

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2017/18

DOCTORANDO: **DOMÍNGUEZ DOMÍNGUEZ, LOURDES**
D.N.I./PASAPORTE: ****2629D

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

En el día de hoy 04/06/18, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **RAFAEL RUBIO GARCÍA // FEDERICO PULIDO ORTEGA**.

Sobre el siguiente tema: *EFFECTIVIDAD, TOLERANCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS TERAPIAS LIBRES DE INTERFERÓN PARA LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN UNA COHORTE DE PACIENTES CO-INFECTADOS POR VIH (COHORTE VIH-DOC)*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): **Sobresaliente**

Alcalá de Henares, 4 de Junio de 2018

EL PRESIDENTE

Fdo.:

EL SECRETARIO

Fdo.:

EL VOCAL

Fdo.:

Con fecha 11 de junio de 2018 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

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

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.:

La Secretaria de la Comisión Delegada



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

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 11 de junio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *DOMÍNGUEZ DOMÍNGUEZ, LOURDES*, el día 4 de junio de 2018, titulada *EFECTIVIDAD, TOLERANCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS TERAPIAS LIBRES DE INTERFERÓN PARA LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN UNA COHORTE DE PACIENTES CO-INFECTADOS POR VIH (COHORTE VIH-DOC)*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 12 de junio de 2018

EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA



Javier de la Mata de la Mata

Copia por e-mail a:

Doctorando: DOMÍNGUEZ DOMÍNGUEZ, LOURDES

Secretario del Tribunal: ASUNCIÓN HERNANDO

Director/a de Tesis: RAFAEL RUBIO GARCÍA // FEDERICO PULIDO ORTEGA

El Dr. Federico Pulido Ortega, profesor asociado en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, facultativo especialista de área de la Unidad de Infección por el VIH del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid), e investigador del Instituto de Investigación Biomédica imas12,

El Dr. Rafael Rubio García, profesor titular en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, facultativo especialista de área de la Unidad de Infección por el VIH del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid), e investigador del Instituto de Investigación Biomédica imas12,

y

El Dr. Santiago Moreno Guillén, profesor titular en el Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares (Madrid), y Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal (Madrid),

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación titulado: **“Efectividad, tolerancia y características de las terapias libres de interferón para la infección crónica por el virus de la hepatitis C en una cohorte de pacientes coinfectados por el VIH (Cohorte VIH-DOC)”** ha sido realizado bajo nuestra dirección y tutela por Dña. Lourdes Domínguez Domínguez en la Unidad de Infección por el VIH del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid), para optar al Grado de Doctora por la Universidad de Alcalá de Henares (Madrid).

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

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid, a 12 de enero de 2018.



Dr. Federico Pulido
(Co-director de la tesis)



Dr. Rafael Rubio
(Co-director de la tesis)



Dr. Santiago Moreno
(Tutor de la tesis)



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

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **EFFECTIVIDAD, TOLERANCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS TERAPIAS LIBRES DE INTERFERÓN PARA LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN UNA COHORTE DE PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIH (COHORTE VIH-DOC)**, presentada por Dña. **LOURDES DOMÍNGUEZ DOMÍNGUEZ**, bajo la dirección del Dr. D. Federico Pulido Ortega y del Dr. D. Rafael Rubio García, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 31 de enero de 2018.

Fdo.: Pedro de la Villa Polo





Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

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

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20 _____



Fdo. El Funcionario



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud (D420)

Efectividad, tolerancia y características de las terapias libres de interferón para la infección crónica por el virus de la hepatitis C en una cohorte de pacientes coinfectados por el VIH (Cohorte VIH-DOC)

Tesis Doctoral presentada por
LOURDES DOMÍNGUEZ DOMÍNGUEZ

Tutor: **Dr. SANTIAGO MORENO GUILLÉN**

Directores: **Dr. FEDERICO PULIDO ORTEGA / Dr. RAFAEL RUBIO GARCÍA**

Alcalá de Henares, 2018

El Dr. Federico Pulido Ortega, profesor asociado en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, facultativo especialista de área de la Unidad de Infección por el VIH del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid), e investigador del Instituto de Investigación Biomédica imas12,

El Dr. Rafael Rubio García, profesor titular en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, facultativo especialista de área de la Unidad de Infección por el VIH del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid), e investigador del Instituto de Investigación Biomédica imas12,

y

El Dr. Santiago Moreno Guillén, profesor titular en el Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares (Madrid), y Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal (Madrid),

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación titulado: **“Efectividad, tolerancia y características de las terapias libres de interferón para la infección crónica por el virus de la hepatitis C en una cohorte de pacientes coinfectados por el VIH (Cohorte VIH-DOC)”** ha sido realizado bajo nuestra dirección y tutela por Dña. Lourdes Domínguez Domínguez en la Unidad de Infección por el VIH del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid), para optar al Grado de Doctora por la Universidad de Alcalá de Henares (Madrid).

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

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid, a 12 de enero de 2018.

Dr. Federico Pulido
(Co-director de la tesis)

Dr. Rafael Rubio
(Co-director de la tesis)

Dr. Santiago Moreno
(Tutor de la tesis)

AGRADECIMIENTOS

Pacientes que me han confiado su salud, y compañeros que me han enseñado a no defraudar esa confianza, marcaron el comienzo de esta aventura académica.

Con mis pacientitos he vivido la esperanza de la curación. Estaré siempre agradecida a todos por haberme hecho partícipe de sus historias e ilusiones.

Con mis compañeros, María, Mariano y Oti, junto a Ade, Merche, Laura y Mireia, he aprendido, he reído y, cómo no, he llorado. Trabajar en este equipo ha sido un privilegio.

Abnegada ha sido conmigo, además, la entrega de mis directores y tutor de tesis.

A mi estimado Santi le agradezco de corazón haberme concedido el honor de tutorizar mi trabajo, su disponibilidad incondicional, y sonrisa sincera en cada encuentro.

A mi querido Rafa le debo su atención constante y un aprendizaje clínico como sólo se puede adquirir de quien luchó contra la epidemia del sida desde el inicio. Gracias por nuestras conversaciones y tus muchas muestras de cariño, Rafa.

Y a mi admirado y queridísimo Fede, no sabré jamás cómo agradecer todo el tiempo que me ha dedicado, sus enseñanzas clínicas y metodológicas, y su compromiso con mi formación. Gracias, infinidad de veces, por haber sido maestro y guía. Mi referente, siempre.

No puedo tampoco dejar de agradecer a Carlos Lumbreras la oportunidad que me brindó al permitirme entrar a formar parte de este proyecto en la gran familia de Medicina Interna del Hospital 12 de Octubre. Gracias, Carlos, por confiar en mí.

La mayor satisfacción que puedo tener con este trabajo es, sin duda, que los cuatro os sintáis orgullosos de él.

Buscando para mí un futuro mejor, mi familia ha sido brújula y mapa.

Han sido tantos y tan grandes los esfuerzos que has tenido que hacer para que yo pudiera llegar hasta aquí, mamá, que no habrá vidas suficientes para darte las gracias.

Tú, Carol, siempre creyendo en mí, incluso en los momentos más difíciles. Te afanaste por despertarme cuando hiberné; has sacudido siempre mis tristezas y preocupaciones con abrazos y besos. Qué hubiese sido de mí sin ti; cuánto te debo, hermana.

Y a ti, Ale, gracias por enseñarme desde pequeña que no hay logro sin lágrima.

Lejos de convertirme en la escritora que querías, papá, me empeñé en ser médico.

Sé que estas líneas, no obstante, te hubiesen emocionado como sólo tú hacías con mis relatos. Allí donde estés: gracias por inculcarme el amor a las letras. Gracias por sembrar en mí la semilla del servicio a los demás. Y gracias, siempre, por ver conmigo “Los Chicos del Coro”.

Omnipresente en este trabajo está, por último, Pablo.

Cómo me has cuidado en este tiempo, y cuántas manos me has tendido para que me levantara las muchas veces que me he caído derrotada de cansancio.

Cómo has guardado silencio en mis momentos de desesperación con el SPSS, o cuando tenía que repetir una y otra vez los análisis, las tablas o las gráficas, o cuando encontraba una vez más varios artículos nuevos en PubMed en cada repaso bibliográfico; para contagiarme finalmente de tu paciencia. Qué prodigiosa virtud la tuya para ver siempre todo desde otro punto de vista, más optimista, y tranquilizarme y hacerme sonreír.

En todas las tardes, fines de semanas y días festivos que me has acompañado al hospital para que este estudio saliera adelante, qué gran apoyo, único, has sido para mí. Nunca habrá visto consulta alguna tal desfile de filósofos como el que tú has proporcionado a la mía: desde Rousseau hasta Weber, sin olvidar a Hobbes, Schmitt, Marx... Sólo la mesa de Ade sabe cuántas horas te has reunido con ellos entre tanto yo tecleaba datos y datos en el despacho contigo.

Durante los viajes que hemos realizado por la península buscando lugares perdidos a los que llevar tus libros y mi ordenador, cómo has logrado que disfrutáramos también de las vacaciones con el sólo hecho de seguir trabajando juntos. Conseguiste que, por unos días, pudiera divisar desde una ventana la Punta de la Cochata cada vez que desviara los ojos de la pantalla. Y que sustituyera *Classic FM London* por el arrullo acuático del río Yera como banda sonora a las largas jornadas de estudio... Siempre recordaré la opinión que de Althusser tiene Muñoz Molina: no habrá habido arañitas más entretenidas que las de aquella cabaña del Valle del Pas; San Francisco de Asís las tenga en sus oraciones.

Confío que estos párrafos no hayan sido necesarios para hacerte saber lo inmensamente agradecida que estoy por tu compañía; espero habértelo demostrado todo este tiempo, y saber seguir haciéndolo en adelante. Ha sido absolutamente hermoso hacer este trabajo a tu lado. Gracias, Pablo, por querer que compartir conmigo, además, tu proyecto de vida.

ÍNDICE de CONTENIDOS

RESUMEN	9
SUMMARY	11
LISTADO de ABREVIATURAS	13
LISTADO de TABLAS	15
LISTADO de FIGURAS	17
1.- INTRODUCCIÓN	21
1.1.- Contexto epidemiológico	21
1.2.- Fisiopatogenia de la infección crónica por VHC y su expresión clínica.....	22
1.2.1.- Aspectos virológicos e inmunológicos	22
1.2.2.- Manifestaciones clínicas	23
Enfermedad hepática por VHC	23
Enfermedad extra-hepática por VHC.....	23
1.3.- Evolución cronológica del tratamiento de la infección por el VHC	27
1.4.- Impacto de la curación de la infección por VHC.....	44
2.- OBJETIVOS e HIPÓTESIS DE TRABAJO	45
Objetivo principal	45
Objetivos secundarios	45
3.- METODOLOGÍA	49
3.1.- Diseño	49
3.2.- Pacientes, variables y recogida de datos	49
3.2.1.- Pacientes	49
3.2.2.- Variables y definiciones	49
3.2.3. Procedimiento de recogida de datos.....	54
3.3. Tamaño muestral	56
3.4. Análisis estadísticos	57
3.5. Consideraciones éticas y legales	58
4.- RESULTADOS	59
4.1. Descripción de la población tratada	59
Cohorte general	59
Cohorte de pacientes con cirrosis hepática	63
4.2. Respuesta al tratamiento con AADs.....	70

4.2.1. Respuesta al tratamiento en el conjunto de la cohorte	70
Respuesta general (objetivo primario)	70
Motivos de ausencia de RVS24	71
Validación de la RVS12	75
Comparaciones por subgrupos	76
4.2.2. Respuesta el tratamiento en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática	85
Respuesta general.....	85
Comparaciones por subgrupos.....	86
4.3. Tolerancia al tratamiento con AADs	95
Eventos adversos clínicos	95
Eventos adversos analíticos	107
4.4. Adherencia al tratamiento e interrupciones prematuras	120
4.5. Cambios analíticos en pacientes con RVS24.....	127
Cambios metabólicos	127
Cambios en la determinación plasmática de crioglobulinas	138
Cambios en la función renal	139
Cambios en el análisis de orina	143
Cambios en la situación inmunológica.....	146
Cambios en enzimas hepáticos, marcadores subrogados de hipertensión portal y fibrosis hepática, y parámetros de función hepatocelular, en los pacientes cirróticos con RVS24	148
4.6. Eventos clínicos durante el seguimiento	161
Desarrollo de neoplasias malignas	161
Descompensación hepática clínica en la cohorte de pacientes con cirrosis .	166
Muerte	168
4.7. Re-tratamientos de pacientes con recidiva tras terapia libre de interferón...	172
5.- DISCUSIÓN	175
6.- CONCLUSIONES	201
7.- BIBLIOGRAFÍA	203
ANEXO I: CUADERNO de RECOGIDA de DATOS	211

RESUMEN

Introducción: El desarrollo de regímenes terapéuticos libres de interferón (IFN) frente a la infección por VHC ha supuesto una revolución en términos de respuesta virológica y tolerancia, especialmente en poblaciones de manejo complejo como la coinfectada por VIH. No obstante, dados los criterios de inclusión estrictos de los ensayos clínicos, y las dificultades en la recogida de datos de los estudios observacionales multicéntricos, la generalización y grado de detalle de la información disponible hasta el momento es insuficiente. Nuestro objetivo es valorar la efectividad y seguridad de estas pautas en pacientes coinfectados por VIH/VHC con un abordaje clínico homogéneo y pormenorizado en vida real.

Pacientes y métodos: Estudio observacional en que se incluyeron de forma prospectiva los pacientes coinfectados por VIH/VHC del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid) que recibieron tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) entre el 9 de enero de 2015 y el 31 de agosto de 2016. El seguimiento para cada sujeto comenzó el día de inicio de la terapia, y concluyó el 30 de abril de 2017. Las visitas clínicas y pruebas complementarias se realizaron al empezar el tratamiento (basal), en semana 4, en semana 12 (si la duración prevista era de 24 semanas), al finalizarlo, y transcurridas 12 y 24 semanas desde la toma del último comprimido de AAD. En la visita basal se recogieron variables epidemiológicas, clínicas y analíticas; en las sucesivas, la respuesta virológica, los eventos adversos durante la toma de los fármacos, los eventos clínicos hepáticos y no hepáticos, la evolución de diferentes parámetros analíticos (renales, hepáticos, hematimétricos, metabólicos, e inmunoviroológicos), y la adherencia.

Los datos se registraron diariamente en una base anonimizada. Para las comparaciones de frecuencias, se utilizaron el test exacto de Fisher cuando se trataba de diferentes grupos de pacientes, y el test de McNemar en caso de un mismo grupo de sujetos valorados en dos puntos de tiempo diferentes. Cuando se compararon dos valores medios, se recurrió al test de la T de Student para muestras relacionadas o independientes, o sus variantes no paramétricas; y para comparar más de dos valores medios de la misma población en diferentes momentos de la evolución, el test ANOVA de medidas repetidas. Se realizó un modelo predictivo de regresión logística binaria para detectar factores asociados de forma independiente a respuesta virológica, adherencia <95% y eventos adversos. Finalmente, la probabilidad de eventos clínicos se estimó con la curva de Kaplan-Meier.

Resultados: Recibieron tratamiento con AAD 423 pacientes co-infectados por VIH/VHC en el periodo de estudio señalado. En su mayoría fueron hombres (75%), y la vía de contagio predominante fue el uso endovenoso de drogas (85%). Casi un tercio de los pacientes (30%) no había recibido nunca antes tratamiento anti-VHC; otro tercio tenía criterio de cirrosis. Los genotipos predominantes del VHC fueron el 1a y el 4. La combinación de AAD más utilizada fue SOF/LDV (69%).

Se confirmó respuesta viral sostenida (RVS) en el 92,9% de los sujetos que recibieron al menos una dosis de antiviral. Se relacionaron de forma independiente con menor probabilidad de alcanzar RVS un recuento basal de linfocitos CD4+ <200/ μ L (OR 5,2; IC95: 1,9–13,9) y una adherencia al tratamiento con AAD <95% (OR 3,9; IC95: 1,8–8,8). También lo hizo la transmisión en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) (OR 4,2; IC95: 1,1–16,1), aunque los datos orientaban a una mayor frecuencia de reinfecciones en este subgrupo de sujetos. Además, para el conjunto de pacientes con determinación de ARN VHC en semana 4 de terapia, una viremia detectable en ese momento terapéutico se asoció igualmente a fracaso (OR 3,9; IC95: 1,7–8,8). En la sub-cohorte de pacientes con cirrosis hepática, se confirmó RVS en el 91,6% de los individuos que recibieron al menos una dosis de AAD. En este subgrupo, predijeron menor probabilidad de respuesta una puntuación basal B o C en la escala de Child-Turcotte-Pugh (OR 11,0; IC95: 2,4–50,0), y una adherencia al tratamiento con AAD <95% (OR 8,1; IC95: 1,8–36,3).

La tolerancia a los fármacos fue en general buena; sólo el 1,2% de los pacientes interrumpió de forma prematura el tratamiento por eventos adversos. La adherencia fue elevada; los factores relacionados con una adherencia <95% fueron el consumo de alcohol, no haber recibido tratamiento previo con IFN, y el uso de pautas de 24 semanas de duración.

Los pacientes con RVS experimentaron un incremento en los valores de colesterol total y LDLc, y mejoría inmunológica. Además, en aquellos con alteración del metabolismo glucídico se observó disminución de la glucemia basal; y en los sujetos cirróticos, mejoría en los valores de enzimas hepáticas y alfa-fetoproteína, parámetros de función hepatocelular, y marcadores subrogados de fibrosis hepática e hipertensión portal.

Durante el seguimiento, la incidencia de nuevos tumores fue del 2,5 por 100 pacientes-año de seguimiento, la de descompensación hepática de 6,3 por 100 pacientes cirróticos-año de seguimiento y la de muerte de 1,4 por 100 pacientes-año de seguimiento.

Conclusiones: El tratamiento de la infección crónica por VHC con AAD en el paciente coinfectado por VIH es efectivo y seguro, incluso en los pacientes cirróticos. No hay ya motivos clínicos, por tanto, que justifiquen demora alguna en su prescripción. En los individuos HSH, la mayor frecuencia de reinfección sí abre una brecha en la efectividad práctica de estas pautas, y requiere un abordaje de salud pública integral. Por otra parte, la erradicación de la infección por VHC en estos sujetos asocia diferentes cambios funcionales cuyo significado clínico a largo plazo está aún por dilucidar. Por este motivo, se debe mantener el seguimiento clínico de los pacientes que previamente presentaban afectación hepática avanzada o alteraciones sistémicas relacionadas.

SUMMARY

Background: The development of interferon-free regimens for HCV infection treatment has changed outcomes in terms of virological response and tolerance, both in the general population and in the difficult-to-treat patients' group, such as the HIV coinfecting population. Given the strict inclusion criteria requirements of clinical trials, and the complexity in data collection in multicentre observational studies, neither information to extrapolate nor detailed data are actually available. The aim of this study is to evaluate the effectiveness and safety of all-oral direct-acting antiviral (DAA) therapy in HIV/HCV coinfecting patients from a clinically homogeneous and extensive approach.

Patients and methods: Prospective observational study at a HIV unit in University Hospital "12 de Octubre", Madrid (Spain). To meet the eligibility criteria, patients needed to be HIV/HCV coinfecting and treated with DAA between January 9th 2015 and August 31st 2016. Each subject's follow-up began when his/her treatment commenced, and concluded on April 30th 2017. Clinical appointments and complementary tests were run at the start of treatment, in week 4, week 12 (when the scheduled duration of the treatment was 24 weeks), on treatment completion (whenever the last pill was taken), and after 12 and 24 weeks from the end of the treatment. Epidemiological, clinical and basal laboratory variables were collected at the beginning of the study. Virological response, adverse events while taking DAA pills, liver-related and non-liver-related clinical events, cumulative results for a variety of blood tests parameter and adherence were evaluated in subsequent visits.

Data was anonymised and registered daily on a database. Proportions were compared with the Fisher exact test when data referred to different groups of patients, and with the McNemar test when data related to the same group of patients evaluated at different times. Paired or independent samples T-Student tests (or their non-parametric variants) were used to compare two mean values. When comparison between more than two mean values for a same population was needed, the repeated measures ANOVA test was used, adjusting p values with the Bonferroni's correction. Moreover, a binary logistic regression model was used to detect predictive factors independently associated to DAA success, treatment compliance >95% and adverse events. Finally, probability of clinical events and death was estimated using the Kaplan-Meier survival curve.

Results: A total of 423 HIV/HCV coinfecting patients were treated with DAA. Subjects were mostly male (75%), and the main transmission mechanism was drug injection (85%). Almost a third of the population had never received anti-HCV therapy. Another third of the population met clinical or elastographic criteria of liver cirrhosis. HCV genotype 1a and 4 predominated. The most frequently used DAA regimen was SOF/LDV (69%).

Sustained virological response (SVR) was confirmed in 92.9% of patients who had taken at least one DAA dose. DAA failure was independently associated with basal CD4+ cell count <200 / μ L (OR 5.2; 95%CI: 1.9–13.9) and DAA adherence <95% (OR 3.9; 95%CI: 1.8–8.8). Transmission in men who reported having sex with men (MSM) was also independently associated with lower rate of SVR (OR 4.2; 95%CI: 1.1–16.1), but data did suggest higher rate of HCV reinfection in this subgroup. Furthermore, for the population with RNA HCV test at week 4 of therapy, a detectable RNA HCV at that treatment point was associated with HCV recurrence (OR 3.9; 95%CI: 1.7–8.8).

When considering the subgroup with liver cirrhosis, SVR was confirmed in 91.6% of patients who had taken at least one DAA dose. Factors independently associated with lower rate of SVR were basal Child-Turcotte-Pugh score B or C (OR 11.0; 95%CI: 2.4–50.0), and DAA adherence <95% (OR 8.1; 95%CI: 1.8–36.3).

DAA tolerance was satisfactory. Only 1.2% patients stopped taking pills due to adverse events before the scheduled end of therapy. Adherence was high. Factors independently associated with adherence <95% were alcohol consumption, absence of anti-HCV treatment experience, and DAA regimen with a scheduled duration of 24 weeks.

SVR was accompanied by an increase in total cholesterol and LDLc levels, as well as immunological improvement. Besides this, a decrease in basal plasma glucose was observed in patients with basal glucose alterations. Cirrhotic subjects experienced improvements in liver enzymes and alpha fetoprotein levels, liver function tests, and surrogate data of liver fibrosis and portal hypertension.

While on follow-up, tumours incidence was 2.5 per 100 patients-year of follow-up, liver decompensation incidence was 6.3 per 100 cirrhotic patients-year of follow-up, and death incidence was 1.4 per 100 patients-year of follow-up.

Conclusion: HCV infection treatment in HIV coinfecting patients is highly effective and secure, even in cirrhotic subjects. Nevertheless, higher rate of reinfection in MSM could diminish its effectiveness, which needs addressing from a public health point of view.

HCV cure is associated with functional changes, the clinical meaning of which remains unknown in the long term. Thus, clinical follow-ups are necessary in patients with previous advanced liver disease or systemic diseases related to the HCV infection.

LISTADO de ABREVIATURAS

2D = combinación OTV/PTV/r

3D = combinación DSV+OTV/PTV/r

3TC = lamivudina

AAD = antiviral de acción directa

ABC = abacavir

ATV/r = atazanavir/ritonavir

BbT = bilirrubinemia total

CTP = escala Child-Turcotte-Pugh

DCV = daclatasvir (Daklinza[®])

DRV/r = darunavir/ritonavir

DSV = dasabuvir (Exviera[®])

DTG = dolutegravir

EFV = efavirenz

FGe = filtrado glomerular estimado

FTC = emtricitabina

Hb = hemoglobinemia

IFN = interferón

InInt = inhibidor de la integrasa

IP = inhibidor de la proteasa

ITIAN = inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido

ITINAN = inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido

LPV/r = lopinavir/ritonavir

NVP = nevirapina

OTV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax[®])

RBV = ribavirina

RPV = rilpivirina

RVS = respuesta viral sostenida

SIM = simeprevir (Olysio®)

SOF = sofosbuvir (Sovaldi®)

SOF/LDV = sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®)

TARV = tratamiento antirretroviral

TDF = tenofovir difumarato

RAL = raltegravir

VHC = virus de la hepatitis C

VIH = virus de la inmunodeficiencia humana

LISTADO de TABLAS

Tabla 1: Antivirales de acción directa (AAD) de segunda generación comercializados en España hasta el 30 de agosto de 2016.	28
Tabla 2: Ensayos clínicos con pautas de tratamiento libres de P-IFN α	29
Tabla 3: Características basales de los pacientes con co-infección VIH/VHC tratados con antivirales de acción directa (AAD) (n=423).	60
Tabla 4: Modificaciones de terapia antirretroviral en el momento de la prescripción de los AADs.	62
Tabla 5: Características basales de los pacientes con co-infección VIH/VHC cirróticos tratados con antivirales de acción directa (AAD) (n=131).	64
Tabla 6: Comparación de las características basales de los pacientes con coinfección VIH/VHC sin cirrosis vs. cirróticos tratados con AAD (n=423).	67
Tabla 7: Estudios genotípicos y de sustituciones asociadas a resistencias (RAS) en pacientes sin RVS24 tras completar tratamiento y seguimiento.	73
Tabla 8: Determinación de ARN VHC en semanas +12 y +24 post-tratamiento en la cohorte general analizada por intención de tratar.	75
Tabla 9: Determinación de ARN VHC en semanas +12 y +24 post-tratamiento en la cohorte general analizada por datos observados.	75
Tabla 10: Análisis por subgrupos de la RVS24 en la población por intención de tratar de la cohorte general (n=423)*.	77
Tabla 11: Análisis por subgrupos de la RVS24 en la población por datos observados de la cohorte general (n=398)*.	80
Tabla 12: Valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la detectabilidad de la viremia de VHC en S4 de terapia en la población por intención de tratar para la confirmación posterior de ausencia o logro de la RVS, respectivamente (n=417).	83
Tabla 13: Análisis por subgrupos de la RVS24 en el conjunto de pacientes con determinación de ARN VHC en S4 de tratamiento en la población por intención de tratar (n=417).	84
Tabla 14: Valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la detectabilidad de la viremia de VHC en S4 de terapia en la población por datos observados para la confirmación posterior de ausencia o logro de la RVS, respectivamente (n=417).	84
Tabla 15: Análisis por subgrupos de la RVS24 en el conjunto de pacientes con determinación de ARN VHC en S4 de tratamiento en la población por datos observados (n=395).	84
Tabla 16: Análisis por subgrupos de la RVS24 en la población por intención de tratar de la cohorte de pacientes con cirrosis hepática (n=131)*.	88
Tabla 17: Análisis por subgrupos de la RVS24 en la población por datos observados de la cohorte de pacientes con cirrosis hepática (n=121).	92
Tabla 18: Análisis por subgrupos de los efectos secundarios clínicos (excluyendo descompensaciones hepáticas y los tumores) durante el tratamiento con AAD.	101
Tabla 19: Análisis multivariante para los factores predictores de efectos secundarios durante el tratamiento con AAD.	106
Tabla 20: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en la bilirrubinemia total [mg/dL] durante el tratamiento con AAD.	108
Tabla 21: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en la hemogloblinemia [g/dL] durante el tratamiento con AAD.	111

Tabla 22: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en el FGe [mL/min/1,73m ²] durante el tratamiento con AAD.	113
Tabla 23: Descripción de los pacientes con viremia VIH basal >200 copias/mL.....	118
Tabla 24: Análisis uni- y multivariante de los factores asociados a una adherencia ≥95% en la cohorte general (n=423).	121
Tabla 25: Comparación de la proporción de pacientes tratados con cualquier de pauta AAD, según duración 8 vs. 12 semanas.	122
Tabla 26: Comparación de la proporción de pacientes tratados con la combinación SOF/LDV, según duración 8 vs. 12 semanas.	122
Tabla 27: Casos de interrupción del tratamiento con AAD.	125
Tabla 28: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en la glucemia [mg/dL] en los pacientes con RVS24 confirmada.	135
Tabla 29: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en el peso corporal [kg] en los pacientes con RVS24 confirmada.	136
Tabla 30: Proporción de pacientes con crioglobulinemia positiva en el sub-grupo con RVS24 confirmada (n=393).	138
Tabla 31: Proporción de pacientes con crioglobulinemia positiva en el sub-grupo con RVS24 confirmada, excluyendo a los pacientes sin determinación disponibles.....	138
Tabla 32: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en el FGe CKD EPI [mL/min/1,73m ²] en los pacientes con RVS24 confirmada.....	140
Tabla 33: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en la proteinuria estimada [mg/día] en los pacientes con RVS24 confirmada.	144
Tabla 34: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en la albuminuria estimada [mg/g] en los pacientes con RVS24 confirmada.	145
Tabla 35: Análisis de los valores y cambios medios en el recuento total de linfocitos CD4+ [μL] en los pacientes con RVS24 confirmada según el recuento total basal.	147
Tabla 36: Análisis de los valores y cambios medios en el recuento porcentual de linfocitos CD4+ [%] en los pacientes con RVS24 confirmada según el recuento total basal.	147
Tabla 37: Análisis de los valores y cambios medios en el recuento de plaquetas [x1.000/μL] en los pacientes cirróticos con RVS24 confirmada según el recuento basal.....	150
Tabla 38: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en el IEH [kPa] en los pacientes con RVS24 confirmada.	152
Tabla 39: Análisis de los valores y cambios medios de albuminemia [g/dL] en los pacientes cirróticos con RVS24 confirmada según la albuminemia basal.....	153
Tabla 40: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios de bilirrubinemia total [mg/dL] en los pacientes cirróticos con RVS24 confirmada.	155
Tabla 41: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios del valor del INR en los pacientes cirróticos con RVS24 confirmada.	157
Tabla 42: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios del FGe [mL/min/1,73m ²] en los pacientes cirróticos con RVS24 confirmada.	159
Tabla 43: Características de los pacientes sin RVS24 a un primer tratamiento libre de IFN, y que recibieron un segundo tratamiento en el periodo de seguimiento de la cohorte general.	173

LISTADO de FIGURAS

Figura 1: Respuesta viral sostenida en semana +24 post-terapia (RVS24) en la cohorte general, analizada por intención de tratar (IT) y por datos observados (DO).	70
Figura 2: Motivos de ausencia de RVS24 (n=30).....	71
Figura 3: Análisis multivariante de los factores predictores de RVS24 en la población por intención de tratar (IT) de la cohorte general (n=423).....	79
Figura 4: Análisis multivariante de los factores predictores de RVS24 en la población por datos observados (DO) de la cohorte general (n=383).	82
Figura 5: Respuesta viral sostenida en semana +24 post-terapia (RVS24) en la cohorte de pacientes cirróticos, analizada por intención de tratar (IT) y por datos observados (DO).....	85
Figura 6: Análisis multivariante de los factores predictores de RVS24 en la población por intención de tratar (IT) de la cohorte de pacientes con cirrosis hepática (n=131).	91
Figura 7: Eventos adversos clínicos durante el tratamiento con AAD en la población general (excluyendo las descompensaciones hepáticas y los tumores).	99
Figura 8: Evolución de la bilirrubinemia [mg/dL] durante la terapia con AAD en la cohorte general (n=405).....	108
Figura 9: Evolución de la hemoglobinemia [g/dL] durante la terapia con AAD en la cohorte general (n=403).....	110
Figura 10: Evolución del FGe [mL/min/1,73m ²] durante la terapia con AAD en la cohorte general (n=405).....	113
Figura 11: Proporción de pacientes con ARN VIH <50 copias/mL en los momentos basal y FT, considerando sólo a aquéllos con ambas determinaciones disponibles.	116
Figura 12: Proporción de pacientes con ARN VIH <200 copias/mL en los momentos basal y FT, considerando sólo a aquéllos con ambas determinaciones disponibles.	117
Figura 13: Historia microbiológica y terapéutica del único caso de reactivación de infección por VHB en la cohorte.	119
Figura 14: Mediana de adherencia en los pacientes tratados con cualquier combinación de AAD, según duración 8 vs. 12 semanas.....	123
Figura 15: Mediana de adherencia en los pacientes tratados con la combinación SOF/LDV, según duración 8 vs. 12 semanas.	124
Figura 16: Adherencia a la terapia AAD de los pacientes que la interrumpieron, y de cuyo desenlace virológico se tuvo datos (RVS24 vs. no RVS24).	126
Figura 17: Evolución de la trigliceridemia [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 (n=301).....	128
Figura 18: Evolución de la trigliceridemia [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24, excluyendo los sujetos con terapia hipolipemiente antes del inicio y/o durante el seguimiento (n=218).....	128
Figura 19: Evolución de la colesterolemia total [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 (n=301).	129
Figura 20: Evolución del LDLc [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 (n=286).	129
Figura 21: Evolución de la colesterolemia total [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24, excluyendo los sujetos con terapia hipolipemiente antes del inicio y/o durante el seguimiento (n=218).....	130
Figura 22: Evolución del LDLc [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24, excluyendo los sujetos con terapia hipolipemiente antes del inicio y/o durante el seguimiento (n=209).....	130

Figura 23: Evolución de la colesterolemia total [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24, excluyendo los sujetos con ritonavir en su pauta de TARV y/o pauta de AAD (n=82).	131
Figura 24: Evolución del LDLc [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24, excluyendo los sujetos con ritonavir en su pauta de TARV y/o pauta de AAD (n=79).	131
Figura 25: Evolución del HDLc [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 (n=297).	132
Figura 26: Evolución del LDLc [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24, excluyendo los sujetos con terapia hipolipemiente antes del inicio y/o durante el seguimiento (n=214).	132
Figura 27: Evolución de la glucemia [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 (n=383).	133
Figura 28: Evolución de la glucemia [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24, excluyendo los sujetos con alteración basal del metabolismo glucídico (n=276).	133
Figura 29: Evolución de la glucemia [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con diagnóstico basal de GBA o DM2, y RVS24 confirmada (n=107).	134
Figura 30: Evolución de la glucemia [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con diagnóstico basal de DM2, y RVS24 confirmada (n=54).	134
Figura 31: Evolución de la HbA1c [%] en la sub-cohorte de pacientes con diagnóstico basal de DM2, y RVS24 confirmada (n=38).	135
Figura 32: Evolución del peso corporal [kg] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 confirmada (n=308).	136
Figura 33: Evolución del FGe [mL/min/1,73m ²] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 confirmada (n=380).	139
Figura 34: Evolución de la proteinuria estimada [mg/día] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 confirmada (n=358).	143
Figura 35: Evolución de la albuminuria estimada [mg/g] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 confirmada (n=363).	143
Figura 36: Evolución del recuento total de linfocitos CD4+ [μL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 confirmada (n=373).	146
Figura 37: Evolución del recuento porcentual de linfocitos CD4+ [%] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 confirmada (n=373).	146
Figura 38: Evolución del valor de GPT [U/L] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=116).	148
Figura 39: Evolución del valor de GOT [U/L] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=116).	148
Figura 40: Evolución del valor de GGT [U/L] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=116).	149
Figura 41: Evolución del valor de AFP [ng/mL] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=119).	149
Figura 42: Evolución del recuento de plaquetas [x1.000/μL] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=116).	150
Figura 43: Evolución del índice de elasticidad hepática [kPa] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=111).	151
Figura 44: Evolución de la puntuación en la escala FIB-4 en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=120).	151
Figura 45: Cambios en el IEH en los pacientes sin cirrosis vs. con cirrosis.	152
Figura 46: Evolución de la albuminemia [g/dL] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=116).	153

Figura 47: Evolución de la bilirrubinemia total [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=116).	154
Figura 48: Evolución de la bilirrubinemia total [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada, excluyendo pacientes con ATV en el TARV (n=103).	154
Figura 49: Evolución del valor del INR en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=119).	156
Figura 50: Evolución del valor del INR en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada, excluyendo pacientes bajo terapia con anticoagulantes dicumarínicos (n=111).	156
Figura 51: Evolución de la creatinina plasmática [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=116).	158
Figura 52: Evolución de la creatinina plasmática [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada, excluyendo a los pacientes que recibieron pautas con coadministración de LDV+TDF+(IP/EFV) (n=95).	158
Figura 53: Evolución de la puntuación en la escala MELD en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=120).	160
Figura 54: Evolución de la puntuación en la escala MELD en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada, excluyendo los sujetos con ATV en el TARV y/o bajo terapia con anticoagulantes dicumarínicos (n=101).	160
Figura 55: Probabilidad acumulada de aparición de tumores malignos en la cohorte general (n=423).	161
Figura 56: Tipos de tumores diagnosticados en la cohorte general (n=18).	162
Figura 57: Probabilidad acumulada de aparición de tumores malignos en presencia y ausencia de RVS24 IT (n=423).	163
Figura 58: Probabilidad acumulada de aparición de tumores malignos en presencia y ausencia de RVS24 DO (n=398).	164
Figura 59: Probabilidad acumulada de aparición de tumores malignos en presencia y ausencia de cirrosis hepática (n=423).	165
Figura 60: Probabilidad acumulada de descompensación hepática en la cohorte de pacientes con cirrosis hepática (n=131).	166
Figura 61: Formas de descompensación hepática (primer evento) diagnosticadas durante el seguimiento de la cohorte de pacientes cirróticos (n=15).	167
Figura 62: Supervivencia acumulada en la cohorte general (n=423).	168
Figura 63: Causas de muerte en la cohorte general (n=10).	169
Figura 64: Causas de muerte en la cohorte general (n=10).	169
Figura 65: Supervivencia acumulada en presencia y ausencia de RVS24 IT (n=423).	171
Figura 66: Supervivencia acumulada en presencia y ausencia de cirrosis hepática (n=423).	171

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Contexto epidemiológico

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) afectaba en el año 2016 a 36,7 millones de personas (30,8 – 42,9), con una incidencia de 1,8 millones de nuevas infecciones (1,6 – 2,1), y con 1,0 millón de muertes (0,8 – 1,2) registradas por eventos relacionados con el desarrollo de un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).¹ En España, en ese mismo año, había 140.000 personas con diagnóstico de infección por VIH (130.000 – 160.000), con una incidencia de 3.900 nuevas infecciones (3.600 – 4.200).¹

Por otra parte, se estima que en el año 2015 había 71 millones de personas (62 – 79) con infección crónica activa por el virus de la hepatitis C (VHC), con una incidencia en ese año de 1.751 nuevas infecciones por VHC (1.572 – 2.120).^{2(p13,14)} Un estudio epidemiológico reciente mostró que el número de muertes atribuibles a hepatitis virales se incrementó mundialmente en el periodo comprendido entre 1990 y 2013 un 63% (52 – 75), al punto de ser ahora la séptima causa de muerte; y que la suma de los años potencialmente perdidos por muerte prematura y los años de vida productiva perdida por discapacidad (DALY) aumentó un 34% (24 – 46).³ La infección por VHC supuso en 2013 el 48% (46 – 50) de esa mortalidad:³ 704.000 personas fallecieron en el año 2013 por enfermedades relacionadas con la infección por VHC.⁴

De forma global, el 6,2% (3,4 – 11,9) de los pacientes con infección por VIH tienen anticuerpos frente al VHC, estimándose que el riesgo de contagio por VHC es 5,8 veces mayor (4,5 – 7,5) en pacientes con infección por VIH que en pacientes sin ella.⁵ Atendiendo a los diferentes grupos de riesgo, el 59% de las co-infecciones corresponden a usuarios a drogas por vía parenteral (UDVP), con una prevalencia del 82,4% (55,2 – 88,5) en poblaciones con un 75% o más de UDVP; del 6,4% (3,2 – 10,0) en hombres que tienen sexo con hombres (HSH); y del 4,0% (1,2 – 8,4) en gestantes y demás personas heterosexualmente expuestas (HTS).⁵

En España, un estudio epidemiológico llevado a cabo por el Grupo de Estudio del SIDA (GeSIDA) mostró que, de los pacientes con infección por VIH en seguimiento activo en nuestro país desde junio de 2014 a junio de 2015, tenían anticuerpos frente al VHC e infección activa por VHC el 37,7% y el 22,1%, respectivamente; también el grupo de UDVP con infección por VIH representó la mayor proporción de co-infecciones detectadas en términos de seroprevalencia (75,4%).⁶

1.2.- Fisiopatogenia de la infección crónica por VHC y su expresión clínica

1.2.1.- Aspectos virológicos e inmunológicos

El VHC es un flavivirus del género *Hepacivirus* cuyo material genético en forma de ácido ribonucleico (ARN) de cadena única codifica la síntesis final de tres proteínas estructurales (proteína del core pC, y proteínas de la envuelta E1 y E2), y seis no estructurales (p7, NS2, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). La interacción entre ellas y con moléculas de la célula hospedadora permite la entrada del virión en esta última, la replicación y traducción del ARN con producción de más proteínas virales, y el ensamblaje de nuevos viriones y su exocitosis para infectar a otras células.⁷

Un aspecto destacado de este complejo ciclo es la participación de diferentes lípidos en todas sus fases:⁷

- La entrada a la célula tiene lugar en tanto que la apoproteína ApoE interacciona con SRB1 (*scavenger receptor B1*) y con glucosaminoglicanos heparan-sulfato como syndecan-1 o syndecan-4 de la superficie del hepatocito. Sólo así puede anclarse el virión a la célula e interaccionar E2 con SRB1 y, finalmente, con CD81. Esto último activará la vía de señalización GTPasa Rho, que permitirá un reordenamiento del citoesqueleto y por tanto mayor movilidad de CD81 en la membrana plasmática, para así poder darse la unión de CD81 con CLDN1. Con dicho complejo, se activa la vía del fosfatidil-inositol-3-kinasa (PI3K-AKT), que media la endocitosis. Una vez en el medio intracelular, el ARN se traduce con ayuda de la maquinaria de la célula hospedadora a una poliproteína que es procesada por la proteasa viral NS3/4A en las restantes proteínas virales individuales.

- La replicación del ARN en el citoplasma de la célula hospedadora por la polimerasa NS5B requiere de un reordenamiento intracelular previo de membranas. Este reordenamiento culmina en el desarrollo de lo que se conoce como "red membranosa", dentro de la que no operan los sistemas citosólicos de vigilancia inmune. En ello participan las proteínas víricas no estructurales, especialmente NS5A, que interacciona con varias moléculas celulares, entre otras con fosfatidil-inositol-4-kinasa-III (PI4KIII) y con la proteína activadora GTPasa de la ribosilación del ADP (ARFGAP1), para mantener un ambiente enriquecido en fosfatidilinositol-4-fosfato (PI4P). Además, NS5A altera la expresión de genes celulares involucrados en el metabolismo lipídico, resultando en acumulación de lípidos intracelulares.

- El ensamblaje de todas las proteínas víricas sintetizadas está mediada por gotas lipídicas (*lipid droplets*). En torno a ellas se acumulan proteínas NS5A que interaccionan con un complejo formado por p7 y NS2 responsable de promover la transferencia al retículo endoplasmático de las proteínas de lo que será el núcleo del virión y de las glicoproteínas de envuelta E1 y E2.

- La salida al medio extracelular del virión formado parece tener lugar en

exosomas en cuya formación participa la vía ESCRT (*endosomal-sorting complex required for transport*), y en un proceso en que intervienen proteínas celulares de la vía de síntesis del VLDL como MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*), ACSL3 (*acyl-CoA synthetase 3*) y HNF4 α (*hepatocyte nuclear factor 4 α*).

Esto último explica que la composición lipídica de la envuelta de los viriones se asemeje a las de las partículas de LDLc y VLDLc, lo que a su vez justifica la dificultad del sistema inmunitario del organismo hospedador en reconocer las glicoproteínas ancladas en aquélla.⁷ Además, se han detectado otros posibles mecanismos virales que contrarrestan la posible respuesta inmune innata a la infección.⁸ Se favorece así, junto con una semiología clínica leve e inespecífica en la fase aguda de la infección en la mayor parte de los pacientes, la cronificación en más del 60% de los casos.⁹

No obstante esta pobre respuesta inmunológica a la infección, es suficiente desde el punto de vista humoral y celular como para promover la liberación de citoquinas proinflamatorias¹⁰ bajo cuyo efecto se podría explicar la comorbilidad que asocia.

1.2.2.- Manifestaciones clínicas

Enfermedad hepática por VHC

La afectación hepática por VHC⁹ es la causa principal de carcinoma hepatocelular y de muerte por hepatopatía en los llamados países desarrollados. La inflamación parenquimatosa persistente evoluciona en 20-30 años a cirrosis hepática en el 10-20% de los casos. Influyen en la velocidad y gravedad de la progresión diferentes factores entre los que destacan el consumo de alcohol, la presencia de diabetes *mellitus* (DM) y la co-infección con otros virus como el VHB y el VIH. Una vez establecida, el riesgo anual de carcinoma hepatocelular es de 1-5%; el de descompensación hepática, como complicación de la hipertensión portal desarrollada y/o de la disfunción hepatocelular, es de 3-6%. Tras un episodio de descompensación, el riesgo de muerte en el año siguiente es del 15-20%.

Enfermedad extra-hepática por VHC

La infección por VHC puede asociar afectación multisistémica de entidad variable.¹¹

Crioglobulinemia mixta

Pueden detectarse crioglobulinas circulantes en un 40-60% de los pacientes con infección por VHC, en tanto que hasta el 91% de los pacientes con crioglobulinemia mixta pueden tener una infección activa por VHC. La expansión clonal de los linfocitos B en respuesta a los antígenos virales (por interacción de la glicoproteína E2 con el receptor de superficie CD81) promueve la producción de inmunocomplejos que contienen al antígeno viral (sobre todo la proteína pC), y que crioprecipitan en pequeños vasos.

