi: 10.1002/jgh3.12779.

ORIGINAL ARTICLE

# Analysis of the albumin-bilirubin score as an indicator of improved liver function among hepatitis C virus patients with sustained viral response after direct-acting antiviral therapy

Ángela Martínez Herreros,\* Bruno Sangro,<sup>†</sup> Alba García Rodríguez\* and Virginia Pérez Grijalba<sup>‡</sup>

\*Gastroenterology and Hepatology Department, Hospital San Pedro, <sup>‡</sup>Molecular Diagnostic Unit, CIBIR, Logroño and <sup>†</sup>Liver Unit, Clínica Universidad de Navarra and CIBEREHD, Pamplona, Spain

## Key words

albumin-bilirubin, Child–Pugh, liver function.

Accepted for publication 30 May 2022.

## Correspondence

Ángela Martínez Herreros, Gastroenterology and Hepatology Department, Hospital San Pedro, Piqueras, 98, Logroño, 26006 La Rioja, Spain. Email: [amartinez@riojasalud.es](mailto:amartinez@riojasalud.es)

**Declaration of conflict of interest:** Authors have no conflicts of interest to declare relevant to this manuscript.

## Abstract

**Background and Aim:** To investigate the performance of the albumin-bilirubin (ALBI) score as an indicator of improved hepatic function using a cohort of hepatitis C virus (HCV) patients with sustained viral response (SVR) after direct-acting antiviral therapy (DAA).

**Methods:** HCV patients who achieved SVR after DAAs between 2015 and 2016 were followed for at least 24 months. Changes in ALBI were evaluated in the entire cohort and according to liver function and liver stiffness status at baseline.

**Results:** Four hundred ninety-seven patients were enrolled. Exactly 96.92% were in Child–Pugh (CTP) class A, and 42% had grade 2 fibrosis. Median ALBI was  $-3.02$ , while 87.7 and 11.3% of patients were in ALBI grades 1 and 2, respectively. ALBI improved significantly over time, particularly in patients who had a worse ALBI at baseline. Exactly 77% of patients initially in ALBI grade 1 and 93.9% of those in ALBI grades 2–3 improved their ALBI score in different amounts. Improved ALBI was observed irrespective of CTP score at baseline. Median ALBI at baseline and after 24 months were  $-3.03$  and  $-3.27$  for CTP 5,  $2.02$  and  $-2.88$  for CTP 6, and  $-1.59$  and  $-2.84$  for CTP >6. Similarly, a significant improvement in ALBI was observed within each stage of fibrosis at baseline.

**Conclusion:** ALBI was a good indicator of improved hepatic function in HCV patients with SVR after DAA therapy, able to identify changes even in those patients who started DAA therapy with well-preserved function and mild fibrosis. This simple, objective, and noninvasive test should be evaluated in other clinical scenarios where liver function is relevant.

## Introduction

The different and complex functions of the liver make it difficult to evaluate this organ function in a comprehensive way. Single tests, from serum bilirubin levels to indocyanine green clearance, provide valuable albeit limited information. The Child–Pugh (CTP) score combines laboratory and clinical variables in a tool that was designed to establish the prognosis of cirrhotic patients after variceal bleeding and is currently the most widely used tool to estimate liver function.<sup>1</sup> Variables include serum levels of bilirubin and albumin, international normalized ratio (INR), ascites, and hepatic encephalopathy, the last two being based on subjective assessment. In 2015, the albumin-bilirubin (ALBI) score was designed as a less subjective method to estimate liver function status and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma (HCC).<sup>2</sup> The ability of ALBI to predict overall survival has been

validated in a large cohort of HCC patients treated with resection, transarterial chemoembolization, or sorafenib,<sup>3</sup> and ALBI was shown as a prognostic factor in non-malignant hepatic conditions. Since ALBI combines the assessment of two important liver functions, that is, albumin synthesis and bilirubin excretion, we hypothesized that ALBI could identify subtle changes in liver function and therefore improve in patients with chronic viral hepatitis when eventually the infection is eradicated.

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is a global health problem. The World Health Organization (WHO) estimated in 2015 a worldwide prevalence of 0.5–2.3% across regions.<sup>4–6</sup> In Spain, between 2017 and 2018, the prevalence of antibodies against HCV and active infection in the general population was 0.85%, with the highest prevalence in men over 50 years old and in women over 70 years of age.<sup>7</sup> Interferon-free regimens using new direct-acting antivirals (DAAs) represent a

turning point in the treatment of patients with chronic hepatitis C.<sup>8</sup> The main advantages of DAAs are their availability, pangenotypic activity, simplicity, good tolerability, and high effectiveness, with sustained virological response (SVR) in more than 95% of patients. In Spain, the National Health System launched a National Strategic Approach for Hepatitis C in 2015 that allowed treatment of all patients in a stepwise manner, starting from those with the most advanced disease. In the following years, eradication of HCV infection in patients with less advanced fibrosis has provided a unique opportunity to study the improvement of liver function when liver function is not severely compromised. To understand whether ALBI could capture subtle changes in liver function, we have studied a cohort of patients with chronic HCV infection who achieved SVR after DAA therapy.

## Methods

**Patients.** The study includes all patients with HCV infection treated with the new DAAs at San Pedro Hospital in Logroño, Spain, between April 2015 and December 2016, who were on SVR 12 weeks after the end of antiviral treatment. SVR was assessed by quantitative HCV-RNA determination, using real-time polymerase chain reaction with a threshold for detection of 15 IU/mL. Patients were excluded if they (i) were on the waiting list for liver transplantation, (ii) had evidence of hepatocellular or cholangiocellular carcinoma before DAA treatment, (iii) were under 18 years of age, (iv) were coinfecting with human immunodeficiency virus (HIV) or hepatitis B virus (HBV), (v) had any other coexisting etiology of liver disease such as autoimmune hepatitis, hemochromatosis, or others.

**Clinical data collection and follow-up.** Clinical data were obtained from electronic medical records of the regional Health Service of La Rioja. The use of these data followed the rules to guarantee the privacy and the anonymity of patients by creating a dissociated database. Variables were collected before and 24 months after the beginning of DAAs, and included age, gender, nationality, serology, viral genotype, previous antiviral treatment, grade of fibrosis (assessed by transient elastography), transaminases, total bilirubin, albumin, INR, and platelet count. Patients were followed until December 2018 to ensure a minimum follow-up of 24 months after DAA therapy with SVR. This study was conducted according to the ethical principles of the Declaration of Helsinki and approved by our Ethical Committee for Clinical Research of La Rioja (Ref. CEICLAR P.I. 276).

The CTP score was calculated according to albumin, total bilirubin, prothrombin time, ascites, and encephalopathy.<sup>9</sup> CTP was divided into three categories, and 1–3 points were given by category so that the minimum score is 5 and the maximum is 15. The values for ascites and encephalopathy were derived from the information available in the medical record. ALBI was calculated as  $-0.085 \times \text{albumin (g/L)} + 0.66 \times \log \text{total bilirubin (mmol/L)}$ . ALBI was further classified into three grades, grade 1 for  $\text{ALBI} \leq -2.6$ ; grade 2 for  $\text{ALBI} > -2.6$  and  $\leq -1.39$ ; and grade 3 for  $\text{ALBI} > -1.39$ .

**Statistical analysis.** Statistical analysis was performed using SPSS version 21.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as median

**Table 1** Patient characteristics before direct-acting antiviral therapy

Number of patients	497
Age, years, median (IQR)	56 (49–66)
Gender: Male, <i>n</i> (%)	304 (61.2)
Nationality: Spanish, <i>n</i> (%)	463 (93.2)
Previous HCV treatment: Yes, <i>n</i> (%)	295 (59.4%)
Genotype, <i>n</i> (%)	
1a	135 (27.2)
1b	240 (48.3)
2	14 (2.8)
3	65 (13.1)
4	42 (8.5)
Unknown	1 (0.2)
Fibrosis, <i>n</i> (%)	
F0–1	56 (11.3)
F2	208 (42.1)
F3	102 (20.6)
F4	128 (25.9)
CTP, median (IQR)	5.0 (5.0–5.0)
MELD score, median (IQR)	7.0 (7.0–8.0)
ALBI, median (IQR)	−3.02 (−3.21 to −2.78)

ALBI, albumin-bilirubin; CTP: Child–Pugh; HCV, hepatitis C virus; IQR, interquartile range; MELD, model for end-stage liver disease.