No obstante, sólo el 5-10% de los pacientes con infección por VHC y crioglobulinemia asocian manifestaciones clínicas. De estas últimas destacan la afectación cutánea como vasculitis con púrpura palpable generalmente en extremidades inferiores, y formas más agresivas con ulceración; y la enfermedad renal como glomerulonefritis membrano-proliferativa.

Neoplasias hematológicas

La infección por VHC se ha asociado a los linfomas B no Hodgkin difusos de células grandes. A diferencia de la estimulación antigénica que se cree responsable de la crioglobulinemia, en el desarrollo de la proliferación monoclonal neoplásica parece intervenir la infección directa de la célula B por el virus.

Manifestaciones cutáneas

La forma de afectación cutánea más fuertemente asociada a la infección por VHC, en tanto que altera el metabolismo del hierro e induce estrés oxidativo, es la porfiria cutánea tarda. Hasta un 50% de los pacientes con esta dermatopatía tienen marcadores serológicos de infección por VHC.

No está clara, sin embargo, la relación de esta infección con el liquen plano ni con el prurigo crónico.

Resistencia a la insulina

Parece intervenir un mecanismo directo, por interacción de la proteína pC viral con la quinasa B/Akt (PKB/Akt) hepática, disminuyendo su actividad ante el estímulo de la insulina. Y otro indirecto, relacionado con la liberación de citoquinas como TNF α e interleuquina (IL) 6, que alteran las vías de señalización de los receptores de insulina en el hepatocito; y de otros factores solubles (TNF alta, IL8... y otros desconocidos) con efectos endocrinos en células no hepáticas y con efectos paracrinos en el hepatocito.

La resistencia a la insulina asociada al VHC se correlaciona con una más rápida progresión de la fibrosis hepática, sin que quede claro el mecanismo; así como con menor respuesta a terapias basadas en IFN, y mayor incidencia de carcinoma hepatocelular y de DM2.

Enfermedad cardiovascular

La disfunción endotelial inducida por la resistencia a la insulina, y la aterosclerosis promovida por el estado inflamatorio hepático y sistémico, subyacen a daño vascular e inestabilidad de placas. No se sabe aún con certeza, no obstante, si la infección por VHC es factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares agudos.

Sintomatología neuropsiquiátrica

Los pacientes con infección por VHC aquejan ocasionalmente dificultad para la concentración y otros síntomas cognitivos, independientemente del grado de afectación hepática. Parece que el VHC pudiera penetrar en el sistema nervioso central por la presencia de receptores en las células del endotelio microvascular. Una vez dentro, la replicación del VHC induce proliferación de la glía y daño en las membranas celulares, lo que a su vez genera una alteración en el metabolismo cerebral: niveles de colina aumentados en los ganglios basales, la sustancia blanca, y la sustancia gris occipital; y de N-acetilaspártato disminuidos. Asimismo, la inflamación de la barrera hemato-encefálica podría activar el enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa, que metaboliza el triptófano a kinurenina.

También la depresión, la ansiedad, el trastorno bipolar y la esquizofrenia son más prevalentes en los pacientes con infección por VHC.

Otras manifestaciones extra-hepáticas

El cansancio es referido por más de la mitad de los pacientes con infección por VHC, especialmente en el grupo de edad ≥ 50 años, y en las mujeres.

Desde el punto de vista oftalmológico, se ha asociado la infección por VHC con la queratitis ulcerativa periférica de Mooren, en la medida que mejora con la terapia anti-VHC.

Finalmente, en diferentes estudios observacionales se han asociado diversas enfermedades de patogenia autoinmune a la infección por VHC, como la artritis reumatoide, la fibrosis pulmonar idiopática y la tiroiditis autoinmune *stigmata*.

Diversos estudios han mostrado que estas complicaciones derivadas de la infección por VHC son más frecuentes en pacientes coinfectados por VIH.^{12,13} Este hecho, a su vez, podría explicar el exceso de mortalidad global y por causa específica (por enfermedad hepática y por tumores no definatorios de SIDA) detectado en pacientes con co-infección VIH/VHC en la cohorte española CoRIS en el último análisis realizado.¹⁴

Con todo, la magnitud del problema sanitario y social de la co-infección por VIH/VHC justifica la transcendencia de disponer de un tratamiento eficaz y seguro para la infección por el VHC, teniendo en cuenta que las opciones terapéuticas disponibles hasta el año 2013-2014 tenían tasas de curación más bajas aún que en los pacientes mono infectados.¹⁵

1.3.- Evolución cronológica del tratamiento de la infección por el VHC

En las dos últimas décadas del siglo XX se publicaron diferentes estudios que demostraban la posibilidad de curación de la infección por un virus hasta entonces conocido como de la hepatitis no-A, no-B. En primer lugar, sólo con interferón α , con evolución posterior a formas pegiladas (P-IFN α); después, ya al inicio del siglo XXI, añadiendo ribavirina (RBV), logrando esta combinación en los pacientes mono infectados tasas de respuesta viral sostenida (RVS) del 40-50% para el genotipo 1 y del 70-80% para los genotipos 2 y 3, en tanto que sólo del 17-36% para los genotipos 1 y 4 en los pacientes coinfectados por VIH/VHC.¹⁵

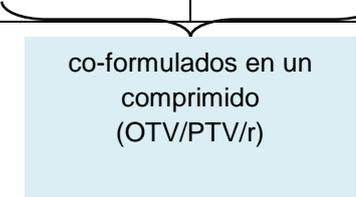
Más recientemente, en el año 2011, se dieron a conocer dos nuevas moléculas dirigidas específicamente frente a una proteasa viral: boceprevir y telaprevir, considerados los antivirales de acción directa (AAD) de primera generación, y cuya administración conjunta con P-IFN α y RBV para el tratamiento del genotipo 1 suponía un incremento en la tasa de RVS al 63-74%, tanto en pacientes mono infectados como en los coinfectados, resultados corroborados posteriormente en cohortes de vida real.¹⁵

No obstante, la combinación seguía sin poder prescindir de P-IFN α . Este fármaco no sólo asocia mala tolerancia, sino que además está contraindicado en determinadas situaciones. Cabe destacar su contraindicación en la cirrosis hepática descompensada (en concreto, en los pacientes coinfectados, con una puntuación en la escala de Child-Pugh-Turcotte ≥ 6); y, por su prevalencia entre la población coinfectada, ha de mencionarse también que P-IFN α se contraindica en caso de trastornos psiquiátricos y de abuso de tóxicos.^{16,17} Además, telaprevir y boceprevir añaden no sólo toxicidad a la terapia, sino que además interaccionan de forma irresoluble con familias de fármacos antirretrovirales frente al VIH de amplio uso entre la población coinfectada.^{18,19}

Por todo ello, se siguió trabajando en el desarrollo de una nueva generación de AAD que permitiese el abordaje terapéutico sin necesidad de recurrir a P-IFN α , surgiendo así, de forma sucesiva y desde el año 2013, un conjunto de fármacos que, en ausencia de P-IFN α , han mejorado tanto la tasa de curación como el perfil de tolerancia, y cuya prescripción –de forma convencional, fuera de programas de uso compasivo- se hace en España desde el mes de abril de 2015 en el marco del “Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud”.²⁰

En este contexto nacional, los AAD de segunda generación que hemos tenido disponibles hasta el 31 de agosto de 2016 se muestran la tabla 1.

Tabla 1: Antivirales de acción directa (AAD) de segunda generación comercializados en España hasta el 30 de agosto de 2016.

Inhibidores de la NS5B	Inhibidores de la NS4A	Inhibidores de la proteasa NS3/4A
SOFOSBUVIR (SOF)	LEDIPASVIR (LDV)	SIMEPREVIR (SIM)
		
	DACLATASVIR (DCV)	
DASABUVIR (DSV)	OMBITASVIR (OTV)	PARITAPREVIR potenciado con ritonavir (PTV/r)
		

Con todos ellos se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos. Inicialmente, siendo SOF el primero de los fármacos desarrollados, se comprobó su eficacia en pautas libres de P-IFN α ; posteriormente, se desarrollaron las diferentes combinaciones que fueron estudiadas en ensayos en su mayoría abiertos, sin comparadores activos o de brazo único, pero que han permitido constatar la elevada tasa de RVS y el excelente perfil de seguridad de estos fármacos. En la tabla 2 se enumeran dichos ensayos clínicos y se resumen las características fundamentales.

Tabla 2: Ensayos clínicos con pautas de tratamiento libres de P-IFNα.

ENSAYOS CLÍNICOS con SOF (GS-7977) + RBV en pacientes mono infectados por VHC

ID	AAD	diseño	N	genotipo	cirrosis	ramas de estudio	resultados de eficacia (ITT o mITT, según el estudio)	peculiaridades
FISSION²¹ NCT01497366	SOF (GS-7977)	* abierto * aleatorizado * multicéntrico (EE.UU., Australia, Nueva Zelanda, Italia, Suecia y Países Bajos)	499	G2: 27% G3: 73%	sí: 20% pacientes (20% en el grupo de SOF+RBV, y 21% en el grupo de PegINFα2 + RBV)	SOF+RBV 12 semanas vs. PegINFα2+RBV 24 semanas	* rama SOF+RBV: 67% RVS; 1 breakthrough, 71 recidivas entre los que completaron tratamiento (29%), y 3 recidivas entre los que interrumpieron prematuramente (43%) * rama PegINFα2+RBV: 67% RVS; 18 breakthrough, 37 recidivas entre los que completaron tratamiento (20%), y 9 recidivas entre los que interrumpieron prematuramente (31%)	
POSITRON²² NCT01542788	SOF (GS-7977)	* ciego * aleatorizado * multicéntrico (EE.UU., Australia, Nueva Zelanda y Canadá)	207	G2: 53% G3: 47%	sí (15%)	SOF+RBV 12 semanas vs. placebo 12 semanas	78% RVS en la rama de tratamiento activo	excluyen a pacientes con hª de "ingesta excesiva de OH o consumo significativo de drogas"
FUSION²² NCT01604850	SOF (GS-7977)	* ciego * aleatorizado * multicéntrico (EE.UU., Nueva Zelanda y Canadá)	195	G1: 3,0% G2: 33,8% G3: 63,2%	sí (33,8%)	SOF+RBV 12 semanas vs. SOF+RBV 16 semanas	50% y 73% RVS con pautas de 12 y 16 semanas, respectivamente	excluyen a pacientes con hª de "ingesta excesiva de OH o consumo significativo de drogas"

ID	AAD	diseño	N	genotipo	cirrosis	ramas de estudio	resultados de eficacia (ITT o mITT, según el estudio)	peculiaridades
QUANTUM ²³ NCT01435044	SOF (GS-7977)	aleatorizado	235	G1: 75% G2: 11% G3: 12% G4: 2%	sí (no se especifica qué porcentaje de la muestra de estudio)	* GS-0938 24 semanas * GS-0938+SOF 24 semanas * GS-0938+SOF+RBV 24 semanas * SOF+RBV 12 ó 24 semanas * placebo	-----	* transaminasemia 3x nadir en pacientes en la rama de GS-0938, por lo que se detuvo el estudio en todos antes de la 9ª semana de terapia; los que no lograron RVS se re-trataron con SOF+RBV 24 semanas * en las ramas sin GS-0938, < 5% discontinuaciones
VALENCE ²⁴ NCT01682720	SOF (GS-7977)	* abierto (tras enmienda hecha conocidos los resultados del FUSION) * aleatorizado * multicéntrico (Europa)	334 (+85 para placebo)	G2: 21,7% G3: 78,3%	sí (21,5%)	SOF+RBV 12 semanas vs. SOF+RBV 24 semanas (sólo en G3) vs. placebo	*G2: 93% RVS *G3 a 12 semanas: 27% RVS *G3 a 24 semanas: 85%	diseñado para comparar SOF+RBV 12 vs. placebo; tras los resultados del FUSION, se rompió el ciego, y a los pacientes G3 que aún no habían concluido las 12 s se les añadieron otras 12 s

ENSAYOS CLÍNICOS con SOF (GS-7977) + RBV en pacientes coinfectados por VIH/VHC

ID	AAD	diseño	n	genotipo	biterapia PR previa	cirrosis	ramas de estudio	resultados de eficacia (ITT o mITT, según el estudio)	peculiaridades
PHOTON-1 ²⁵ NCT01667731	SOF (GS-7977)	* abierto * no aleatorizado * multicéntrico (EE.UU. y Puerto Rico)	223	G1: 51,1% G2: 22,4% G3: 26,5%	sí (18,4% del total de pacientes; sólo G2 y G3)	sí (9,9%)	* para G1 naive: SOF+RBV 24 semanas * para G2 y 3 naive: SOF+RBV 12 semanas * para G2 y 3 pre-tratados: SOF+RBV 24 semanas	* G1 naive: 76,3% RVS * G2 y 3 naive: 75% RVS * G2 y 3 pre-tratados: 92,7% RVS	* no excluye pacientes naive a TARV, siempre que tengan CD4+ > 500 / μ L * excluye pacientes en TARV con CV VIH \geq 50 cp/mL y/o CD4+ \leq 200 / μ L * únicos ARV permitidos: TDF/FTC + (ATV/r, DRV/r, EFV, RAL, o RPV) * excluye pacientes con abuso activo de drogas * excluye pacientes con historia de descompensación hepática
PHOTON-2 ²⁶ NCT01783678	SOF (GS-7977)	* abierto * no aleatorizado * multicéntrico (Australia, Francia, Alemania, Italia, Portugal, España y RU)	274	G1: 40,9% G2: 9,1% G3: 38,7% G4: 11,3%	sí (24% de los G2, y 46% de los G3)	sí (19,7%)	* para G2 naive: SOF+RBV 12 semanas * para el resto de pacientes: SOF+RBV 24 semanas	* G1 naive: 85% RVS * G2 naive: 89% RVS * G2 pre-tratado: 83% RVS * G3 naive: 91% RVS * G3 pre-tratado: 86% RVS * G4 naive: 84%	* no excluye pacientes naive a TARV si CD4+ > 500 / μ L * excluye pacientes en TARV si CV VIH \geq 50cp/mL y/o CD4+ \leq 200/ μ L * únicos ARV permitidos: TDF/FTC + (ATV/r, DRV/r, EFV, RAL, o RPV) * excluye pacientes con consumo de alcohol u otras drogas * excluye pacientes con historia de descompensación hepática

ENSAYOS CLÍNICOS con DCV+SOF (BMS-790052 + GS-7977) en pacientes mono infectados por VHC

ID	AAD	diseño	N	genotipo	cirrosis	ramas de estudio	resultados de eficacia (ITT o mITT, según el estudio)
AI444040 ²⁷ NCT01359644	DCV + SOF (BMS- 790052 + GS-7977)	* abierto * aleatorizado * multicéntrico (EE.UU.)	211	G1: 79,2% G2: 12,3% G3: 8,5%	sí (15,2% de todo el conjunto de pacientes)	* para pacientes naive (G1 en grupos A, C, E, G y H; G2 y G3 en grupos B, D y F) grupos AyB: SOF 1 semana -> DCV+SOF 23 semanas más grupos CyD: DCV+SOF 24 semanas grupos EyF: DCV+SOF+RBV 24 semanas grupo G: DCV+SOF+RBV 12 semanas grupo H: DCV+SOF 12 semanas * para pacientes pre-tratados G1 grupo I: DCV+SOF+RBV 24 semanas grupo J: DCV+SOF 24 semanas	86-100% RVS según grupo
ALLY-1 ²⁸ NCT02032875	DCV + SOF (BMS- 790052 + GS-7977)	* abierto * no aleatorizado * multicéntrico (EE.UU.)	113 * grupo A (cirrosis avanzada sin trasplante): 60 * grupo B (trasplantados): 53	* en grupo A: G1: 75% G2: 8% G3: 10% G4: 7% * en grupo B: G1: 77% G3: 21% G6: 2%	sí (100% en el grupo A; 30,2% en el grupo B)	* grupo A: DCV+SOF+RBV 12 semanas --> en caso de trasplante durante el tratamiento, otras 12 semanas de terapia post-trasplante * grupo B: DCV+SOF+RBV 12 semanas	* grupo A: 83% RVS * grupo B: 94% RVS
ALLY-3 ²⁹ NCT02032901	DCV + SOF (BMS- 790052 + GS-7977)	* abierto * no aleatorizado	152	3	sí (21,1% de la muestra)	DCV+SOF 12 semanas	* grupo naive: 91/101 (90%) RVS; 1 fallo virológico y 9 recidivas * grupo pre-tratado: 44/51 (86%) RVS; 7 recidivas

ENSAYOS CLÍNICOS con DCV+SOF (BMS-790052 + GS-7977) en coinfectados por VIH/HVC

ID	AAD	diseño	N	genotipo	biterapia PR previa	triple terapia PR+AAD previa	terapia previa libre IFN	cirrosis	ramas de estudio	resultados de eficacia (ITT o mITT, según el estudio)	peculiaridades
ALLY-2 ³⁰ NCT02032888	DCV + SOF (BMS-790052 + GS-7977)	* abierto * aleatorizado para el grupo A; no para el B * multicéntrico (EE.UU.)	203 * grupo A (no pre-tratados): 151 * grupo B (pre-tratados): 52	* en grupo A: G1: 82,1% G2: 11,3% G3: 6,0% G4: 0,7% * en grupo B: G1: 85,0% G2: 4% G3: 8% G4: 4%	sí (el 71% de todo el grupo B)	sí (grupo B: 25,6% de todos los pacientes; con PR+IP, el 21% de todo el grupo B)	sí (grupo B: 25,6% de todos los pacientes; con SOF+RBV, el 6% de todo el grupo B)	sí (9,3% en el grupo A; 29% en el grupo B)	* grupo A: DCV+SOF 8 semanas vs. DCV+SOF 12 semanas * grupo B: DCV+SOF 12 semanas	* grupo A: 98/101 (97%) RVS con 12 semanas vs. 38/50 (76%) RVS con 8 semanas * grupo B: 51/52 (98%) RVS	* no excluye pacientes naive a TARV, siempre que tengan CD4+ ≥ 350 /µL * excluye pacientes en TARV con CV VIH ≥ 50 cp/mL y/o CD4+ ≤ 200 /µL * ARV permitidos: TDF, FTC, ABC, 3TC, ATV/r, DRV/r, LPV/r, EFV, NVP, RPV, DTG, RAL, maraviroc, enfuvirtide y AZT * excluye pacientes con historia de descompensación hepática

ENSAYOS CLÍNICOS con SIM+SOF (TMC435+GS-7977) en mono infectados por VHC

ID	AAD	diseño	N	genotipo	cirrosis	ramas de estudio	resultados de eficacia (ITT o mITT, según el estudio)
COSMOS ³¹ NCT01466790	SIM+SOF (TMC435+ GS7977)	* abierto * aleatorizado * multicéntrico (EE.UU.)	167 * grupo A ("null responder" a terapia previa con F0-F1): 80 * grupo B (naive o "null responder" a terapia previa con F3-F4): 87	G1a: 78% G1b: 22%	sí (24,6% de toda la muestra)	SIM+SOF 12 semanas vs. SIM+SOF+RBV 12 semanas vs. SIM+SOF 24 semanas vs. SIM+SOF+RBV 24 semanas	> 90% RVS en todas las ramas salvo para grupo A en rama de 24 semanas con RBV (79% RVS) y grupo A en rama de 12 semanas sin RBV (90% RVS) -diferente en análisis mITT o PP.
OPTIMIST-1 ³² NCT02114177	SIM+SOF (TMC435+ GS7977)	* abierto * aleatorizado * multicéntrico (EE.UU. y Canadá)	310	G1a: 74,8% (de ellos, 40,3% con la RAS basal Q80K) G1b: 25,2%	no	SIM+SOF 8 semanas vs. SIM+SOF 12 semanas	83% y 97% RVS en grupos de 8 y 12 semanas, respectivamente
OPTIMIST-2 ³³ NCT02114151	SIM+SOF (TMC435+ GS7977)	* abierto * no aleatorizado * multicéntrico (EE.UU. y Canadá)	103	G1a: 70% (de ellos, 47% con la RAS basal Q80K) G1b: 30%	sí (100% pacientes)	SIM+SOF 12 semanas	83% RVS
OSIRIS ³⁴ NCT02278419	SIM+SOF (TMC435+ GS7977)	* abierto * aleatorizado parcialmente * multicéntrico (Egipto)	63 * grupo A (no cirróticos): 40 * grupo B (cirróticos): 23	4	sí (36,5% de toda la muestra)	* grupo A: SIM+SOF 8 semanas vs. SIM+SOF 12 semanas * grupo B: SIM+SOF 12 semanas	92% RVS (100% RVS en los no cirróticos y cirróticos con pauta de 12 semanas; 75% en los no cirróticos con pauta a 8 semanas)
PLUTO ³⁵ NCT02250807	SIM+SOF (TMC435+ GS7977)	* abierto * no aleatorizado * multicéntrico (España)	40	4	sí (18% de toda la muestra)	SIM+SOF 12 semanas	100% RVS

ENSAYOS CLÍNICOS con LDV/SOF (GS-5885/GS-7977) en mono infectados por VHC

ID	AAD	diseño	N	genotipo	biterapia PR previa	triple terapia PR+AAD previa	cirrosis	ramas de estudio	resultados de eficacia (ITT o mITT, según el estudio)	peculiaridades
ION-1 ³⁶ NCT01701401	LDV/SOF (GS-5885 GS-7977)	* abierto * aleatorizado * multicéntrico (Europa y EE.UU.)	865	1	no	no	sí (16% pacientes)	12 semanas con o sin RBV vs. 24 semanas con o sin RBV	≥ 97% RVS globalmente	incluye dos pacientes G4, cuatro G indeterminado, y cinco sin datos
ION-2 ³⁷ NCT01768286	LDV/SOF (GS-5885 GS-7977)	* abierto * aleatorizado * multicéntrico (EE.UU.)	440	1	sí (respuesta nula, parcial, repunte o recidiva); 48% pacientes	sí (con respuesta nula, parcial, repunte o recidiva); 52% pacientes	sí (20% pacientes)	12 semanas con o sin RBV vs. 24 semanas con o sin RBV	94-99% RVS globalmente	
ION-3 ³⁸ NCT01851330	LDV/SOF (GS-5885 GS-7977)	* abierto * aleatorizado * multicéntrico (EE.UU.)	647	1	no	no	no	8 semanas con o sin RBV vs. 12 semanas sin RBV	> 90% RVS globalmente	
SIRIUS ³⁹ NCT01965535	LDV/SOF (GS-5885 GS-7977)	* doble ciego * aleatorizado * multicéntrico (Francia)	155	1	no	sí (con respuesta nula, parcial, repunte o recidiva); 100% pacientes	sí (99,4%)	placebo 12 sem --> LDV/SOF+RBV 12 sem vs. LDV/SOF 24 semanas	96% RVS en LDV/SOF+RBV 12; 97% RVS en LDV/SOF 24	excluyen si rto plaquetas < 50.000 / μ L, Hb < 11 g/dL, alb < 3 g/dL, AP > 1,5 LSN y BbD > 1,5 LSN

ID	AAD	diseño	N	genotipo	biterapia PR previa	triple terapia PR+AAD previa	cirrosis	ramas de estudio	resultados de eficacia (ITT o mITT, según el estudio)	peculiaridades
SOLAR-2 ⁴⁰ NCT02010255	LDV/SOF (GS-5885 GS-7977)	* abierto * aleatorizado * multicéntrico (Europa, Australia, Nueva Zelanda y Canadá)	333	G1: 89% G4: 11%	sí (con respuesta nula, parcial, repunte o recidiva): del 50 al 100% de los pacientes, según el grupo	sí (con respuesta nula, parcial, repunte o recidiva): del 11 al 28% de los pacientes, según el grupo	sí (68,2%)	LDV/SOF+RBV 12 semanas vs. LDV/SOF+RBV 24 semanas	* G1 en cohorte A con 6 recidivas (4 en 12 sem; 2 en 24 sem) * G1 en cohorte B grupos 3 y 4 con 1 recidiva (con pauta 12 sem) * G1 en cohorte B grupos 5 y 6 sin recidivas * G4 (considerando todos los grupos) con 3 recidivas (todos con cirrosis descompensada B ó C con pauta de tto de 12 sem y con RAS a NS5A basales)	incluyen más pacientes G4 que el SOLAR-1
GS-US 337-1119 ^{41, 42} NCT02081079	LDV/SOF (GS-5885 GS-7977)	* abierto * no aleatorizado * multicéntrico (Francia)	85	G4: 51,8% (no sólo de ascendencia egipcia) G5: 48,2%	sí (junto con las triples terapias, el 50% de los G4; y el 48,9% de los G5)	sí (junto con las biterapias, el 50% de los G4; ninguno de los pacientes G5), con IP	sí (23% de los G4; 22% de los G5)	LDV/SOF 12 semanas	* G4: 93% RVS * G5: 95% RVS	* excluye pacientes con FGe < 60 * excluye pacientes con "abuso clínicamente relevante de OH u otras drogas en los últimos 12 meses" * reclutamiento sólo en Francia; para G5, limitación de representatividad
ELECTRON-2 ⁴³ NCT01826981	LDV/SOF (GS-5885 GS-7977)	* abierto * parcialmente aleatorizado * multicéntrico (nueva Zelanda)	126	G3: 80,2% G6: 19,8%	sí (49,5% de los G3; 8% de los G6)	no	sí (31,7% de los G3; 8% de los G6)	* para G3 naive: LDV/SOF 12 semanas vs. LDV/SOF+RBV 12 semanas * para G3 pre-tratado: LDV/SOF+RBV 12 semanas * para G6 (naive o pre-tratado): LDV/SOF 12 semanas	* G3 naive: 64% RVS sin RBV y 100% RVS con RBV * G3 pre-tratado: 82% RVS * G6: 96% RVS	* excluyen FGe estimado < 60 mL/min * reclutamiento sólo en Nueva Zelanda, aunque los pacientes tiene diferentes orígenes geográficos

ENSAYOS CLÍNICOS con LDV/SOF (GS-5885/GS-7977) en coinfectados por VIH/HCV

ID	AAD	diseño	N	genotipo	biterapia PR previa	triple terapia PR+AAD previa	terapia previa libre IFN	cirrosis	ramas de estudio	resultados de eficacia (ITT o mITT, según el estudio)	peculiaridades
ERADICATE ⁴⁴ NCT01878799	LDV/SOF (GS-5885 GS-7977)	* abierto * no aleatorizado * unicéntrico (Maryland)	50 (74% con TAR)	1	no	no	no	no	LDV/SOF 12 semanas	* 98% RVS * 1 recidiva (mujer afroamericana, G1b; en TARV con TDF/FTC+RPV; RAS Y93H basalmente; adherencia estimada 100%)	* no excluye pacientes naive a TARV, siempre que tengan CD4+ ≥ 500 /µL; la mediana de CD4+ de los incluidos fue de 687 /µL * excluye pacientes en TARV con CV VIH > 50 cp/mL y/o CD4+ < 100 /µL; la mediana de CD4+ de los incluidos fue de 576 /µL * únicos ARV permitidos: TDF/FTC + (EFV en 41%, RAL en 27%, o RPV en 21%) * tratamiento supervisado para pacientes en programa de terapia sustitutiva con metadona * excluye pacientes con historia de descompensación hepática
ION-4 ⁴⁵ NCT02073656	LDV/SOF (GS-5885 GS-7977)	* abierto * no aleatorizado * multicéntrico (EE.UU., Puerto Rico, Canadá y Nueva Zelanda)	335	G1: 98% G4: 2%	sí (con respuesta parcial, repunte o recidiva): 61%	sí (con respuesta nula, parcial, repunte o recidiva): 29%	sí (AAD+RBV): 8%	sí: 20% pacientes	LDV/SOF 12 semanas	* 96% RVS * 2 "breakthrough" (sospecha mala adherencia; G1; no RAS basales a NS5A) * 10 recidivas (todas en pacientes de raza negra; 8 en pacientes con EFV en su TARV; ningún G4; cuatro de ellos con RAS basales a NS5A)	* excluye pacientes naive a TARV * excluye pacientes con CV VIH ≥ 50 cp/mL * excluye pacientes con CD4+ ≤ 100 /L * únicos ARV permitidos: TDF/FTC + (EFV el 48%, RAL el 44% o RPV el 9%) * excluye FGe < 60 mL/min * excluye hª de consumo OH u otras drogas en los 12 meses previos al screening * excluye pacientes con historia de descompensación hepática

ENSAYOS CLÍNICOS con OTV/PRV/r ± DSV (ABT-267/ABT-450/r ± ABT-333) en mono infectados por VHC

ID	AAD	diseño	N	genotipo	biterapia PR previa	cirrosis	ramas de estudio	resultados de eficacia (ITT o mITT, según el estudio)
SAPPHIRE-I ⁴⁶ NCT01716585	DSV + OTV/PTV/r (ABT-333 + ABT-267/ABT- 450/r)	* doble ciego * aleatorizado * multicéntrico (Norte América, Europa y Australia)	473 (+158 en el grupo placebo)	1a (68,1%) y 1b (31,9%)	no	no	DSV+OTV/PTV/r+RBV 12 semanas vs. placebo 12 semanas	95,3% RVS en G1a; 98,0% en G1b
SAPPHIRE-II ⁴⁷ NCT01715415	DSV + OTV/PTV/r (ABT-333 + ABT-267/ABT- 450/r)	* doble ciego * aleatorizado * multicéntrico (Norte América, Europa y Australia)	297 (+97 en el grupo placebo)	1a (58,2%) y 1b (41,4%)	sí (100% pacientes)	no	DSV+OTV/PTV/r+RBV 12 semanas vs. placebo 12 semanas	96,0% RVS en G1a; 96,7% en G1b
PEARL-I ⁴⁸ NCT01685203	OTV/PTV/r (ABT-267/ABT- 450/r)	* abierto * aleatorizado * multicéntrico (Francia, Hungría, Italia, Rumanía, España, Polonia, Turquía y EE.UU.)	135 * grupo A (no pre-tratados): 86 * grupo B (pre- tratados): 49	4	sí (36,3% de todos los pacientes - grupo B-)	no	* grupo A: OTV/PTV/r 12 semanas vs. OTV/PTV/r+RBV 12 semanas * grupo B: OTV/PTV/r+RBV 12 semanas	* grupo A: 91% RVS sin RBV y 100% RVS con RBV * grupo B: 100% RVS
PEARL-II ⁴⁹ NCT01674725	DSV + OTV/PTV/r (ABT-333 + ABT-267/ABT- 450/r)	* abierto * aleatorizado * multicéntrico (Austria, Bélgica, Países Bajos, Suecia, Suiza, Italia, Portugal, Turquía, Puerto Rico, EE.UU.)	186	1b	sí (100% pacientes)	no	DSV+OTV/PTV/r+RBV 12 semanas vs. DSV+OTV/PTV/r 12 semanas	96,6% y 100% RVS en grupo con y sin RBV, respectivamente

ID	AAD	diseño	N	genotipo	biterapia PR previa	cirrosis	ramas de estudio	resultados de eficacia (ITT o mITT, según el estudio)
PEARL-III⁵⁰ NCT01767116	DSV + OTV/PTV/r (ABT-333 + ABT-267/ABT-450/r)	* abierto * aleatorizado * multicéntrico (Austria, Bélgica, Hungría, Israel, Italia, Polonia, Rumanía, Rusia, Portugal, España, EE.UU.)	419	1b	no	no	DSV+OTV/PTV/r+RBV 12 semanas vs. DSV+OTV/PTV/r 12 semanas	99,5% y 99,0% RVS en grupo con y sin RBV, respectivamente
PEARL-IV⁵⁰ NCT01833533	DSV + OTV/PTV/r (ABT-333 + ABT-267/ABT-450/r)	* abierto * aleatorizado * multicéntrico (Canadá, EE.UU. y Reino Unido)	305	1a	no	no	DSV+OTV/PTV/r+RBV 12 semanas vs. DSV+OTV/PTV/r 12 semanas	97,0% y 90,2% RVS en grupo con y sin RBV, respectivamente
TURQUOISE-II⁵¹ NCT01704755	DSV + OTV/PTV/r (ABT-333 + ABT-267/ABT-450/r)	* abierto * aleatorizado * multicéntrico (Europa y Norte América)	380	1 (68,7% de toda la muestra, 1a)	sí (57,9% de toda la muestra)	sí (100% pacientes; todos CTP A)	DSV+OTV/PTV/r+RBV 12 semanas vs. DSV+OTV/PTV/r+RBV 24 semanas	* globalmente: 91,8% y 95,9% (p=0,09) RVS en grupo a 12 y 24 semanas, respectivamente * por subtipos: 1a: 88,6% y 94,2% RVS en 12 y 24 semanas, respectivamente 1b: 98,5% y 100% RVS en 12 y 24 semanas, respectivamente * por respuesta a terapia previa: >90% RVS en todas las situaciones, salvo 86,7% en pauta de 12 semanas para "null-responders")
TURQUOISE-III⁵² NCT02219503	DSV + OTV/PTV/r (ABT-333 + ABT-267/ABT-450/r)	* abierto * no aleatorizado * multicéntrico (EE.UU., Canadá y Bélgica)	60	1b	sí (55%)	sí (100% pacientes; todos CTP A)	DSV+OTV/PTV/r 12 semanas	100% RVS

ID	AAD	diseño	N	genotipo	biterapia PR previa	cirrosis	ramas de estudio	resultados de eficacia (ITT o mITT, según el estudio)
AGATE-I ⁵³ NCT02265237	OTV/PTV/r (ABT-267 ABT-450/r)	* abierto * aleatorizado * multicéntrico (Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Canadá y EE.UU.)	120	4	sí (¿%?)	sí (100% pacientes; todos CTP A)	OTV/PTV/r 12+RBV 12 semanas vs. OTV/PTV/r+RBV 16 semanas	97% y 98% RVS en grupo de 12 y 16 semanas, respectivamente
AGATE-II ⁵⁴ NCT02247401	OTV/PTV/r (ABT-267 ABT-450/r)	* abierto * aleatorizado parcialmente * multicéntrico (Egipto solamente)	160 * grupo A (no cirróticos): 100 * grupo B (cirróticos): 60	4	sí	sí (37,5%)	* grupo A: OTV/PTV/r+RBV 12 semanas * grupo B: OTV/PTV/r+RBV 12 semanas vs. OTV/PTV/r+RBV 24 semanas	* grupo A: 94% RVS * grupo B: 97% y 93% RVS en los subgrupos de 12 y 24 semanas, respectivamente

ENSAYOS CLÍNICOS con OTV/PRV/r ± DSV (ABT-267/ABT-450/r ± ABT-333) en coinfectados por VIH/HCV

ID	AAD	diseño	N	genotipo	biterapia PR previa	cirrosis	ramas de estudio	resultados de eficacia (ITT o mITT, según el estudio)	peculiaridades
TURQUOISE-I ⁵⁵ NCT01939197	DSV + OTV/PTV/r (ABT-333 + ABT-267/ABT- 450/r)	* abierto * aleatorizado * multicéntrico (EE.UU. y Puerto Rico)	63	1 (88,9% de toda la muestra, 1a)	sí (33,3% de todos los pacientes)	sí (19,0% de todos los pacientes)	DSV+OTV/PTV/r+R BV 12 semanas vs. DSV+OTV/PTV/r+R BV 24 semanas	* grupo a 12 semanas: 94% RVS (1 retirada de consentimiento y 1 recidiva) * grupo a 24 semanas: 91% RVS (1 repunte y 2 re-infecciones)	* excluye pacientes en TARV con CV VIH ≥ 40 cp/mL y/o CD4+ < 200 /µL * excluye pacientes con fracaso a ≥ pausas de TARV * ARV permitidos: triple terapia con 2 AN + (RAL o ATV/r) * no incluye pacientes con historia de descompensación hepática

Abreviaturas de la tabla 2:

- ID, identificación del ensayo clínico, con número de codificación en ClinicalTrials.gov; AAD, antiviral de acción directa; N, número de pacientes incluidos; ITT, análisis por intención de tratar; mITT, análisis por intención de tratar modificado; RVS, respuesta viral sostenida.
- RBV, ribavirina; SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir; SIM, simeprevir; LDV, ledipasvir; OTV, ombitasvir; PTV/r, paritaprevir potenciado con ritonavir; DSV, dasabuvir; PR, peginterferón con ribavirina; TDF, tenofovir disoproxil fumarato; FTC, emtricitabina; ABC, abacavir; 3TC, lamivudina; EFV, efavirenz; RPV, rilpivirina; ETV, etravirina; ATV/r, atazanavir potenciado con ritonavir; LPV/r, lopinavir potenciado con ritonavir; DRV/r, darunavir potenciado con ritonavir; RAL, raltegravir; DTG, dolutegravir.

En el estudio detenido de todos estos ensayos clínicos se advierte que la cantidad de información disponible de las diferentes pautas es menor para pacientes coinfectados por VIH/VHC en comparación con la referida a la población monoinfectada, y en algunos casos, como en la combinación de SIM con SOF, y la de OTV/PTV/r + RBV para genotipo 4, incluso inexistente.

Se observa asimismo que los datos de esos escasos ensayos clínicos con pacientes coinfectados se han obtenido en condiciones muy concretas, con requerimientos inmunoviológicos estrictos, permitiéndose sólo determinados fármacos antirretrovirales, y excluyéndose en algunos casos a los pacientes con consumo activo de alcohol y otras drogas.

Por tanto, se hace necesaria una evaluación de la efectividad y seguridad de estas pautas en vida real.

En este sentido, son varios los estudios observacionales prospectivos que se han puesto en marcha desde que se comenzaron a prescribir estos fármacos:

- Real-Life Austrian Ribavirin-/Interferon Free Cohort (**AURIC**) (NCT02628717)
- “Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study in Hungary” (**VERITAS**) (NCT02636608)
- “Real World Evidence (RWE) of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study in Poland” (**HCV RWE PMOS**) (NCT02640547)
- “Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study in The Netherlands” (**3DUTCH**) (NCT02817594)
- “Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C -An Observational Study in Kuwait, United Arab Emirates and Qatar” (NCT02798315)
- Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, + Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study in Romania (NCT02807402)
- “Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C -An Observational Study in Austria” (**REAL**) (NCT02582658)
- Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study in Canada (**AMBER**) (NCT02581189)

- Prospective Multicentric Observational Study in HCV Chronic Infected Patients (**PITER 01 cohort study**) (NCT01945008)
- Effectiveness and Safety of Interferon-free Antiviral Regimens for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection Among Opioid-substituted Patients (**INFO**) (NCT02969668)
- Efficacy and Safety of Treatment Against Hepatitis C Virus Infection Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions: **The GEHEP Cohort** (NCT02333292)
- Security and Efficacy of Triple Therapy Including Direct-Acting Antivirals Against Chronic Hepatitis C Infection In HIV-Coinfected Patients In Real-Life Conditions: **The Prospective HEPAVIR Cohort** (NCT02057003)

De todos estos, en los correspondientes protocolos sólo se especifica de forma concreta que se incluyan pacientes coinfectados por VIH/VHC, junto con la población mono infectada, en el estudio PITER 01. Por su parte, la cohorte del GEHEP es sólo de pacientes mono infectados; y la única cohorte que va a estudiar exclusivamente a paciente coinfectados es HEPAVIR, aunque incluye también pautas con P-IFN α con AADs de primera generación y SOF.

Además, se están analizando con carácter retrospectivo todos los datos que los prescriptores de pacientes coinfectados por VIH/VHC en la Comunidad Autónoma de Madrid han de introducir en un registro específico para que se le pueda dispensar la pauta de AAD correspondiente en la farmacia de los hospitales con financiación pública de la región. Ha surgido así la cohorte Madrid-CoRe (Registro de Co-Infección), con publicaciones en congresos nacionales e internacionales de resultados de RVS hasta el momento en más de 2.000 pacientes. Sin embargo, y al menos por ahora, el registro está definido por un conjunto mínimo de datos cuya recogida no está controlada en términos de corrección de posibles errores, y entre los que no constan aspectos epidemiológicos y clínicos fundamentales de los pacientes y de la evolución con el tratamiento que permitan dilucidar si, en efecto, la efectividad y tolerancia en vida real de estas combinaciones terapéuticas son, en la población de pacientes coinfectados, equiparables a las de los ensayos clínicos.

1.4.- Impacto de la curación de la infección por VHC

La RVS obtenida con regímenes basados en IFN asocia una reducción de la frecuencia de eventos hepáticos y de la mortalidad en pacientes con mono-infección por VHC.⁵⁶ El mismo efecto se ha advertido en pacientes coinfectados por VIH/VHC y con fibrosis hepática leve.⁵⁷

Asimismo, diferentes estudios de cohorte han apreciado que las manifestaciones extra-hepáticas de la infección por VHC mejoran o incluso desaparecen tras la RVS.⁵⁸

Por otra parte, con las pautas libres de IFN, los pacientes mono-infectados por VHC con hepatopatía avanzada que logran RVS tienen también menos complicaciones, tanto en ensayos clínicos^{28,40,59,60} como en diferentes estudios observacionales.^{58,61,62} En estos últimos, además, se evaluaron no sólo la evolución clínica, sino la de los parámetros analíticos de función hepatocelular, con evidencia de mejoría. Otros estudios, en consonancia, han mostrado reducción en la rigidez hepática tras alcanzar RVS con AAD, fundamentalmente en el contexto de la mono-infección por VHC.^{63,64}

Sin embargo, la presencia de pacientes con co-infección por VIH/VHC en estos estudios con AAD es limitada o, incluso para alguno de ellos, inexistente. De tal forma que no hay aún datos suficientes acerca de los cambios clínicos y analíticos potenciales, al menos a corto plazo, que la RVS obtenida tras AAD supone en este conjunto de pacientes.

2.- OBJETIVOS e HIPÓTESIS DE TRABAJO

Teniendo en cuenta todo lo referido hasta ahora, con este trabajo de investigación se pretende responder a la incertidumbre que supone el tratamiento de la infección por VHC en la población coinfectada por VIH en las condiciones asistenciales habituales.

Por tanto, para confirmar nuestra hipótesis de la elevada efectividad y buena tolerancia al tratamiento de la infección por VHC con terapias libres de P-IFN α en los pacientes coinfectados por VIH, se plantean los siguientes objetivos:

Objetivo principal

1. Analizar la tasa de respuesta viral sostenida en la semana +24 post-tratamiento (RVS24), entendida como viremia de VHC (ARN VHC) indetectable en un control realizado transcurridas al menos 24 semanas desde que se tomase el último comprimido de AAD, en la población por intención de tratar-expuesta (IT) y en la población por datos observados (DO).

Objetivos secundarios

Situación epidemiológica y clínica basal

2. Describir las características sociodemográficas y clínicas de la cohorte de pacientes coinfectados por VIH que reciben tratamiento con AAD.

Efectividad virológica

3. Enumerar los motivos de ausencia de RVS24.
4. Validar el uso de la RVS12 como criterio de curación en pacientes coinfectados.
5. Comparar la RVS24 entre diferentes subgrupos definidos por características epidemiológicas y clínicas:
 - según sexo y edad
 - según mecanismo de transmisión

- según comorbilidades presentes antes de iniciar el tratamiento (abuso de alcohol, co-infección por VHB, diabetes *mellitus* 2, cirrosis hepática, insuficiencia renal, y crioglobulinemia).
- según situación inmunoviológica basal de la infección por VIH.
- según situación virológica basal de la infección por VHC (tratamiento previo con pautas basadas en IFN, ARN VHC, genotipo VHC).
- según tratamiento seleccionado frente al VHC (pauta y adherencia al mismo).

6. Analizar la tasa de RVS24 específicamente en la sub-población de pacientes con diagnóstico previo de cirrosis hepática, de forma general y en diferentes subgrupos.

Seguridad y adherencia

7. Evaluar la tolerancia clínica y bioquímica a las pautas de tratamiento:

- enumerar los eventos adversos acontecidos, asociados o no a la terapia con AAD, de forma general y en diferentes subgrupos definidos por sexo, edad, la presencia de cirrosis hepática, y la pauta de tratamiento.
- para las pautas con RBV, identificar los pacientes que precisan modificación de la dosis y los motivos.

8. Estimar la adherencia al tratamiento con AAD y describir las interrupciones de terapia, el momento en que se producen y el motivo.

Evolución de las pruebas complementarias en los pacientes curados

9. Analizar la evolución de parámetros metabólicos durante y tras la terapia:

- del perfil lipídico en los pacientes con RVS24, de forma general y en los subgrupos de definidos por la presencia de fármacos hipolipemiantes o hiperlipemiantes.
- de la glucemia en los pacientes con RVS24, de forma general y en los subgrupos definidos por la presencia previa de alteración en el metabolismo glucídico. Analizar la evolución de la HbA1c en los pacientes diabéticos con RVS24.

- del peso corporal en los pacientes con RVS24, de forma general y en los subgrupos con alteración previa en el metabolismo glucídico.

10. Analizar la evolución de los parámetros de función renal y los hallazgos urinarios durante y tras la terapia en los pacientes con RVS24, de forma general y en los subgrupos definidos por la presencia de fármacos nefrotóxicos o de comorbilidad con posible afectación renal.

11. Analizar la evolución de la situación inmunoviológica (recuento de CD4+ y ARN VIH) durante y tras la terapia en los pacientes con RVS24.

12. Analizar la evolución de los diferentes parámetros analíticos y elastográficos de la enfermedad hepática durante y tras la terapia en los pacientes cirróticos con RVS24 confirmada.

Evolución clínica

13. Analizar la incidencia de tumores durante el seguimiento, de forma general y en aquéllos con RVS24, tanto en el conjunto total de pacientes como en el subgrupo de cirróticos.

14. Analizar la incidencia de descompensación hepática clínica en el subgrupo de pacientes cirróticos.

15. Analizar la mortalidad durante el seguimiento, de forma general y en aquéllos con RVS24, tanto en el conjunto total de pacientes como en el subgrupo de cirróticos.