(interquartile range [IQR]), and categorical data were presented as frequency or percentage. Differences between two unpaired groups were evaluated with Mann–Whitney *U* test, whereas Wilcoxon signed-rank test was used to compare repeated measurements before and after treatment. The correlation between two variables was assessed using the Spearman rank correlation test. A two-tailed *P*-value below 0.05 was considered statistically significant.

## Results

**Study population.** In total, 513 patients met the inclusion and exclusion criteria. Sixteen had no further visits recorded during follow-up, making a final sample size of 497 patients. Their baseline characteristics are shown in Table 1. Median follow-up time was 30 months (IQR 27–34 months). The majority (61.2%) were males, and the median age was 56 years. Genotype 1 was predominant (75.5%) and most patients (59.4%) had been previously treated for HCV infection. The vast majority of patients had well-preserved liver function, with a median CTP score of 5 (IQR 5–5) and 96.92% being in class A. Median ALBI was −3.02 (IQR −3.21 to −2.78), and most patients were in ALBI grade 1 (436, 87.7%) or 2 (56, 11.3%). Regarding the degree of fibrosis at the start of treatment, most patients (42.1%) had grade 2 fibrosis.

**Changes in liver tests and ALBI score.** As shown in Table 2, laboratory tests at 2 years showed a significant improvement in transaminases and liver function tests together with an increase in platelet count.

An improvement in ALBI was observed over time (Fig. 1), which was already significant at 12 months and remained significant up to 24 months from baseline. Median ALBI scores were −3.02 at baseline, −3.24 at 12 months, and

**Table 2** Changes in laboratory parameters after direct-acting antiviral therapy with sustained viral response

	Median (IQR)	<i>P</i> -value <sup>†</sup>
AST (U/L)		
Baseline	43 (30–69.5)	<0.001
At 24 months	20 (17–25)	
ALT (U/L)		
Baseline	53 (36–82.5)	<0.001
At 24 months	17 (13–22)	
Total bilirubin (mg/dL)		
Baseline	0.6 (0.4–0.8)	<0.001
At 24 months	0.5 (0.4–0.7)	
Albumin (g/dL)		
Baseline	4.3 (4–4.5)	<0.001
At 24 months	4.5 (4.3–4.7)	
INR		
Baseline	1.02 (1–1.08)	0.036
At 24 months	1.01 (0.99–1.08)	
Platelets (×10 <sup>9</sup> /L)		
Baseline	181 (138–228)	<0.001
At 24 months	196 (148–250)	
Cr (mg/dL)		
Baseline	0.8 (0.7–0.9)	<0.001
At 24 months	0.84 (0.73–0.96)	

<sup>†</sup>Wilcoxon test.

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; INR, international normalized ratio; IQR, interquartile range.

–3.27 at 24 months. The fundamental improvement in ALBI occurred among patients who started with a worse ALBI (Fig. 2). Most patients (89.1%) who were in ALBI grade 2 before DAA improved to ALBI grade 1, and the three patients who