Re-tratamientos con AAD

16. Describir las características clínico-epidemiológicas, la tasa de RVS24, los motivos de no RVS24, y la tolerancia en pacientes re-tratados con AAD tras haber recidivado a una pauta previa con AAD.

3.- METODOLOGÍA

3.1.- Diseño

Estudio de cohortes prospectivo de los pacientes coinfectados por VIH/VHC incluidos en la cohorte prospectiva de pacientes con infección VIH del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (Cohorte VIH-DOC), que empiezan tratamiento con AAD entre el 9/1/2015 y el 31/8/2016.

3.2.- Pacientes, variables y recogida de datos

3.2.1.- Pacientes

La cohorte prospectiva VIH-DOC comprendía en torno a 2.200 pacientes a fecha de 09/01/2015, de los cuáles 589 sujetos (26,8%) tenían co-infección activa por VHC.

Se incluyen en el presente estudio a todos los pacientes con co-infección VIH/VHC que iniciaron tratamiento con AAD en el periodo de tiempo señalado.

La prescripción de la terapia y el seguimiento prospectivo de los pacientes tuvo lugar en una consulta monográfica atendida por la doctoranda. Las extracciones de muestras de sangre y orina se hicieron en el laboratorio convencional del Hospital Universitario “12 de Octubre”, y el estudio microbiológico para las determinaciones de ARN VHC se llevó a cabo en la Unidad de Virología del Servicio de Microbiología de dicho Centro.

3.2.2.- Variables y definiciones

Se establecieron al inicio del estudio en el “Cuaderno de Recogida de Datos” (Anexo I):

a) Características demográficas basales

a.1. Sexo

- a.2. País de origen
- a.3. Mecanismo de contagio más probable
- a.4. Fecha de diagnóstico de la infección por VIH
- a.5. Fecha de contagio / diagnóstico de la infección por VHC
- a.6. Edad en el momento de inicio del tratamiento
- a.7. Tiempo transcurrido (años) desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta el inicio de terapia anti-VHC
- a.8. Tiempo transcurrido (años) desde el contagio / diagnóstico de la infección por VHC hasta el inicio de la terapia anti-VHC

b) Comorbilidades previas al inicio del tratamiento anti-VHC

- b.1. Consumo actual de alcohol >25 g/día

Se consideró como actual si tenía lugar durante el tratamiento con AAD y/o en el año inmediatamente previo a la prescripción del mismo. Además, para definirlo como punto de corte de volumen de alcohol relevante el que en diferentes estudios se contempla como con elevado riesgo relativo para el desarrollo de cirrosis.⁶⁵

- b.2. Tabaquismo (índice paquete-año)
- b.3. Hipertensión arterial
- b.4. Trastorno del metabolismo glucídico
- b.5. Anticoagulación oral con acenocumarol durante el tratamiento anti-VHC o en el seguimiento
- b.6. Co-infección por VHB

c) Situación basal de la infección por VIH

- c.1. Grupo clínico de los CDC (93)
- c.2. Nadir de linfocitos CD4+
- c.3. Recuento basal absoluto de linfocitos CD4+
- c.4. Recuento basal porcentual de linfocitos CD4+
- c.5. ARN VIH basal

- c.6. HLA B57:01
- c.7. Cambio de TARV pre-inicio de AAD
- c.8. TARV durante la terapia anti-VHC
- c.9. TARV antes de la terapia anti-VHC (si cambio previo)

d) Situación basal de la infección por VHC

- d.1. ARN VHC basal
- d.2. Genotipo
- d.3. Polimorfismo IL28B
- d.4. Respuesta a tratamiento previo basado en IFN ± RBV
 - *naïve*, si nunca recibió tratamiento anti-VHC.
 - respuesta nula, si el ARN VHC no disminuyó ≥ 2 log durante el tratamiento.
 - respuesta parcial, si el ARN VHC disminuyó ≥ 2 log durante el tratamiento, pero no llegó a ser nunca indetectable.
 - recidiva, si tras haber logrado ARN VHC indetectable en el momento de finalizar el tratamiento, volvió a ser detectable en determinaciones posteriores, descartándose como de ello la reinfección.
 - interrupción prematura inopinada / por intolerancia
- d.5. Tratamiento previo con IFN+RBV+AAD 1ª generación
- d.6. Índice de elasticidad hepática (IEH) (kPa)
- d.7. Grado de fibrosis hepática estimada según el IEH
 - F1 ≤ 6 kPa
 - F2 = 6,1 – 9,4 kPa
 - F3 = 9,5 kPa – 14,5 kPa
 - F4 $\geq 14,6$ kPa

La definición de los puntos de corte se realizó teniendo en cuenta los valores definidos para pacientes con co-infección por VIH/VHC en dos estudios españoles.^{66,67}

Para los análisis por subgrupos, se consideraron los valores <25 kPa vs. ≥ 25 kPa como punto de corte de IEH.⁶⁸

d.8. Puntuación basal en la escala FIB-4

Para los análisis por subgrupos, se consideraron los valores $\leq 3,25$ vs. $>3,25$ como punto de corte en la escala FIB-4.⁶⁹

d.9. Puntuación basal en la escala APRI

d.10. Cirrosis hepática, definida por un IEH basal $\geq 14,6$ kPa, o por antecedente de descompensación hepática clínica en forma de ascitis con o sin peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia digestiva alta por varices esofágicas, encefalopatía hepática, o síndrome hepatorenal.

d.11. Recuento basal de plaquetas.

Para los análisis por subgrupos, se consideraron los valores $\leq 110.000/\mu\text{L}$ vs. $>110.000/\mu\text{L}$ como punto de corte de recuento de plaquetas.⁶⁸

d.11. Diagnóstico previo de carcinoma hepatocelular.

d.12. Descompensación hepática clínica previa.

d.13. Trasplante hepático previo.

d.14. Diagnóstico previo de porfiria cutánea tarda.

e) Características del tratamiento anti-VHC

e.1. Pauta de AAD

e.2. Duración prevista

e.3. Coadministración de RBV

e.4. Modificación en la dosis de RBV

e.5. Interrupción prematura de la pauta

e.7. nº comprimidos tomados en caso de interrupción

e.8. % adherencia estimada

f) Seguimiento del tratamiento (“variables resultado”)

f.1. Respuesta al tratamiento (variable resultado principal)

- RVS24, si el ARN VHC era indetectable transcurridas 24 horas tras la última dosis de AAD.

Se analizó desde dos puntos de vista:

- por intención de tratar, considerando a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco

$$\text{RVS24 IT} = \frac{\text{nº pacientes con RVS24 tras terapia completa o incompleta}}{\text{nº pacientes que tomaron al menos una dosis del fármaco}}$$

- por datos observados, excluyendo a los pacientes que abandonaron el tratamiento prematuramente y/o perdieron el seguimiento en las 24 semanas que transcurrieron tras la toma del último comprimido de AAD.

$$\text{RVS24 DO} = \frac{\text{nº pacientes con RVS24 tras terapia y seguimiento completos}}{\text{nº pacientes tratados sin abandono de terapia y con seguimiento completo}}$$

- fracaso virológico, cuando ninguna de las determinaciones de ARN VHC realizadas durante la terapia estuvo por debajo del límite de detectabilidad de la técnica, en pacientes con cumplimiento de la duración establecida de la terapia o con interrupción prematura de la misma.

- repunte virológico, si tras una determinación indetectable de ARN VHC intra-tratamiento, vuelve a ser detectable antes de finalizar la terapia.

- recidiva, cuando la determinación de ARN VHC vuelve a ser detectable 12 ó 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento con ARN VHC indetectable, y habiéndose descartado la posibilidad de la reinfección.

- reinfección, si la determinación de ARN VHC vuelve a ser detectable después de haber finalizado el tratamiento con RNA VHC indetectable, y comprobándose que el genotipo del VHC es diferente en la nueva determinación respecto de la basal pre-terapia con AADs y/o que el virus es filogenéticamente diferente y/o que el paciente reconoce prácticas de riesgo para re-infección.

- ausencia de datos, si no se pudo realizar la determinación de ARN VHC por incomparecencia / pérdida del paciente (habiendo fallecido o no).

f.2. Efectos secundarios clínicos, descritos conforme a la CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versión 4.0.

f.3. Hemólisis

f.4. Descompensación hepática clínica intra-tratamiento

f.5. Descompensación hepática clínica post-tratamiento

f.6. Tipo de descompensación hepática clínica

f.7. Evolución de parámetros clínicos y analíticos

f.8. Desarrollo de CHC intra-tratamiento o durante el periodo de seguimiento

f.9. Desarrollo de neoplasias no CHC intra-tratamiento o durante el periodo de seguimiento

f.10. Muerte

3.2.3. Procedimiento de recogida de datos

Las características epidemiológicas se recabaron en la visita basal. Los valores de aquellos datos clínicos y analíticos que se modifican con el tiempo se registraron de forma general en los siguiente momentos: inicio de la terapia (basal), semana 4 de terapia (S4), fin de la terapia (FT), semana 12 post-terapia (S+12) y semana 24 post-terapia (S+24); todos ellos con visita clínica asociada.

Visita basal

Como fuentes de datos para las variables relacionadas con la historia de la infección por VIH y VHC se recurrió a la historia clínica existente en nuestro centro, y al propio paciente si algún dato no estaba disponible.

Para estimar el año de contagio del VHC, en los pacientes con antecedente de consumo endovenoso de drogas, se consideró el año de inicio en el hábito. En caso de no tener esa información, se atendió al año de diagnóstico de la infección por VIH, asumiendo que éste suponía realizar de rutina la serología de la infección por VHC, a menos que en los informes disponibles se detallara la fecha exacta de la serología IgG anti-VHC positiva, y fuese ésta diferente a la del ELISA anti-VIH. Para los pacientes con contagio sexual, se consideró como fecha de diagnóstico la de la detección de la seroconversión del IgG anti-VHC.

En cuanto a la situación de la enfermedad hepática por la infección por VHC, se realizó una elastografía transitoria (ET) en todos los pacientes antes de la prescripción del tratamiento con AAD. Se tuvieron en cuenta criterios de validez reconocidos: amplitud intercuartil de la mediana del IEH <30%, y tasa de acierto $\geq 60\%$.⁷⁰ Todas las elastografías fueron realizadas por un mismo observador con entrenamiento acreditado (en este caso, la propia doctoranda).

Visitas de seguimiento

La evaluación de la respuesta se hizo considerando la fecha correspondiente a las 24 semanas posteriores a la toma del último comprimido de medicación.

Para el análisis de los eventos clínicos de muerte, descompensación hepática y desarrollo de tumores, se estableció como fecha de fin de seguimiento de toda la cohorte el 30/04/2017, salvo por aquéllos pacientes con pérdida de seguimiento por causa diferente al deceso antes de dicha fecha.

Respecto de la estimación de la adherencia, se tuvieron en cuenta tres aspectos:

- Número total real de comprimidos tomados.

Se consideraron tanto el relato del paciente (omisión / olvido de comprimidos) como el registro de la oficina hospitalaria de farmacia, sabiendo que en esta última sólo se proporcionan con cada entrega los comprimidos suficientes para 28 días. Asimismo, se solicitó a cada paciente la presentación de los botes de medicación en cada visita; en caso de fallecimiento, se solicitaba a sus familiares. De haber discrepancias entre la descripción del paciente y el registro de la oficina

de farmacia, se comprobó con los compañeros farmacéuticos la información correcta.

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ comprimidos tomados}}{\text{n}^\circ \text{ comprimidos prescritos}} \times 100 = \% \text{ adherencia}_1$$

- Duración total real del tratamiento.

Se interrogó a los pacientes acerca de la fecha en que habían tomando el último comprimido de la última entrega de medicación que había recogido, y se contrastó la información con las fechas de dispensación anotadas en el registro de la oficina hospitalaria de farmacia. En caso de discrepancias, se comprobó con esta última la información correcta.

Una vez verificada la fecha real de fin de terapia, se calcularon los días transcurridos desde el inicio de la misma para el numerador de un cociente cuyo denominador son los días teóricos de tratamiento, según la duración de terapia propuesta al inicio para cada paciente.

$$\frac{\text{duración real del tratamiento (días)}}{\text{duración teórica del tratamiento (días)}} \times 100 = \% \text{ adherencia}_2$$

- Adherencia global

Para pacientes con adherencia incompleta ($\text{adherencia}_1 < 100\%$) y además irregular ($\text{adherencia}_2 < 100\%$), se calculó la adherencia global resultante:

$$\text{adherencia}_1 - (1 - \text{adherencia}_2) = \% \text{ adherencia global}$$

3.3. Tamaño muestral

Al tratarse de la población total, no se realizó una estimación apriorística del tamaño de la muestra. El número de pacientes que inició tratamiento en la cohorte durante el periodo de estudio fue, en cualquier caso, superior a 380, lo que permite estimar el porcentaje de pacientes con RVS24 (objetivo primario) con un intervalo de confianza del 95% (IC95) inferior a $\pm 3,5\%$, con una probabilidad de error $< 5\%$ en estimación bilateral, asumiendo tasas de respuesta iguales o superiores al 90%.

3.4. Análisis estadísticos

Las variables categóricas se expresaron como número de pacientes (%) e intervalo de confianza del 95% (IC95) estimado por aproximación binomial. Las variables continuas, como media y desviación estándar (DE), o mediana y amplitud intercuartil (AIQ).

Para la comparación de variables categóricas dicotómicas en diferentes subgrupos se utilizó el test exacto de Fisher. En el caso de variables con más de dos categorías, se usó el test de χ^2 con corrección de continuidad. La fuerza de la asociación se estimó con el test V de Cramer. En comparaciones de cambios de proporciones en dos momentos diferentes en un mismo subgrupo se empleó el test de McNemar.

En cuanto a la comparación de la media de los valores de variables continuas, se asumió una distribución normal para todos los análisis en subgrupos con > 30 pacientes; para aquéllos con ≤ 30 sujetos, se emplearon los test de evaluación de la normalidad (Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk). Al comparar variables de diferentes subgrupos, se empleó el test de T-Student para muestras independientes (o el test U de Mann-Whitney en caso de no comprobarse la normalidad de la distribución). Cuando se trató de comparar valores de variables registradas en diferentes momentos del seguimiento de los mismos pacientes, se utilizaron el test de T-Student para muestras relacionadas, o el ANOVA de medidas repetidas con el ajuste de Bonferroni para la estimación del intervalo de confianza y del p valor (o sus correspondientes pruebas no paramétricas), en caso de dos o más mediciones en el tiempo, respectivamente. En los análisis de medidas repetidas, se consideró el número total de pacientes que disponía de todos los valores para cada uno de los momentos evaluados.

Se hizo un análisis multivariante de factores asociados a la RVS24, a la adherencia al tratamiento y al desarrollo de efectos secundarios mediante regresión logística binaria, en un modelo de carácter predictivo con el procedimiento *backward stepwise* y ajuste por razón de verosimilitud. Cuando se consideró a toda la cohorte, se incluyeron en el modelo aquellas variables clínicamente relevantes para cada uno de los eventos estudiados: en el caso de la RVS24, aquéllas relacionadas clásicamente con el fracaso (a saber: presencia de cirrosis, polimorfismo IL28B no CC, y terapia previa con IFN); para los efectos secundarios, las que potencialmente pueden influir en su aparición (presencia o ausencia de cirrosis, y adición o no de RBV a la pauta). Además, se incluyeron aquellas otras variables con un p valor en el test exacto de Fisher del análisis univariante $<0,15$. Sin embargo, en el estudio de la RVS24 en la cohorte de pacientes cirróticos, por el reducido número de sujetos sin respuesta, sólo se pudieron incluir en el modelo aquellas variables con $p <0,05$. La fuerza de la asociación, en cualquier caso, se estimó con el test de la r^2 de Nagelkerke.

Asimismo, en la evaluación de cambios en los valores medios de los diferentes parámetros analíticos, se utilizó el modelo lineal general univariante para valorar potenciales interacciones entre subgrupos definidos por variables categóricas dicotómicas en los que se hubiese demostrado previamente diferencias estadísticamente significativas respecto de dichas variables continuas. Se comprobó la homogeneidad de la varianza con el test de contraste de Levene, y se ajustaron los valores de p con el test de Bonferroni.

Finalmente, se estimó la probabilidad de desarrollar neoplasias malignas, eventos clínicos hepáticos (descompensación clínica o hepatocarcinoma) o de muerte con la curva acumulada de Kaplan-Meier. La comparación de curvas de Kaplan-Meier se realizó mediante la prueba de log-rank.

3.5. Consideraciones éticas y legales

Los pacientes de la cohorte prospectiva VIH-DOC firmaron un consentimiento informado, aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario 12 de Octubre, autorizando la recogida de datos y su análisis en estudios observacionales. Además, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aprobó también como estudio post-autorización la utilización de los datos derivados de la prescripción de estos medicamentos para los estudios observacionales realizados en el marco de la cohorte Madrid-CoRe, en la que participan todos los pacientes incluidos en el presente trabajo.

Los datos se recogieron en una base anonimizada y se trataron de acuerdo con las Guías de Buena Práctica Clínica de la *World Medical Association Declaration of Helsinki*, garantizando así el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

4.- RESULTADOS

4.1. Descripción de la población tratada

Cohorte general

Se prescribió tratamiento con AAD a 423 pacientes, cuyas características basales se muestran en la tabla 3.

La media de edad al inicio de la terapia fue de 50,1 años (DE: 5,6), el 74,7% fueron hombres, y el 84,9% se contagiaron por consumo parenteral de drogas. La mediana de tiempo desde el contagio o diagnóstico de la infección por VHC fue de 28,6 años (AIQ: 23,3 – 32,4), y desde el diagnóstico de la infección por VIH de 23,9 años (AIQ: 19,9 – 26,5).

En relación a la infección por VHC, la mediana de ARN VHC basal fue 1.896.346 UI/mL (AIQ: 650.018 – 4.860.784), y el genotipo predominante fue el 1a (41,4%), seguido del 4 (21,3%). La mediana de IEH basal fue 10,0 kPa (AIQ: 7,6 – 17,6), contabilizándose 131 pacientes (31,0%) con diagnóstico de cirrosis hepática (129 pacientes con IEH basal $\geq 14,6$ kPa, y dos con IEH basal $< 14,6$ kPa pero evidencia clínica –descompensación previa-). En el conjunto de pacientes, nueve (2,1%) tenían diagnóstico previo de hepatocarcinoma, y cuatro (0,9%) habían sido sometidos a trasplante hepático antes de comenzar el tratamiento. De los pacientes con descompensación previa, cuatro no se incluyen en la cohorte de cirróticos; dos de ellos eran pacientes trasplantados con un injerto hepático sin cirrosis en el momento del tratamiento con AAD, y en los otros dos pacientes constaba el relato de dudosa descompensación hepática sin otros datos claros que apoyasen el diagnóstico de cirrosis clínica y con unos valores de IEH y puntuación en las escalas APRI y FIB-4 que tampoco orientaban a fibrosis avanzada.

El 70,4% de los pacientes nunca había recibido tratamiento anti-VHC de ningún tipo; ningún paciente había sido tratado previamente con terapias libres de IFN. La combinación de AAD mayoritariamente prescrita fue SOF/LDV (69,0%); la duración prevista para la terapia fue de 12 semanas en el 59,6% de los casos.

Respecto de la infección por VIH, el ARN VIH basal fue < 50 copias/mL en el 94,6% de los pacientes, y la mediana de recuento total basal de CD4+ fue de 573 células/ μ L (AIQ: 393 – 835). El 18,0% de los pacientes precisó un cambio de TARV para evitar potenciales interacciones con los AAD (tabla 4); de esta forma, el número de pacientes con una pauta de TARV de 2 ITIAN + 1 InInt se incrementó del 11,3% antes de la prescripción del tratamiento con AAD al 20,3% en el momento de comenzar dicha terapia ($p < 0,001$).

Tabla 3: Características basales de los pacientes con co-infección VIH/VHC tratados con antivirales de acción directa (AAD) (n=423).

Datos demográficos	
Edad al comienzo del tratamiento: media (años) (DE)	50,1 (5,6)
Sexo: n (%)	
- Hombre	316 (74,7)
- Mujer	107 (25,3)
Grupo de riesgo (según mecanismo de contagio): n (%)	
- Usuario a drogas por vía parenteral	359 (84,9)
- Heterosexual	44 (10,4)
- Hombre que tienen relaciones sexuales con hombres	19 (4,5)
- Transmisión vertical	1 (0,2)
Hábitos tóxicos y comorbilidades	
Tabaquismo: mediana (índice paquete-año) (AIQ)	30,0 (17,5 – 37,6)
Abuso actual de alcohol (> 25 g/día): n (%)	58 (13,7)
Abuso actual de cannabis y derivados: n (%)	
- ocasionalmente	33 (7,8)
- diariamente	36 (8,5)
Hipertensión arterial: n (%)	121 (28,6)
Alteración del metabolismo glucídico: n (%)	
- glucemia basal alterada	54 (12,8)
- diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	62 (14,7)
Situación basal de la infección por VIH	
Tiempo desde el diagnóstico: mediana (años) (AIQ)	23,9 (19,9– 26,5)
Categoría clínica de los CDC (93): n (%)	
- A	136 (32,2)
- B	147 (34,8)
- C	140 (33,1)
Nadir CD4+: n (%)	
- > 500 / μ L	24 (5,7)
- 200-500 / μ L	153 (36,2)
- < 200 / μ L	246 (58,2)
Recuento total basal CD4+: mediana (/ μ L) (AIQ)	573 (393 – 835)
Carga viral basal VIH: n (%)	
- < 50 copias/mL	400 (94,6)
- 50-200 copias/mL	16 (3,8)
- 201-1000 copias/mL	4 (0,9)
- > 1000 copias/mL	3 (0,7)

Cambio de TAR pre-terapia AAD: n (%)	
- No	326 (77,1)
- Sí, para compatibilizar TARV con pauta AAD	76 (18,0)
- Sí, por motivos ajenos a la pauta AAD	21 (5,0)
TAR pre-terapia AAD: n (%)	
- 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) + 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no-nucleósido (ITINAN)	91 (21,5)
- 2 ITIAN+ 1 inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r)	154 (36,4)
- 2 ITIAN + 1 inhibidor de la integrasa (InInt)	48 (11,3)
- Biterapia basada en IP/r	59 (13,9)
- Monoterapia basada en IP/r	36 (8,5)
- Otros regímenes	28 (6,6)
- Sin tratamiento	7 (1,7)
TAR co-administrado con terapia AAD: n (%)	
- 2 ITIAN + 1 ITINAN	67 (15,8)
- 2 ITIAN+ 1 IP/r	132 (31,2)
- 2 ITIAN + 1 InInt	86 (20,3)
- Biterapia basada en IP/r	67 (15,8)
- Monoterapia basada en IP/r	33 (7,8)
- Otros regímenes	30 (7,1)
- Sin tratamiento	8 (1,9)
TAR con ritonavir co-administrado con terapia AAD: n (%)	
- No	169 (40,0)
- Sí	254 (60,0)

Situación basal de la infección por VHC	
Tiempo desde el contagio o diagnóstico: mediana (años) (AIQ)	28,6 (23,3 – 32,4)
Carga viral basal VHC: mediana (UI/mL) (AIQ)	1.896.346 (650.018 – 4.860.784)
Genotipo: n (%)	
- 1 no subtipado, o mixto 1a/1b	21 (5,0)
- 1a	175 (41,4)
- 1b	62 (14,7)
- 2	3 (0,7)
- 3	62 (14,7)
- 4	90 (21,3)
- Mixto (excepto 1a/1b)	10 (2,4)
Polimorfismo IL28B: n (%)	
- CC	154 (36,4)
- CT	214 (50,6)
- TT	54 (12,8)
- desconocido	1 (0,2)
Co-infección VHB: n (%)	8 (1,9)
Puntuación basal en la escala APRI: mediana (AIQ)	0,92 (0,58 – 1,76)
Puntuación basal en la escala Fibrosis-4 (FIB4): mediana (AIQ)	2,06 (1,37 – 3,49)

Índice de elasticidad hepática basal: mediana (kPa) (AIQ)	10,0 (7,6 – 17,6)
Descompensación hepática clínica previa: n (%)	37 (8,7)
Diagnóstico previos de hepatocarcinoma: n (%)	9 (2,1)
Trasplante hepático previo: n (%)	4 (0,9)
Porfiria pre-tratamiento: n (%)	13 (3,1)
Tratamiento previo con IFN+/- RBV: n (%)	
- No	298 (70,4)
- Respuesta nula	72 (17,0)
- Respuesta parcial	9 (2,1)
- Recidiva	21 (5,0)
- Interrupción injustificada o por intolerancia	23 (5,4)
Tratamiento previo con IFN+RBV+AAD: n (%)	
- No	418 (98,8)
- "Breakthrough"	1 (0,2)
- Recidiva	4 (0,9)
Tratamiento previo con pautas libres de IFN: n (%)	0 (100)
Pauta de AAD: n (%)	
- Sofosbuvir/Ledipasvir +/- Ribavirina (RBV)	292 (69,0)
- Dasabuvir + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir +/- RBV	65 (15,4)
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV	18 (4,3)
- Sofosbuvir + Daclatasvir +/- RBV	40 (9,5)
- Sofosbuvir + Simeprevir + RBV	2 (0,5)
- Sofosbuvir + RBV	6 (1,4)
Co-administración de RBV: n (%)	143 (33,8)
Duración de la pauta AAD: n (%)	
- 8 semanas	21 (5,0)
- 12 semanas	252 (59,6)
- 24 semanas	150 (35,5)

Tabla 4: Modificaciones de terapia antirretroviral en el momento de la prescripción de los AAD.

pautas de TARV	pre-prescripción de la terapia con AADs [nº pacientes, (%)]	post-prescripción de la terapia con AADs [nº pacientes, (%)]	p valor (test McNemar)
2 ITIAN + 1 ITINAN	91 (21,5)	67 (15,8)	< 0,001
2 ITIAN + 1 IP/r	154 (36,4)	132 (31,2)	< 0,001
2 ITIAN + 1 InInt	48 (11,3)	86 (20,3)	< 0,001
biterapia con IP/r	59 (13,9)	67 (15,8)	0,039
monoterapia con IP/r	36 (8,5)	33 (7,8)	0,250

Cohorte de pacientes con cirrosis hepática

Se prescribió tratamiento con AAD a 131 pacientes con diagnóstico clínico o elastográfico de cirrosis hepática. La tabla 5 refleja las características basales, y en la tabla 6 se muestran las diferencias con la sub-población sin cirrosis.

La media de edad en el momento de comenzar la terapia fue de 51,3 años (DE: 5,2), de forma que los pacientes con cirrosis fueron significativamente más mayores que aquéllos no cirróticos (Dif: +1,7 años; IC95: [0,6 – 2,9]; $p=0,003$). El 72,5% eran hombres. El 90,8% de los pacientes se contagiaron por consumo parenteral de drogas, proporción significativamente mayor a la de los pacientes no cirróticos (Dif: +8,7%; IC95: [1,3 – 14,8]; $p=0,027$). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH fue de 23,8 años (AIQ: 21,5 – 26,5), similar a la de los pacientes sin cirrosis; la de tiempo desde el contagio o diagnóstico de la infección por VHC fue de 29,5 años (AIQ: 25,5 – 33,4), siendo significativamente mayor que en los pacientes sin cirrosis (Dif: +2,3 años; IC95: [0,5 – 4,1]; $p=0,014$).

Respecto de las comorbilidades asociadas, la proporción de pacientes con abuso de alcohol (15,3%) fue similar a la de los pacientes sin cirrosis ($p=0,543$). Sí fue significativamente mayor la de diabetes *mellitus* tipo 2 en la sub-población de cirróticos (21,4%. Dif: +9,7%; IC95: [2,3 – 18,1]; $p=0,011$).

En cuanto a la infección por VHC, la mediana de ARN VHC basal fue de 1.709.654 UI/mL (AIQ: 392.457 – 4.074.417), siendo significativamente menor que en los pacientes sin cirrosis (Dif: -1.273.370 UI/mL; IC95: [(-2.439.429) – (-107.312)]; $p=0,032$). Además, el genotipo predominante fue el 1a (54,2%); sin embargo, el genotipo 3 (25,2%) fue más frecuente que en los pacientes no cirróticos (Dif: +15,3%; IC95: [7,5 – 23,8]; $p<0,001$).

Las medianas de los valores en las escalas APRI y FIB-4 fueron de 2,22 (AIQ: 1,32 – 3,46) y 4,46 (AIQ: 2,86 – 6,64), respectivamente. Y la mediana del IEH fue de 26,7 kPa (AIQ: 18,2 – 36,9). Para las tres mediciones, las diferencias con el subgrupo de pacientes no cirróticos fueron estadísticamente significativas.

En relación a la infección por VIH, el ARN VIH basal fue < 50 copias/mL en el 94,7% de los pacientes, y la mediana de recuento total basal de CD4+ fue de 489 células/ μ L (AIQ: 319 – 728). Esta última fue significativamente menor que en los pacientes sin cirrosis (Dif: -119,5 células/ μ L; IC95: [(-191,4) – (-47,6)]; $p=0,001$).

El 62,6% de los pacientes nunca había recibido tratamiento anti-VHC, siendo esta proporción significativamente menor que en los pacientes no cirróticos (Dif: -11,4%; IC95: [(-21,1) – (-1,9)]; $p=0,021$). Las pautas de AAD se basaron en SOF en el 90,1% de los casos, con RBV en el 48,1% y una duración de 24 semanas en el 93,1%; estas proporciones fueron significativamente mayores que en el subgrupo sin cirrosis.

Tabla 5: Características basales de los pacientes con co-infección VIH/VHC crónicos tratados con antivirales de acción directa (AAD) (n=131).

Datos demográficos	
Edad al comienzo del tratamiento: media (años) (DE)	51,3 (5,2)
Sexo: n (%)	
- Hombre	95 (72,5)
- Mujer	36 (27,5)
Grupo de riesgo (según mecanismo de contagio): n (%)	
- Usuario a drogas por vía parenteral	119 (90,8)
- Heterosexual	11 (8,4)
- Hombre que tienen relaciones sexuales con hombres	1 (0,8)
- Transmisión vertical	0 (0,0)

Hábitos tóxicos y comorbilidades	
Tabaquismo: mediana (índice paquete-año) (AIQ)	30,0 (17,5 – 35,5)
Abuso actual de alcohol (> 25 g/día): n (%)	20 (15,3)
Abuso actual de cannabis y derivados: n (%)	
- ocasionalmente	6 (4,6)
- diariamente	10 (7,6)
Hipertensión arterial: n (%)	34 (26,0)
Alteración del metabolismo glucídico: n (%)	
- glucemia basal alterada	16 (12,2)
- diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	28 (21,4)

Situación basal de la infección por VIH	
Tiempo desde el diagnóstico: mediana (años) (AIQ)	23,8 (21,5– 26,5)
Categoría clínica de los CDC (93): n (%)	
- A	44 (33,6)
- B	43 (32,8)
- C	44 (33,6)
Nadir CD4+: n (%)	
- > 500 / μ L	6 (4,6)
- 200-500 / μ L	43 (32,8)
- < 200 / μ L	82 (62,6)
Recuento total basal CD4+: mediana (/ μ L) (AIQ)	489 (319 – 728)
Carga viral basal VIH: n (%)	
- < 50 copias/mL	124 (94,7)
- 50-200 copias/mL	6 (4,6)
- 201-1000 copias/mL	0 (0,0)
- > 1000 copias/mL	1 (0,8)

Cambio de TAR pre-terapia AAD: n (%)	
- No	96 (73,3)
- Sí, para compatibilizar TARV con pauta AAD	30 (22,9)
- Sí, por motivos ajenos a la pauta AAD	5 (3,8)
TAR pre-terapia AAD: n (%)	
- 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) + 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no-nucleósido (ITINAN)	26 (19,8)
- 2 ITIAN+ 1 inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r)	47 (35,9)
- 2 ITIAN + 1 inhibidor de la integrasa (InInt)	15 (11,5)
- Biterapia basada en IP/r	17 (13,0)
- Monoterapia basada en IP/r	14 (10,7)
- Otros regímenes	10 (7,6)
- Sin tratamiento	2 (1,5)
TAR co-administrado con terapia AAD: n (%)	
- 2 ITIAN + 1 ITINAN	19 (14,5)
- 2 ITIAN+ 1 IP/r	40 (30,5)
- 2 ITIAN + 1 InInt	26 (19,8)
- Biterapia basada en IP/r	22 (16,8)
- Monoterapia basada en IP/r	12 (9,2)
- Otros regímenes	10 (7,6)
- Sin tratamiento	2 (1,5)
TAR con ritonavir co-administrado con terapia AAD: n (%)	
- No	50 (38,2)
- Sí	81 (61,8)

Situación basal de la infección por VHC	
Tiempo desde el contagio o diagnóstico: mediana (años) (AIQ)	29,5 (25,5 – 33,4)
Carga viral basal VHC: mediana (UI/mL) (AIQ)	1.709.654 (392.457 – 4.074.417)
Genotipo: n (%)	
- 1 no subtipado, o mixto 1a/1b	5 (3,8)
- 1a	49 (37,4)
- 1b	17 (13,0)
- 2	0 (0,0)
- 3	33 (25,2)
- 4	22 (16,8)
- Mixto (excepto 1a/1b)	5 (3,8)
Polimorfismo IL28B: n (%)	
- CC	48 (36,6)
- CT	69 (52,7)
- TT	14 (10,7)
Co-infección VHB: n (%)	4 (3,1)
Puntuación basal en la escala APRI: mediana (AIQ)	2,22 (1,32 – 3,46)
Puntuación basal en la escala Fibrosis-4 (FIB4): mediana (AIQ)	4,46 (2,86 – 6,64)

Índice de elasticidad hepática basal: mediana (kPa) (AIQ)	26,7 (18,2 – 36,9)
Descompensación hepática clínica previa: n (%)	33 (25,2)
Diagnóstico previo de hepatocarcinoma: n (%)	5 (3,8)
Trasplante hepático previo: n (%)	1 (0,8)
Porfiria pre-tratamiento: n (%)	3 (2,3)
Tratamiento previo con IFN+/- RBV: n (%)	
- No	82 (62,6)
- Respuesta nula	33 (25,2)
- Respuesta parcial	1 (0,8)
- Recidiva	8 (6,1)
- Interrupción injustificada o por intolerancia	7 (5,3)
Tratamiento previo con IFN+RBV+AAD: n (%)	
- No	130 (99,2)
- Recidiva	1 (0,8)
Tratamiento previo con pautas libres de IFN: n (%)	0 (100)
Pauta de AAD: n (%)	
- Sofosbuvir/Ledipasvir +/- Ribavirina (RBV)	98 (74,8)
- Dasabuvir + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir +/- RBV	13 (9,9)
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV	0 (0,0)
- Sofosbuvir + Daclatasvir +/- RBV	16 (12,2)
- Sofosbuvir + Simeprevir + RBV	2 (1,5)
- Sofosbuvir + RBV	2 (1,5)
Co-administración de RBV: n (%)	63 (48,1)
Duración de la pauta AAD: n (%)	
- 12 semanas	9 (6,9)
- 24 semanas	122 (93,1)

Tabla 6: Comparación de las características basales de los pacientes con co-infección VIH/VHC sin cirrosis vs. cirróticos tratados con AAD (n=423).

	con cirrosis (n=131)	sin cirrosis (n=292)	diferencia cirrosis – sin cirrosis (IC95)	p valor
Datos demográficos				
Edad al comienzo del tratamiento: media (años) (DE)	51,3 (5,2)	49,6 (5,7)	+1,7 (0,6 – 2,9)	0,003
Hombres: n (%)	95 (72,5)	221 (75,7)	-3,2 [(-12,6) – 5,5]	0,545
Consumo de drogas por vía parenteral: n (%)	119 (90,8)	240 (82,2)	+8,7 (1,3 – 14,8)	0,027
Hábitos tóxicos y comorbilidades				
Tabaquismo: mediana (índice paquete-año) (AIQ)	30,0 (17,5 – 35,5)	30,0 (17,1 – 38,0)	-1,4 [(-5,1) – 2,4]	0,481
Abuso actual de alcohol (> 25 g/día): n (%)	20 (15,3)	38 (13,0)	+2,3 [(-4,5) – 10,2]	0,543
Abuso actual diario de cannabis y derivados: n (%)	10 (7,6)	26 (8,9)	-1,3 [(-6,4) – 5,2]	0,851
Hipertensión arterial: n (%)	34 (26,0)	87 (29,8)	-3,8 [(-12,5) – 5,7]	0,485
Diabetes mellitus tipo 2: n (%)	28 (21,4)	34 (11,6)	+9,7 (2,3 – 18,1)	0,011

Tabla 6: (continuación)

	Situación basal de la infección por VIH		diferencia cirrosis – sin cirrosis (IC95)	p valor
	con cirrosis (n=131)	sin cirrosis (n=292)		
Tiempo desde el diagnóstico: mediana (años) (AIQ)	23,8 (21,5–26,5)	23,9 (19,2–26,5)	-1,0 [(-2,3)–0,2]	0,105
Categoría clínica C de los CDC (93): n (%)	44 (33,6)	96 (32,9)	+0,7 [(-8,7)–10,6]	0,911
Nadir CD4+ < 200/μL: n (%)	82 (62,6)	164 (56,2)	+6,4 [(-3,8)–16,1]	0,241
Recuento total basal CD4+: mediana (μL) (AIQ)	489 (319–728)	617 (419–873)	-119,5 [(-191,4)–(-47,6)]	0,001
Carga viral basal VIH < 50 copias/mL: n (%)	124 (94,7)	276 (94,5)	+0,1 [(-5,5)–4,4]	1,000
Cambio de TAR pre-terapia para AAD compatible: n (%)	30 (22,9)	46 (15,8)	+7,2 [(-0,7)–15,9]	0,100
TAR con ritonavir co-administrado con terapia AAD: n (%)	81 (61,8)	173 (59,2)	+2,6 [(-7,6)–12,3]	0,668

Tabla 6: (continuación)

Situación basal de la infección por VHC				
	con cirrosis (n=131)	sin cirrosis (n=292)	diferencia cirrosis – sin cirrosis (IC95)	p valor
Tiempo desde el contagio/diagnóstico: mediana (años) (AIQ)	29,5 (25,5 – 33,4)	28,6 (22,0 – 32,0)	2,3 (0,5 – 4,1)	0,014
Carga viral basal VHC: mediana (UI/mL) (AIQ)	1.709.654 (392.457 – 4.074.417)	2.014.409 (717.519 – 5.431.832)	-1.273.370 [(-2.439.429) – (-107.312)]	0,032
Genotipo: n (%)				
- 1 no subtipado, 1a, 1b o mixto 1a/1b	71 (54,2)	187 (64,0)	-9,8 [(-19,9) – 0,2]	0,067
- 3	33 (25,2)	29 (9,9)	15,3 (7,5 – 23,8)	<0,001
- 4	22 (16,8)	68 (23,3)	-6,5 [(-14,0) – 2,1]	0,158
Polimorfismo IL28B CC: n (%)	48 (36,6)	106 (36,3)	0,3 [(-9,3) – 10,4]	1,000
Co-infección VHB: n (%)	4 (3,1)	4 (1,4)	1,7 [(-1,1) – 6,3]	0,260
Puntuación basal en escala APRI: mediana (AIQ)	2,22 (1,32 – 3,46)	0,71 (0,48 – 1,09)	1,64 (1,27 – 2,00)	<0,001
Puntuación basal en escala FIB-4: mediana (AIQ)	4,46 (2,86 – 6,64)	1,64 (1,17 – 2,30)	3,36 (2,78 – 3,94)	<0,001
Índice de elasticidad hepática basal: mediana (kPa) (AIQ)	26,7 (18,2 – 36,9)	8,1 (6,9 – 10,3)	21,9 (19,2 – 24,6)	<0,001
Diagnóstico previo de hepatocarcinoma: n (%)	5 (3,8)	4 (1,4)	2,5 [(-0,6) – 7,3]	0,143
Naïve para tratamiento previo con IFN+/- RBV: n (%)	82 (62,6)	216 (74,0)	-11,4 [(-21,1) – (-1,9)]	0,021
Pauta de AAD basada en SOF: n (%)	118 (90,1)	222 (76,0)	14,1 (6,3 – 20,6)	0,001
Co-administración de RBV: n (%)	63 (48,1)	80 (27,4)	20,7 (10,7 – 30,4)	<0,001
Duración de la pauta AAD 24 semanas: n (%)	122 (93,1)	28 (9,6)	83,5 (76,7 – 87,9)	<0,001

4.2. Respuesta al tratamiento con AADs

4.2.1. Respuesta al tratamiento en el conjunto de la cohorte

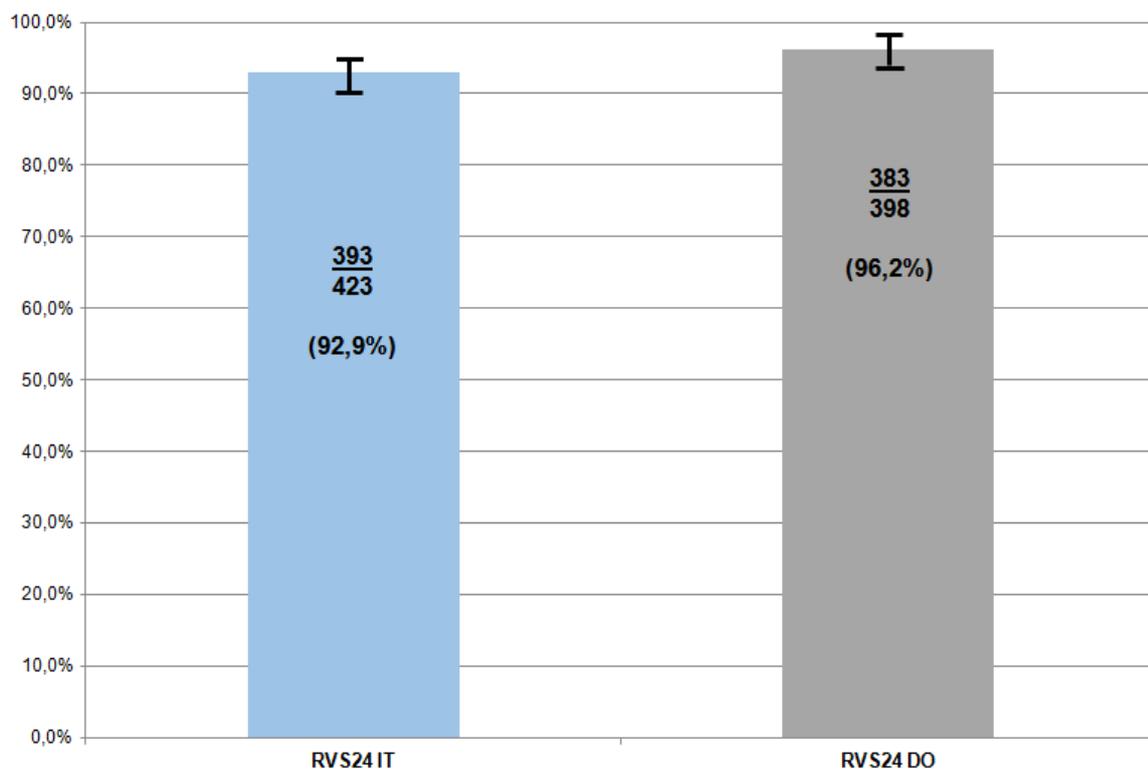
Respuesta general (objetivo primario)

La figura 1 ilustra los resultados respecto de la efectividad de las terapias.

De los 423 pacientes a los que se les prescribió el tratamiento, al analizar por intención de tratar se confirmó RVS24 en 393 (92,9%; IC95: 90,0 – 95,2). Entre estos últimos, diez pacientes lograron la curación a pesar de haber interrumpido prematuramente el tratamiento, con una mediana de adherencia en ellos de 38,8% (AIQ: 25,8 – 60,1).

En el análisis por datos observados, excluyendo a los pacientes que interrumpieron el tratamiento (n=18), así como aquéllos cuyo seguimiento se perdió tras haber completado la terapia pero antes de confirmar la curación (n=7), la RVS24 se objetivó en 383 pacientes (96,2%; IC95: 93,9 – 97,9).

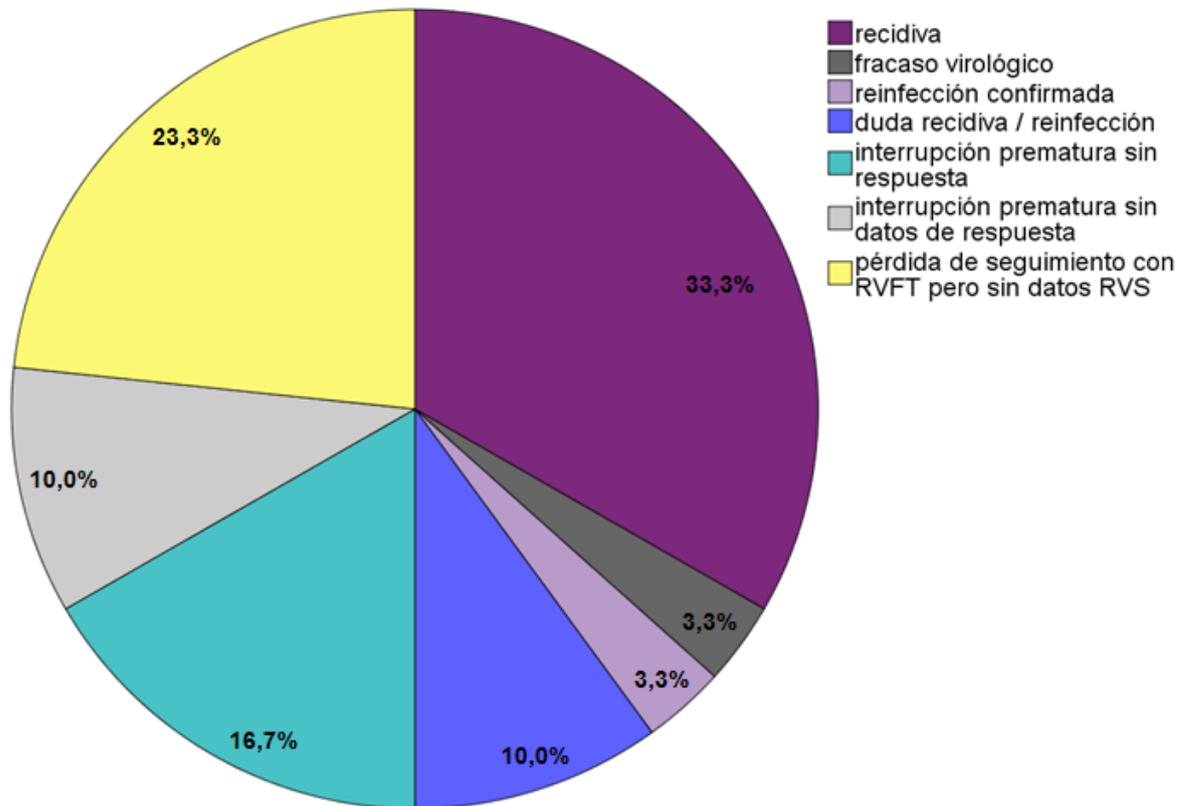
Figura 1: Respuesta viral sostenida en semana +24 post-terapia (RVS24) en la cohorte general, analizada por intención de tratar (IT) y por datos observados (DO).



Motivos de ausencia de RVS24

No se confirmó la RVS24 IT en 30 pacientes por diversos motivos (figura 2).

Figura 2: Motivos de ausencia de RVS24 (n=30).



Ausencia de datos

Teniendo en cuenta a la población por intención de tratar, no se tienen datos de RVS24 por pérdida de seguimiento en diez pacientes: tres de ellos habían interrumpido prematuramente la terapia; los siete restantes habían completado el tratamiento con RVFT confirmada. Esta pérdida de seguimiento tuvo lugar por diferentes circunstancias: fallecimiento de seis de los pacientes antes del 30/04/2017; y traslado de un paciente a un Centro Socio-Sanitario con el que no pudo contactarse para conocer la evolución. Se desconocía la situación de los otros tres pacientes en el momento del cierre del seguimiento.

Viremia detectable post-RVFT

En la población por intención de tratar, hubo cinco pacientes que interrumpieron la terapia de forma prematura, y cuya viremia post-interrupción fue detectable repetidamente. Estos cinco individuos, junto con los diez descritos en el

párrafo previo, constituyen 15 de los 30 casos de ausencia de RVS24 por intención de tratar.

Por otra parte, en la población por datos observados se encuentran los otros 15 sujetos sin RVS24.

Hubo un único fracaso virológico que se explicó por un error en el genotipado sobre la muestra pre-terapia. Se prescribió la combinación DSV + OTV/PTV/r + RBV durante 12 semanas con la información de que se trataba de un genotipo 1 no subtipado. Sin embargo, en la muestra de S+12 se evidenció un genotipo 3, negando el paciente prácticas de riesgo para re-infección, y confirmándose dicho genotipo en la muestra basal inmediatamente previa al inicio del tratamiento.

Asimismo, de las diez recaídas detectadas, dos de ellas tuvieron lugar también en el contexto de errores del genotipado disponible en las muestras pre-tratamiento. Uno de los casos fue tratado con la combinación SOF/LDV durante 12 semanas con la información de que se trataba de un genotipo 1a, resultando ser realmente un genotipo 3. El otro sujeto se trató con la combinación SOF/LDV durante 8 semanas con la información de que se trataba de un genotipo 1a (junto con el resto de criterios para poder prescribir esa duración de terapia), resultando ser realmente un genotipo 4.

Otros tres pacientes con recaída de la infección por VHC se consideraron retrospectivamente como tratados sub-óptimamente, puesto que tenían un genotipo 3 y recibieron la combinación de SOF/LDV+RBV (en ese momento, línea de elección según las recomendaciones vigentes de la Consejería de Sanidad para esa situación clínica y virológica).

Respecto del único caso registrado como reinfección, la confirmación se sustentó en la diferencia de genotipado en la muestra de S+12 (1a) vs. basal (4; comprobado repetidamente). Se trató de un paciente que además reconocía prácticas de riesgo HSH, y en el que se diagnosticó de forma simultánea una reinfección luética.

En otros tres sujetos, caben dudas acerca de su naturaleza de recaída vs. reinfección. Dos casos tuvieron lugar en sendos pacientes HSH con reconocidas prácticas de riesgo; en uno de ellos, también con diagnóstico simultáneo de una proctitis por *Chlamydia trachomatis*. Para ambos, el genotipado post-terapia coincide con el basal, y queda pendiente el estudio filogenético. El tercero es un paciente con recaída en el abuso parenteral de heroína que no pudo negar la posibilidad de haber compartido jeringuillas; se desconocía en el momento de cerrar el seguimiento el genotipo sobre la muestra post-tratamiento, por haber sido escasa la misma.

En la tabla 7 se describen las características virológicas de estos pacientes con ausencia de RVS24 a pesar de haber completado el tratamiento y el seguimiento, así como los estudios genéticos de sustituciones asociadas a resistencia en los casos en los que se dispuso de esa información.

Tabla 7: Estudios genotípicos y de sustituciones asociadas a resistencias (RAS) en pacientes sin RVS24 tras completar tratamiento y seguimiento.

Paciente	Análisis retrospectivo de genotipo basal	Tratamiento recibido	ARN VHC post-tratamiento (UI/mL)	Momento del diagnóstico de ausencia de RVS24	Factores de riesgo para reinfección	Estudio de RAS
Pacientes con sospecha de fracaso virológico						
1	genotipo 3; informado en 2008 como 1 no subtipable	DSV+OTV/PTV/r +RBV x12 semanas	13.967.878 (genotipo 3)	fin de tratamiento	ninguno	- Región NS3: no procede - Región NS5A: mutación 93H - Región NS5B: sin mutaciones
Pacientes con sospecha de recidiva						
2	no realizado; informado en 2008 como 3	SOF/LDV+RBV x24 semanas	108.714 (genotipo 3)	semana +12 post-tratamiento	ninguno	- Región NS3: no procede - Región NS5A: sin mutaciones - Región NS5B: sin mutaciones
3	no realizado; informado en 2002 como 4	SOF/LDV x24 semanas	7.481 (genotipo 4)	semana +12 post-tratamiento	ninguno	no realizado
4	no realizado; informado en 2009 como 1a	DSV+OTV/PTV/r +RBV x12 semanas	730.004 (genotipo 1a)	semana +12 post-tratamiento	ninguno	- Región NS3: mutación 174S - Región NS5A: mutación 30R - Región NS5B: mutación 444D
5	genotipo 3	SOF/LDV+RBV x24 semanas	5.649.826 (genotipo 3)	semana +12 post-tratamiento	ninguno	- Región NS3: no procede - Región NS5A: sin mutaciones - Región NS5B: sin mutaciones
6	no realizado; informado en 2002 como 3	SOF/LDV+RBV x24 semanas	877.502 (genotipo 3)	semana +12 post-tratamiento	ninguno	- Región NS3: no procede - Región NS5A: sin mutaciones - Región NS5B: sin mutaciones
7	genotipo 4	SOF/LDV x12 semanas	47.760 (genotipo 4)	semana +24 post-tratamiento	ninguno	- Región NS3: sin mutaciones - Región NS5A: mutación 93C - Región NS5B: sin mutaciones
8	genotipo 4 (informado como 1a en 2009)	SOF/LDV x8 semanas	3.975.047 (genotipo 4)	semana +12 post-tratamiento	ninguno	no realizado

Tabla 7: (continuación)

Paciente	Análisis retrospectivo de genotipo basal	Tratamiento recibido	ARN VHC post-tratamiento (UI/mL)	Momento del diagnóstico de ausencia de RVS24	Factores de riesgo para reinfección	Estudio de RAS
Pacientes con sospecha de recidiva						
9	genotipo 1a	SOF/LDV x12 semanas	66.584.972 (genotipo 1a)	semana +12 post-tratamiento	ninguno	no realizado
10	no realizado; informado en 2011 como 1a	SOF/LDV x12 semanas	742.247 (genotipo 1a)	semana +12 post-tratamiento	ninguno	- Región NS3: mutación 80L - Región NS5A: mutaciones 30H, 31V, 58P - Región NS5B: mutación 444D
11	genotipo 3 (informado como 1a en 2003)	SOF/LDV x12 semanas	33.104.651 (genotipo 3)	semana +12 post-tratamiento	ninguno	- Región NS3: no procede - Región NS5A: sin mutaciones - Región NS5B: sin mutaciones
Pacientes con sospecha de reinfección						
12	no realizado; informado en 2012 como 2	SOF+RBV x12 semanas	88 (no genotipable)	semana +24 post-tratamiento	consumo parenteral de drogas	no realizado
13	genotipo 1a	DSV+OTV/PTV/r+RBV x12 semanas	20.174.655 (genotipo 1a)	semana +24 post-tratamiento	coito anal receptivo desprotegido	no realizado
14	genotipo 1a	SOF/LDV x12 semanas	1.949.684 (genotipo 1a)	semana +12 post-tratamiento	coito anal receptivo desprotegido + fisting + sospecha chemsex	no realizado
15	genotipo 4	OTV/PTV/r+RBV x12 semanas	707.219 (genotipo 1a)	semana +12 post-tratamiento	sexo grupal + sospecha chemsex	no realizado

Validación de la RVS12

Se evidenció RVS12 IT en 382 pacientes (tabla 8). En otros 16 pacientes no se dispuso de datos, aunque posteriormente se confirmó la RVS24 IT.

Tabla 8: Determinación de ARN VHC en semanas +12 y +24 post-tratamiento en la cohorte general analizada por intención de tratar.

análisis por intención de tratar (N=423)		RVS 24 (n)	
		sí	no
RVS12 (n)	sí	377	5
	no	16	25

No se confirmó RVS24 IT en cinco de los 382 pacientes con RVS12 IT (1,31%; IC95: 0,43 – 3,03). Dos pacientes, ninguno con diagnóstico previo de cirrosis hepática, tuvieron viremia detectable en S+24: uno de ellos se consideró como recidiva tardía al comprobar que el genotipo de las muestras pre-terapia y post-terapia era el mismo, y negando el paciente contacto de riesgo alguno; en el otro paciente también se comprobó que coincidían el genotipo de VHC en las muestras pre-terapia y post-terapia, pero sí reconocía contacto de riesgo para reinfección, de forma que está pendiente el estudio filogenético para definir la naturaleza de la ausencia de RVS24. En los otros tres pacientes, la falta de respuesta en S+24 se debió a la ausencia de datos en ese punto (2 por fallecimiento entre S+12 y S+24 y otro por pérdida de seguimiento tras confirmar la RVS12).

Cuando el análisis se hace en la población por datos observados, valorando sólo a los pacientes con determinación de ARN VHC tanto en S+12 como S+24, (tabla 9), no se confirmó RVS24 DO en los dos pacientes descritos en el párrafo previo (0,54%; IC95: 0,07 – 1,93). Así, considerando la RVS en semana 24 como criterio de curación, el valor predictivo positivo de la determinación de RVS en S+12 para RVS24 es del 99,5% (IC95: 98,1 – 99,9).

Tabla 9: Determinación de ARN VHC en semanas +12 y +24 post-tratamiento en la cohorte general analizada por datos observados.

análisis por datos observados (N=395)		RVS 24 (n)		VPP (%, IC95)	VPN (%, IC95)
		sí	no		
RVS12 (n)	sí	377	2	99,5 (98,1 – 99,9)	100,0 (79,4 – 100,0)
	no	0	16		

El paciente 12 de la tabla 7, con viremia detectable en S+24 post-tratamiento, no tuvo determinación en S+12 post-tratamiento, por lo que no puede analizarse en este sentido.

Comparaciones por subgrupos

Respuesta viral sostenida confirmada 24 semanas tras concluir la terapia, en análisis por intención de tratar

Los hallazgos se muestran en la tabla 10. El análisis univariante no detectó diferencias en la proporción de RVS24 entre los pacientes cirróticos vs. no cirróticos (Dif: -1,9%; IC95: [(-8,3) – 3,1]); $p=0,540$); tampoco en los subgrupos definidos por sexo, edad, y otras comorbilidades. Por el contrario, se advirtió que una adherencia al tratamiento con AAD <95% se asoció con menor respuesta (Dif: -10,3%; IC95: [(-19,6%) – (-3,5%)]; $p=0,003$); también el subgrupo con recuento basal de CD4+ <200/ μ L (Dif: -14,7%; IC95: [(-31,0) – (-4,1)]; $p=0,006$). Para ningún otro factor relacionado con la infección por VHC y por VIH se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

En el análisis multivariante (tabla 10; figura 3), los factores que se asociaron de forma independiente a RVS24 IT fueron: la adherencia $\geq 95\%$ a la terapia anti-VHC (OR 3,9; IC95: [1,8 – 8,8]; $p=0,001$); el recuento basal de CD4+ $\geq 200/\mu$ L (OR 5,2; IC95: [1,9–13,9]; $p=0,001$); y la categoría de transmisión de la infección VIH diferente a la de HSH (OR: 4,2; IC95: [1,1–16,1]; $p=0,039$). La r^2 de Nagelkerke para el modelo fue de 0,143.

Respuesta viral sostenida confirmada 24 semanas tras concluir la terapia, en análisis por datos observados

En la tabla 11 figuran los diferentes resultados obtenidos. No se observaron diferencias en el análisis univariante entre los pacientes cirróticos vs. no cirróticos (Dif: +0,7%; IC95: [(-4,3) – 4,5], $p=1,000$), ni en el resto de subgrupos definidos por sexo, edad, y otras comorbilidades. Tampoco se encontraron diferencias entre el conjunto de pacientes con una adherencia estimada a la terapia AAD $\geq 95\%$ vs. aquéllos con adherencia <95% (Dif: -0,8%; IC95: [(-4,3) – 7,0], $p=1,000$); ni para ningún otro factor relacionado con la infección por VHC, salvo el mecanismo de transmisión no HSH vs. HSH (Dif: +12,6%; IC95: [2,1 – 34,4], $p=0,029$). En cuanto a los factores relacionados con la infección por VIH, el recuento basal de CD4+ <200/ μ L se asoció a una menor respuesta (Dif: -10,3%; IC95: [(-26,7) – (-2,0)]; $p=0,020$); pero no hubo diferencias en otros subgrupos de esta categoría.

El modelo multivariante (tabla 11; figura 4) evidenció que los factores que se asociaron de forma independiente a RVS24 DO fueron: el recuento basal de CD4+ $\geq 200/\mu$ L (OR 6,6; IC95: [1,9 – 23,3]; $p=0,004$); y la categoría de transmisión de la infección VIH diferente a la de HSH (OR: 8,0; IC95: [1,9 – 33,3]; $p=0,004$). La r^2 de Nagelkerke para el modelo fue de 0,111.

Tabla 10: Análisis por subgrupos de la RVS24 en la población por intención de tratar de la cohorte general (n=423)*.

subgrupos (n)	análisis	RVS24 (%pacientes, IC95)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher	V de Cramer	OR regresión logística	p valor regresión logística
RVS24 según factores epidemiológicos							
hombre (316)		92,7 (89,3 – 95,3)	-0,7 [(-5,5) – 6,0]	1,000	-----	-----	-----
mujer (107)		93,5 (87,0 – 97,3)					
<50 años (200)		92,5 (87,9 – 95,7)	-0,8 [(-6,0) – 4,2]	0,850	-----	-----	-----
≥50 años (223)		93,3 (89,2 – 96,2)					
no UDVP (64)		92,2 (82,7 – 97,4)	-0,9 [(-10,3) – 4,6]	0,792	-----	-----	-----
UDVP (359)		93,0 (89,9 – 95,4)					
no HSH (404)		93,3 (90,4 – 95,6)	+9,1 [(-1,6) – 31,0]	0,144	0,073	4,2 (1,1 – 16,1)	0,039
HSH (19)		84,2 (60,4 – 96,6)					
RVS24 según comorbilidades asociadas							
≤25g alcohol/día (365)		93,7 (90,7 – 96,0)	+5,8 [(-1,0) – 16,8]	0,161	-----	-----	-----
>25g alcohol/día (58)		87,9 (76,7 – 95,0)					
no DM2 (361)		93,6 (90,6 – 95,9)	+4,9 [(-1,5) – 15,4]	0,179	-----	-----	-----
DM2 (62)		88,7 (78,1 – 95,3)					
AgHBs - (415)		92,8 (89,8 – 95,1)	-7,2 [(-10,1) – 25,3]	1,000	-----	-----	-----
AgHBs + (8)		100,0 (63,1 – 100,0)					
sin cirrosis (292)		93,5 (90,0 – 96,0)	+1,9 [(-3,1) – 8,3]	0,540	-----	1,1 (0,5 – 2,6)	0,771
con cirrosis (131)		91,6 (85,5 – 95,7)					
FG≥90mL/min/1,73m ² (245)		93,1 (89,1 – 95,9)	+0,4 [(-4,5) – 5,8]	1,000	-----	-----	-----
FG<90mL/min/1,73m ² (178)		92,7 (87,8 – 96,1)					
FG≥60mL/min/1,73m ² (400)		92,8 (89,8 – 95,1)	-2,9 [(-7,6) – 13,9]	1,000	-----	-----	-----
FG<60mL/min/1,73m ² (23)		95,7 (78,1 – 99,9)					
crioglobulinemia - / desconocida (377)		93,4 (90,4 – 95,7)	+4,2 [(-2,6) – 16,6]	0,354	-----	-----	-----
crioglobulinemia + (46)		89,1 (76,4 – 96,4)					

Tabla 10: (continuación)

subgrupos (n)	análisis	RVS24 (%pacientes, IC95)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher	V de Cramer	OR regresión logística	p valor regresión logística
RVS24 según factores relacionados con la infección por VIH							
ARN VIH basal <50 copias/mL (400)		93,3 (90,3 – 95,5)	+6,3	0,218	-----	-----	-----
ARN VIH basal ≥50 copias/mL (23)		87,0 (66,4 – 97,2)	[(-2,7) – 25,5]				
grupo clínico A o B (283)		93,6 (90,1 – 96,2)	+2,2	0,424	-----	-----	-----
grupo clínico C (140)		91,4 (85,5 – 95,5)	[(-2,8) – 8,5]				
linfocitos CD4+ nadir ≥200 /μL (177)		95,5 (91,3 – 98,0)	+4,4	0,087	0,085	2,1 (0,8 – 5,7)	0,141
linfocitos CD4+ nadir <200 /μL (246)		91,1 (86,8 – 94,3)	[(0,7) – 9,2]				
linfocitos CD4+ basal ≥200 /μL (389)		94,1 (91,3 – 96,2)	+14,7	0,006	0,155	5,2 (1,9 – 13,9)	0,001
linfocitos CD4+ basal <200 /μL (34)		79,4 (62,1 – 91,3)	(4,1 – 31,0)				
RVS24 según factores relacionados con la infección por VHC							
ARN VHC basal <10 ⁶ UI/mL (146)		94,5 (89,5 – 97,6)	+2,5	0,428	-----	-----	-----
ARN VHC basal ≥10 ⁶ UI/mL (277)		92,1 (88,2 – 95,0)	[(-3,2) – 7,1]				
IL28B CC (154)		90,3 (84,4 – 94,5)	-4,2	0,118	-----	0,5 (0,2 – 1,2)	0,108
IL28B CT/TT (269)		94,4 (91,0 – 96,9)	[(-10,3) – 0,9]				
no terapia previa con IFN (298)		92,0 (88,3 – 94,8)	-3,3	0,301	-----	1,0 (0,4 – 2,6)	0,968
terapia previa con IFN (125)		95,2 (89,9 – 98,2)	[(-7,7) – 2,6]				
genotipo VHC#1 (165)		90,9 (85,5 – 94,8)	-3,3	0,244	-----	-----	-----
genotipo VHC=1 (258)		94,2 (90,6 – 96,7)	[(-9,1) – 1,7]				
genotipo VHC#3 (361)		93,4 (90,3 – 95,7)	+3,0	0,419	-----	-----	-----
genotipo VHC=3 (62)		90,3 (80,1 – 96,4)	[(-3,0) – 13,1]				
pauta con SOF (340)		92,4 (89,0 – 94,9)	-2,8	0,478	-----	-----	-----
pauta sin SOF (83)		95,2 (88,1 – 98,7)	[(-7,3) – 4,5]				
adherencia ≥95% (338)		95,0 (92,1 – 97,0)	+10,3	0,003	0,160	3,9 (1,8 – 8,8)	0,001
adherencia <95% (85)		84,7 (75,3 – 91,6)	(3,5 – 19,6)				

* Se muestra el valor de la *odd ratio* para la probabilidad de lograr RVS24 del primer subgrupo analizado respecto del segundo, en cada fila.

(UDVP: pacientes con abuso histórico o actual de drogas endovenosas; HSH: hombres con relaciones homosexuales; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; FGe: filtrado glomerular estimado por la fórmula CKD EPI; SOF: sofosbuvir)

Figura 3: Análisis multivariante de los factores predictores de RVS24 en la población por intención de tratar (IT) de la cohorte general (n=423).

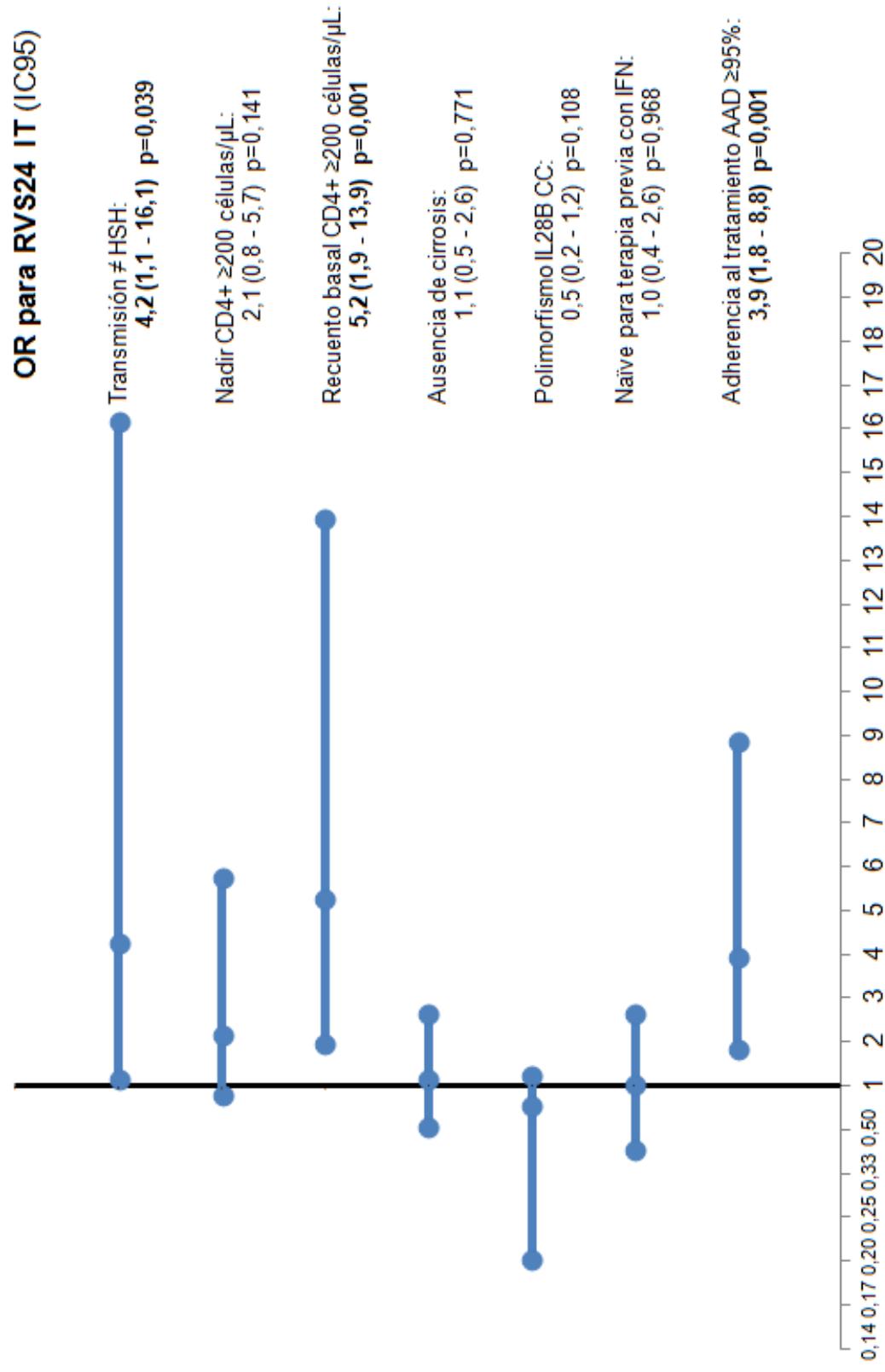


Tabla 11: Análisis por subgrupos de la RVS24 en la población por datos observados de la cohorte general (n=398)*.

subgrupos (n)	análisis	RVS24 (%pacientes, IC95)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher	V de Cramer	OR regresión logística	p valor regresión logística
RVS24 según factores epidemiológicos							
hombre (300)		95,7 (92,7 – 97,7)	-2,3 [(-5,6) – 3,1]	0,377	-----	-----	-----
mujer (98)		98,0 (92,8 – 99,8)					
<50 años (185)		96,2 (92,4 – 98,5)	0,0 [(-4,3) – 4,0]	1,000	-----	-----	-----
≥50 años (213)		96,2 (92,7 – 98,4)					
no UDVP (59)		93,2 (83,5 – 98,1)	-3,5 [(-13,0) – 1,3]	0,254	-----	-----	-----
UDVP (339)		96,8 (94,3 – 98,4)					
no HSH (379)		96,8 (94,5 – 98,4)	+12,6 (2,1 – 34,4)	0,029	0,141	8,0 (1,9 – 33,3)	0,004
HSH (19)		84,2 (60,4 – 96,6)					
RVS24 según comorbilidades asociadas							
≤25g alcohol/día (349)		96,6 (94,1 – 98,2)	+2,7 [(-2,0) – 13,2]	0,411	-----	-----	-----
>25g alcohol/día (49)		93,9 (83,1 – 98,7)					
no DM2 (339)		96,8 (94,3 – 98,4)	+3,5 [(-1,3) – 13,0]	0,254	-----	-----	-----
DM2 (59)		93,2 (83,5 – 98,1)					
AgHBs - (390)		96,2 (93,7 – 97,8)	-3,9 [(-6,3) – 28,6]	1,000	-----	-----	-----
AgHBs + (8)		100,0 (63,1 – 100,0)					
sin cirrosis (277)		96,0 (93,0 – 98,0)	-0,7 [(-4,3) – 4,5]	1,000	-----	0,7 (0,2 – 2,6)	0,606
con cirrosis (121)		96,7 (91,8 – 99,1)					
FG≥90mL/min/1,73m ² (228)		96,9 (93,8 – 98,8)	+1,6 [(-2,3) – 6,2]	0,434	-----	-----	-----
FG<90mL/min/1,73m ² (170)		95,3 (90,9 – 98,0)					
FG≥60mL/min/1,73m ² (376)		96,3 (93,8 – 98,0)	+0,8 [(-3,6) – 18,1]	0,581	-----	-----	-----
FG<60mL/min/1,73m ² (22)		95,5 (77,2 – 99,9)					
crioglobulinemia - / desconocida (355)		96,3 (93,8 – 98,0)	+1,0 [(-3,2) – 11,9]	0,671	-----	-----	-----
crioglobulinemia + (43)		95,4 (84,2 – 99,4)					

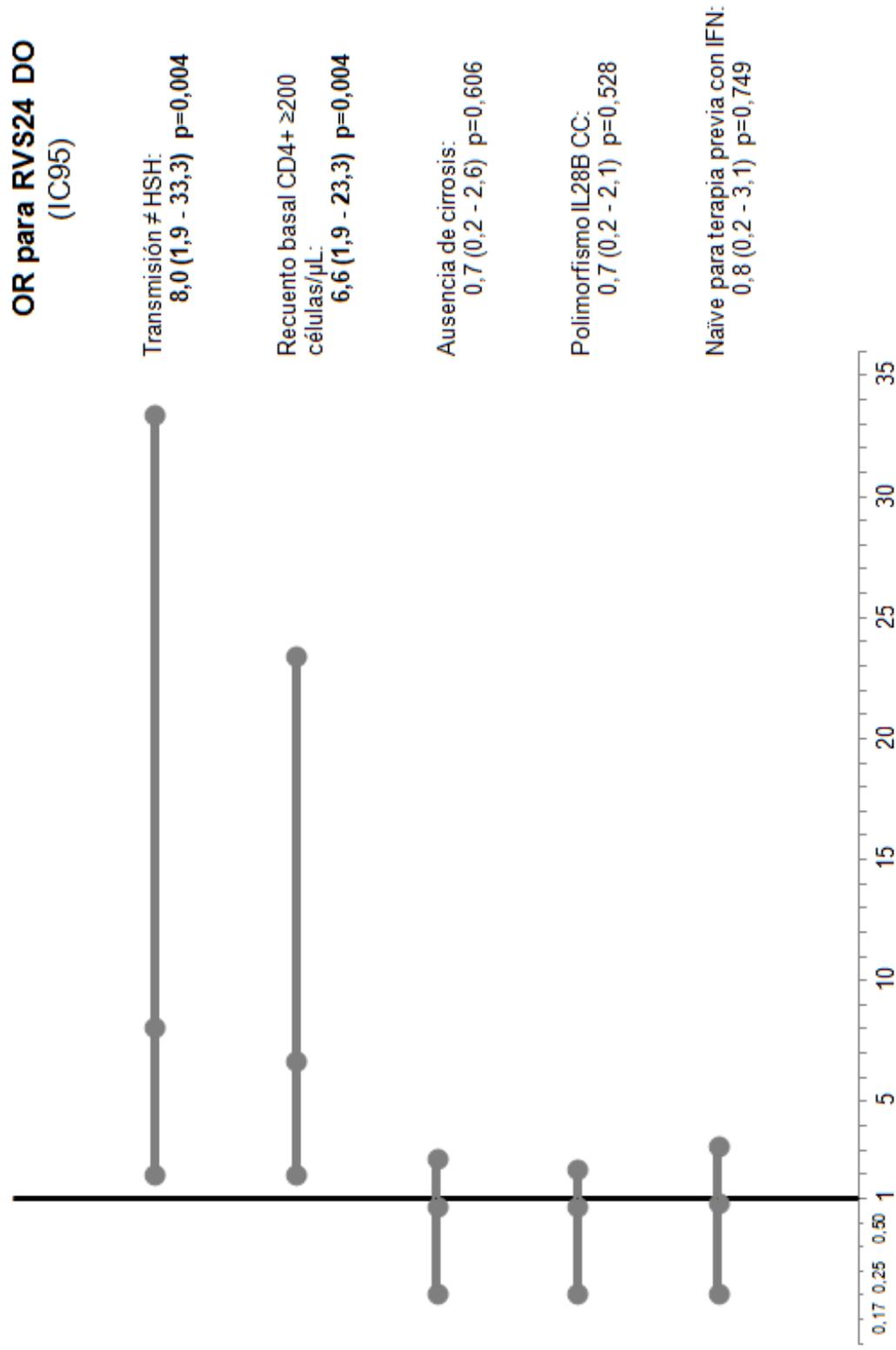
Tabla 11: (continuación)

subgrupos (n)	análisis	RVS24 (%pacientes, IC95)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher	V de Cramer	OR regresión logística	p valor regresión logística
RVS24 según factores relacionados con la infección por VIH							
ARN VIH basal <50 copias/mL (376)		96,5 (94,2 – 98,2)	+5,6 [(-1,3) – 24,4]	0,198	-----	-----	-----
ARN VIH basal ≥50 copias/mL (22)		90,9 (70,8 – 98,9)					
grupo clínico A o B (269)		96,3 (93,3 – 98,2)	+0,2 [(-3,6) – 5,3]	1,000	-----	-----	-----
grupo clínico C (129)		96,1 (91,2 – 98,7)					
linfocitos CD4+ nadir ≥200 /μL (172)		97,1 (93,4 – 99,1)	+1,5 [(-2,7) – 5,4]	0,597	-----	-----	-----
linfocitos CD4+ nadir <200 /μL (226)		95,6 (92,0 – 97,9)					
linfocitos CD4+ basal ≥200 /μL (368)		97,0 (94,7 – 98,5)	+10,3 (2,0 – 26,7)	0,020	0,143	6,6 (1,9 – 23,3)	0,004
linfocitos CD4+ basal <200 /μL (30)		86,7 (69,3 – 96,2)					
RVS24 según factores relacionados con la infección por VIH							
ARN VHC basal <10 ⁵ UI/mL (139)		97,8 (93,8 – 99,6)	+2,5 [(-2,0) – 6,0]	0,277	-----	-----	-----
ARN VHC basal ≥10 ⁵ UI/mL (259)		95,4 (92,1 – 97,6)					
IL28B CC (143)		95,1 (90,2 – 98,0)	-1,8 [(-6,9) – 2,1]	0,416	-----	0,7 (0,2 – 2,1)	0,528
IL28B CT/IT (255)		96,9 (93,9 – 98,6)					
no terapia previa con IFN (278)		95,7 (92,6 – 97,8)	-1,8 [(-5,3) – 3,1]	0,568	-----	0,8 (0,2 – 3,1)	0,749
terapia previa con IFN (120)		97,5 (92,9 – 99,5)					
genotipo VHC#1 (153)		95,4 (90,8 – 98,1)	-1,3 [(-6,2) – 2,5]	0,591	-----	-----	-----
genotipo VHV=1 (245)		96,7 (93,7 – 98,6)					
genotipo VHC#3 (340)		96,5 (93,9 – 98,2)	+1,6 [(-2,6) – 10,7]	0,467	-----	-----	-----
genotipo VHC=3 (58)		94,8 (85,6 – 98,9)					
pauta con SOF (320)		96,6 (93,9 – 98,3)	+1,7 [(-2,4) – 9,2]	0,507	-----	-----	-----
pauta sin SOF (78)		94,9 (87,4 – 98,6)					
adherencia ≥95% (334)		96,1 (93,4 – 97,9)	-0,8 [(-4,3) – 7,0]	1,000	-----	-----	-----
adherencia <95% (64)		96,9 (89,2 – 99,6)					

* Se muestra el valor de la *odds ratio* para la probabilidad de lograr RVS24 del primer subgrupo analizado respecto del segundo, en cada fila.

(UDVP: pacientes con abuso histórico o actual de drogas endovenosas; HSH: hombres con relaciones homosexuales; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; FGe: filtrado glomerular estimado por la fórmula CKD EPI; SOF: sofosbuvir)

Figura 4: Análisis multivariante de los factores predictores de RVS24 en la población por datos observados (DO) de la cohorte general (n=383).



Valor predictivo de la detectabilidad de la viremia de VHC en semana 4 de tratamiento.

Se dispuso de datos de ARN VHC en S4 de tratamiento en 417 sujetos de la población por intención de tratar. En estos pacientes, se analizó también la influencia de este hallazgo en la respuesta final al tratamiento.

En el estudio univariante, la determinación de ARN VHC ≥ 15 UI/mL en S4 se asoció con una proporción significativamente menor de RVS24 IT (Dif: -13,6%; IC95: [(-24,9) – (-5,6)]; $p < 0,001$). El valor predictivo positivo (VPP) de una viremia de VHC detectable en S4 de terapia para el fracaso terapéutico fue del 18,5% (IC95: 9,9 – 30,0) (Tabla 12).

El análisis multivariante (Tabla 13) mostró que, en este sub-conjunto de pacientes (con determinación de ARN VHC en S4), uno de los factores asociados de forma independiente a lograr RVS24 IT fue la determinación de ARN VHC < 15 UI/mL en S4 (OR: 3,9; IC95: [1,7 – 8,8]; $p = 0,001$). La transmisión diferente a la HSH, el recuento basal de linfocitos CD4+ ≥ 200 / μ L, y la adherencia $\geq 95\%$ al tratamiento con AAD permanecieron también como factores independientes asociados a lograr RVS24 IT. La r^2 de Nagelkerke para el modelo fue de 0,167.

Por otra parte, cuando el análisis se hizo teniendo la población por datos observados ($n = 395$), de nuevo una determinación de ARN VHC detectable en S4 de tratamiento se asoció a una respuesta significativamente peor (Dif: -7,9%; IC95: [(-18,5) – (-1,8)]; $p = 0,012$). El valor predictivo positivo (VPP) de la detectabilidad de ARN VHC en S4 para el fracaso de la terapia fue del 10,5% (IC95: 4,0 – 21,5) (Tabla 14).

Este efecto se advirtió también en el estudio multivariante (tabla 15), de forma que una viremia < 15 UI/mL se asoció de forma independiente a lograr RVS24 DO (OR: 4,0; IC95: [1,3 – 12,1]; $p = 0,016$). Asimismo, el recuento basal de CD4+ ≥ 200 / μ L y la transmisión no HSH siguieron siendo factores asociados positivamente y de forma independiente con el éxito de la terapia. La r^2 de Nagelkerke para el modelo fue de 0,159.

Tabla 12: Valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la detectabilidad de la viremia de VHC en S4 de terapia en la población por intención de tratar para la confirmación posterior de ausencia o logro de la RVS, respectivamente ($n = 417$).

análisis por intención de tratar (N=417)		ausencia de RVS24 (n)		VPP (%, IC95)	VPN (%, IC95)
		sí	no		
ARN VHC S4 terapia ≥ 15 UI/mL (n)	sí	12	53	18,5 (9,9 – 30,0)	95,2 (92,4 – 97,2)
	no	17	335		

Tabla 13: Análisis por subgrupos de la RVS24 en el conjunto de pacientes con determinación de ARN VHC en S4 de tratamiento en la población por intención de tratar (n=417).

subgrupos (n)	análisis	RVS24 (%pacientes, IC95)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher	V de Cramer	OR regresión logística	p valor regresión logística
no HSH (398) HSH (19)		93,5 (90,6 – 95,7) 84,2 (60,4 – 96,6)	+9,3 [(-1,4) – 31,1]	0,138	0,076	4,2 (1,1 – 16,7)	0,040
sin cirrosis (286) con cirrosis (131)		93,7 (90,2 – 96,2) 91,6 (85,5 – 95,7)	+2,1 [(-2,9) – 8,5]	0,416	0,038	1,1 (0,5 – 2,5)	0,881
linfocitos CD4+ nadir ≥200 /μL (176) linfocitos CD4+ nadir <200 /μL (241)		95,5 (91,2 – 98,0) 91,3 (87,0 – 94,5)	+4,2 [(-0,9) – 9,0]	0,120	0,081	1,9 (0,7 – 5,2)	0,213
linfocitos CD4+ basal ≥200 /μL (384) linfocitos CD4+ basal <200 /μL (33)		94,0 (91,2 – 96,2) 81,8 (64,5 – 93,0)	+12,2 (2,2 – 28,5)	0,019	0,129	3,9 (1,4 – 11,4)	0,012
ARN VHC S4 terapia <15 UI/mL (352) ARN VHC S4 terapia ≥15 UI/mL (65)		95,2 (92,4 – 97,2) 81,5 (70,0 – 90,1)	+13,6 (5,6 – 24,9)	<0,001	0,194	3,9 (1,7 – 8,8)	0,001
adherencia ≥95% (338) adherencia <95% (79)		95,0 (92,1 – 97,0) 84,8 (75,0 – 91,9)	+10,2 (3,3 – 19,9)	0,005	0,157	3,5 (1,5 – 8,1)	0,003

Tabla 14: Valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la detectabilidad de la viremia de VHC en S4 de terapia en la población por datos observados para la confirmación posterior de ausencia o logro de la RVS, respectivamente (n=417).

análisis por datos observados (N=395)		ausencia de RVS24 (n)		VPP (% , IC95)	VPN (% , IC95)
		sí	no		
ARN VHC S4 terapia ≥15 UI/mL (n)	sí	6	51	10,5 (4,0 – 21,5)	97,3 (95,0 – 98,8)
	no	9	329		

Tabla 15: Análisis por subgrupos de la RVS24 en el conjunto de pacientes con determinación de ARN VHC en S4 de tratamiento en la población por datos observados (n=395).

subgrupos (n)	análisis	RVS24 (%pacientes, IC95)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher	V de Cramer	OR regresión logística	p valor regresión logística
no HSH (376) HSH (19)		96,8 (94,5 – 98,3) 84,2 (60,4 – 96,6)	+12,6 (2,1 – 34,4)	0,030	0,141	8,1 (1,9 – 34,5)	0,005
sin cirrosis (274) con cirrosis (121)		96,0 (92,9 – 98,0) 96,7 (91,8 – 99,1)	-0,7 [(-4,4) – 4,5]	1,000	0,017	0,6 (0,2 – 2,3)	0,483
linfocitos CD4+ nadir ≥200 /μL (171) linfocitos CD4+ nadir <200 /μL (224)		97,1 (93,3 – 99,0) 95,5 (91,9 – 97,8)	+1,5 [(-2,7) – 5,5]	0,597	0,040	1,8 (0,4 – 7,4)	0,435
linfocitos CD4+ basal ≥200 /μL (365) linfocitos CD4+ basal <200 /μL (30)		97,0 (94,7 – 98,5) 86,7 (69,3 – 96,2)	+10,3 (2,0 – 26,7)	0,021	0,143	5,7 (1,6 – 20,8)	0,008
ARN VHC S4 terapia <15 UI/mL (338) ARN VHC S4 terapia ≥15 UI/mL (57)		97,3 (95,0 – 98,8) 89,5 (78,5 – 96,0)	+7,9 (1,8 – 18,5)	0,012	0,145	4,0 (1,3 – 12,1)	0,016
adherencia ≥95% (334) adherencia <95% (61)		96,1 (93,4 – 97,9) 96,7 (88,7 – 99,6)	-0,6 [(-4,2) – 7,5]	1,000	0,012	-----	-----

4.2.2. Respuesta al tratamiento en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática

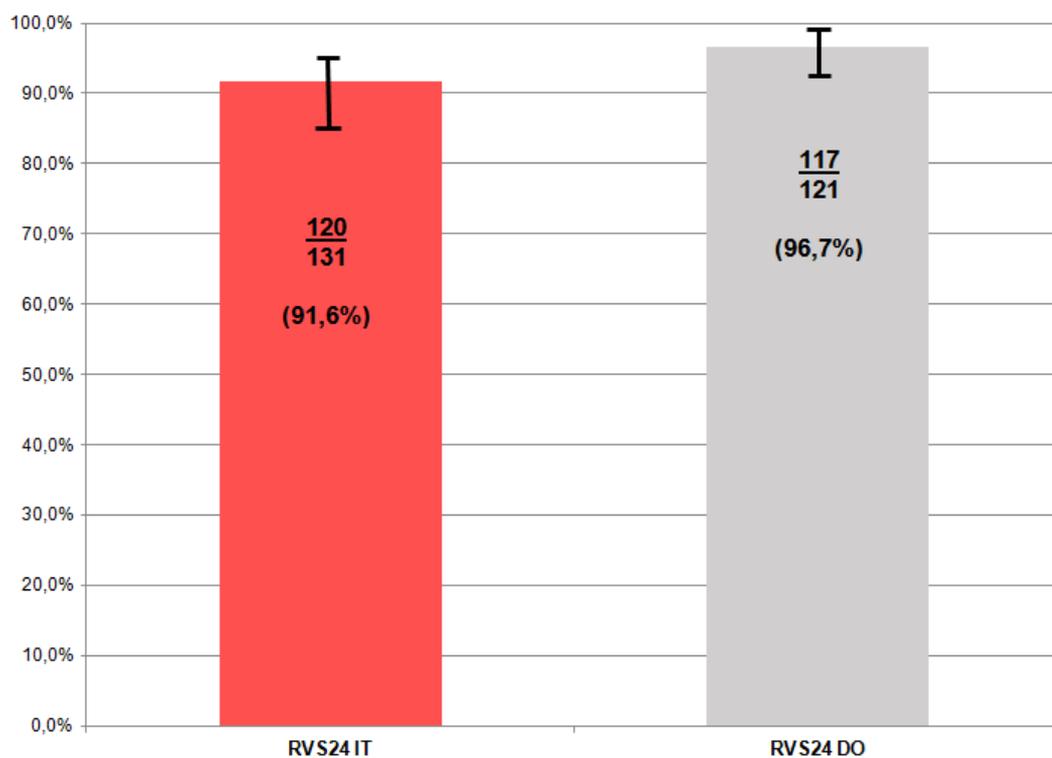
Respuesta general

Los resultados de efectividad en los pacientes cirróticos se muestran en la figura 5.

De los 131 sujetos cirróticos tratados, la RVS24 IT se alcanzó en 120 individuos (91,6%; IC95: 85,5 – 95,7). Se curaron tres pacientes que interrumpieron el tratamiento, con una mediana de adherencia en ellos del 57,5% (AIQ: 32,9 – 62,6).