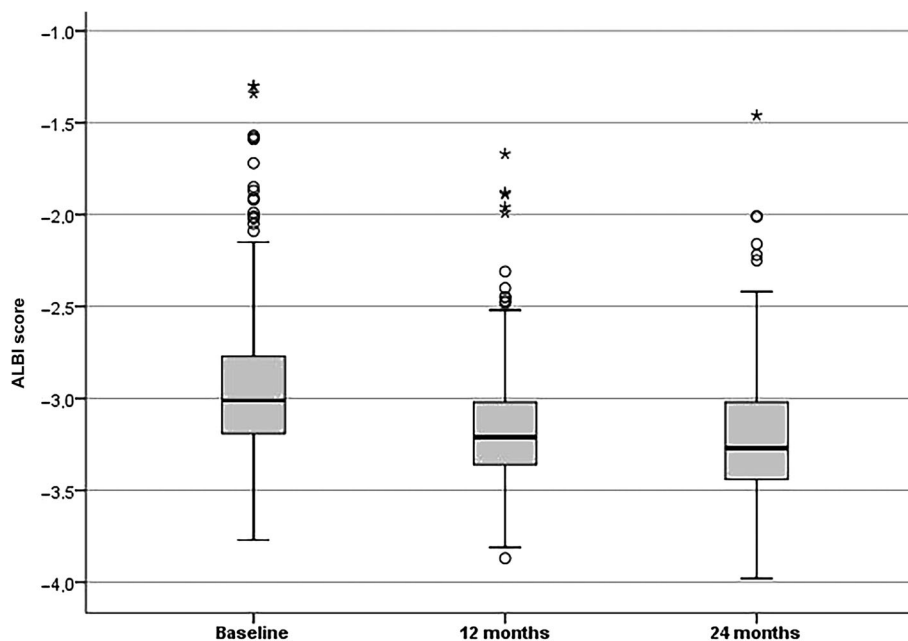
were in ALBI grade 3 before treatment improved to ALBI grade 2. Thus, the proportion of the population that was ALBI grade 1 increased from 87.7 to 96.3% at 12 months, and remained at 95.3% at 24 months.

Changes in liver function scores over time were also analyzed at an individual patient level (Fig. 3). Comparing ALBI scores at baseline and after 24 months, 77% of patients who were initially in ALBI grade 1 and 93.9% of those in ALBI grades 2–3 improved their score to a different extent (Panels a and b).

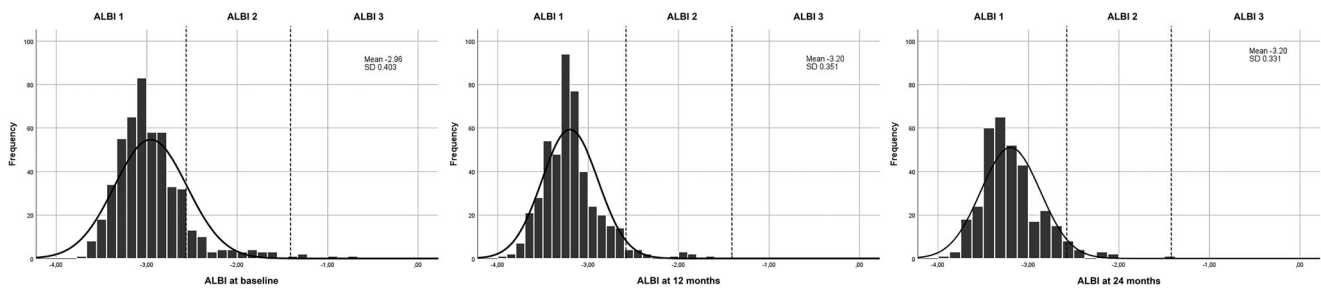
A significant improvement in ALBI was also observed within each CTP score group at baseline (5, 6 or >6), as shown in Figure 4. Median ALBI scores at baseline and after 24 months were –3.03 and –3.27 for CTP 5 patients, –2.02 and –2.88 for CTP 6 patients, and –1.59 and –2.84 for CTP >6 patients. Similarly, a significant improvement in ALBI was observed within each stage of fibrosis at baseline (F1–2 and F3–4), as shown in Figure 5. Median ALBI at baseline and after 24 months were –3.11 and –3.23 for F1–2 stage (*P* < 0.001), and –2.86 and –3.27 for F3–4 stage (*P* < 0.001). Finally, a significant improvement in ALBI was also observed from baseline to 24 months in patients with model for end-stage liver disease (MELD) score <7 (median ALBI –3.09 to –3.32), 7–9 (median ALBI –3.07 to –3.21), and >9 (median ALBI –2.24 to –2.88) (*P* < 0.001 for all three comparisons).