En el análisis por datos observados, excluyendo las interrupciones de tratamiento o las pérdidas de seguimiento tras terapia completa pero antes de confirmar la curación (ocho y dos sujetos, respectivamente), la RVS24 DO se confirmó en 117 pacientes (96,7%; IC95: 91,8 – 99,1).

Figura 5: Respuesta viral sostenida en semana +24 post-terapia (RVS24) en la cohorte de pacientes cirróticos, analizada por intención de tratar (IT) y por datos observados (DO).



Comparaciones por subgrupos

Respuesta viral sostenida confirmada 24 semanas tras concluir la terapia, en análisis por intención de tratar

Los análisis univariante y multivariante de la RVS24 IT en diferentes subgrupos se muestran en la tabla 16.

En el primero de ellos se advierte que no hay diferencias en el porcentaje de respuesta al tratamiento en los subgrupos definidos por la edad, el sexo ni el mecanismo de transmisión, así como tampoco en función de la presencia de las diversas comorbilidades evaluadas.

Del mismo modo, no hubo ningún factor relacionado con la infección por VIH que condicionara una respuesta diferente, si bien se observa una tendencia a menor proporción de respuesta en aquellos pacientes con un nadir de CD4+ < 200 células/ μ L (Dif: -10,2%; IC95: [(-19,1) – 0,1]; p=0,052).

En cuanto a la infección por VHC, tampoco se detectó ningún aspecto virológico ni terapéutico que supusiera una peor respuesta, a excepción de la adherencia al tratamiento, con una menor proporción de curaciones entre los pacientes cuya adherencia estimada fue <95% (Dif: -15,1%; IC95: [(-32,6) – (-2,9)]; p=0,018). Además, analizando factores que definen la gravedad de la enfermedad hepática asociada a la infección por VHC, se observó que tuvieron peor respuesta los pacientes con una puntuación en la escala de Child-Turcotte-Pugh (CTP) B o C en el momento de iniciar el tratamiento (Dif: -20,3%; IC95: [(-40,4) – (-6,1)]; p=0,005); y los pacientes con antecedente de descompensación hepática clínica (Dif: -13,1%; IC95: [(-29,5) – (-1,6)]; p=0,029).

El análisis multivariante (figura 6) confirma que los factores asociados de forma independiente con lograr RVS24IT fueron: la adherencia \geq 95% al tratamiento anti-VHC (OR 8,1; IC95: [1,8 – 36,3]; p=0,006); y la puntuación basal A en la escala CTP (OR: 11,0; IC95: [2,4 – 50,0]; p=0,002). No se observó una asociación independiente significativa para los subgrupos definidos por el antecedente de descompensación hepática clínica. El valor de la R^2 de Nagelkerke fue 0,288.

Respuesta viral sostenida confirmada 24 semanas tras concluir la terapia, en análisis por datos observados

La tabla 17 muestra los datos obtenidos en el análisis univariante.

Como en el análisis por intención de tratar, ningún factor epidemiológico ni ninguna comorbilidad extrahepática se asociaron a diferencias en el porcentaje de curación.

Por el contrario, en el estudio de los factores relacionados con la infección por VIH, se advirtió que los pacientes con un recuento basal de CD4+ <200 células/ μ L tenían menor proporción de respuesta (Dif: -15,7%; IC95: [(-38,3) – (-4,0)]; $p=0,010$), sin que se encontrara en esta ocasión ninguna tendencia respecto del nadir de linfocitos CD4+.

Además, de los aspectos virológicos de la infección por VHC estudiados, se observó que los pacientes infectados por el genotipo 1 tuvieron más proporción de respuesta que aquéllos con otro genotipo (Dif: +7,1%; IC95: [0,1 – 17,0]; $p=0,043$). Ningún otro elemento virológico, así como tampoco ninguno de los terapéuticos, se asoció a diferencias en el porcentaje de respuesta.

En cuanto a los factores definatorios de gravedad de la enfermedad hepática por VHC, como en el análisis por intención de tratar, se detectó una menor proporción de respuesta en el grupo de pacientes con una puntuación basal B o C en la escala CTP (Dif: -20,0%; IC95: [(-41,6) – (-7,5)]; $p=0,001$), y en el de aquéllos con antecedente de descompensación hepática clínica (Dif: -9,6%; IC95: [(-26,1) – (-1,2)]; $p=0,038$). Además, tuvieron también menos proporción de curación los sujetos con una puntuación en la escala MELD >8 (Dif: -7,1%; IC95: [(-17,0) – (-0,1)]; $p=0,043$).

No pudo realizarse un análisis multivariante de la RVS24 DO habida cuenta el reducido número de pacientes que no se curaron.

Tabla 16: Análisis por subgrupos de la RVS24 en la población por intención de tratar de la cohorte de pacientes con cirrosis hepática (n=131)*.

subgrupos (n)	análisis	RVS24 (%pacientes, IC95)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher	V de Cramer	OR regresión logística	p valor regresión logística
RVS24 según factores epidemiológicos							
hombre (95)		92,6 (85,4 – 97,0)	+3,7	0,493	-----	-----	-----
mujer (36)		88,9 (73,9 – 96,9)	[(-6,0) – 18,4]				
<50 años (57)		96,5 (87,9 – 99,6)	+8,7	0,112	-----	-----	-----
≥50 años (74)		87,8 (78,2 – 94,3)	[(-1,5) – 18,4]				
no UDVP (12)		91,7 (61,5 – 99,8)	+0,1	1,000	-----	-----	-----
UDVP (119)		91,6 (85,1 – 95,9)	[(-27,3) – 9,4]				
RVS24 según comorbilidades asociadas							
≤25g alcohol/día (111)		92,8 (86,3 – 96,8)	+7,8	0,372	-----	-----	-----
>25g alcohol /día (20)		85,0 (62,1 – 96,8)	[(-3,9) – 29,1]				
no DM2 (103)		92,2 (85,3 – 96,6)	+3,0	0,701	-----	-----	-----
DM2 (28)		89,3 (71,8 – 97,7)	[(-6,8) – 19,9]				
AgHBs - (127)		91,3 (85,0 – 95,6)	-8,7	1,000	-----	-----	-----
AgHBs + (4)		100,0 (39,8 – 100,0)	[(-14,9) – 40,5]				
FG≥90mL/min/1,73m ² (81)		95,1 (87,8 – 98,6)	+9,1	0,103	-----	-----	-----
FG<90mL/min/1,73m ² (50)		86,0 (73,3 – 94,2)	[(-0,9) – 21,6]				
FG≥60mL/min/1,73m ² (121)		91,7 (85,3 – 96,0)	+1,7	0,598	-----	-----	-----
FG<60mL/min/1,73m ² (10)		90,0 (55,5 – 99,8)	[(-8,6) – 32,4]				
crioglobulinemia - / desconocida (113)		92,0 (85,4 – 96,3)	+3,2	0,648	-----	-----	-----
crioglobulinemia + (18)		88,9 (65,3 – 98,6)	[(-7,2) – 25,2]				

Tabla 16: (continuación)

subgrupos (n)	análisis	RVS24 (%pacientes, IC95)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher	V de Cramer	OR regresión logística	p valor regresión logística
RVS24 según gravedad de la enfermedad hepática							
MELD basal ≤8 (69)		94,2 (85,8 – 98,4)	+5,5 [(-4,5) – 16,3]	0,348	-----	-----	-----
MELD basal >8 (62)		88,7 (78,1 – 95,3)					
CTP basal A (107)		95,3 (89,4 – 98,5)	+20,3 (6,1 – 40,4)	0,005	0,284	11,0 (2,4 – 50,0)	0,002
CTP basal B/C (24)		75,0 (53,3 – 90,2)					
no antecedente descompensación (98)		94,9 (88,5 – 98,3)	+13,1 (1,6 – 29,5)	0,029	0,205	2,4 (0,6 – 10,0)	0,220
antecedente descompensación (33)		81,8 (64,5 – 93,0)					
no antecedente hepatocarcinoma (126)		92,1 (85,9 – 96,1)	+12,1 [(-5,4) – 54,7]	0,360	-----	-----	-----
antecedente hepatocarcinoma (5)		80,0 (28,4 – 99,5)					
RVS24 según factores relacionados con la infección por VIH							
ARN VIH basal <50 copias/mL (124)		92,7 (86,7 – 96,6)	+21,3 (0,1 – 57,0)	0,107	-----	-----	-----
ARN VIH basal ≥50 copias/mL (7)		71,4 (29,0 – 96,3)					
grupo clínico A o B (87)		93,1 (85,6 – 97,4)	+4,5 [(-5,3) – 17,6]	0,506	-----	-----	-----
grupo clínico C (44)		88,6 (75,4 – 96,2)					
linfocitos CD4+ nadir ≥200 /μL (49)		98,0 (89,2 – 100,0)	+10,2 [(-0,1) – 19,1]	0,052	0,177	-----	-----
linfocitos CD4+ nadir <200 /μL (82)		87,8 (78,7 – 94,0)					
linfocitos CD4+ ≥200 /μL (113)		92,9 (86,5 – 96,9)	+9,6 [(-2,9) – 32,4]	0,177	-----	-----	-----
linfocitos CD4+ <200 /μL (18)		83,3 (58,6 – 96,4)					

Tabla 16: (continuación)

subgrupos (n)	análisis	RVS24 (%pacientes, IC95)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher	V de Cramer	OR regresión logística	p valor regresión logística
RVS24 según factores relacionados con la infección por VHC							
ARN VHC basal <10 ⁶ UI/mL (47)		91,5 (79,6 – 97,6)	-0,2 [(-12,4) – 9,2]	1,000	-----	-----	-----
ARN VHC basal ≥10 ⁶ UI/mL (84)		91,7 (83,6 – 96,6)					
IL28B CC (48)		89,6 (77,3 – 96,5)	-3,2 [(-15,6) – 6,5]	0,530	-----	-----	-----
IL28B CT/TT (83)		92,8 (84,9 – 97,3)					
no terapia previa con IFN (82)		90,2 (81,7 – 95,7)	-3,6 [(-12,9) – 7,8]	0,536	-----	-----	-----
terapia previa con IFN (49)		93,9 (83,1 – 98,7)					
genotipo VHC≠1 (60)		86,7 (75,4 – 94,1)	-9,1 [(-20,3) – 0,8]	0,111	-----	-----	-----
genotipo VHC=1 (71)		95,8 (88,1 – 99,1)					
genotipo VHC≠4 (109)		93,6 (87,2 – 97,4)	+11,8 [(-0,8) – 32,4]	0,089	0,159	-----	-----
genotipo VHC=4 (22)		81,8 (59,7 – 94,8)					
genotipo VHC≠3 (98)		92,9 (85,8 – 97,1)	+5,0 [(-5,1) – 20,6]	0,467	-----	-----	-----
genotipo VHC=3 (33)		87,9 (71,8 – 96,6)					
pauta con SOF (118)		90,7 (83,9 – 95,3)	-9,3 [(-15,9) – 13,8]	0,601	-----	-----	-----
pauta sin SOF (13)		100,0 (75,3 – 100,0)					
pauta con RBV (63)		93,7 (84,5 – 98,2)	+3,9 [(-6,4) – 14,2]	0,534	-----	-----	-----
pauta sin RBV (68)		89,7 (79,9 – 95,8)					
pauta 24 semanas (122)		91,0 (84,4 – 95,4)	-9,0 [(-15,4) – 21,2]	1,000	-----	-----	-----
pauta 12 semanas (9)		100,0 (66,4 – 100,0)					
adherencia ≥95% (101)		95,1 (88,8 – 98,4)	+15,1 (2,9 – 32,6)	0,018	0,228	8,1 (1,8 – 36,3)	0,006
adherencia <95% (30)		80,0 (61,4 – 92,3)					

* Se muestra el valor de la *odds ratio* para la probabilidad de lograr RVS24 del primer subgrupo analizado respecto del segundo, en cada fila.

(UDVP: pacientes con abuso histórico o actual de drogas endovenosas; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; FGe: filtrado glomerular estimado por la fórmula CKD EPI; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*; CTP: escala de Child-Turcotte-Pugh; SOF: sofosbuvir; RBV: ribavirina)

Figura 6: Análisis multivariante de los factores predictores de RVS24 en la población por intención de tratar (IT) de la cohorte de pacientes con cirrosis hepática (n=131).

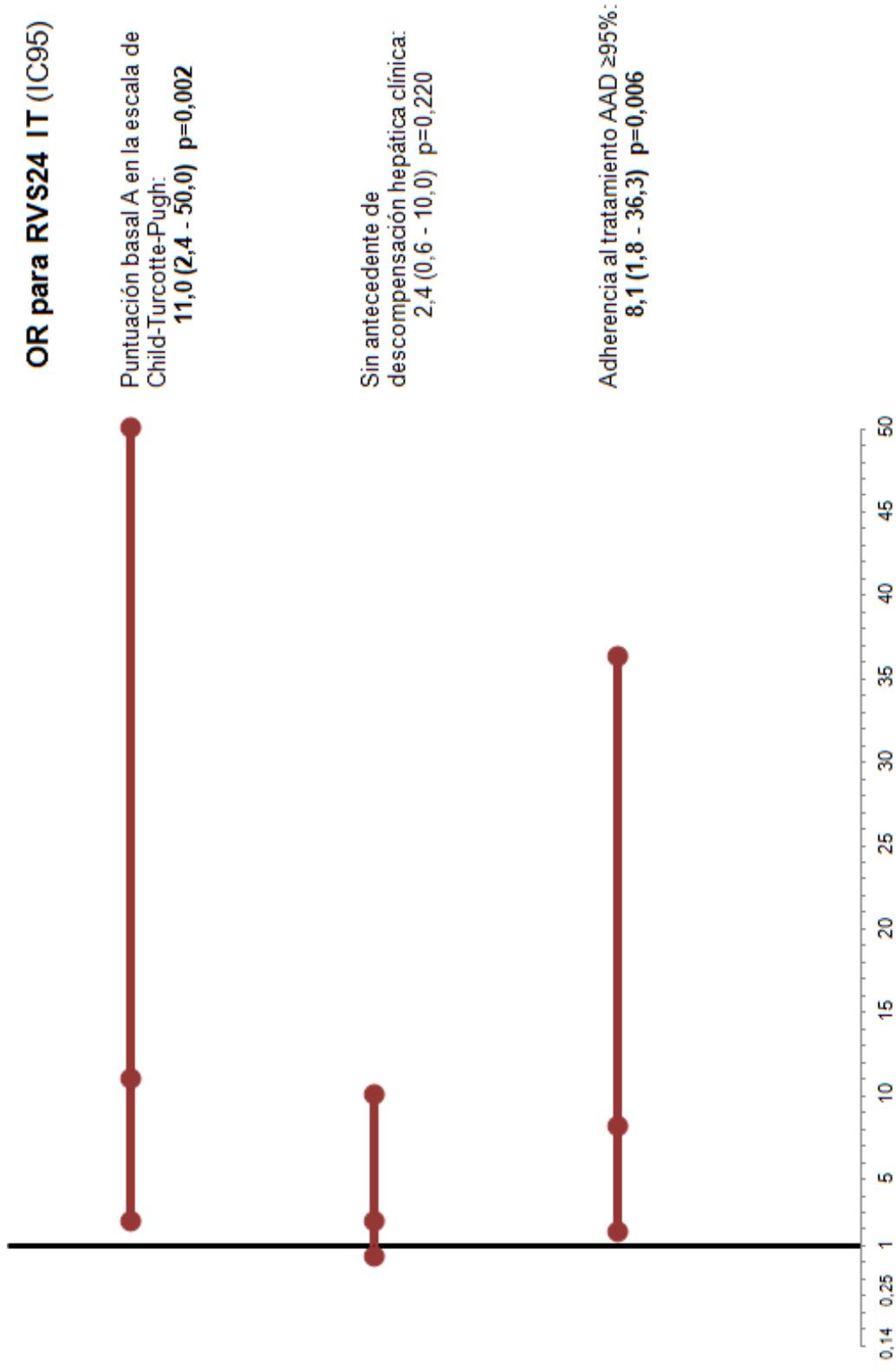


Tabla 17: Análisis por subgrupos de la RVS24 en la población por datos observados de la cohorte de pacientes con cirrosis hepática (n=121).

subgrupos (n)	análisis	RVS24 (%pacientes, IC95)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher	V de Cramer	OR regresión logística	p valor regresión logística
RVS24 según factores epidemiológicos							
hombre (90)		96,7 (90,6 – 99,3)	-0,1 [(-6,7) – 13,0]	1,000	-----	-----	-----
mujer (31)		96,8 (83,3 – 99,9)					
<50 años (53)		100,0 (93,3 – 100,0)	+5,9 [(-1,8) – 14,2]	0,130	-----	-----	-----
≥50 años (68)		94,1 (85,6 – 98,4)					
no UDVP (10)		90,0 (55,5 – 99,8)	-7,3 [(-37,8) – 2,3]	0,295	-----	-----	-----
UDVP (111)		97,3 (92,3 – 99,4)					
RVS24 según comorbilidades asociadas							
≤25g alcohol/día (105)		97,1 (91,9 – 99,4)	+3,4 [(-3,9) – 25,6]	0,437	-----	-----	-----
>25g alcohol/día (16)		93,8 (69,8 – 99,8)					
no DM2 (95)		96,8 (91,1 – 99,3)	+0,7 [(-5,9) – 15,9]	1,000	-----	-----	-----
DM2 (26)		96,2 (80,4 – 99,9)					
AgHBs - (117)		96,6 (91,5 – 99,1)	-3,4 [(-8,5) – 45,6]	1,000	-----	-----	-----
AgHBs + (4)		100,0 (39,8 – 100,0)					
FG≥90mL/min/1,73m ² (76)		98,7 (92,9 – 100,0)	+5,4 [(-1,9) – 16,6]	0,144	-----	-----	-----
FG<90mL/min/1,73m ² (45)		93,3 (81,7 – 98,6)					
FG≥60mL/min/1,73m ² (112)		97,3 (92,4 – 99,4)	+8,4 [(-1,9) – 40,9]	0,269	-----	-----	-----
FG<60mL/min/1,73m ² (9)		88,9 (51,8 – 99,7)					
crioglobulinemia - / desconocida (104)		97,1 (91,8 – 99,4)	+3,0 [(-4,1) – 24,2]	0,459	-----	-----	-----
crioglobulinemia + (17)		94,1 (71,3 – 99,9)					

Tabla 17: (continuación)

subgrupos (n)	análisis	RVS24 (%pacientes, IC95)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher	V de Cramer	OR regresión logística	p valor regresión logística
RVS24 según gravedad de la enfermedad hepática							
MELD basal ≤8 (65)		100,0 (94,5 – 100,0)	+7,1 (0,1 – 17,0)	0,043	0,199	-----	-----
MELD basal >8 (56)		92,9 (82,7 – 98,0)					
CTP basal A (101)		100,0 (96,4 – 100,0)	+20,0 (7,5 – 41,6)	0,001	0,416	-----	-----
CTP basal B/C (20)		80,0 (56,3 – 94,3)					
no antecedente descompensación (93)		98,9 (94,2 – 100,0)	+9,6 (1,2 – 26,1)	0,038	0,227	-----	-----
antecedente descompensación (28)		89,3 (71,8 – 97,7)					
no antecedente hepatocarcinoma (116)		97,4 (92,6 – 99,5)	+17,4 (0,4 – 59,9)	0,157	-----	-----	-----
antecedente hepatocarcinoma (5)		80,0 (28,4 – 99,5)					
RVS24 según factores relacionados con la infección por VIH							
ARN VIH basal <50 copias/mL (115)		97,4 (92,6 – 99,5)	+14,1 [(-0,4) – 53,8]	0,186	-----	-----	-----
ARN VIH basal ≥50 copias/mL (6)		83,3 (35,9 – 99,6)					
grupo clínico A o B (80)		97,5 (91,3 – 99,7)	+2,4 [(-4,7) – 13,8]	0,603	-----	-----	-----
grupo clínico C (41)		95,1 (83,5 – 99,4)					
linfocitos CD4+ nadir ≥200 /μL (46)		100,0 (92,3 – 100,0)	+5,3 [(-3,0) – 12,9]	0,296	-----	-----	-----
linfocitos CD4+ nadir <200 /μL (75)		94,7 (86,9 – 98,5)					
linfocitos CD4+ basal ≥200 /μL (103)		99,0 (94,7 – 100,0)	+15,7 (4,0 – 38,3)	0,010	0,312	-----	-----
linfocitos CD4+ basal <200 /μL (18)		83,3 (58,6 – 96,4)					

Tabla 17: (continuación)

subgrupos (n)	análisis	RVS24 (%pacientes, IC95)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher	V de Cramer	OR regresión logística	p valor regresión logística
RVS24 según factores relacionados con la infección por VHC							
ARN VHC basal <10 ⁶ UI/mL (44)		97,7 (88,0 – 99,9)	+1,6 [(-8,3) – 8,8]	1,000	-----	-----	-----
ARN VHC basal ≥10 ⁶ UI/mL (77)		96,1 (89,0 – 99,2)					
IL28B CC (44)		95,5 (84,5 – 99,4)	-2,0 [(-12,7) – 5,2]	0,621	-----	-----	-----
IL28B CT/TT (77)		97,4 (90,9 – 99,7)					
no terapia previa con IFN (75)		96,0 (88,8 – 99,2)	-1,8 [(-9,2) – 7,7]	1,000	-----	-----	-----
terapia previa con IFN (46)		97,8 (88,5 – 99,9)					
genotipo VHC#1 (56)		92,9 (82,7 – 98,0)	-7,1 [(-17,0) – (-0,1)]	0,043	0,199	-----	-----
genotipo VHC=1 (65)		100,0 (94,5 – 100,0)					
genotipo VHC#4 (102)		97,1 (91,6 – 99,4)	+2,3 [(-4,6) – 21,8]	0,500	-----	-----	-----
genotipo VHC=4 (19)		94,7 (74,0 – 99,9)					
genotipo VHC#3 (89)		98,9 (93,9 – 100,0)	+8,3 (0,4 – 23,10)	0,056	0,204	-----	-----
genotipo VHC=3 (32)		90,6 (75,0 – 98,0)					
pauta con SOF (109)		96,3 (90,9 – 99,0)	-3,7 [(-9,1) – 20,7]	1,000	-----	-----	-----
pauta sin SOF (12)		100,0 (73,5 – 100,0)					
pauta con RBV (59)		94,9 (85,9 – 98,9)	-3,5 [(-12,4) – 4,3]	0,356	-----	-----	-----
pauta sin RBV (62)		98,4 (91,3 – 100,0)					
pauta 24 semanas (112)		96,4 (91,1 – 99,0)	-3,6 [(-8,8) – 26,4]	1,000	-----	-----	-----
pauta 12 semanas (9)		100,0 (66,4 – 100,0)					
adherencia ≥95% (100)		96,0 (90,1 – 98,9)	-4,0 [(-9,8) – 11,7]	1,000	-----	-----	-----
adherencia <95% (21)		100,0 (83,9 – 100,0)					

(UDVP: pacientes con abuso histórico o actual de drogas endovenosas; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; FGe: filtrado glomerular estimado por la fórmula CKD EPI; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*; CTP: escala de Child-Turcotte-Pugh; SOF: sofosbuvir; RBV: ribavirina)

4.3. Tolerancia al tratamiento con AADs

Eventos adversos clínicos

Descripción

Los efectos adversos clínicos más frecuentes en la cohorte general fueron la astenia (23,2%) y la cefalea (18,0%).

La figura 7 muestra la distribución completa, excluyendo de esta descripción las descompensaciones hepáticas, los tumores diagnosticados y las muertes acontecidas durante el seguimiento. Cada paciente pudo referir más de un efecto adverso a lo largo de la terapia. La mayoría de las reacciones adversas registradas fueron grado 2; sólo hubo un evento grado 3, y ningún evento grado 4.

Astenia

Fue más frecuentemente descrita en los pacientes que recibieron tratamiento en los meses de verano, por lo que en muchos casos se atribuyó a las elevadas temperaturas ambientales. No obstante, algún paciente la describió en el seno de anemización, como se comentará más abajo.

Cefalea

Habitualmente era referida como molestia leve aliviada con analgesia convencional o incluso autolimitada, fundamentalmente al inicio del tratamiento.

Sin embargo, un sujeto tratado con SOF/LDV, con antecedente de meningitis aséptica, precisó la realización de TC craneal y punción lumbar debido a la refractariedad al tratamiento analgésico. Ninguna de las pruebas mostró hallazgos patológicos. La cefalea desapareció transcurridas las primeras ocho semanas de terapia.

Síntomas neurológicos diferentes a la cefalea

Una paciente bajo terapia con la combinación SOF/LDV+RBV refirió parestesias peribucles en las primeras cuatro semanas, atribuidas a una sobredosificación de SOF/LDV, dado que, por confusión con la posología de RBV, estuvo tomando todo ese tiempo un comprimido de SOF/LDV cada 12 horas. En

cuanto se detectó el error y se subsanó, desapareció la queja. Tres sujetos más, dos de ellos con SOF/LDV, y el otro con SOF/LDV+RBV, con correcta dosificación, describieron también parestesias peribucales leves, autolimitadas.

Otros tres pacientes se quejaron durante el tratamiento de parestesias intermitentes y autolimitadas en otros territorios.

Por otra parte, un individuo bajo terapia con SOF/LDV aludió a un episodio de pérdida de conciencia no presenciado por nadie, de naturaleza no aclarada, con exploraciones cardiológica y neurológica rigurosamente normales. Nunca más se volvió a sucederle. Otros 24 pacientes aludieron a mareo inespecíficos o sensación de inestabilidad, sin pérdida de conciencia, con exámenes físicos sin hallazgos, y que se resolvieron al concluir el tratamiento.

Síntomas psicopatológicos

La sintomatología psicopatológica supuso el cuarto evento adverso en frecuencia (12,1%). Los pacientes aludieron a alteraciones del ánimo e irritabilidad y/o a sensación de aturdimiento, que se resolvieron al finalizar el tratamiento.

Además, se documentaron dos descompensaciones psicóticas que requirieron ingreso hospitalario: un sujeto con diagnóstico previo de trastorno bipolar, que nunca antes había recibido terapia anti-VHC, y que había comenzado tratamiento con SOF+DCV+RBV unas ocho semanas antes de la descompensación; y otro paciente con episodios psicóticos previos, cuya infección por VHC tampoco había sido tratada previamente, y al que se había iniciado terapia con SOF/LDV unas dos semanas antes de que tuviera lugar la nueva descompensación. No se registraron intentos de suicidio.

Un 8,0% de los pacientes refirieron insomnio, que se resolvió tras concluir el tratamiento.

Lesiones muco-cutáneas

Un individuo desarrolló placas eritematosas infiltradas en la espalda, de morfología anular, unos diez días tras comenzar tratamiento con SOF/LDV. El diagnóstico anatómo-patológico fue de lupus tumido. No se pudo establecer la relación con los AAD. Las lesiones se resolvieron con hidroxiclороquina.

Un segundo paciente tuvo una erupción cutánea extensa con pápulo-pústulas monomorfa, transcurrida una semana desde que se iniciase terapia con SOF/LDV, interpretándose clínicamente como toxicodermia que se resolvió con corticoterapia tópica, sin retirar la pauta de AAD. Y otro sujeto desarrolló lo que se

diagnosticó desde el punto de vista clínico como una púrpura pigmentosa cutánea, con lesiones que aparecieron unas cinco semanas tras iniciar DSV + OBT/PTV/r, y que desaparecieron con la interrupción prematura del tratamiento anti-VHC por iniciativa del propio paciente.

Sólo dos individuos refirieron caída del cabello, uno con SOF/LDV+RBV y otro con SOF/LDV, asegurando control de la pérdida al terminar la terapia anti-VHC.

En la región mucosa, una paciente bajo terapia con DSV + OBT/PTV/r mostró una lengua negra vellosa, que se resolvió paulatinamente al concluir el tratamiento.

En el resto de pacientes que refirieron aparición de lesiones, éstas fueron menores y no claramente relacionadas con la medicación. Un 4,7% de los sujetos se quejaron de prurito sin lesión cutánea subyacente. La mayoría de ellos no tenían hiperbilirrubinemia ni ningún otro hallazgo relevante, cediendo en todos los casos tras el tratamiento.

Sensación distérmica / fiebre

Algunos pacientes relataron sensación distérmica, aunque sólo en cuatro sujetos se termometró fiebre.

Tres de los pacientes estaban recibiendo la combinación SOF/LDV en el momento del diagnóstico del síndrome febril. Uno de estos individuos tuvo una traqueobronquitis aguda sin aislamientos microbiológicos ni infiltrado radiográfico, que se resolvió con antibioterapia. En otro paciente se diagnosticó una cistitis aguda complicada, con aislamiento microbiológico de *E. coli*, resuelta ambulatoriamente con antibióticos orales. Y el tercer sujeto, con antecedente de hipertensión pulmonar grave y tratamiento con antibióticos de una infección respiratoria intercurrente, desarrolló una diarrea aguda con detección en las heces de toxina para *C. difficile*. El cuadro se trató de forma ambulatoria con metronidazol, resolviéndose sin complicaciones.

El cuarto individuo refirió la aparición de la fiebre tras apenas dos semanas de terapia con SOF/LDV+RBV, aislándose en hemocultivos *E. coli*. Tras un estudio extenso, se diagnosticó de endotipsitis tardía, para la que recibió antibioterapia endovenosa prolongada en el Hospital de Día. Este fue el único efecto adverso clínico grado 4 que se produjo en el seguimiento de la cohorte (sin tener en cuenta los episodios de descompensación hepática o los tumores).

Todos estos casos de fiebre se interpretaron como epifenómenos no relacionados con la medicación anti-VHC.

Síntomas gastrointestinales

La alteración digestiva predominante fue el estreñimiento, que se controló en la mayoría de los casos con modificaciones en la dieta, y que se resolvió tras concluir el tratamiento.

Un 11,3% de los pacientes presentó alteración del apetito, que algunos pacientes refirieron como hiporexia, y en la mayoría de los casos como hiperfagia.

Las náuseas y quejas de dispepsia se presentaron fundamentalmente al inicio del tratamiento, con resolución espontánea en dos o tres semanas en la inmensa mayoría de los pacientes.

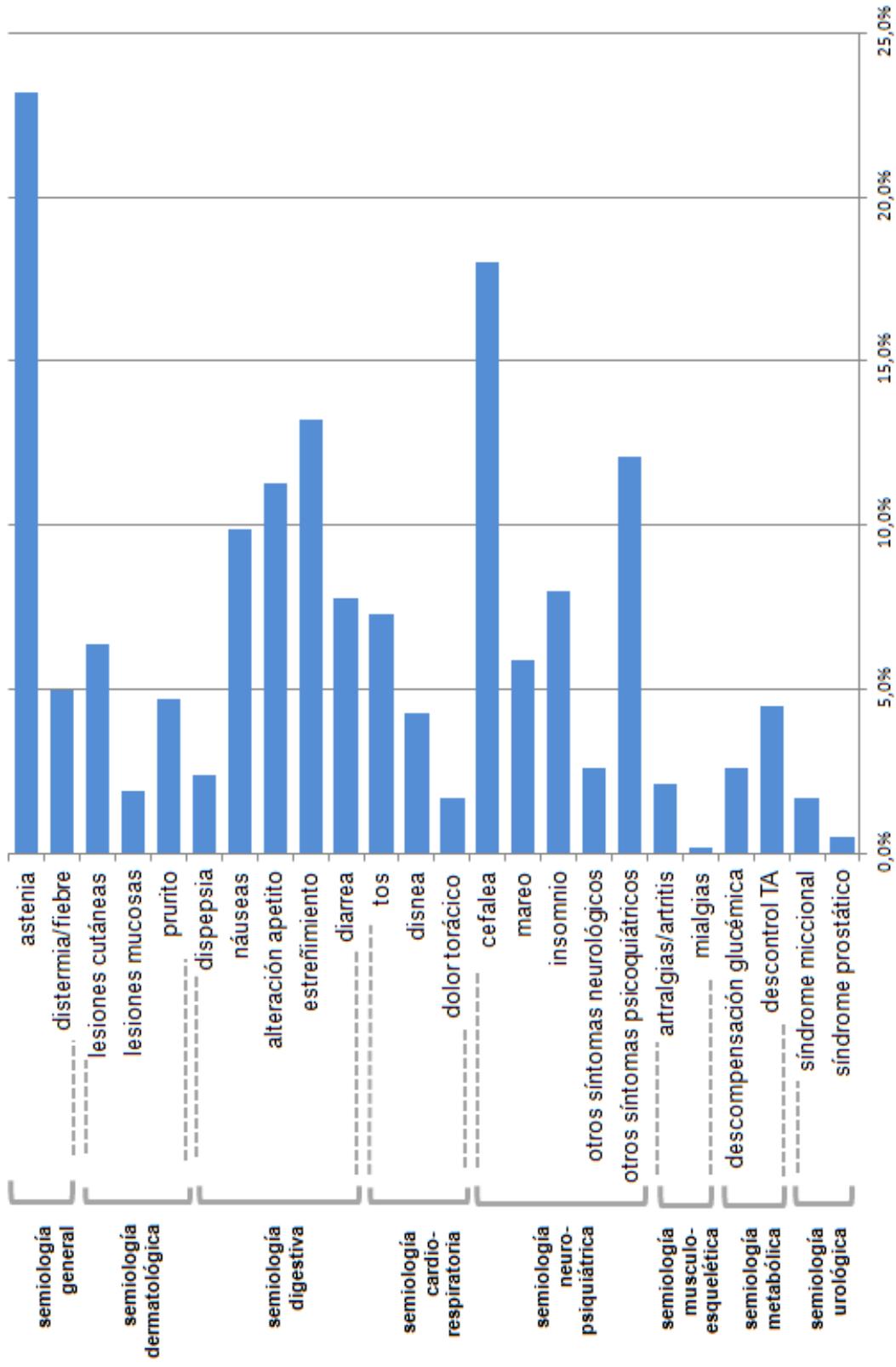
Otros efectos secundarios clínicos

Las quejas de artralgias y mialgias fueron muy inespecíficas, con artritis franca en un único paciente diagnosticado previamente de artritis reumatoide seronegativa.

En cuanto a las alteraciones metabólicas, ningún paciente precisó reducción en la dosis de su antihipertensivo habitual. De hecho, se hizo de forma preventiva en cuatro de ellos, por potenciales interacciones con los AAD, y hubo de incrementarse a las dosis habituales por pérdida del control tensional. Otros pacientes presentaron también tendencia a la hipertensión, aunque sin criterios diagnósticos (probable “efecto de bata blanca”).

Sólo hubo un caso, en tratamiento con SOF/LDV, con descompensación hiperglucémica sintomática (poliuria y polidipsia), que se resolvió incrementando la dosis de antidiabéticos. No se registró ningún caso de hipoglucemia.

Figura 7: Eventos adversos clínicos durante el tratamiento con AAD en la población general (excluyendo las descompensaciones hepáticas y los tumores).



Análisis por subgrupos

El análisis por subgrupo de los diferentes eventos adversos clínicos se muestra en la tabla 18.

Las lesiones cutáneas se refirieron con mayor frecuencia en subgrupo de mujeres (Dif: +9,0%; IC95: [3,1 – 16,8]; $p=0,002$) y en el de pacientes <50 años (Dif: +5,0%; IC95: [0,2 – 10,1]; $p=0,046$). El mareo fue más frecuente en pacientes ≥ 50 años (Dif: +5,5%; IC95: [1,0 – 10,2]; $p=0,022$).

Los pacientes cirróticos presentaron con mayor frecuencia diarrea (Dif: +6,4%; IC95: [0,8 – 13,4]; $p=0,030$), alteración del apetito (Dif: +10,1%; IC95: [3,3 – 18,0]; $p=0,004$), astenia (Dif: +11,8%; IC95: [3,0 – 21,1]; $p=0,009$), y prurito (Dif: +5,3%; IC95: [0,8 – 11,5]; $p=0,024$).

Respecto de las pautas de terapia, los pacientes que recibieron RBV se quejaron más de prurito (Dif: +7,65%; IC95: [3,07 – 13,73]; $p=0,001$), astenia (Dif: +18,88%; IC95: [10,06 – 27,91]; $p<0,001$) e insomnio (Dif: +8,99%; IC95: [3,25 – 15,91]; $p=0,002$); aunque presentaron menos cefalea (Dif: -9,18%; IC95: [(-15,91) – (-1,50)]; $p=0,023$) y menos estreñimiento (Dif: -7,32%; IC95: [(-13,22) – (-0,47)]; $p=0,048$). Por otra parte, en el subgrupo con OBT/PTV/r \pm DSV refirieron insomnio con mayor frecuencia (Dif: +12,48%; IC95: [5,06 – 22,31]; $p=0,001$).

Cuando se analizaron estas diferencias en un modelo predictivo multivariante (tabla 19), se advirtió que la edad ≥ 50 años predecía una mayor frecuencia de mareo con el tratamiento, independientemente de la presencia de cirrosis y del uso de RBV en la pauta de terapia; y que ser mujer se asociaba con el desarrollo de lesiones cutáneas independientemente de la edad y de la presencia de cirrosis y de la de RBV en la pauta.

En el subgrupo con RBV fueron más frecuentes el prurito (OR 5,0; IC95: [1,85 – 12,5], $p=0,001$) y la astenia (OR 2,78; IC95: [1,72 – 4,3], $p<0,001$), y menos frecuente la cefalea (OR 1,98; IC95: [1,10 – 3,55], $p=0,022$), con independencia de la presencia de cirrosis. Finalmente, las pautas con OBT/PTV/r \pm DSV tuvieron mayor frecuencia de insomnio (OR 3,7; IC95: [1,8 – 8,0], $p<0,001$) independientemente de la presencia de cirrosis y de la toma de RBV.

Tabla 18: Análisis por subgrupos de los efectos secundarios clínicos (excluyendo descompensaciones hepáticas y los tumores) durante el tratamiento con AAD.

a. hombres vs. mujeres

subgrupo evento adverso (% pacientes, IC95)	hombre (n=316)	mujer (n=107)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher
distermia /fiebre	4,43 (2,44 – 7,32)	6,54 (2,67 – 13,02)	-2,11 [(-8,70) – 2,29]	0,439
astenia	23,73 (19,15 – 28,82)	21,50 (14,14 – 30,49)	+2,24 [(-7,49) – 10,61]	0,692
lesiones cutáneas	4,11 (2,21 – 6,93)	13,08 (7,34 – 20,98)	-8,97 [(-16,84) – (-3,13)]	0,002
prurito	3,48 (1,75 – 6,14)	8,41 (3,92 – 15,37)	-4,93 [(-11,90) – (-0,20)]	0,061
dispepsia	2,22 (0,90 – 4,51)	2,80 (0,58 – 7,98)	-0,59 [(-5,83) – 2,35]	0,718
alteración apetito	10,44 (7,30 – 14,35)	14,02 (8,06 – 22,07)	-3,58 [(-11,93) – 3,01]	0,377
náuseas	9,49 (6,50 – 13,28)	11,21 (5,93 – 18,77)	-1,72 [(-9,59) – 4,27]	0,580
estreñimiento	14,24 (10,58 – 18,59)	10,28 (5,24 – 17,65)	+3,96 [(-4,01) – 10,13]	0,327
diarrea	7,91 (5,19 – 11,46)	7,48 (3,28 – 14,20)	+0,43 [(-6,61) – 5,49]	1,000
cefalea	16,77 (12,82 – 21,36)	21,50 (14,14 – 30,49)	-4,72 [(-14,18) – 3,37]	0,308
mareo	6,65 (4,16 – 9,98)	3,74 (1,03 – 9,30)	+2,91 [(-3,02) – 6,92]	0,347
insomnio	8,23 (5,45 – 11,82)	7,48 (3,28 – 14,20)	+0,75 [(-6,31) – 5,84]	1,000
otros síntomas neurológicos	2,53 (1,10 – 4,93)	2,80 (0,58 – 7,98)	-0,27 [(-5,54) – 2,74]	1,000
otros síntomas psicopatológicos	11,08 (7,84 – 15,07)	14,95 (8,80 – 23,14)	-3,88 [(-12,39) – 2,92]	0,304
artralgia/artritis	1,58 (0,52 – 3,65)	3,74 (1,03 – 9,30)	-2,16 [(-7,71) – 0,92]	0,239

Tabla 18: (continuación)

b. <50 años vs. ≥50 años

evento adverso (% pacientes, IC95)	subgrupo	< 50 años (n=200)	≥ 50 años (n=223)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher
distermia /fiebre		4,50 (2,08 – 8,37)	5,38 (2,81 – 9,21)	-0,88 [(-5,22) – 3,57]	0,823
astenia		25,00 (19,16 – 31,60)	21,52 (16,32 – 27,51)	+3,48 [(-4,55) – 11,56]	0,421
lesiones cutáneas		9,00 (5,42 – 13,85)	4,04 (1,86 – 7,52)	+4,96 (0,23 – 10,10)	0,046
prurito		5,50 (2,78 – 9,63)	4,04 (1,86 – 7,52)	+1,46 [(-2,74) – 5,96]	0,501
dispepsia		3,00 (1,11 – 6,42)	1,79 (0,49 – 4,53)	+1,21 [(-1,96) – 4,77]	0,527
alteración apetito		13,50 (9,09 – 19,03)	9,42 (5,92 – 14,03)	+4,08 [(-2,01) – 10,37]	0,220
náuseas		12,00 (7,84 – 17,33)	8,07 (4,85 – 12,46)	+3,93 [(-1,83) – 9,91]	0,195
estreñimiento		12,50 (8,26 – 17,90)	13,90 (9,64 – 19,15)	-1,40 [(-7,86) – 5,20]	0,774
diarrea		8,50 (5,03 – 13,26)	7,17 (4,16 – 11,39)	+1,33 [(-3,88) – 6,74]	0,717
cefalea		19,50 (14,25 – 25,68)	16,59 (11,96 – 22,14)	+2,91 [(-4,41) – 10,33]	0,449
mareo		3,00 (1,11 – 6,42)	8,52 (5,21 – 12,99)	-5,52 [(-10,21) – (-1,00)]	0,022
insomnio		9,00 (5,42 – 13,85)	7,17 (4,16 – 11,39)	+1,83 [(-3,44) – 7,32]	0,592
otros síntomas neurológicos		2,50 (0,82 – 5,74)	2,69 (0,99 – 5,76)	-0,19 [(-3,56) – 3,34]	1,000
otros síntomas psicopatológicos		12,00 (7,84 – 17,33)	12,11 (8,13 – 17,13)	-0,11 [(-6,34) – 6,27]	1,000
artralgia/artritis		2,50 (0,82 – 5,74)	1,79 (0,49 – 4,53)	+0,71 [(-2,37) – 4,11]	0,741

Tabla 18: (continuación)

c. no cirrosis vs. cirrosis

evento adverso (% pacientes, IC95)	subgrupo	sin cirrosis (n=292)	con cirrosis (n=131)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher
distermia / fiebre		4,11 (2,14 – 7,07)	6,87 (3,19 – 12,64)	-2,76 [(-8,69) – 1,59]	0,233
astenia		19,52 (15,13 – 24,54)	31,30 (23,48 – 39,98)	-11,78 [(-21,12) – (-2,96)]	0,009
lesiones cutáneas		5,82 (3,43 – 9,16)	7,63 (3,72 – 13,59)	-1,81 [(-8,04) – 2,95]	0,521
prurito		3,08 (1,42 – 5,77)	8,40 (4,27 – 14,53)	-5,31 [(-11,50) – (-0,80)]	0,024
dispepsia		1,71 (0,56 – 3,95)	3,82 (1,25 – 8,68)	-2,10 [(-7,01) – 1,01]	0,296
alteración apetito		8,22 (5,34 – 11,98)	18,32 (12,11 – 26,02)	-10,10 [(-18,04) – (-3,30)]	0,004
náuseas		8,22 (5,34 – 11,98)	13,74 (8,35 – 20,84)	-5,52 [(-12,94) – 0,61]	0,112
estreñimiento		13,70 (9,97 – 18,18)	12,21 (7,15 – 19,08)	+1,48 [(-6,07) – 7,83]	0,757
diarrea		5,82 (3,43 – 9,16)	12,21 (7,15 – 19,08)	-6,39 [(-13,44) – (-0,77)]	0,030
cefalea		19,18 (14,82 – 24,17)	15,27 (9,58 – 22,59)	+3,91 [(-4,32) – 11,03]	0,411
mareo		6,16 (3,69 – 9,57)	5,34 (2,18 – 10,70)	+0,82 [(-4,91) – 5,16]	0,827
insomnio		8,22 (5,34 – 11,98)	7,63 (3,72 – 13,59)	+0,59 [(-5,83) – 5,65]	1,000
otros síntomas neurológicos		2,05 (0,76 – 4,42)	3,82 (1,25 – 8,68)	-1,76 [(-6,70) – 1,44]	0,327
otros síntomas psicopatológicos		12,33 (8,79 – 16,66)	11,45 (6,55 – 18,18)	+0,88 [(-6,48) – 7,00]	0,873
artralgia/artritis		2,74 (1,19 – 5,33)	0,76 (0,02 – 4,18)	+1,98 [(-1,71) – 4,62]	0,285

Tabla 18: (continuación)

d. pauta sin RBV vs. con RBV

subgrupo evento adverso (% pacientes, IC95)	sin RBV (n=280)	con RBV (n=143)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher
distermia /fiebre	3,93 (1,98 – 6,92)	6,99 (3,40 – 12,48)	-3,06 [(-8,73) – 1,26]	0,235
astenia	16,79 (12,60 – 21,69)	35,66 (27,84 – 44,10)	-18,88 [(-27,91) – (-10,06)]	<0,001
lesiones cutáneas	5,71 (3,30 – 9,11)	7,69 (3,90 – 13,35)	-1,98 [(-7,94) – 2,77]	0,528
prurito	2,14 (0,79 – 4,61)	9,79 (5,46 – 15,88)	-7,65 [(-13,73) – (-3,07)]	0,001
dispepsia	2,14 (0,79 – 4,61)	2,80 (0,77 – 7,01)	-0,65 [(-4,99) – 2,33]	0,739
alteración apetito	9,29 (6,16 – 13,31)	15,38 (9,90 – 22,36)	-6,10 [(-13,49) – 0,29]	0,074
náuseas	9,29 (6,16 – 13,31)	11,19 (6,53 – 17,53)	-1,90 [(-8,75) – 3,87]	0,607
estreñimiento	15,71 (11,66 – 20,52)	8,39 (4,41 – 14,20)	+7,32 (0,47 – 13,22)	0,048
diarrea	7,14 (4,42 – 10,82)	9,09 (4,93 – 15,04)	-1,95 [(-8,29) – 3,24]	0,566
cefalea	21,07 (16,44 – 26,32)	11,89 (7,08 – 18,35)	+9,18 (1,50 – 15,91)	0,023
mareo	6,79 (4,13 – 10,39)	4,20 (1,56 – 8,91)	+2,59 [(-2,65) – 6,81]	0,384
insomnio	5,00 (2,76 – 8,25)	13,99 (8,76 – 20,77)	-8,99 [(-15,91) – (-3,25)]	0,002
otros síntomas neurológicos	2,50 (1,01 – 5,08)	2,80 (0,77 – 7,01)	-0,30 [(-4,66) – 2,79]	1,000
otros síntomas psicopatológicos	10,00 (6,75 – 14,13)	16,08 (10,48 – 23,15)	-6,08 [(-13,60) – 0,46]	0,082
artralgia/artritis	2,86 (1,24 – 5,55)	0,70 (0,02 – 3,83)	+2,16 [(-1,30) – 4,90]	0,284

Tabla 18: (continuación)

e. pauta con SOF vs. sin SOF

evento adverso (% pacientes, IC95)	subgrupo	con SOF (n=340)	sin SOF (n=83)	Dif % (IC95)	p valor exacto de Fisher
distermia /fiebre		5,00 (2,94 – 7,88)	4,82 (1,33 – 11,88)	+0,18 [(-6,99) – 4,28]	1,000
astenia		23,24 (18,85 – 28,09)	22,89 (14,38 – 33,42)	+0,34 [(-10,60) – 9,42]	1,000
lesiones cutáneas		5,88 (3,63 – 8,94)	8,43 (3,46 – 16,61)	-2,55 [(-10,77) – 2,70]	0,451
prurito		3,82 (2,05 – 6,45)	8,43 (3,46 – 16,61)	-4,61 [(-12,73) – 0,41]	0,086
dispepsia		2,06 (0,83 – 4,20)	3,61 (0,75 – 10,20)	-1,56 [(-8,12) – 1,64]	0,420
alteración apetito		11,18 (8,03 – 15,02)	12,05 (5,93 – 21,04)	-0,87 [(-10,08) – 5,70]	0,847
náuseas		10,88 (7,78 – 14,69)	6,02 (1,98 – 13,50)	+4,86 [(-3,00) – 9,94]	0,223
estreñimiento		14,12 (10,60 – 18,28)	9,64 (4,25 – 18,11)	+4,48 [(-4,40) – 10,70]	0,366
diarrea		8,24 (5,54 – 11,68)	6,02 (1,98 – 13,50)	+2,21 [(-5,51) – 7,04]	0,650
cefalea		18,82 (14,81 – 23,39)	14,46 (7,70 – 23,89)	+4,37 [(-5,53) – 11,85]	0,426
mareo		5,88 (3,63 – 8,94)	6,02 (1,98 – 13,50)	-0,14 [(-7,74) – 4,43]	1,000
insomnio		5,59 (3,40 – 8,59)	18,07 (10,48 – 28,05)	-12,48 [(-22,31) – (-5,06)]	0,001
otros síntomas neurológicos		2,94 (1,42 – 5,34)	1,20 (0,03 – 6,53)	+1,74 [(-3,74) – 4,32]	0,700
otros síntomas psicopatológicos		10,88 (7,78 – 14,69)	16,87 (9,54 – 26,68)	-5,99 [(-15,89) – 1,56]	0,136
artralgia/artritis		2,65 (1,22 – 4,97)	0,00 (0,00 – 4,35)	+2,65 [(-1,95) – 4,95]	0,216

Tabla 19: Análisis multivariante para los factores predictores de efectos secundarios durante el tratamiento con AAD.

	hombre vs. mujer		<50 años vs. ≥50 años		no cirrosis vs. cirrosis		pauta sin RBV vs. con RBV		pauta con SOF vs. sin SOF	
	Dif% (IC95)	OR (IC95)	Dif% (IC95)	OR (IC95)	Dif% (IC95)	OR (IC95)	Dif% (IC95)	OR (IC95)	Dif% (IC95)	OR (IC95)
astenia	2,24 [(-7,49) - 10,61] p=0,692	-----	3,48 [(-4,55) - 11,56] p=0,421	-----	-11,78 [(-21,12) - (-2,96)] p=0,009	0,64 (0,39 - 1,04) p=0,070	-18,88 [(-27,91) - (-10,06)] p<0,001	0,36 (0,23 - 0,58) p<0,001	0,34 [(-10,60) - 9,42] p=1,000	-----
lesiones cutáneas	-8,97 [(-16,84) - (-3,13)] p=0,002	0,29 (0,13 - 0,64) p=0,002	4,96 (0,23 - 10,10) p=0,046	2,29 (0,99 - 5,26) p=0,052	-1,81 [(-8,04) - 2,95] p=0,521	0,74 (0,32 - 1,70) p=0,480	-1,98 [(-7,94) - 2,77] p=0,528	0,81 (0,35 - 1,88) p=0,630	-2,55 [(-10,77) - 2,70] p=0,451	-----
prurito	-4,93 [(-11,90) - (-0,20)] p=0,061	0,40 (0,16 - 1,00) p=0,050	1,46 [(-2,74) - 5,96] p=0,501	-----	-5,31 [(-11,50) - (-0,80)] p=0,024	0,49 (0,19 - 1,25) p=0,133	-7,65 [(-13,73) - (-3,07)] p=0,001	0,20 (0,08 - 0,54) p=0,001	-4,61 [(-12,73) - 0,41] p=0,086	0,56 (0,17 - 1,89) p=0,349
alteración apetito	-3,58 [(-11,93) - 3,01] p=0,377	-----	4,08 [(-2,01) - 10,37] p=0,220	-----	-10,10 [(-18,04) - (-3,30)] p=0,004	0,40 (0,22 - 0,73) p=0,003	-6,10 [(-13,49) - 0,29] p=0,074	0,67 (0,36 - 1,25) p=0,204	-0,87 [(-10,08) - 5,70] p=0,847	-----
diarrea	0,43 [(-6,61) - 5,49] p=1,000	-----	1,33 [(-3,88) - 6,74] p=0,717	-----	-6,39 [(-13,44) - (-0,77)] p=0,030	0,44 (0,22 - 0,91) p=0,026	-1,95 [(-8,29) - 3,24] p=0,566	0,91 (0,43 - 1,93) p=0,802	2,21 [(-5,51) - 7,04] p=0,650	-----
estrefimiento	3,96 [(-4,01) - 10,13] p=0,327	-----	-1,40 [(-7,86) - 5,20] p=0,774	-----	1,48 [(-6,07) - 7,83] p=0,757	1,00 (0,53 - 1,88) p=0,993	7,32 (0,47 - 13,22) p=0,048	2,04 (1,04 - 3,98) p=0,039	4,48 [(-4,40) - 10,70] p=0,366	-----
cefalea	-4,72 [(-14,18) - 3,37] p=0,308	-----	2,91 [(-4,41) - 10,33] p=0,449	-----	3,91 [(-4,32) - 11,03] p=0,411	1,16 (0,66 - 2,06) p=0,604	9,18 (1,50 - 15,91) p=0,023	1,98 (1,10 - 3,55) p=0,022	4,37 [(-5,53) - 11,85] p=0,426	-----
mareo	2,91 [(-3,02) - 6,92] p=0,347	-----	-5,52 [(-10,21) - (-1,00)] p=0,022	0,33 (0,13 - 0,85) p=0,021	0,82 [(-4,91) - 5,16] p=0,827	1,12 (0,45 - 2,83) p=0,805	2,59 [(-2,65) - 6,81] p=0,384	1,61 (0,63 - 4,17) p=0,321	-0,14 [(-7,74) - 4,43] p=1,000	-----
insomnio	0,75 [(-6,31) - 5,84] p=1,000	-----	1,83 [(-3,44) - 7,32] p=0,592	-----	0,59 [(-5,83) - 5,65] p=1,000	1,02 (0,43 - 2,42) p=0,957	-8,99 [(-15,91) - (-3,25)] p=0,002	0,51 (0,21 - 1,22) p=0,132	-12,48 [(-22,31) - (-5,06)] p=0,001	0,27 (0,13 - 0,55) p<0,001

Eventos adversos analíticos

Hiperbilirrubinemia

Se observó un incremento significativo de la bilirrubinemia total ([BbT]p) transcurridas las primeras cuatro semanas de terapia (Dif: +0,19 mg/dL; IC95: [0,10 – 0,28]; $p < 0,001$). La mejoría posterior no fue significativa, pero supuso que el aumento desde el valor basal al de FT tampoco lo fuera (figura 8).

Dos sujetos tuvieron [BbT]p > 10 mg/dL: ambos con diagnóstico de cirrosis compensada, sin RBV en la pauta de AAD y sin ATV en la de TARV. En uno de los casos, con valor de 11,7 mg/dL, la elevación fue asintomática salvo por ictericia conjuntival; y, en el segundo individuo, con valor de 24,7 mg/dL, se asoció a otros datos de disfunción hepatocelular y a descompensación ascítica.

En el análisis por subgrupos (tabla 20) se advirtió que los valores de [Bb]p basales y en S4 fueron significativamente mayores en los pacientes con cirrosis, aquéllos con RBV en la pauta de AAD, y los que tenía ATV en la pauta de TARV. Además, seguían siendo más elevados a FT en los pacientes cirróticos y en aquéllos con ATV.

Sin embargo, los cambios medios de [BbT]p no fueron diferentes entre pacientes sin cirrosis y aquéllos con cirrosis.

Sí se detectó, por el contrario, que el aumento medio de [BbT]p desde la situación basal a S4 fue significativamente superior en los pacientes que recibieron RBV con la pauta de AAD (Dif: +0,36 mg/dL; IC95: [0,19 – 0,53]; $p < 0,001$). También la mejoría media desde S4 a FT fue significativamente mayor en los sujetos con RBV (Dif: -0,33 mg/dL; IC95: [(-0,58) – (-0,08)]; $p = 0,011$). Este último resultado podría explicarse por la retirada de RBV en alguno de los pacientes a los que se les prescribió inicialmente, puesto que comparando con el subgrupo de pacientes a quienes no se les retiró dicho fármaco, se advierte que la mejoría media es mayor en los primeros ($p = 0,006$).

Por otra parte, se observó que el empeoramiento de [BbT]p desde el momento basal a S4, así como a FT, fue significativamente más acusado en los pacientes que recibieron ATV ($p < 0,001$ y $p = 0,002$, respectivamente).

Al analizar los datos en un modelo general lineal univariante que incluyó la administración de RBV en la pauta de AAD y de ATV en la pauta de TARV, se comprobó que el aumento de [BbT]p desde el análisis basal a S4 en pacientes con ATV fue independiente de que los pacientes recibiesen RBV, y viceversa (interacción con $p = 0,747$).

Figura 8: Evolución de la bilirrubinemia [mg/dL] durante la terapia con AAD en la cohorte general (n=405).

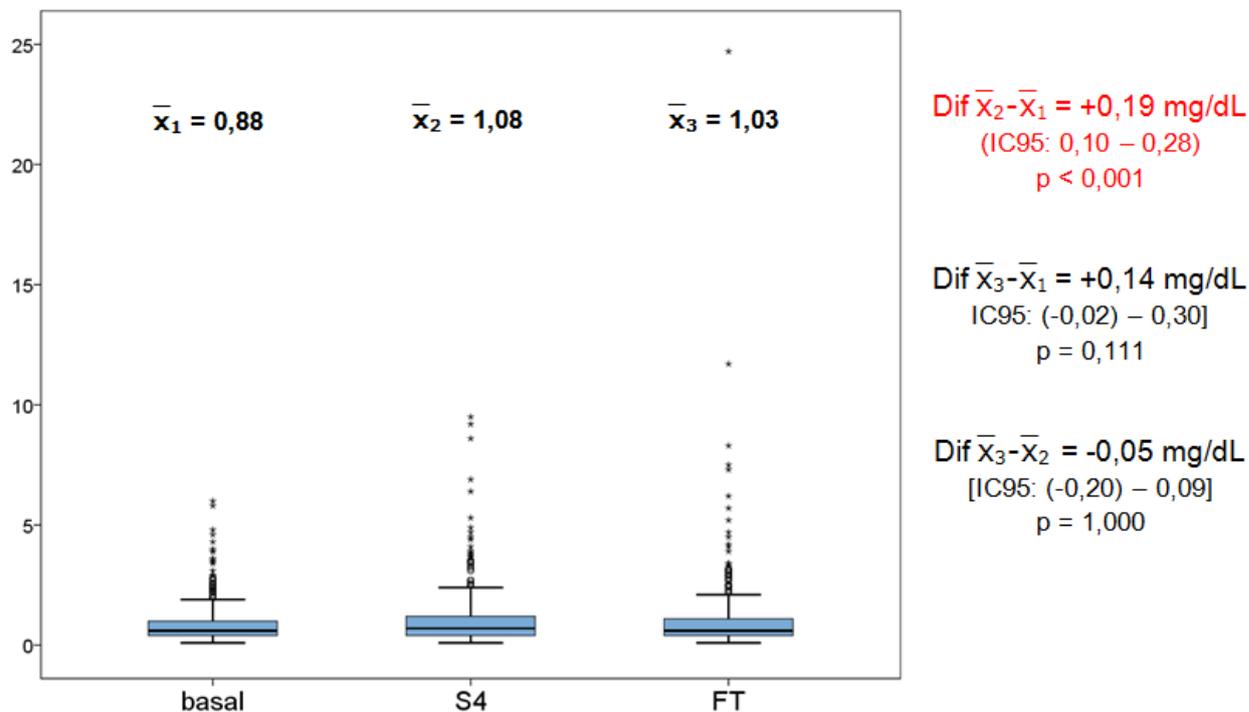


Tabla 20: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en la bilirrubinemia total [mg/dL] durante el tratamiento con AAD.

medición (mg/dL) / sub-grupo	sin cirrosis hepática [n ¹]	con cirrosis hepática [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
bilirrubinemia basal [n ¹ =292; n ² =131]	0,69 (0,63 – 0,76)	1,28 (1,09 – 1,47)	-0,59 [(-0,79) – (-0,39)]	<0,001
bilirrubinemia S4 [n ¹ =286; n ² =130]	0,86 (0,75 – 0,97)	1,55 (1,29 – 1,81)	-0,69 [(-0,97) – (-0,41)]	<0,001
bilirrubinemia FT [n ¹ =281; n ² =128]	0,77 (0,68 – 0,87)	1,56 (1,10 – 2,02)	-0,79 [(-1,26) – (-0,32)]	0,001
diferencia bilirrubinemia S4 – basal [n ¹ =286; n ² =130]	+0,16 (0,09 – 0,23)	+0,27 (0,10 – 0,44)	-0,10 [(-0,29) – 0,08]	0,262
diferencia bilirrubinemia FT – basal [n ¹ =281; n ² =128]	+0,08 (0,00 – 0,15)	+0,28 [(-0,11) – 0,67]	-0,20 [(-0,60) – 0,20]	0,321
diferencia bilirrubinemia FT – S4 [n ¹ =278; n ² =127]	-0,08 [(-0,15) – (-0,01)]	+0,02 [(-0,34) – 0,37]	-0,10 [(-0,46) – 0,26]	0,590

Tabla 20: (continuación)

medición (mg/dL) / sub-grupo	pauta sin RBV [n ¹]	pauta con RBV [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
bilirrubinemia basal [n ¹ =280; n ² =143]	0,79 (0,71 – 0,87)	1,04 (0,88 – 1,20)	-0,25 [(-0,43) – (-0,07)]	0,007
bilirrubinemia S4 [n ¹ =276; n ² =140]	0,87 (0,75 – 0,99)	1,48 (1,26 – 1,71)	-0,62 [(-0,88) – (-0,36)]	<0,001
bilirrubinemia FT [n ¹ =270; n ² =139]	0,92 (0,70 – 1,14)	1,21 (1,00 – 1,41)	-0,28 [(-0,62) – 0,05]	0,100
diferencia bilirrubinemia S4 – basal [n ¹ =276; n ² =140]	+0,07 (0,00 – 0,15)	+0,43 (0,28 – 0,58)	-0,36 [(-0,53) – (-0,19)]	<0,001
diferencia bilirrubinemia FT – basal [n ¹ =270; n ² =139]	+0,13 [(-0,05) – 0,31]	+0,15 [(-0,01) – 0,32]	-0,02 [(-0,30) – 0,26]	0,884
diferencia bilirrubinemia FT – S4 [n ¹ =267; n ² =138]	+0,06 [(-0,10) – 0,22]	-0,27 [(-0,42) – (-0,11)]	+0,33 (0,08 – 0,58)	0,011

medición (mg/dL) / sub-grupo	sin retirada de RBV [n ¹]	con retirada de RBV [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
bilirrubinemia basal [n ¹ =127; n ² =16]	0,97 (0,82 – 1,13)	1,58 (0,81 – 2,34)	-----	0,062
bilirrubinemia S4 [n ¹ =124; n ² =16]	1,37 (1,17 – 1,56)	2,38 (1,04 – 3,72)	-----	0,152
bilirrubinemia FT [n ¹ =123; n ² =16]	1,20 (0,99 – 1,42)	1,25 (0,53 – 1,97)	-----	0,249
diferencia bilirrubinemia S4 – basal [n ¹ =124; n ² =16]	+0,39 (0,24 – 0,53)	+0,81 (0,08 – 1,53)	-----	0,720
diferencia bilirrubinemia FT – basal [n ¹ =123; n ² =16]	+0,22 (0,03 – 0,40)	-0,33 [(-0,70) – 0,05]	-----	0,017
diferencia bilirrubinemia FT – S4 [n ¹ =122; n ² =16]	-0,15 [(-0,28) – (-0,03)]	-1,13 [(-2,09) – (-0,17)]	-----	0,006

medición (mg/dL) / sub-grupo	pauta sin ATV [n ¹]	pauta con ATV [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
bilirrubinemia basal [n ¹ =397; n ² =26]	0,76 (0,70 – 0,82)	2,63 (2,10 – 3,16)	-----	<0,001
bilirrubinemia S4 [n ¹ =390; n ² =26]	0,89 (0,81 – 0,98)	3,81 (3,03 – 4,59)	-----	<0,001
bilirrubinemia FT [n ¹ =383; n ² =26]	0,85 (0,70 – 0,99)	3,57 (2,74 – 4,40)	-----	<0,001
diferencia bilirrubinemia S4 – basal [n ¹ =390; n ² =26]	+0,13 (0,07 – 0,19)	+1,18 (0,59 – 1,77)	-----	<0,001
diferencia bilirrubinemia FT – basal [n ¹ =383; n ² =26]	+0,09 [(-0,04) – 0,22]	+0,94 (0,18 – 1,70)	-----	0,002
diferencia bilirrubinemia FT – S4 [n ¹ =379; n ² =26]	-0,04 [(-0,16) – 0,08]	-0,24 [(-0,97) – 0,49]	-----	0,367

Anemia

La concentración de hemoglobina plasmática ([Hb]p) disminuyó de forma significativa en las primeras cuatro semanas de tratamiento (Dif: -0,68 g/dL; IC95: [(-0,84) – (-0,52)]; $p < 0,001$), estabilizándose después hasta su finalización (figura 9).

El análisis por subgrupos (tabla 21) mostró que los pacientes que recibieron RBV experimentaron un mayor descenso medio de [Hb]p desde el hemograma basal a S4 (Dif: -1,71 g/dL; IC95: [(-1,97) – (-1,45)]; $p < 0,001$) y a FT (Dif: -1,60 g/dL; IC95: [(-1,91) – (-1,30)]; $p < 0,001$). A un tiempo, se comprobó que en los pacientes a los que se les retiró RBV durante el tratamiento con AAD hubo un menor descenso medio de [Hb]p desde basal a FT (Dif: +1,20 g/dL; IC95: [0,35 – 2,05]; $p = 0,006$) y una mayor mejoría media desde S4 a FT (Dif: +2,33 g/dL; IC95: [1,63 – 3,03]; $p < 0,001$).

De los 143 pacientes que precisaron tratamiento con RBV, hubo de reducirse la dosis en 47 sujetos (32,9%); y retirarse, con o sin reducción previa de la dosis, en 16 individuos (11,9%). Entre estos últimos figuran dos individuos con anemia hemolítica franca que se resolvió tras la suspensión del fármaco (continuándose el resto de la terapia), sin que se re-introdujera posteriormente.

Por otra parte, siendo los valores de [Hb]p basal y en S4 menores en el subgrupo de pacientes cirróticos, se advirtió una mejoría media desde S4 a FT mayor en estos sujetos (Dif: +0,45 g/dL; IC95: [0,18 – 0,72]; $p = 0,001$). No obstante, el valor de [Hb]p en FT siguió siendo menor en estos pacientes.

Figura 9: Evolución de la hemoglobinemia [g/dL] durante la terapia con AAD en la cohorte general (n=403).

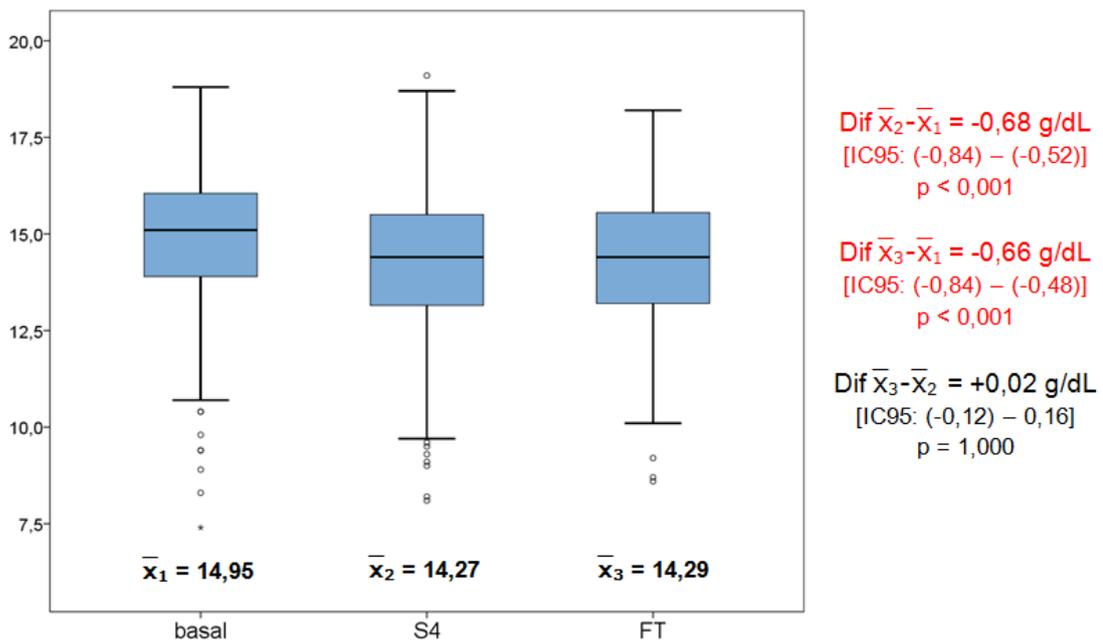


Tabla 21: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en la hemoglobinemía [g/dL] durante el tratamiento con AAD.

medición (g/dL) / sub-grupo	sin cirrosis hepática [n ¹]	con cirrosis hepática [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
[Hb]p basal [n ¹ =292; n ² =131]	15,26 (15,08 – 15,44)	14,23 (13,91 – 14,55)	1,03 (0,69 – 1,38)	<0,001
[Hb]p S4 [n ¹ =285; n ² =130]	14,68 (14,49 – 14,87)	13,39 (13,06 – 13,73)	1,28 (0,90 – 1,67)	<0,001
[Hb]p FT [n ¹ =280; n ² =128]	14,55 (14,36 – 14,74)	13,74 (13,45 – 14,02)	0,81 (0,47 – 1,16)	<0,001
diferencia [Hb]p S4 – basal [n ¹ =285; n ² =130]	-0,61 [(-0,76) – (-0,46)]	-0,82 [(-1,07) – (-0,57)]	+0,21 [(-0,07) – 0,49]	0,138
diferencia [Hb]p FT – basal [n ¹ =280; n ² =128]	-0,72 [(-0,89) – (-0,54)]	-0,51 [(-0,79) – (-0,24)]	-0,20 [(-0,52) – 0,11]	0,207
diferencia [Hb]p FT – S4 [n ¹ =276; n ² =127]	-0,12 [(-0,24) – 0,00]	+0,33 (0,08 – 0,57)	-0,45 [(-0,72) – (-0,18)]	0,001

medición (g/dL) / sub-grupo	pauta sin RBV [n ¹]	pauta con RBV [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
[Hb]p basal [n ¹ =280; n ² =143]	14,95 (14,74 – 15,16)	14,92 (14,65 – 15,20)	0,03 [(-0,33) – 0,38]	0,888
[Hb]p S4 [n ¹ =275; n ² =140]	14,85 (14,65 – 15,05)	13,15 (12,88 – 13,41)	1,70 (1,37 – 2,04)	<0,001
[Hb]p FT [n ¹ =269; n ² =139]	14,85 (14,67 – 15,03)	13,22 (12,97 – 13,47)	1,63 (1,32 – 1,94)	<0,001
diferencia [Hb]p S4 – basal [n ¹ =275; n ² =140]	-0,10 [(-0,19) – (-0,01)]	-1,81 [(-2,05) – (-1,57)]	+1,71 (1,45 – 1,97)	<0,001
diferencia [Hb]p FT – basal [n ¹ =269; n ² =139]	-0,11 [(-0,24) – 0,02]	-1,71 [(-1,99) – (-1,43)]	+1,60 (1,30 – 1,91)	<0,001
diferencia [Hb]p FT – S4 [n ¹ =265; n ² =138]	-0,01 [(-0,11) – 0,10]	+0,07 [(-0,18) – 0,33]	-0,08 [(-0,36) – 0,20]	0,578

medición (g/dL) / sub-grupo	sin retirada de RBV [n ¹]	con retirada de RBV [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
[Hb]p basal [n ¹ =127; n ² =16]	14,97 (14,67 – 15,27)	14,57 (13,78 – 15,36)	0,40 [(-0,48) – 1,29]	0,372
[Hb]p S4 [n ¹ =124; n ² =16]	13,32 (13,06 – 13,58)	11,79 (10,75 – 12,83)	1,53 (0,72 – 2,34)	<0,001
[Hb]p FT [n ¹ =123; n ² =16]	13,13 (12,87 – 13,39)	13,92 (12,98 – 14,86)	-0,79 [(-1,56) – (-0,01)]	0,047
diferencia [Hb]p S4 – basal [n ¹ =124; n ² =16]	-1,68 [(-1,93) – (-1,44)]	-2,78 [(-3,66) – (-1,90)]	+1,10 (0,36 – 1,84)	0,004
diferencia [Hb]p FT – basal [n ¹ =123; n ² =16]	-1,85 [(-2,15) – (-1,55)]	-0,65 [(-1,33) – 0,03]	-1,20 [(-2,05) – (-0,35)]	0,006
diferencia [Hb]p FT – S4 [n ¹ =122; n ² =16]	-0,20 [(-0,43) – 0,04]	+2,13 (1,30 – 2,96)	-2,33 [(-3,03) – (-1,63)]	<0,001

Deterioro de función renal

El filtrado glomerular estimado por la fórmula CKD EPI (FGe) también empeoró desde el análisis basal a S4 de forma significativa (Dif: $-2,72 \text{ mL/min/1,73m}^2$; IC95: $[(-3,93) - (-1,52)]$; $p < 0,001$), sin cambios relevantes desde S4 a FT (figura 10).

En el análisis por subgrupos (tabla 22) se detectó que los pacientes que recibieron la combinación potencialmente nefrotóxica de ledipasvir (LDV) + tenofovir disoproxilo fumarato (TDF) + [inhibidor de proteasa potenciado o efavirenz (IP o EFV)] tenían un valor de FGe basal y en S4 significativamente mayor al resto de pacientes. Si bien no se encontraron diferencias en las variaciones de FGe durante el tratamiento entre ambos subgrupos, los valores de FGe en FT no eran ya significativamente mayores en los primeros.

Cabe destacar asimismo que, de los 69 pacientes que se trataron con esta combinación de fármacos, hubo de modificarse el TARV durante el tratamiento con AAD en cinco de ellos (7,2%) por mayor deterioro de FGe del asumible, sustituyendo TDF por abacavir.

Además, entre los sujetos descritos en el párrafo previo no se incluye un individuo concreto, genotipo 1a, coinfectado por VHB y sin cirrosis, bajo TARV con TDF/FTC + DRV/r QD, para el que se inició terapia anti-VHC con SOF/LDV, y en el que se objetivó un descenso de FGe desde el análisis basal a S4 de $16,02 \text{ mL/min/1,73m}^2$. En este paciente se modificó la terapia AAD a la combinación DSV+OTV/PTV/r, con mejoría posterior del FGe a FT en $9,15 \text{ mL/min/1,73m}^2$, y al valor basal en S+12.

Por otra parte, en los subgrupos definidos por la edad o por la presencia de cirrosis o hipertensión arterial esencial tampoco hubo variaciones significativas del FGe.

Sí se advirtió una mejoría significativa del FGe desde la situación basal a FT en los pacientes con DM2 (Dif: $+4,03 \text{ mL/min/1,73m}^2$; IC95: $[0,96 - 7,11]$; $p = 0,010$) y aquellos otros con detección de crioglobulinas en el análisis pre-terapia (Dif: $+4,07 \text{ mL/min/1,73m}^2$; IC95: $[0,52 - 7,62]$; $p = 0,025$). En este sentido, siendo el valor de FGe basal significativamente menor en los diabéticos respecto de los pacientes sin DM2, la diferencia de los valores de FGe en FT no es ya significativa. En el modelo general lineal univariante se comprobó que la mejoría de FGe en los pacientes diabéticos fue independiente de la presencia de crioglobulinemia, y viceversa (interacción con $p = 0,349$).

Figura 10: Evolución del FGe [mL/min/1,73m²] durante la terapia con AAD en la cohorte general (n=405).

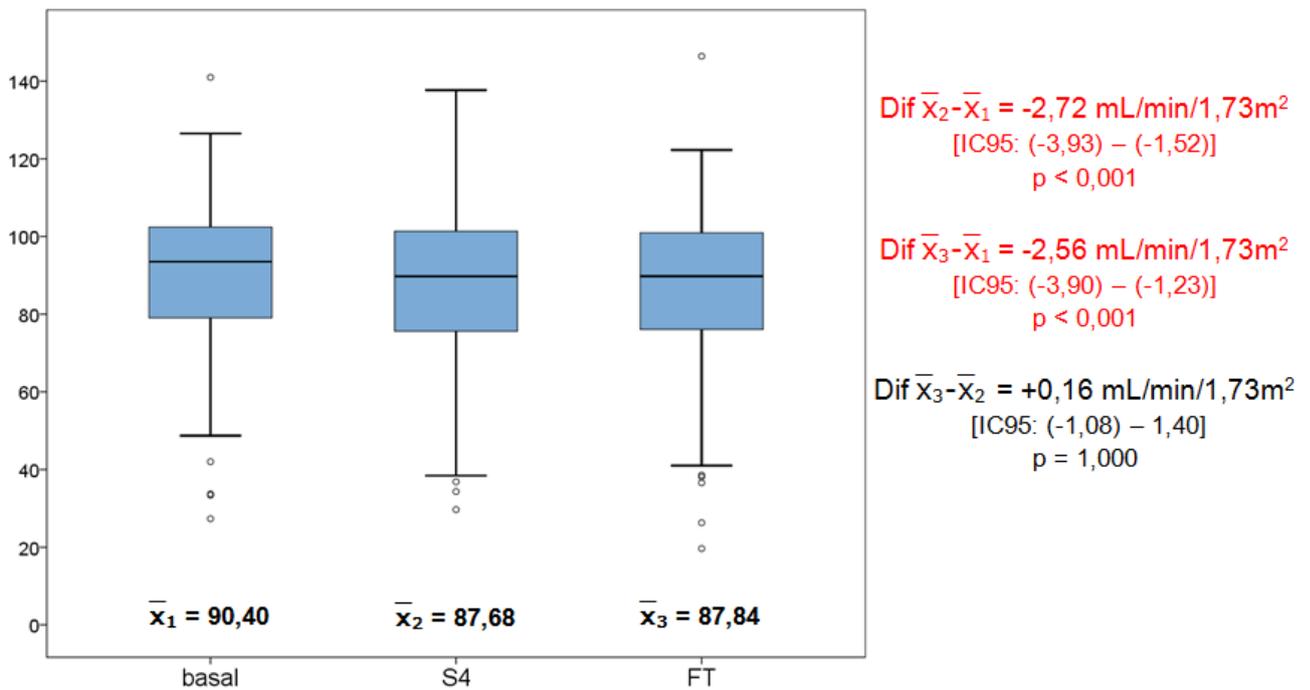


Tabla 22: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en el FGe [mL/min/1,73m²] durante el tratamiento con AAD.

medición (mL/min/1,73m ²) / sub-grupo	no co-administración LDV+TDF+(IP/EFV) [n ¹]	co-administración LDV+TDF+(IP/EFV) [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
FGe basal [n ¹ =354; n ² =69]	89,49 (87,71 – 91,26)	95,45 (92,47 – 98,42)	-5,96 [[-9,41) – (-2,51)]	0,001
FGe S4 [n ¹ =347; n ² =69]	86,92 (85,04 – 88,79)	91,24 (87,97 – 94,50)	-4,32 [[-8,07) – (-0,57)]	0,024
FGe FT [n ¹ =341; n ² =68]	87,25 (85,34 – 89,15)	90,99 (87,45 – 94,54)	-3,75 [[-8,29) – 0,80]	0,106
diferencia FGe S4 – basal [n ¹ =347; n ² =69]	-2,40 [[-3,49) – (-1,31)]	-4,21 [[-6,33) – (-2,10)]	+1,81 [[-0,81) – 4,43]	0,175
diferencia FGe FT – basal [n ¹ =341; n ² =68]	-2,24 [[-3,42) – (-1,05)]	-4,31 [[-7,22) – (-1,40)]	+2,07 [[-0,86) – 5,01]	0,166
diferencia FGe FT – S4 [n ¹ =337; n ² =68]	+0,20 [[-0,94) – 1,34]	-0,02 [[-2,22) – 2,18]	+0,22 [[-2,25) – 2,68]	0,863

Tabla 22: (continuación)

medición (mL/min/1,73m ²)	sub-grupo	< 50 años [n ¹]	≥ 50 años [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
FGe basal [n ¹ =200; n ² =223]		93,97 (91,76 – 96,18)	87,31 (85,15 – 89,47)	6,66 (3,57 – 9,75)	<0,001
FGe S4 [n ¹ =195; n ² =221]		90,85 (88,49 – 93,20)	84,80 (82,52 – 87,08)	6,05 (2,77 – 9,32)	<0,001
FGe FT [n ¹ =192; n ² =217]		91,44 (89,02 – 93,86)	84,72 (82,41 – 87,02)	6,72 (3,38 – 10,06)	<0,001
diferencia FGe S4 – basal [n ¹ =195; n ² =221]		-2,94 [(-4,50) – (-1,38)]	-2,50 [(-3,72) – (-1,27)]	-0,44 [(-2,40) – 1,51]	0,658
diferencia FGe FT – basal [n ¹ =192; n ² =217]		-2,53 [(-4,27) – (-0,78)]	-2,63 [(-4,01) – (-1,25)]	+0,10 [(-2,09) – 2,30]	0,927
diferencia FGe FT – S4 [n ¹ =190; n ² =215]		+0,44 [(-1,14) – 2,03]	-0,09 [(-1,41) – 1,22]	+0,53 [(-1,50) – 2,57]	0,606

medición (mL/min/1,73m ²)	sub-grupo	sin cirrosis hepática [n ¹]	con cirrosis hepática [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
FGe basal [n ¹ =292; n ² =131]		90,27 (88,42 – 92,12)	90,90 (87,89 – 93,90)	-0,63 [(-4,04) – 2,78]	0,716
FGe S4 [n ¹ =286; n ² =130]		87,41 (85,44 – 89,38)	88,12 (85,02 – 91,22)	-0,71 [(-4,29) – 2,87]	0,697
FGe FT [n ¹ =281; n ² =128]		87,71 (85,70 – 89,72)	88,22 (85,04 – 91,41)	-0,51 [(-4,17) – 3,15]	0,784
diferencia FGe S4 – basal [n ¹ =286; n ² =130]		-2,64 [(-3,80) – (-1,47)]	-2,85 [(-4,64) – (-1,05)]	+0,21 [(-1,90) – 2,31]	0,845
diferencia FGe FT – basal [n ¹ =281; n ² =128]		-2,39 [(-3,66) – (-1,12)]	-3,00 [(-5,14) – (-0,86)]	+0,61 [(-1,75) – 2,98]	0,610
diferencia FGe FT – S4 [n ¹ =278; n ² =127]		+0,27 [(-0,90) – 1,44]	-0,08 [(-2,09) – 1,92]	+0,36 [(-1,84) – 2,55]	0,750

medición (mL/min/1,73m ²)	sub-grupo	sin HTA [n ¹]	con HTA [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
FGe basal [n ¹ =302; n ² =121]		90,80 (88,96 – 92,65)	89,61 (86,57 – 92,66)	1,19 [(-2,30) – 4,67]	0,503
FGe S4 [n ¹ =296; n ² =120]		88,09 (86,15 – 90,02)	86,52 (83,29 – 89,75)	1,57 [(-2,09) – 5,23]	0,400
FGe FT [n ¹ =292; n ² =117]		87,94 (85,99 – 89,90)	87,69 (84,28 – 91,10)	0,25 [(-3,50) – 4,01]	0,894
diferencia FGe S4 – basal [n ¹ =296; n ² =120]		-2,63 [(-3,79) – (-1,47)]	-2,89 [(-4,70) – (-1,08)]	+0,26 [(-1,89) – 2,42]	0,810
diferencia FGe FT – basal [n ¹ =292; n ² =117]		-2,93 [(-4,30) – (-1,56)]	-1,71 [(-3,46) – 0,04]	-1,22 [(-3,44) – 0,99]	0,277
diferencia FGe FT – S4 [n ¹ =288; n ² =117]		-0,19 [(-1,42) – 1,03]	+1,03 [(-0,77) – 2,84]	-1,23 [(-3,47) – 1,01]	0,282

Tabla 22: (continuación)

medición (mL/min/1,73m ²)	sub-grupo	sin DM2 [n ¹]	con DM2 [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
FGe basal [n ¹ =361; n ² =62]		91,14 (89,47 – 92,81)	86,51 (82,01 – 91,00)	4,63 (0,20 – 9,07)	0,040
FGe S4 [n ¹ =355; n ² =61]		88,09 (86,34 – 89,83)	84,99 (79,92 – 90,07)	3,09 [(-2,26) – 8,45]	0,254
FGe FT [n ¹ =349; n ² =60]		87,95 (86,15 – 89,75)	87,41 (82,34 – 92,49)	0,54 [(-4,26) – 5,33]	0,826
diferencia FGe S4 – basal [n ¹ =355; n ² =61]		-2,89 [(-3,96) – (-1,83)]	-1,59 [(-4,08) – 0,89]	-1,30 [(-4,06) – 1,46]	0,354
diferencia FGe FT – basal [n ¹ =349; n ² =60]		-3,17 [(-4,37) – (-1,98)]	+0,86 [(-1,76) – 3,49]	-4,03 [(-7,11) – (-0,96)]	0,010
diferencia FGe FT – S4 [n ¹ =346; n ² =59]		-0,24 [(-1,34) – 0,85]	+2,53 [(-0,15) – 5,22]	-2,78 [(-5,65) – 0,09]	0,058

medición (mL/min/1,73m ²)	sub-grupo	crioglobulinemia basal negativa / no determinada [n ¹]	crioglobulinemia basal positiva [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
FGe basal [n ¹ =377; n ² =46]		91,06 (89,46 – 92,67)	85,52 (79,42 – 91,62)	5,55 [(-0,75) – 11,84]	0,083
FGe S4 [n ¹ =370; n ² =46]		88,07 (86,37 – 89,78)	84,11 (77,91 – 90,31)	3,96 [(-2,45) – 10,37]	0,221
FGe FT [n ¹ =366; n ² =43]		87,99 (86,27 – 89,72)	86,83 (79,91 – 93,76)	1,16 [(-5,97) – 8,28]	0,745
diferencia FGe S4 – basal [n ¹ =370; n ² =46]		-2,86 [(-3,90) – (-1,83)]	-1,41 [(-4,03) – 1,49]	-1,46 [(-4,57) – 1,65]	0,357
diferencia FGe FT – basal [n ¹ =366; n ² =43]		-3,01 [(-4,17) – (-1,84)]	+1,06 [(-2,06) – 4,18]	-4,07 [(-7,62) – (-0,52)]	0,025
diferencia FGe FT – S4 [n ¹ =362; n ² =43]		-0,09 [(-1,17) – 0,99]	+2,29 [(-0,70) – 5,28]	-2,38 [(-5,68) – 0,91]	0,155

Pérdida del control virológico de la infección por VIH

En 18 pacientes no se dispuso de determinación de ARN VIH en el momento de finalizar el tratamiento anti-VHC. Un paciente falleció, doce individuos no acudieron al laboratorio para la extracción de muestra de sangre por motivos desconocidos, y en cinco casos se trató de un olvido al añadir la determinación en el volante de análisis.

Cuando se excluyeron del análisis esos 18 individuos, se encontró que tuvieron ARN VIH <50 copias/mL el 94,6% de los pacientes (IC95: 91,9 – 96,6) en el momento de iniciar el tratamiento, y el 93,6% de los sujetos (IC95: 90,7 – 95,8) al acabar aquél (figura 11). Asimismo, se objetivó un ARN VIH <200 copias/mL en el 98,3% de los pacientes (IC95: 96,5 – 99,3) al empezar la terapia con AAD, y en el 97,3% de los individuos (IC95: 95,2 – 98,6) al acabarla (figura 12). Las diferencias no fueron significativas.

Figura 11: Proporción de pacientes con ARN VIH <50 copias/mL en los momentos basal y FT, considerando sólo a aquéllos con ambas determinaciones disponibles.