## Discussion

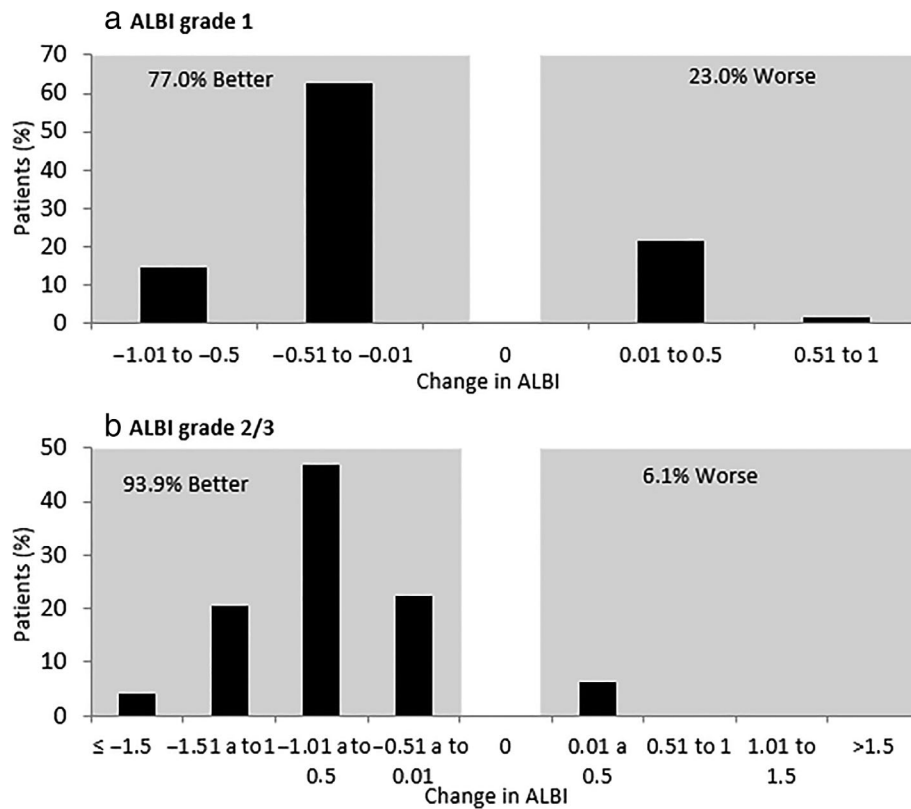
Individual parameters are commonly used to measure an organ function. This is the case of serum creatinine for renal function, thyroid-stimulating hormone for thyroid function, or left ventricular ejection fraction for heart function. The liver has multiple functions including protein synthesis, bile production, energy storage, detoxification, or immune surveillance. Different



**Figure 1** Changes in albumin-bilirubin (ALBI) score over time after direct-acting antiviral therapy with sustained viral response