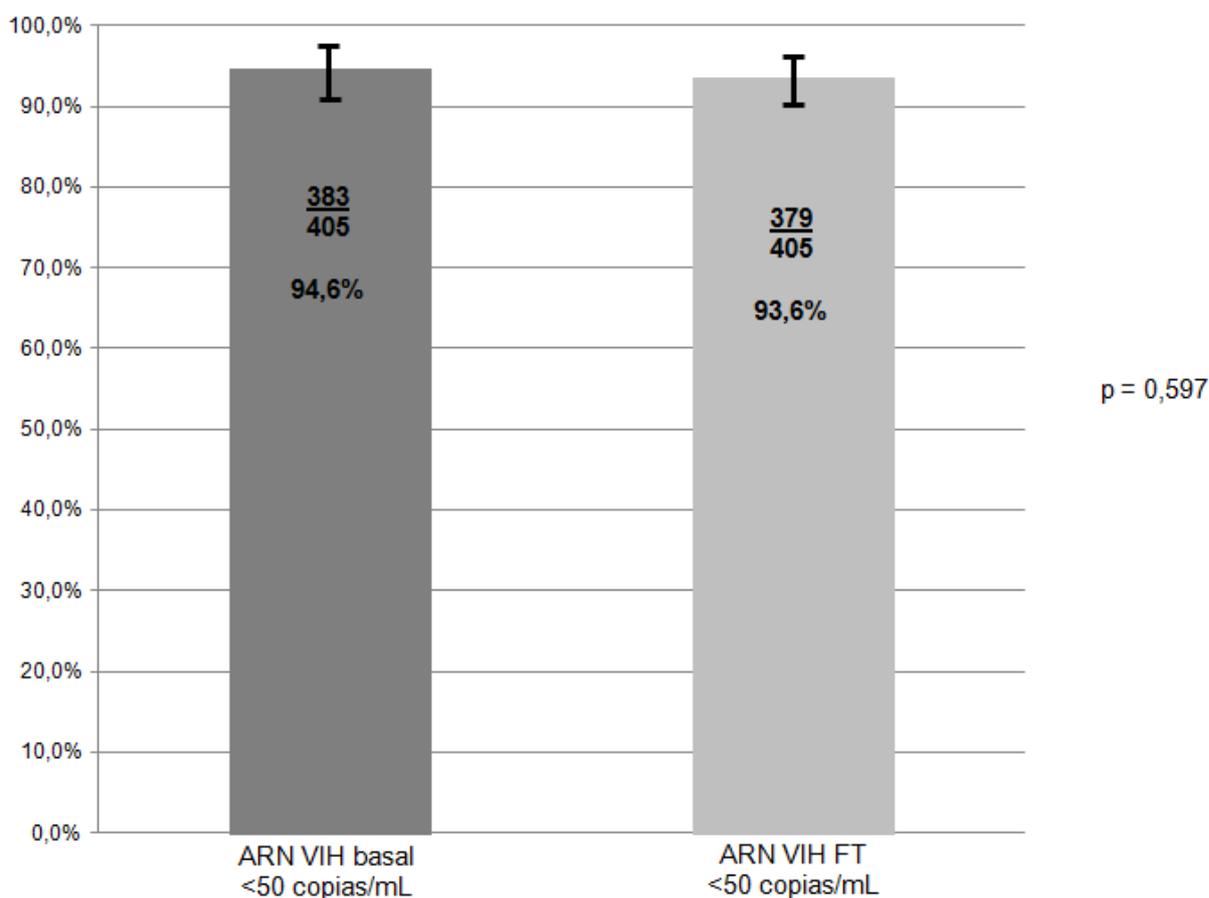
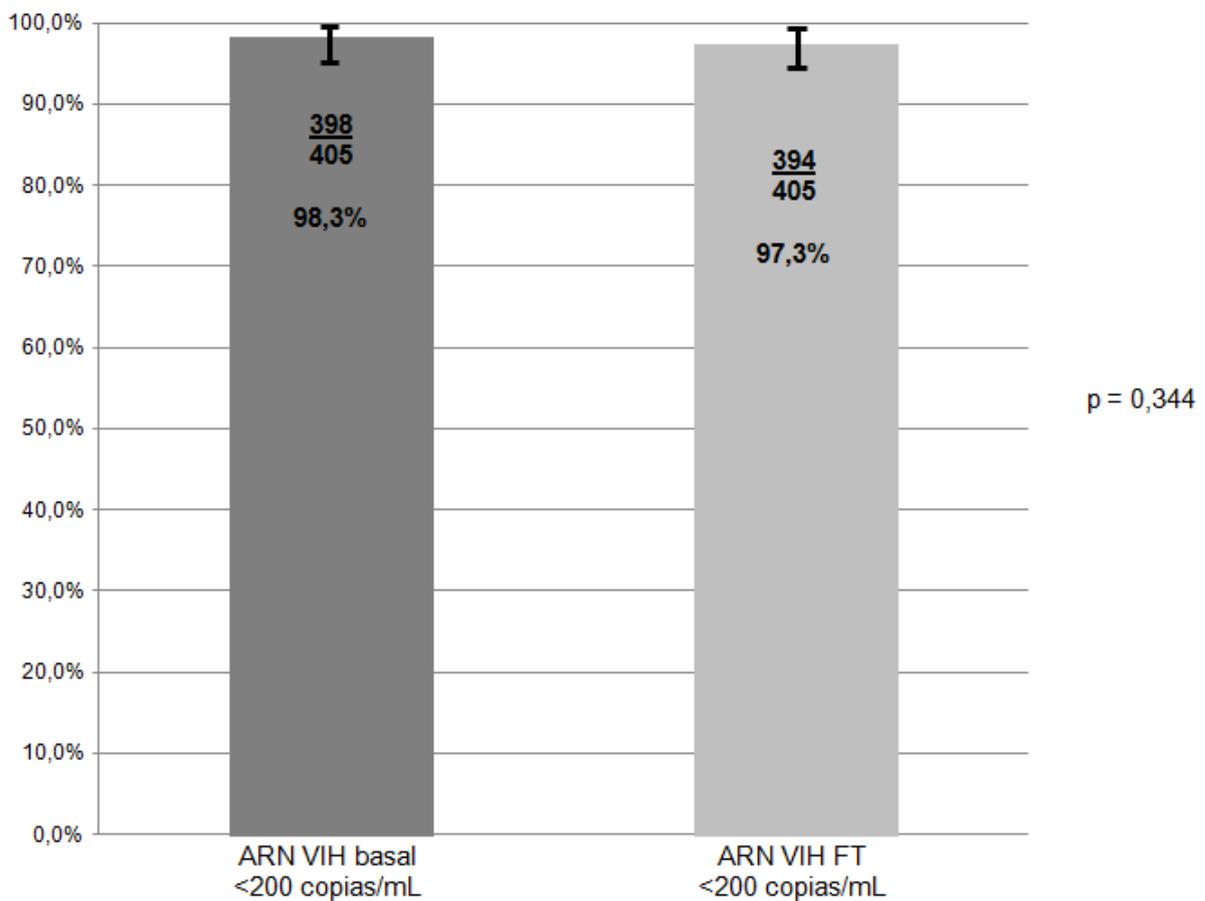


Figura 12: Proporción de pacientes con ARN VIH <200 copias/mL en los momentos basal y FT, considerando sólo a aquéllos con ambas determinaciones disponibles.



Se observa que siete pacientes (1,7%) comenzaron el tratamiento AAD con un ARN VIH ≥ 200 copias/mL. La tabla 23 muestra su situación clínica, el motivo por el que se decidió iniciar la terapia anti-VHC a pesar de este estado virológico, la viremia VIH basal exacta y su determinación en el momento de finalizar aquélla.

Respecto de los pacientes que perdieron el control virológico de la infección por VIH durante el tratamiento con AAD (n=7 sujetos con viremia basal <200 copias/mL, y ≥ 200 copias/mL en el momento FT), cuatro de ellos reconocieron adherencia irregular, y en los otros tres individuos, que lo negaban, se confirmó en S+12 viremia de nuevo indetectable (“blip”).

Tabla 23: Descripción de los pacientes con viremia VIH basal >200 copias/mL.

	ARN VIH basal (copias/mL)	Situación clínica explicativa de la viremia basal	Motivo de inicio terapia anti-VHC	ARN VIH FT (copias/mL)
Paciente 1	222	viremia de bajo nivel persistente a pesar de TARV intensificado y buena adherencia	no perspectiva de cambio en la situación virológica	655
Paciente 2	347	re-introducción de TARV hacia seis semanas, tras abandono de TARV	ventana de oportunidad de adherencia	<20
Paciente 3	139.524	re-incorporación al seguimiento en consulta, tras abandono de TARV	ventana de oportunidad de adherencia; se iniciaron simultáneamente el TARV y la terapia AAD por fibrosis estimada F4	<20
Paciente 4	9.020	diagnóstico reciente y simultáneo de infecciones por VIH y VHC	hipertransaminasemia progresiva (GPT 282 U/L; GOT 173 U/L); dada la buena situación inmunológica (CD4+ 803 /mL), se decidió tratar primero la infección por VHC	1.200
Paciente 5	680	viremia de bajo nivel persistente a pesar de TARV intensificado y buena adherencia	no perspectiva de cambio en la situación virológica	264
Paciente 6	293	interrupción de TARV (iniciado cuatro semanas antes ante diagnóstico de infección por VIH) por deterioro grave de la función hepatocelular	interpretación del deterioro de la función hepatocelular como en contexto de en contexto de reactivación de infección VHC (+/- fármacos)	425
Paciente 7	102.530	interrupción de TARV (dentro de un ensayo clínico) por hipertransaminasemia en contexto de infección aguda por VHC	decisión del promotor del estudio de excluir al paciente del mismo; se reintrodujo TARV comercial de forma simultánea al inicio de la terapia AAD	<20

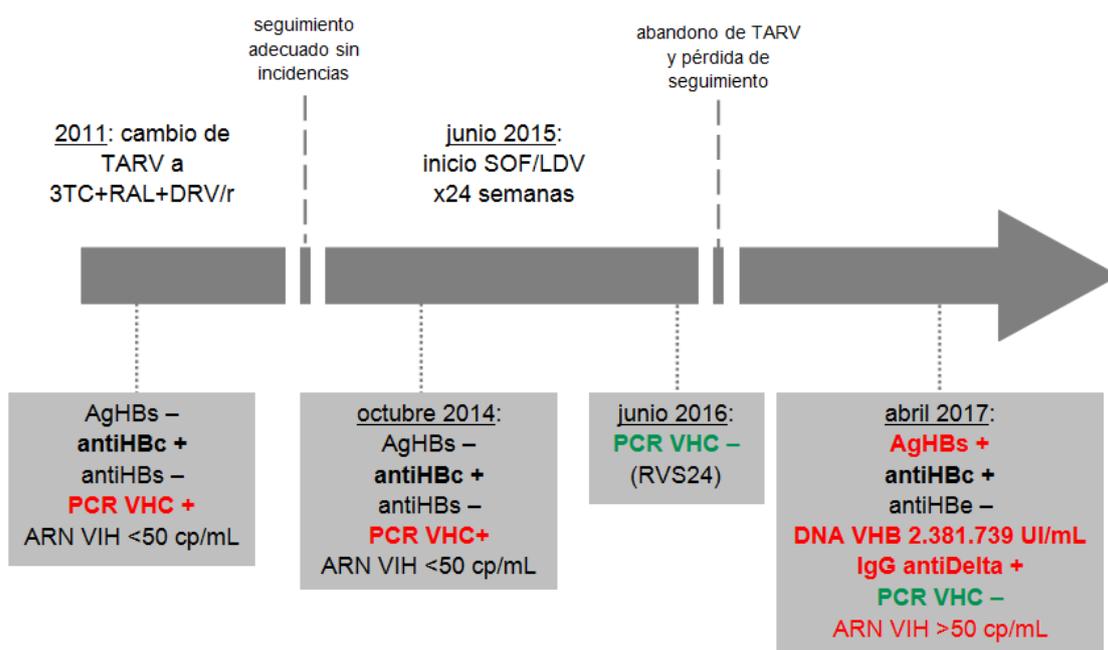
Reactivación de la infección por VHB

De los ocho pacientes con infección crónica activa por VHB (AgHBs +), ninguno perdió el control virológico durante el tratamiento con AAD. Tampoco se detectaron reactivaciones en los individuos con antiHBc y antiHBs positivos.

Por otra parte, de los 91 sujetos con antiHBc solitario en el momento de iniciar la terapia anti-VHC, se detectó un caso de reactivación de la infección por VHB (1,1%). Se trató de un hombre de 56 años con infección crónica por VHC genotipo 1a para la que nunca antes había recibido tratamiento, y con enfermedad hepática avanzada sin descompensaciones (IEH 30,4 kPa). La figura 13 muestra la evolución del paciente. Había recibido desde el año 2002 varias pautas de TARV, siempre con 3TC o con TDF (sin FTC); nunca con los dos fármacos en combinación. En junio de 2015, estando bajo régimen triple con 3TC+RAL+DRV/r QD, comenzó a tomar la combinación SOF/LDV, con una última serología en octubre de 2014 que mostraba AgHBs negativo, antiHBc positivo, y antiHBs negativo. Abandonó el TARV y el seguimiento en junio de 2016 (confirmada la RVS24), y regresó a la consulta en abril de 2017. En ese momento, se detectó de forma asintomática seroconversión del AgHBs. El paciente negaba exposición de riesgo para infección aguda por VHB. El ARN VHC seguía siendo indetectable.

No se había identificado ningún otro caso de reactivación de la infección por VHB en el momento de cierre del seguimiento, si bien es cierto que no se había repetido el estudio serológico de forma sistemática a todos los sujetos tratados con AAD.

Figura 13: Historia microbiológica y terapéutica del único caso de reactivación de infección por VHB en la cohorte.



4.4. Adherencia al tratamiento e interrupciones prematuras

Adherencia

La mediana de adherencia fue del 100% (AIQ: 97,70 – 100,00). Los análisis por subgrupos se muestran en la tabla 24. En el estudio multivariante se encontró que los siguientes factores se asociaron de forma independiente a una adherencia <95%: el consumo de >25 gramos/día de alcohol en el año previo o durante el tratamiento con AAD (OR 2,7; IC95: 1,5 – 5,1; p=0,001); no haber recibido nunca tratamiento anti-VHC (OR 3,3; IC95: 1,7 – 5,0; p=0,001); y una duración de terapia de 24 semanas (OR 1,8; IC95: 1,1 – 3,0; p=0,026). La r^2 de Nagelkerke fue de 0,135.

Respecto de la duración del tratamiento, no se encontraron diferencias, sin embargo, cuando se compararon las pautas de 8 vs. 12 semanas, ni en la cohorte general (tabla 25; figura 14) ni en el subconjunto de pacientes tratados con la combinación de SOF/LDV (tabla 26; figura 15), aunque el número de pacientes tratados durante 8 semanas fue escaso.

Interrupciones prematuras

En la cohorte general, 18 pacientes (4,3%) interrumpieron prematuramente el tratamiento con AAD. Los motivos se muestran en la tabla 27. A dos de estos pacientes (sujetos 8 y 10) se les volvió a prescribir la terapia, pero interrumpieron de nuevo. Uno de los pacientes tenía ya un perfil de seguimiento irregular en las consultas; el otro, por el contrario, acudía con rigurosidad a las visitas, y la adherencia al TARV era buena, pero se percibió dificultad en comprender los cambios y novedades en su tratamiento.

Por otra parte, sin tener en cuenta al paciente que precisó cambio de una pauta de AAD por otra, otros dos pacientes interrumpieron sin justificación la terapia tras apenas 2 y 4 semanas desde su inicio, respectivamente, para después reintroducirse y finalizarse con éxito (no figuran en la tabla).

En cuanto a la adherencia estimada y desenlace virológico tras la interrupción, se describen en la tabla 27. Se comprueba cómo no hay ningún umbral de adherencia que permita predecir la respuesta al tratamiento incompleto (figura 16).

Tabla 24: Análisis uni- y multivariante de los factores asociados a una adherencia $\geq 95\%$ en la cohorte general (n=423).

subgrupos (n)	análisis	adherencia $\geq 95\%$ (%pacientes, IC95)	Dif% (IC95)	p valor exacto de Fisher	V de Cramer	OR regresión logística	p valor regresión logística
hombre (316) mujer (107)		81,65 (76,93 – 85,76) 74,77 (65,45 – 82,67)	+6,88 [(-1,75) – 16,67]	0,127	0,075	1,6 (0,9 – 2,7)	0,104
<50 años (200) ≥ 50 años (223)		75,50 (68,94 – 81,29) 83,86 (78,36 – 88,43)	-8,36 [(-16,04) – (-0,69)]	0,039	0,104	0,6 (0,4 – 1,0)	0,065
no UDVP (64) UDVP (359)		82,81 (71,32 – 91,10) 79,39 (74,83 – 83,45)	+3,43 [(-8,26) – 12,00]	0,614	-----	-----	-----
≤ 25 g alcohol/día (365) >25 g alcohol/día (58)		83,29 (79,06 – 86,97) 58,62 (44,93 – 71,40)	+24,67 (12,20 – 37,95)	<0,001	0,212	2,7 (1,5 – 5,1)	0,001
sin cirrosis (292) con cirrosis (131)		81,16 (76,20 – 85,48) 77,10 (68,95 – 83,98)	+4,07 [(-3,95) – 12,96]	0,359	-----	-----	-----
no terapia previa con IFN (298) terapia previa IFN (125)		75,17 (69,86 – 79,97) 91,20 (84,80 – 95,52)	-16,03 [(-22,49) – (-8,25)]	<0,001	0,183	0,3 (0,2 – 0,6)	0,001
pauta con SOF (340) pauta 2D/3D (83)		79,41 (74,72 – 83,58) 81,93 (71,95 – 89,52)	-2,52 [(-10,74) – 7,89]	0,650	-----	-----	-----
pauta sin RBV (280) pauta con RBV (143)		80,36 (75,21 – 84,85) 79,02 (71,43 – 85,38)	+1,34 [(-6,41) – 9,85]	0,798	-----	-----	-----
duración 8-12 semanas (273) duración 24 semanas (150)		82,42 (77,37 – 86,74) 75,33 (67,64 – 82,00)	+7,08 [(-0,86) – 15,59]	0,099	0,085	1,8 (1,1 – 3,0)	0,026

Tabla 25: Comparación de la proporción de pacientes tratados con cualquier de pauta AAD, según duración 8 vs. 12 semanas.

adherencia% (IC95)	≥95%	Dif% (IC95)	≥90%	Dif% (IC95)	≥85%	Dif% (IC95)
subgrupo						
8 semanas (n=21)	85,71% (63,66 – 96,95)	0,03 [(-0,17) – 0,14]	90,48% (69,62 – 98,83)	-0,01 [(-0,20) – 0,07]	95,24% (76,18 – 99,88)	0,02 [(-0,16) – 0,08]
12 semanas (n=252)	82,14% (76,85 – 86,67)	p = 1,000	91,27% (87,08 – 94,45)	p = 1,000	92,86% (88,95 – 95,71)	p = 1,000

Tabla 26: Comparación de la proporción de pacientes tratados con la combinación SOF/LDV, según duración 8 vs. 12 semanas.

adherencia% (IC95)	≥95%	Dif% (IC95)	≥90%	Dif% (IC95)	≥85%	Dif% (IC95)
subgrupo						
8 semanas (n=21)	85,71% (63,66 – 96,95)	0,03 [(-0,18) – 0,14]	90,48% (69,62 – 98,83)	-0,02 [(-0,22) – 0,07]	95,24% (76,18 – 99,88)	0,02 [(-0,16) – 0,09]
12 semanas (n=157)	82,80% (75,97 – 88,35)	p = 1,000	92,36% (87,03 – 95,99)	p = 0,672	92,99% (87,81 – 96,45)	p = 1,000

Figura 14: Mediana de adherencia en los pacientes tratados con cualquier combinación de AAD, según duración 8 vs. 12 semanas.

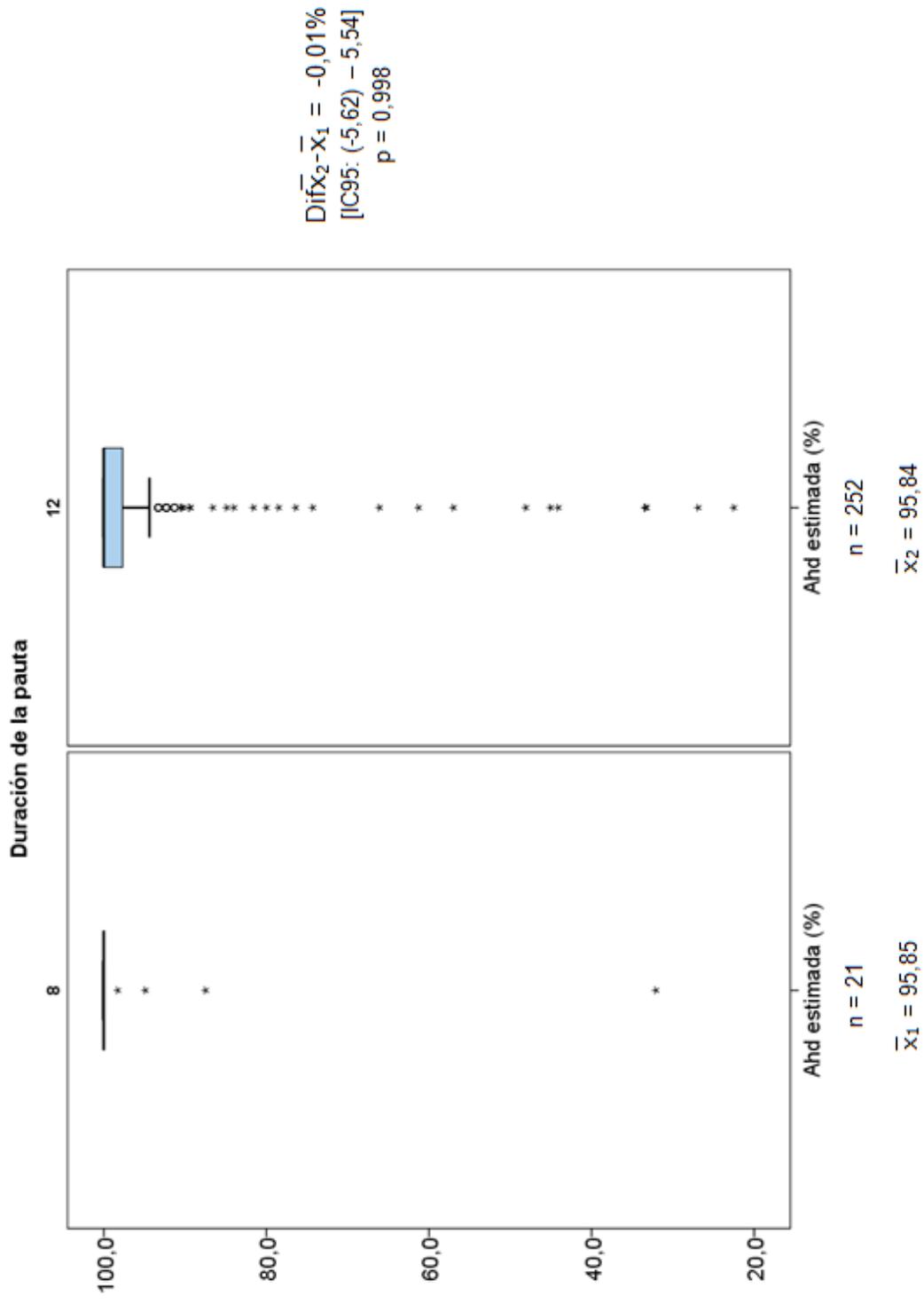


Figura 15: Mediana de adherencia en los pacientes tratados con la combinación SOF/LDV, según duración 8 vs. 12 semanas.

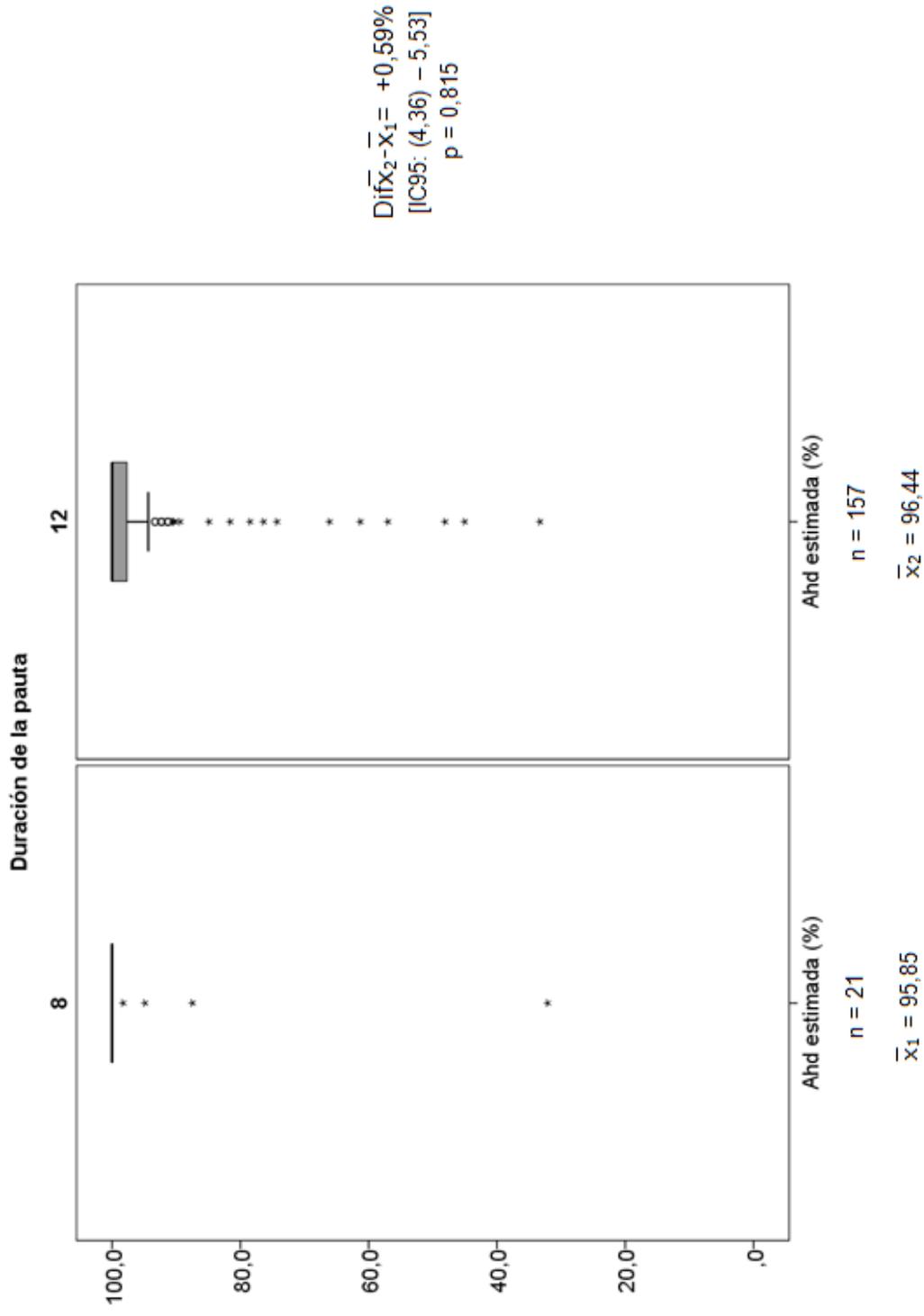
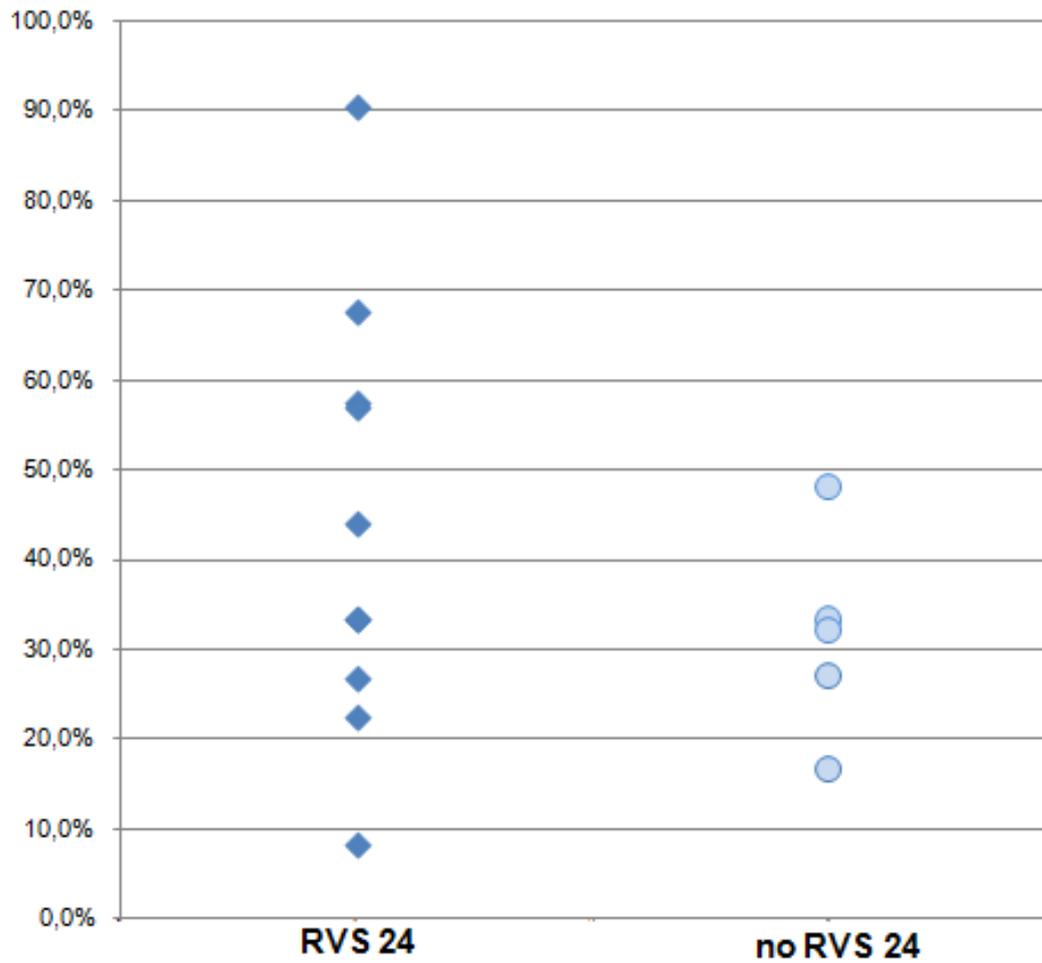


Tabla 27: Casos de interrupción del tratamiento con AAD.

	Motivo interrupción	<u>nº comprimidos tomados</u> nº comprimidos prescritos	Adherencia estimada (%)	Respuesta al tratamiento
Paciente 1	recaída en consumo de tóxicos	37/84	44,1	RVS24
Paciente 2	abandono voluntario (problemas médicos graves intercurrentes pero sin indicación de interrupción)	112/168	57,5	RVS24
Paciente 3	indicación médica: estreñimiento pertinaz acentuado por opiáceos prescritos ante dolor oncológico	155/168	92,3	desconocida (pérdida de seguimiento por deceso)
Paciente 4	abandono voluntario por estreñimiento	76/84	90,5	RVS24
Paciente 5	abandono voluntario por cefalea	28/168	16,7	repunte virológico
Paciente 6	recaída en consumo de tóxicos	56/84	33,4	RVS24
Paciente 7	abandono voluntario injustificado	14/168	8,3	RVS24
Paciente 8	abandono voluntario injustificado	84/168	27,1	fracaso virológico
Paciente 9	recaída en consumo de tóxicos	18/56	32,1	fracaso virológico
Paciente 10	abandono voluntario injustificado	58/84	48,1	repunte virológico
Paciente 11	indicación médica: fallo hepatocelular subagudo de etiopatogenia incierta	67/168	39,9	desconocida (pérdida de seguimiento por fallecimiento)
Paciente 12	abandono voluntario injustificado	56/84	22,5	RVS24
Paciente 13	abandono voluntario injustificado	112/168	60,8	desconocida (pérdida de seguimiento sin fallecimiento)
Paciente 14	recaída en consumo de tóxicos	56/84	57,0	RVS24
Paciente 15	abandono voluntario injustificado	28/84	33,3	RVS24
Paciente 16	abandono voluntario por erupción cutánea pruriginosa	56/84	26,9	RVS24
Paciente 17	abandono voluntario injustificado	28/84	33,3	fracaso virológico
Paciente 18	abandono involuntario por problemas con la justicia	140/168	67,7	RVS24

Figura 16: Adherencia a la terapia AAD de los pacientes que la interrumpieron, y de cuyo desenlace virológico se tuvo datos (RVS24 vs. no RVS24).



4.5. Cambios analíticos en pacientes con RVS24

Cambios metabólicos

Cambios en el perfil lipídico

Los pacientes en los que se confirmó la RVS24 experimentaron una mejoría significativa de la trigliceridemia en el transcurso de la terapia anti-VHC (Dif: -12,9 mg/dL; IC95: [(-25,4) – (-0,5)]; $p=0,039$) (figura 17). Este descenso se observó también en el subgrupo que no recibió terapia hipolipemiente antes, durante ni tras el tratamiento con AAD (Dif: -14,1 mg/dL; IC95: [(-25,7) – (-2,4)]; $p=0,012$) (figura 18). Sin embargo, se apreció un empeoramiento significativo una vez concluido el tratamiento, tanto en el conjunto de pacientes curados, como en el subgrupo de sujetos sin terapia hipolipemiente.

Por su parte, durante el tratamiento con AADs, empeoraron significativamente en los sujetos con RVS24 la colesterolemia total (Dif: +23,6 mg/dL; IC95: [18,0 – 29,1]; $p<0,001$) y el LDLc (Dif: +23,7 mg/dL; IC95: [18,8 – 28,6]; $p<0,001$). Una vez concluida la terapia, se observó una mejoría significativa tanto de la colesterolemia total (Dif: -9,1 mg/dL; IC95: [(-15,0) – (-3,2)]; $p=0,001$) como del LDLc (Dif: -11,7 mg/dL; IC95: [(-16,9) – (-6,6)]; $p<0,001$) (figuras 19 y 20).

No obstante, en los pacientes a los que no se les prescribió en ningún momento terapia hipolipemiente, no tuvieron cambios significativos desde FT a S+24, tras el deterioro inicial, en la colesterolemia total (Dif: +0,1 mg/dL; IC95: [(-5,7) – 5,8]; $p=1,000$) ni en los valores de LDLc (Dif: -2,7 mg/dL; IC95: [(-7,3) – 2,1]; $p=0,525$) (figuras 21 y 22).

Cuando el análisis se realizó excluyendo a los pacientes con RVS24 cuya pauta de TARV y de AAD no contaba con ritonavir, también se apreció el empeoramiento desde los valores de colesterolemia total y LDLc basales a los objetivados intra-tratamiento y post-tratamiento (figuras 23 y 24).

Finalmente, en los individuos con RVS24 confirmada, el valor de HDLc aumentó durante el tratamiento con AAD (Dif: +2,35 mg/dL; IC95: [0,44 – 4,27]; $p=0,010$) para después mantenerse estable en este conjunto de pacientes (figura 25). Cuando se excluyeron del análisis a los individuos que no recibieron terapia hipolipemiente en ningún momento, no se apreció ningún cambio significativo ni durante el tratamiento ni posteriormente (figura 26).

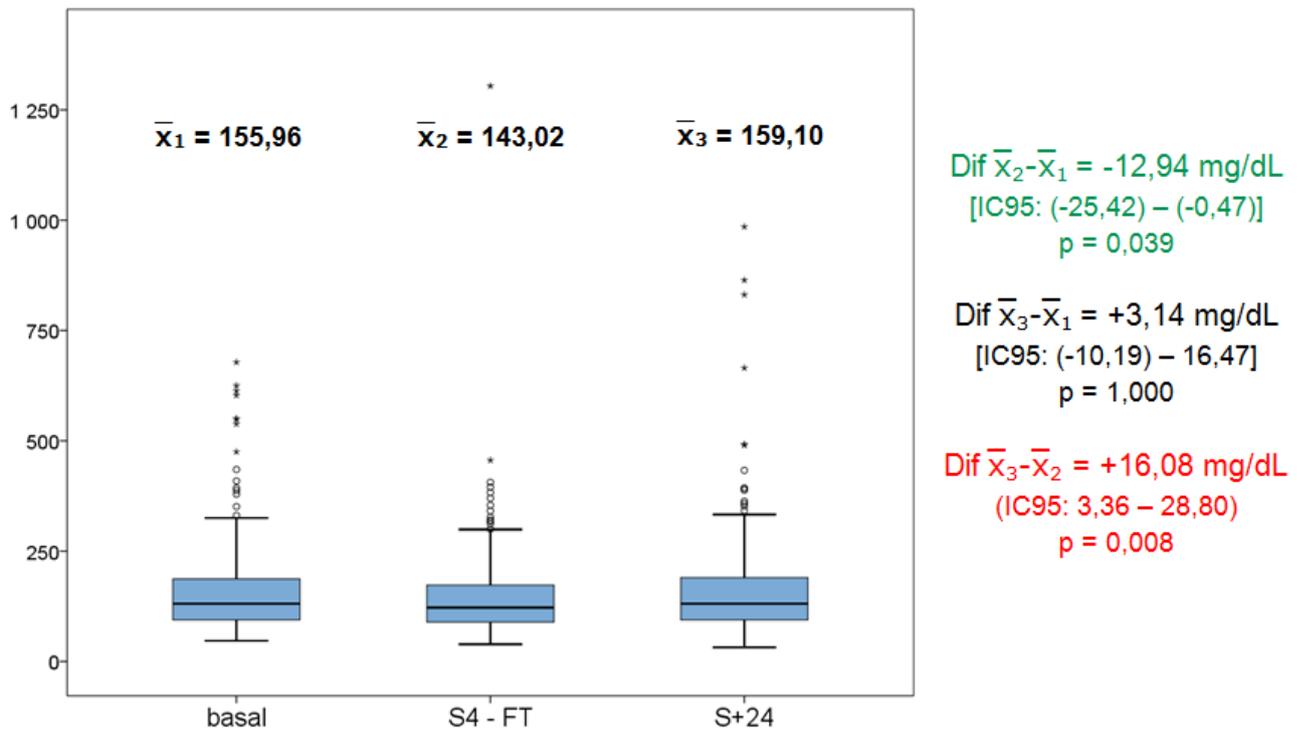
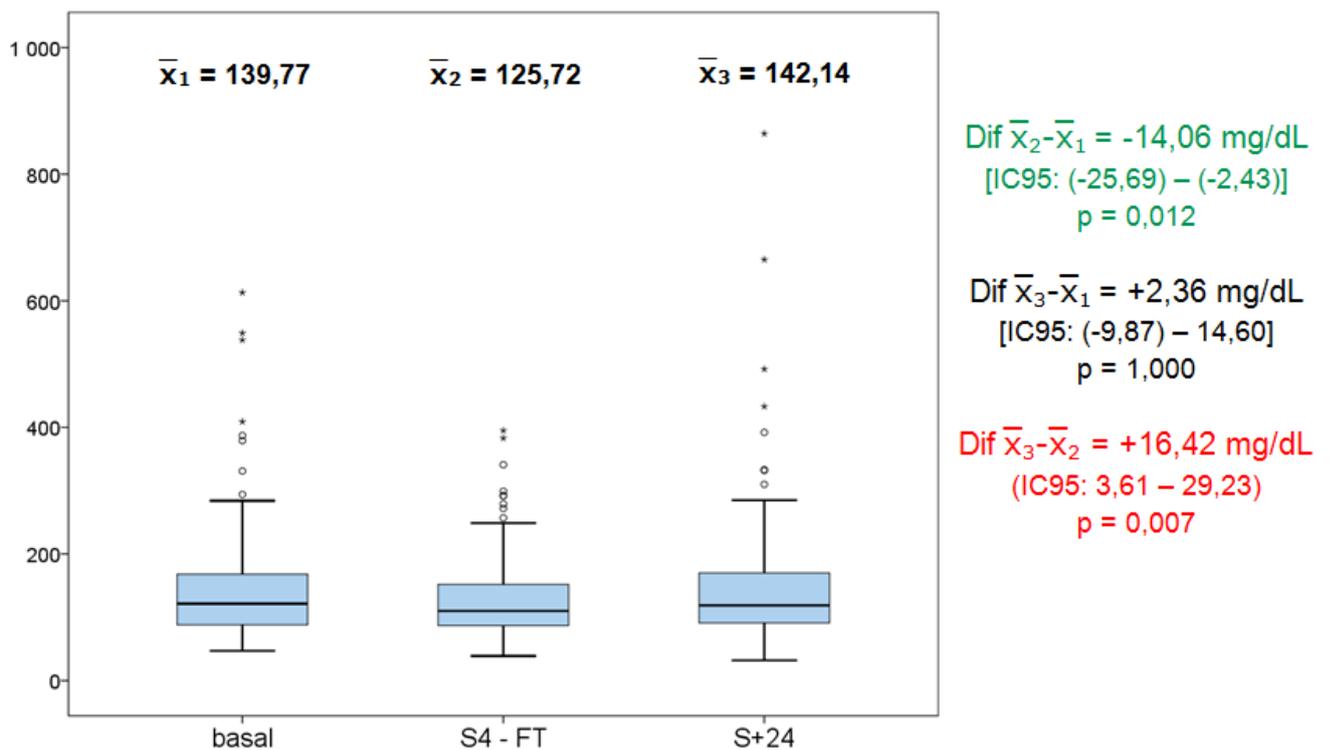
Figura 17: Evolución de la trigliceridemia [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 (n=301).**Figura 18:** Evolución de la trigliceridemia [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24, excluyendo los sujetos con terapia hipolipemiante antes del inicio y/o durante el seguimiento (n=218).

Figura 19: Evolución de la colesterolemia total [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 (n=301).

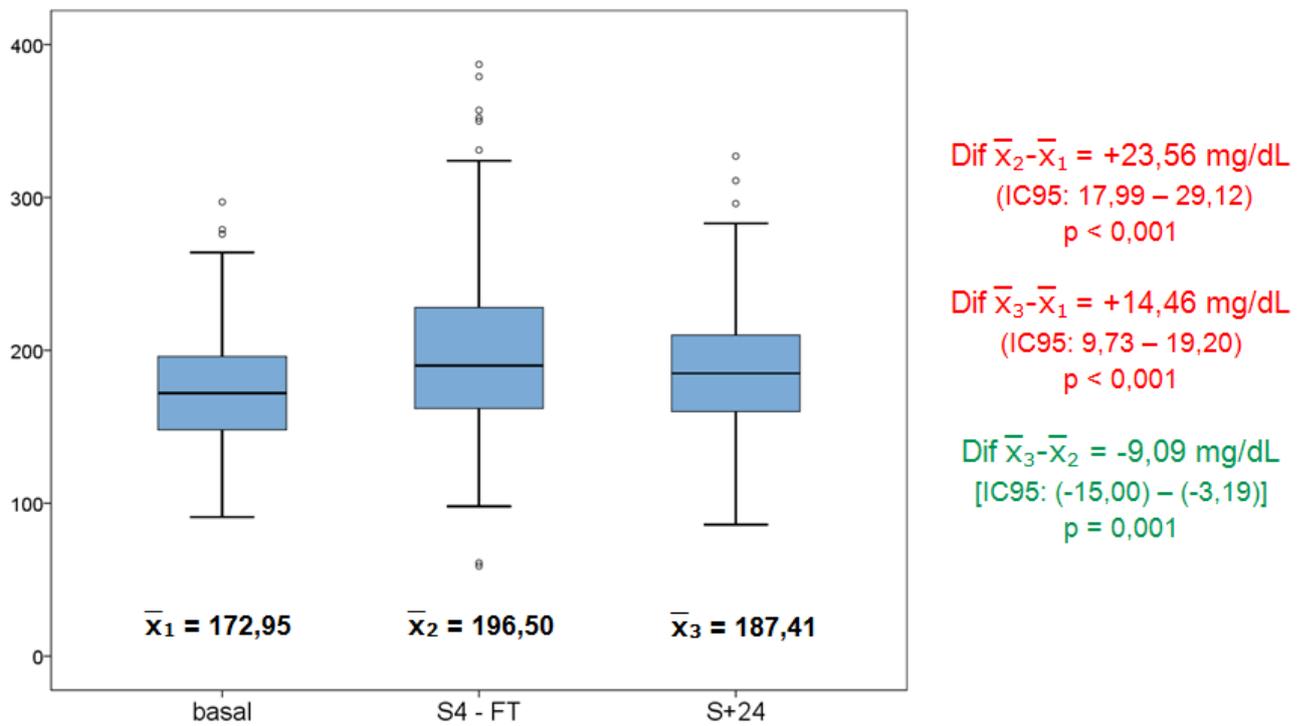


Figura 20: Evolución del LDLc [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 (n=286).

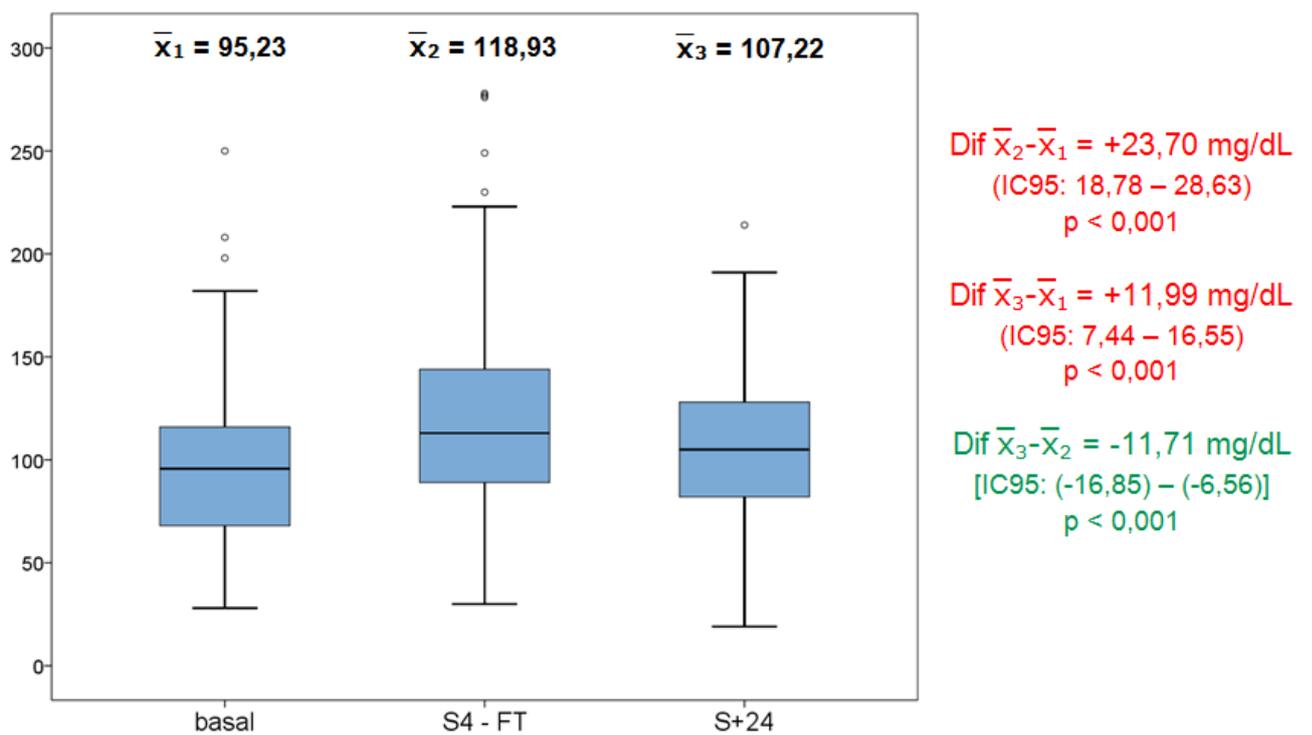


Figura 21: Evolución de la colesterolemia total [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24, excluyendo los sujetos con terapia hipolipemiante antes del inicio y/o durante el seguimiento (n=218).