**Figure 2** Distribution of albumin-bilirubin (ALBI) values in the population over time

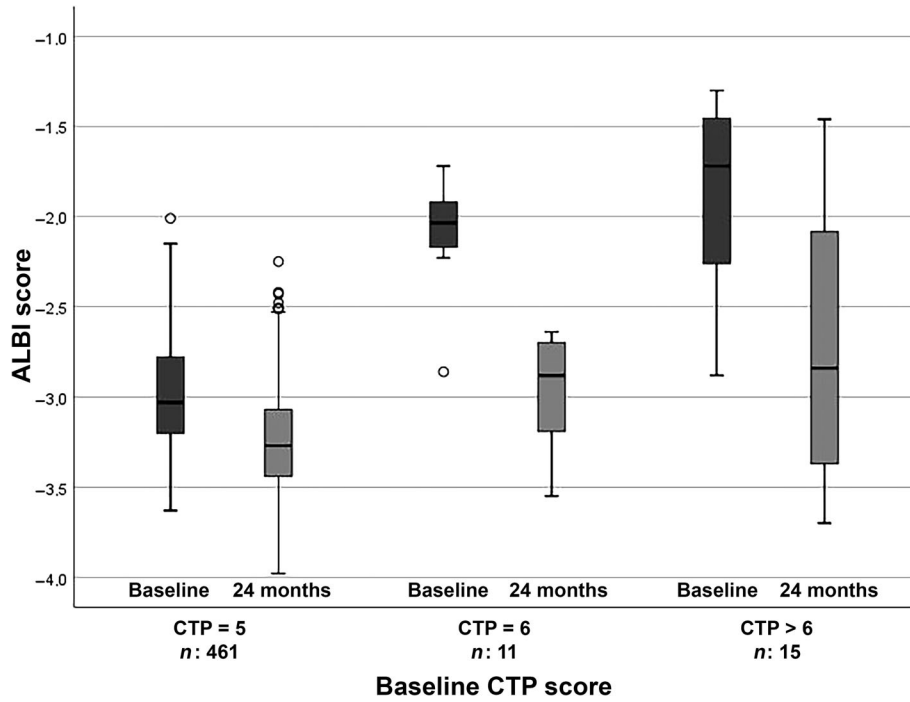


**Figure 3** Magnitude of change in albumin-bilirubin (ALBI) score 24 months after direct-acting antiviral therapy with sustained viral response according to baseline ALBI grade

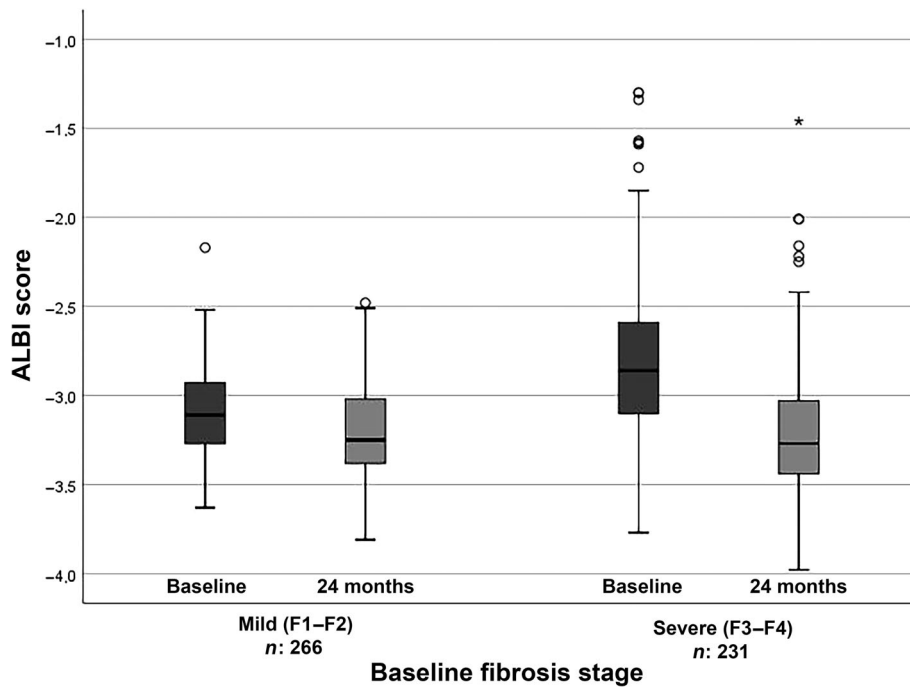
diseases or conditions may alter individual functions in a different way. Composite scores are therefore preferred to individual parameters to evaluate liver overall performance. In diseases involving vital systems, organ dysfunction usually impairs prognosis. Hence, individual or composite scores may help estimate the individual chances of patients getting worse outcomes, from complications to the use of health resources or death, and are therefore useful tools in medical decision-making to guide patient care. CTP is by and large the score that is used most frequently to assess liver function.<sup>9</sup> However, it is not a continuous variable; it includes items that can only be assessed subjectively such as

ascites and hepatic encephalopathy; uses arbitrary cutoff values for bilirubin, albumin, and prothrombin time; gives the same importance to each variable; and has a floor and ceiling effect. In addition, prothrombin time cannot be evaluated in patients under oral anticoagulants. The MELD score is a continuous scale that lacks floor or ceiling effects but includes creatinine (which does not assess liver function) and INR (which is altered in patients under oral anticoagulation).

On the other hand, ALBI requires only laboratory parameters and is therefore devoid of subjectivism. Originally was reported as a robust determinant of survival in patients with HCC



**Figure 4** Albumin-bilirubin (ALBI) score at baseline and 24 months after direct-acting antiviral therapy with sustained viral response by initial Child-Pugh (CTP) class



**Figure 5** Changes in albumin-bilirubin (ALBI) score at baseline and 24 months after direct-acting antiviral therapy with sustained viral response by initial degree of fibrosis



receiving a variety of therapies.<sup>2,3</sup> Accumulating evidence indicated that the ALBI score predicted prognosis of patients with HCC who underwent oral chemotherapy using sorafenib, radio-embolization, and drug-eluting embolic chemoembolization.<sup>10–13</sup> ALBI has more recently been considered as a good indicator of liver function. Indeed, it shows a good correlation with indocyanine green clearance<sup>14</sup>: an invasive test that is used to estimate liver function before liver resection in non-malignant hepatic conditions. ALBI was shown as a prognostic factor in patients with primary biliary cholangitis,<sup>15</sup> HBV-related acute-on-chronic liver failure,<sup>16</sup> and HBV cirrhosis,<sup>17</sup> suggesting its capacity to assess liver dysfunction in the absence of liver cancer. Finally, ALBI has been used as an indicator of deterioration in liver function comparable to MELD, being a good predictor of mortality and postoperative complications.<sup>18–20</sup> Even more importantly, there is no minimum score for ALBI as there is for CTP, and this lack of “floor effect” may provide ALBI with a better ability to discriminate liver function between patients with a fairly preserved liver function. In other words, if ALBI echoes accurately liver function, it should be able to capture slight improvements in function when liver damage subsides after therapy in conditions where there is little liver dysfunction.

To analyze this hypothesis, we studied to what extent HCV eradication results in an ALBI improvement as a result of an improved hepatic function. And indeed, our results confirm that SVR after DAA therapy is followed by a progressive improvement in ALBI that is already present after 12 months and further increases at 24 months. This is in line with recent observations.<sup>21,22</sup> ALBI score improved after SVR even among patients in CTP A class and with a CTP score of 5, a group where the CTP score can never capture any improvement in liver function due to its floor effect. Similar findings were observed among patients with mild degrees of fibrosis. As could be somehow expected, the magnitude of the improvement was higher in patients with a CTP score of 6 or > 6 compared with 5, and in patients with higher degrees of fibrosis compared with lower degrees. This ability of ALBI to discriminate liver function in patients without cirrhosis could be useful in clinical practice (and should be assessed prospectively) in several scenarios such as the baseline evaluation and later monitoring of liver function in non-cirrhotic patients submitted to liver resection, under therapies with potential impact on liver function (for instance, oxaliplatin or irinotecan chemotherapy for cancer patients), with liver metastasis from any cancer, and others.<sup>24–26</sup> Moreover, our results also support the possibility that ALBI could be used to estimate non-invasively the degree of fibrosis and differentiate cirrhosis from non-cirrhotic stages, as recently suggested.<sup>23</sup>

This study has some limitations. The first one is its retrospective nature. Completeness of clinical, biochemical, and pathological data and long duration of follow-up (up to 24 months) can partly compensate for this limitation. Also, most of our study population had a compensated cirrhosis, and it would have been interesting to analyze also patients with decompensated cirrhosis in CTP classes B and C. This is a difficult task nowadays for a good reason, because in Spain the vast majority of cirrhotics with chronic HCV infection have already been identified and treated with DAAs.

In conclusion, the ALBI score is a simple, objective, accessible, and noninvasive test that can be used in clinical

practice to estimate overall liver function in patients with HCV-related chronic liver disease that are free from HCC. Future studies should confirm if ALBI has a similar performance in other prevalent etiologies of chronic liver disease such as HBV or metabolic syndrome-associated liver disease. Furthermore, ALBI could be evaluated as a tool to detect subclinical derangements of hepatic function in situations where this may be clinically relevant.

## References

- 1 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2018; **69**: 406–60.
- 2 Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *J. Clin. Oncol.* 2015; **33**: 550–8.
- 3 Pinato DJ, Sharma R, Allara E, Yen C, Arizumi T, Kubota K. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2017; **66**: 338–46.
- 4 Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013; **57**: 1333–42.
- 5 World Health Organization. *Hepatitis C*. 2018. Available from URL: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- 6 World Health Organization. *Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection*. 2018. Available from URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en>
- 7 Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Available from URL: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INF\\_ORME\\_INFECION\\_VHC\\_ESPANA2019.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INF_ORME_INFECION_VHC_ESPANA2019.pdf)
- 8 Pawlowsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology.* 2014; **146**: 1176–92.
- 9 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 1973; **60**: 646–9.
- 10 Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y *et al.* Liver function assessment according to the albumin-bilirubin (ALBI) grade in sorafenib-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Invest. New Drugs.* 2015; **33**: 1257–62.
- 11 Liu Y, Cheng C, Zhou H *et al.* Comparison of Modified Child-pugh (MCP), albumin-bilirubin (ALBI), and Child-pugh (CP) score for predicting of survival in hepatocellular carcinoma patients treated with transcatheter arterial chemoembolization. *Bull. Cancer.* 2021; **108**: 931–9.
- 12 Qin L, Li C, Xie F, Wang Z, Wen T. Combination of albumin-bilirubin grade and clinically significant portal hypertension predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after liver resection. *Biosci. Trends.* 2021; **15**: 41–9.
- 13 Jackson WC, Hartman HE, Gharzai LA *et al.* The potential for midtreatment albumin-bilirubin (ALBI) score to individualize liver stereotactic body radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2021; **111**: 127–34.
- 14 Hiraoka A, Kumada T, Kudo M *et al.* Albumin-bilirubin (ALBI) grade as part of the evidence-based clinical practice guideline for HCC of the Japan Society of Hepatology: a comparison with the liver damage and Child-Pugh classifications. *Liver Cancer.* 2017; **6**: 204–15.

- 15 Chan AW, Chan RC, Wong GL *et al.* New simple prognostic score for primary biliary cirrhosis: albumin-bilirubin score. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; **30**: 1391–6.
- 16 Chen B, Lin S. Albumin-bilirubin (ALBI) score at admission predicts possible outcomes in patients with acute-on-chronic liver failure. *Medicine.* 2017; **96**: e7142.
- 17 Chen RC, Cai YJ, Wu JM *et al.* Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of long-term prognosis for hepatitis B-related cirrhosis. *J. Viral Hepat.* 2017; **24**: 238–45.
- 18 Liu J, Wu M, Xie E *et al.* Assessment of liver function for evaluation of short- and long-term outcomes in type B aortic dissection patients undergoing thoracic endovascular aortic repair. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; **8**: 643127.
- 19 Zhu C, Wang X, Chen S *et al.* Efficacy of the preoperative albumin-bilirubin grade for predicting survival and outcomes of postoperative chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cancer Manag Res.* 2020; **12**: 11921–32.
- 20 Taylor GA, Fagenson AM, Kuo LE, Pitt HA, Lau KN. Predicting operative outcomes in patients with liver disease: albumin-bilirubin score vs model for end-stage liver disease-sodium score. *J. Am. Coll. Surg.* 2021; **232**: 470–480.e2.
- 21 Johnson PJ, Berhane S, Walker AJ *et al.* Impact of direct-acting antiviral agents on liver function in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J. Viral Hepat.* 2021; **28**: 168–76.
- 22 Ogawa E, Kawano A, Ooho A *et al.* Long-term hepatic function of patients with compensated cirrhosis following successful direct-acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; **37**: 371–7.
- 23 Fujita K, Oura K, Yoneyama H *et al.* Albumin-bilirubin score indicates liver fibrosis staging and prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.* 2019; **49**: 731–42.
- 24 Imamura T, Okamura Y, Sugiura T *et al.* Clinical significance of preoperative albumin-bilirubin grade in pancreatic cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2021; **28**: 6223–35.
- 25 Watanabe D, Fujii H, Yamada Y *et al.* Association of albumin-bilirubin score in patients with colorectal cancer receiving later-line chemotherapy with regorafenib. *Int. J. Clin. Oncol.* 2021; **26**: 1257–63.
- 26 Aoyama T, Ju M, Machida D *et al.* Clinical impact of preoperative albumin-bilirubin status in esophageal cancer patients who receive curative treatment. *In Vivo.* 2022; **36**: 1424–31.