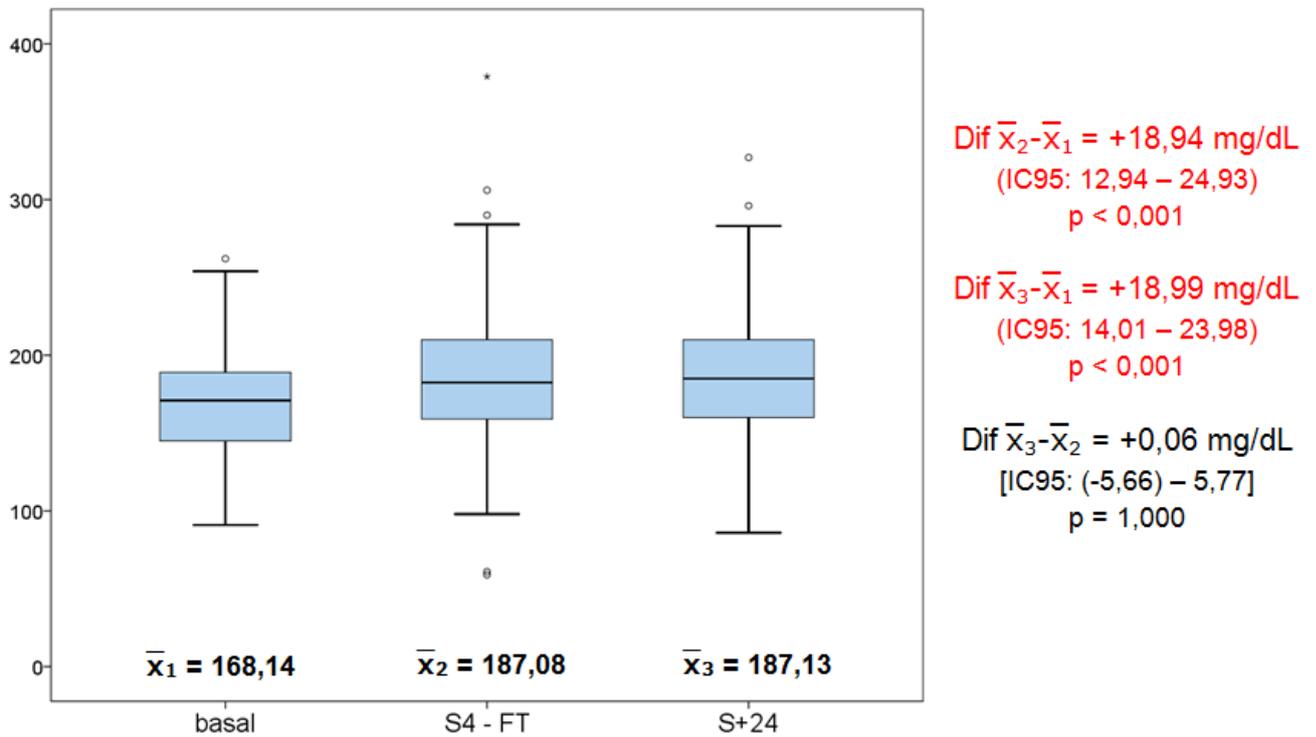


Figura 22: Evolución del LDLc [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24, excluyendo los sujetos con terapia hipolipemiante antes del inicio y/o durante el seguimiento (n=209).

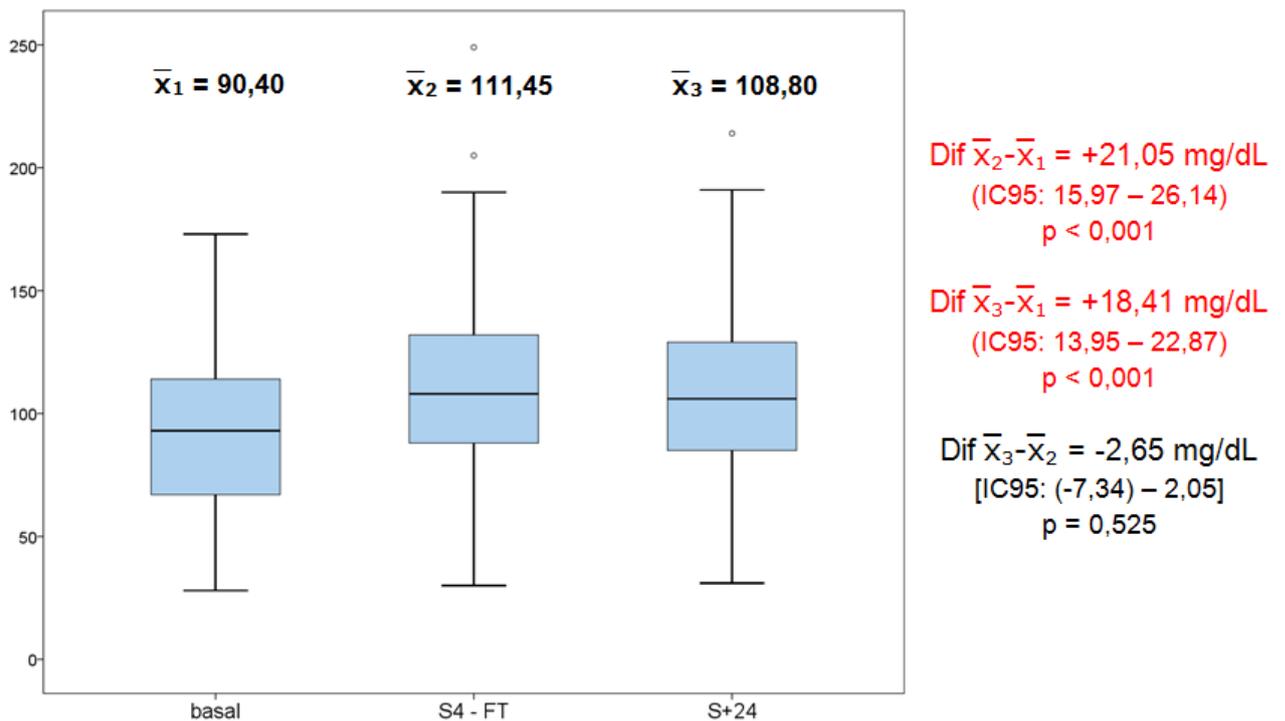


Figura 23: Evolución de la colesterolemia total [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24, excluyendo los sujetos con ritonavir en su pauta de TARV y/o pauta de AAD (n=82).

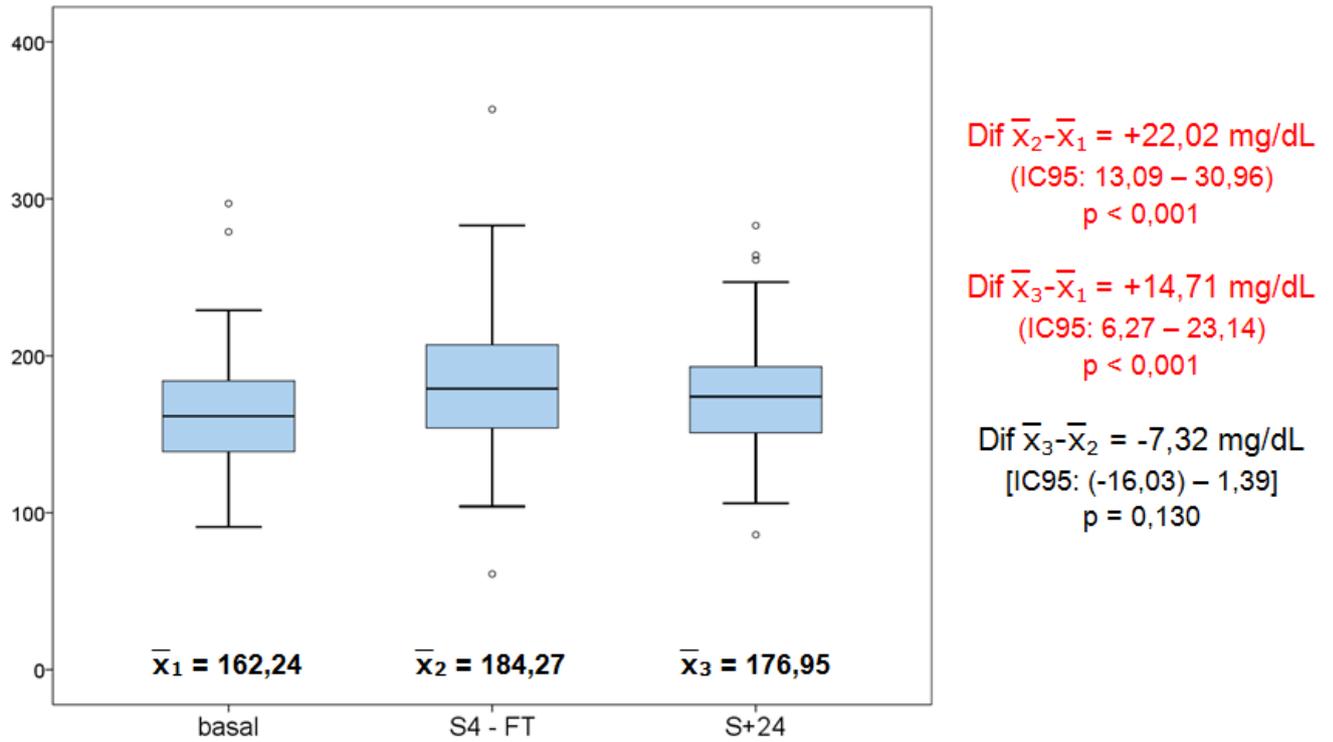


Figura 24: Evolución del LDLc [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24, excluyendo los sujetos con ritonavir en su pauta de TARV y/o pauta de AAD (n=79).

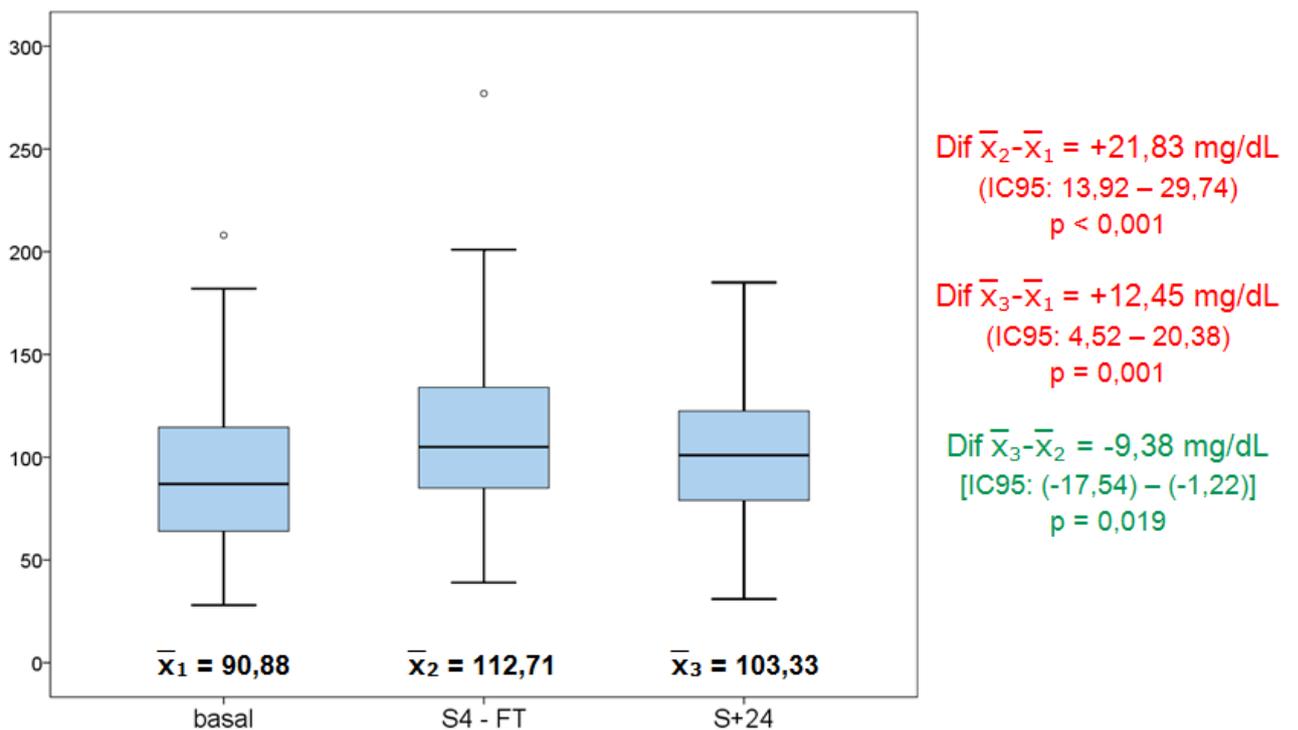
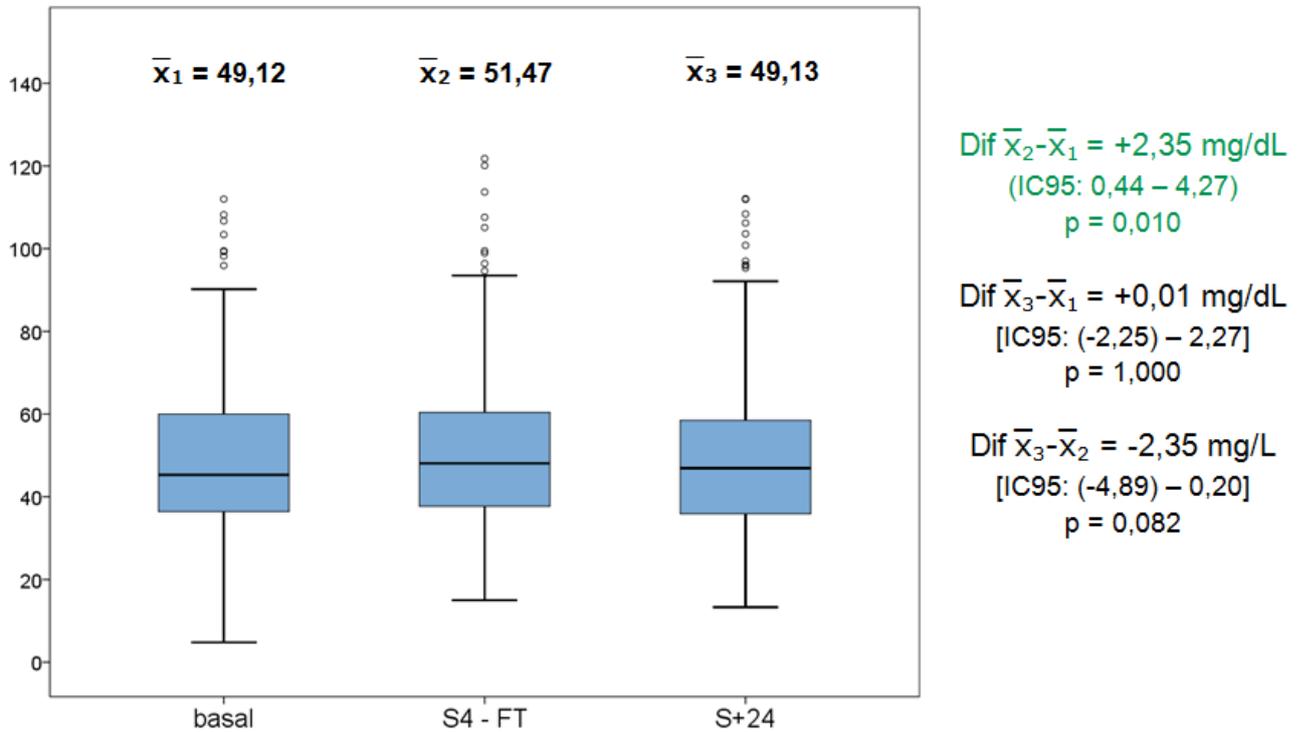
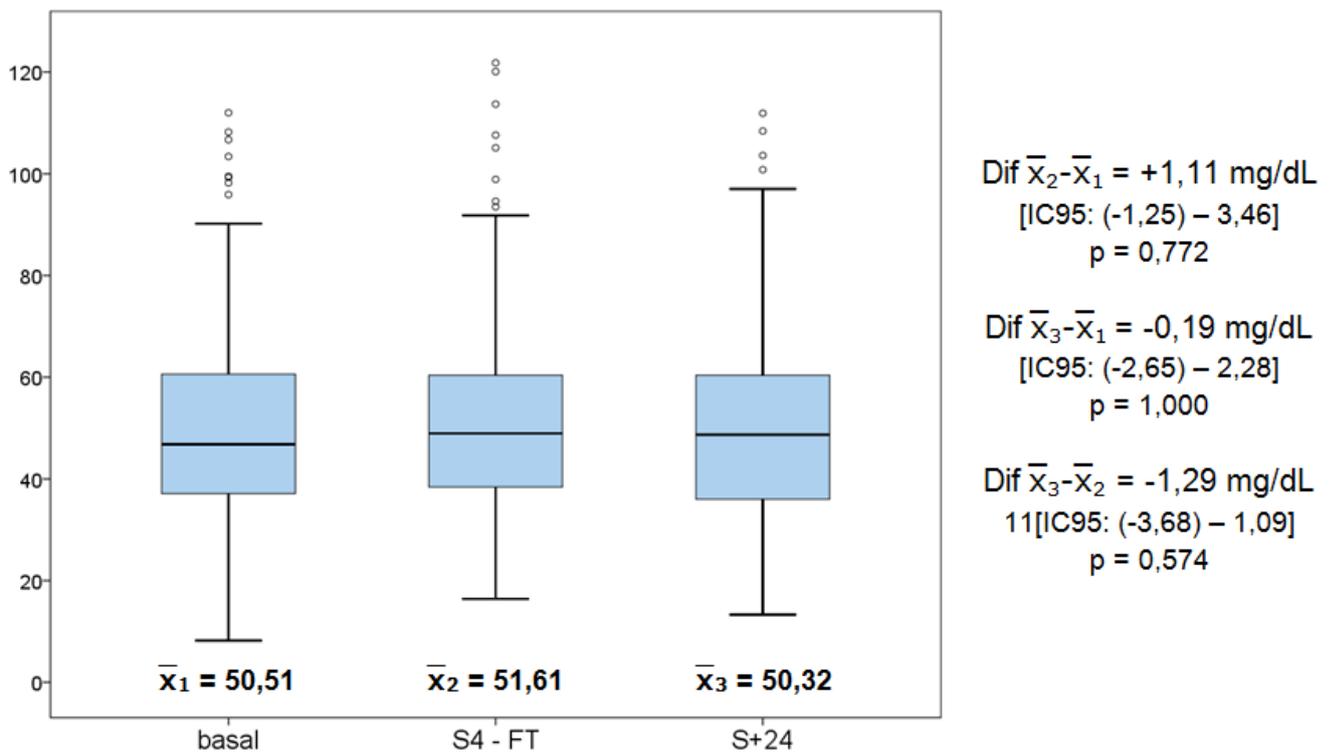


Figura 25: Evolución del HDLc [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 (n=297).**Figura 26:** Evolución del LDLc [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24, excluyendo los sujetos con terapia hipolipemiante antes del inicio y/o durante el seguimiento (n=214).

Cambios en la glucemia

No se objetivaron cambios significativos de la glucemia en la cohorte general, así como tampoco cuando se analizaron sólo a los pacientes sin alteración conocida del metabolismo glucídico (bien glucemia basal alterada –GBA-, bien diabetes mellitus tipo 2 –DM2-) (figuras 27 y 28).

Figura 27: Evolución de la glucemia [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 (n=383).

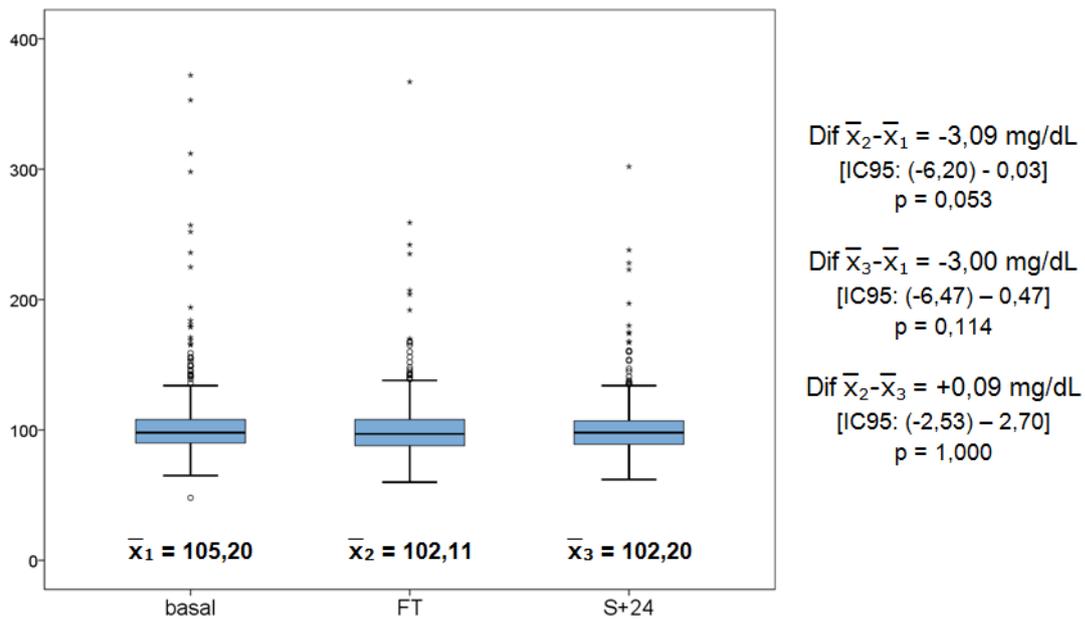
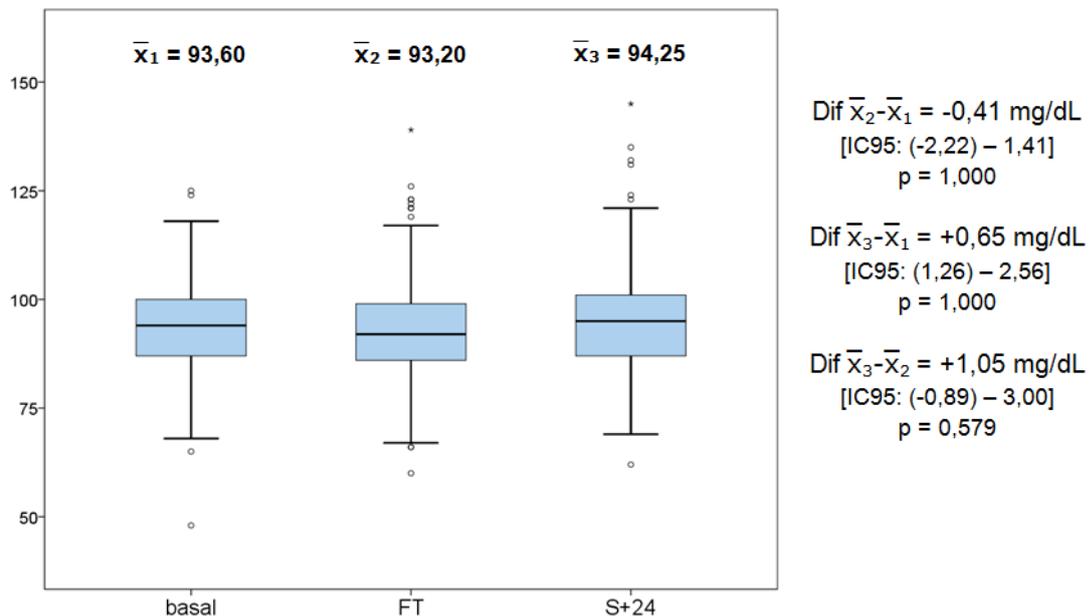


Figura 28: Evolución de la glucemia [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24, excluyendo los sujetos con alteración basal del metabolismo glucídico (n=276).



Sin embargo, al estudiar sólo a los pacientes con GBA o DM2, se advirtió que la glucemia mejoraba de forma significativa cuando se comparaban los valores medios basales y los de S+24 (Dif: -12,4 mg/dL; IC95: [(-23,7) – (-1,1)]; p=0,026) (figura 29). Al tener en cuenta sólo a los pacientes con diagnóstico basal de DM2, se observaron también significativos descensos medios de glucemia desde el análisis basal a FT y a S+24 (figura 30).

Figura 29: Evolución de la glucemia [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con diagnóstico basal de GBA o DM2, y RVS24 confirmada (n=107).

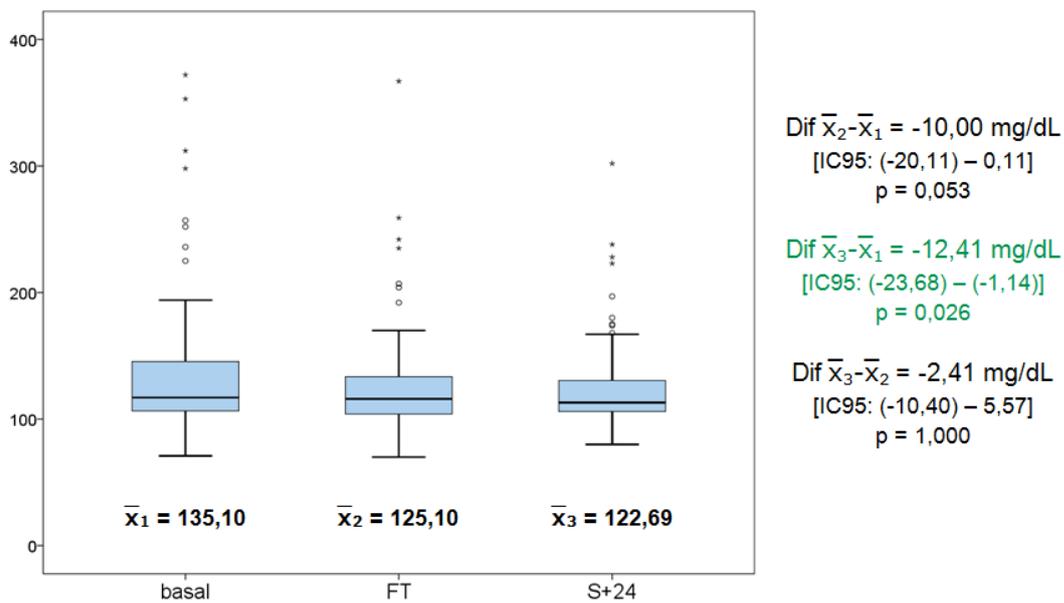
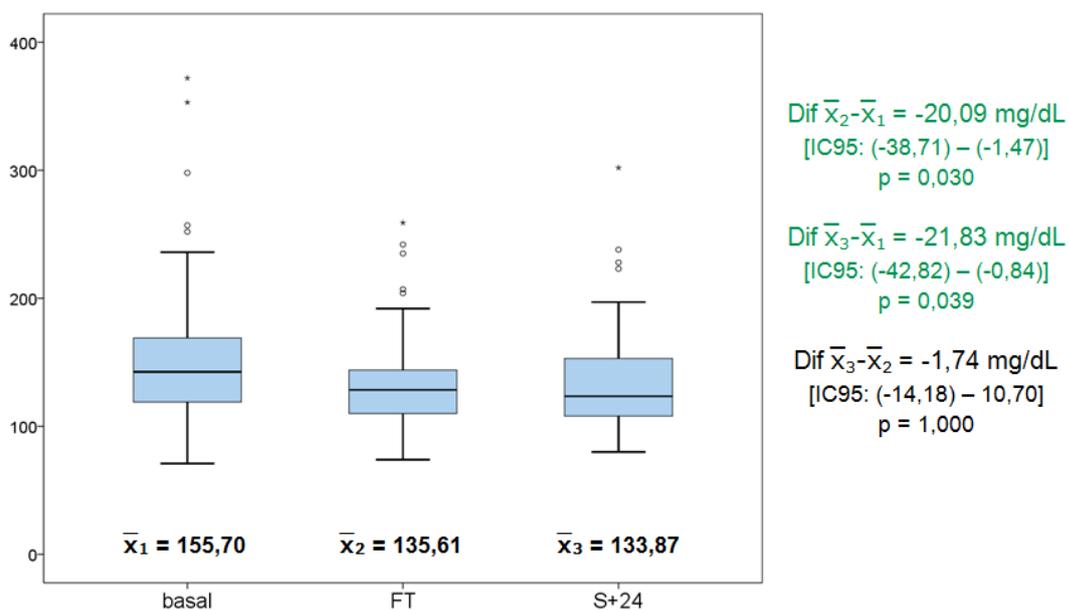


Figura 30: Evolución de la glucemia [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes con diagnóstico basal de DM2, y RVS24 confirmada (n=54).

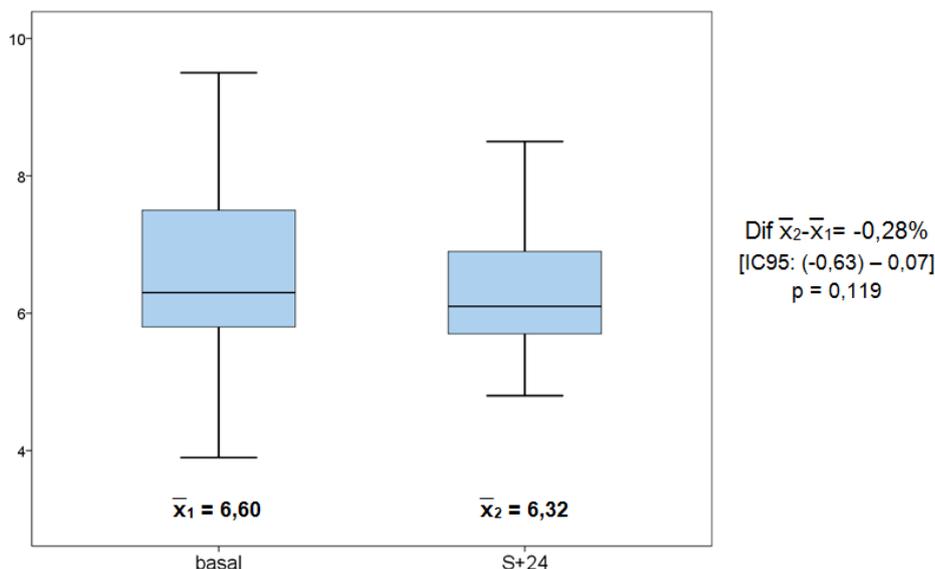


Comparando el subgrupo de pacientes con DM2 vs. sin DM2, los primeros experimentaron una reducción media de la glucemia desde el análisis basal a FT significativamente mayor (Dif: -19,82 mg/dL [IC95: (-35,00) – (-4,64)]; p=0,011), así como desde el análisis basal a S+24 (Dif: -21,24 [IC95: (-38,09) – (-4,39)]; p=0,014). No obstante, la glucemia en S+24 seguía estando más elevada en los pacientes diabéticos (tabla 28). La reducción media del valor de hemoglobina glicada (HbA1c) en los pacientes diabéticos no fue, sin embargo, significativa (figura 31).

Tabla 28: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en la glucemia [mg/dL] en los pacientes con RVS24 confirmada.

medición (mg/dL) / sub-grupo	sin DM2 [n ¹]	con DM2 [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
glucemia basal [n ¹ =336; n ² =55]	96,84 (95,04 – 98,64)	154,40 (138,17 – 170,63)	-57,56 [(-73,89) – (-41,24)]	<0,001
glucemia S4 [n ¹ =330; n ² =55]	97,00 (95,59 – 98,41)	147,07 (133,58 – 160,56)	-50,07 [(-63,63) – (-36,51)]	<0,001
glucemia FT [n ¹ =332; n ² =54]	96,55 (94,40 – 98,70)	135,61 (125,00 – 146,22)	-39,06 [(-49,87) – (-28,24)]	<0,001
glucemia S+24 [n ¹ =336; n ² =55]	97,02 (95,59 – 98,45)	133,29 (121,76 – 144,82)	-36,27 [(-47,89) – (-24,65)]	<0,001
diferencia glucemia S4 – basal [n ¹ =330; n ² =55]	+0,29 [(-1,49) – 2,08]	-7,33 [(-22,66) – 8,00]	+7,62 [(-7,81) – 23,05]	0,327
diferencia glucemia FT – basal [n ¹ =331; n ² =54]	-0,27 [(-1,80) – 1,25]	-20,09 [(-35,20) – (-4,99)]	+19,82 (4,64 – 35,00)	0,011
diferencia glucemia S+24 – basal [n ¹ =334; n ² =55]	+0,13 [(-1,50) – 1,76]	-21,11 [(-37,88) – (-4,34)]	+21,24 (4,39 – 38,09)	0,014
diferencia glucemia S+24 – FT [n ¹ =330; n ² =54]	+0,37 [(-1,52) – 2,26]	-1,74 [(-11,83) – 8,35]	+2,11 [(-8,15) – 12,37]	0,682

Figura 31: Evolución de la HbA1c [%] en la sub-cohorte de pacientes con diagnóstico basal de DM2, y RVS24 confirmada (n=38).



Cambios en el peso corporal total

Se observó un incremento medio de peso corporal desde el momento de inicio del tratamiento con AAD al control de S+24 (Dif: +0,7 kg; IC95: [0,1 – 1,3]; $p=0,027$) (figura 32). No hubo diferencias en los cambios de peso en diferentes subgrupos definidos por el sexo, la presencia de cirrosis o de DM2, aunque se advirtió una tendencia a mayor incremento medio en los pacientes con IMC basal $<25 \text{ kg/m}^2$ (Dif: +0,6 kg; IC95: [0,0 – 1,3]; $p=0,051$) (tabla 29).

Figura 32: Evolución del peso corporal [kg] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 confirmada (n=308).

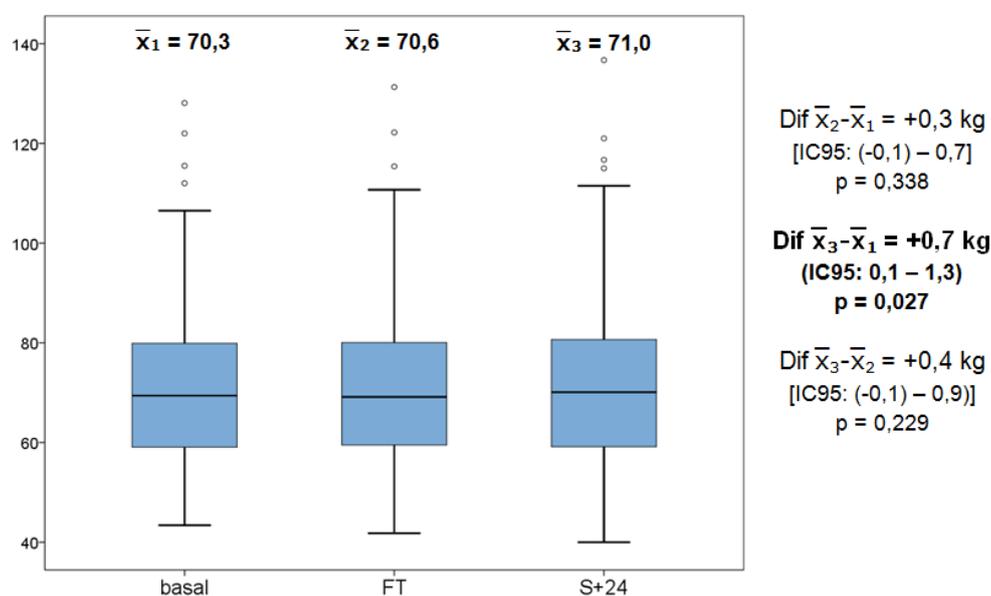


Tabla 29: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en el peso corporal [kg] en los pacientes con RVS24 confirmada.

medición (kg) / sub-grupo	hombres [n ¹]	mujeres [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
peso basal [n ¹ =287; n ² =96]	72,5 (70,8 - 74,1)	61,3 (58,7 - 63,9)	11,2 (8,2 - 14,2)	<0,001
peso FT [n ¹ =247; n ² =86]	73,0 (71,2 - 74,7)	62,2 (59,4 - 65,0)	10,8 (7,3 - 14,2)	<0,001
peso S+24 [n ¹ =269; n ² =83]	73,5 (71,7 - 75,2)	63,0 (60,0 - 66,0)	10,5 (7,0 - 14,1)	<0,001
diferencia peso FT - basal [n ¹ =247; n ² =86]	+0,2 [(-0,1) - 0,6]	+0,5 [(-0,1) - 1,2]	-0,3 [(-1,1) - 0,4]	0,391
diferencia peso S+24 - basal [n ¹ =269; n ² =82]	+0,6 (0,1 - 1,2)	+1,0 (0,1 - 1,8)	-0,3 [(-1,4) - 0,8]	0,566
diferencia peso S+24 - FT [n ¹ =233; n ² =75]	+0,4 [(-0,2) - 0,9]	+0,5 [(-0,2) - 1,1]	-0,1 [(-1,1) - 1,0]	0,890

Tabla 29: (continuación)

medición (kg) / sub-grupo	sin cirrosis [n ¹]	con cirrosis [n ²]	Dif \bar{X} (IC95)	p valor
peso basal [n ¹ =266; n ² =117]	69,1 (67,3 – 70,9)	71,0 (68,4 – 73,6)	-1,9 [(-5,1) – 1,3]	0,250
peso FT [n ¹ =224; n ² =109]	70,0 (68,0 – 72,0)	70,5 (67,8 – 73,3)	-0,5 [(-3,9) – 2,9]	0,753
peso S+24 [n ¹ =244; n ² =108]	70,5 (68,6 – 72,4)	72,1 (69,2 – 75,0)	-1,6 [(-5,1) – 1,8]	0,343
diferencia peso FT – basal [n ¹ =224; n ² =109]	+0,3 (0,0 – 0,7)	+0,3 [(-0,4) – 0,9]	+0,1 [(-0,6) – 0,8]	0,814
diferencia peso S+24 – basal [n ¹ =244; n ² =107]	+1,0 (0,5 – 1,4)	+0,2 [(-0,9) – 1,3]	+0,8 [(-0,4) – 1,9]	0,204
diferencia peso S+24 – FT [n ¹ =208; n ² =100]	+0,7 (0,2 – 1,1)	-0,1 [(-1,1) – 0,9]	+0,8 [(-0,2) – 1,7]	0,101

medición (kg) / sub-grupo	sin DM2 [n ¹]	con DM2 [n ²]	Dif \bar{X} (IC95)	p valor
peso basal [n ¹ =328; n ² =55]	68,5 (66,9 – 70,1)	76,8 (72,9 – 80,7)	-8,3 [(-12,4) – (-4,2)]	<0,001
peso FT [n ¹ =284; n ² =49]	69,0 (67,3 – 70,7)	77,0 (72,7 – 81,3)	-8,0 [(-12,4) – (-3,6)]	<0,001
peso S+24 [n ¹ =303; n ² =49]	69,7 (68,1 – 71,4)	78,9 (74,7 – 83,1)	-9,2 [(-13,6) – (-4,7)]	<0,001
diferencia peso FT – basal [n ¹ =284; n ² =49]	+0,3 (0,0 – 0,6)	+0,3 [(-0,6) – 1,2]	0,0 [(-0,9) – 0,9]	0,969
diferencia peso S+24 – basal [n ¹ =302; n ² =49]	+0,8 (0,3 – 1,3)	+0,4 [(-0,9) – 1,7]	+0,4 [(-1,0) – 1,7]	0,587
diferencia peso S+24 – FT [n ¹ =264; n ² =44]	+0,4 [(-0,1) – 0,9]	+0,2 [(-0,8) – 1,2]	+0,3 [(-1,0) – 1,5]	0,667

medición (kg) / sub-grupo	IMC basal <25 kg/m ² [n ¹]	IMC basal ≥25 kg/m ² [n ²]	Dif \bar{X} (IC95)	p valor
peso basal [n ¹ =228; n ² =155]	61,0 (59,8 – 62,2)	82,4 (80,6 – 84,3)	-21,4 [(-23,5) – (-19,3)]	<0,001
peso FT [n ¹ =196; n ² =137]	61,6 (60,3 – 62,8)	82,5 (80,4 – 84,6)	-20,9 [(-23,4) – (-18,5)]	<0,001
peso S+24 [n ¹ =204; n ² =147]	62,4 (61,1 – 63,8)	82,9 (80,8 – 85,0)	-20,5 [(-22,8) – (-18,1)]	<0,001
diferencia peso FT – basal [n ¹ =196; n ² =137]	+0,6 (0,2 – 1,0)	-0,1 [(-0,6) – 0,5]	+0,6 (0,0 – 1,3)	0,051
diferencia peso S+24 – basal [n ¹ =204; n ² =147]	+1,1 (0,5 – 1,6)	+0,2 [(-0,6) – 1,0]	+0,8 [(-0,1) – 1,8]	0,075
diferencia peso S+24 – FT [n ¹ =178; n ² =130]	+0,5 (0,0 – 1,0)	+0,3 [(-0,5) – 1,1]	+0,2 [(-0,7) – 1,0]	0,737

Cambios en la determinación plasmática de crioglobulinas

El análisis de toda la cohorte con RVS24 confirmada mostró una reducción significativa en la proporción de pacientes con determinación positiva de crioglobulinas en FT y S+24 respecto del momento basal (tabla 30).

Dado que en muchos de los pacientes no se dispuso de determinación de crioglobulinas, se realizó otro análisis adicional excluyendo los pacientes de los que no se tenían datos. Se comprobó igualmente que la proporción de pacientes con determinación positiva de crioglobulinas se redujo de forma significativa desde el momento basal a FT y S+24 (tabla 31).

Tabla 30: Proporción de pacientes con crioglobulinemia positiva en el sub-grupo con RVS24 confirmada (n=393).

crioglobulinemia positiva comparación	basal [nº pacientes (%, IC95)]	FT [nº pacientes (%, IC95)]	S+24 [nº pacientes (%, IC95)]	p valor
basal – FT	$\frac{41}{393}$ 10,4% (7,6 – 13,9)	$\frac{13}{393}$ 3,3% (1,8 – 5,6)	-----	<0,001
basal – S+24	$\frac{41}{393}$ 10,4% (7,6 – 13,9)	-----	$\frac{7}{393}$ 1,8% (0,7 – 3,6)	<0,001
FT – S+24	-----	$\frac{13}{393}$ 3,3% (1,8 – 5,6)	$\frac{7}{393}$ 1,8% (0,7 – 3,6)	0,180

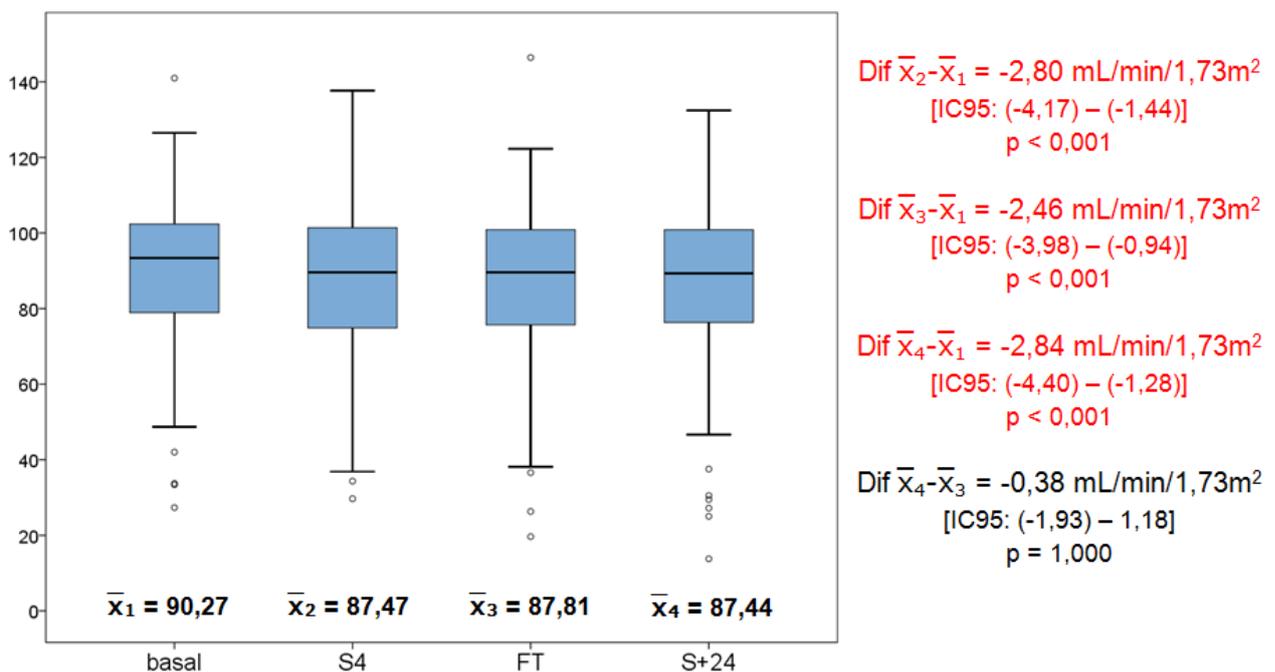
Tabla 31: Proporción de pacientes con crioglobulinemia positiva en el sub-grupo con RVS24 confirmada, excluyendo a los pacientes sin todos los datos disponibles.

crioglobulinemia positiva comparación	basal [nº pacientes (%, IC95)]	FT [nº pacientes (%, IC95)]	S+24 [nº pacientes (%, IC95)]	p valor
basal – FT	$\frac{39}{94}$ 41,5% (31,4 – 52,1)	$\frac{9}{94}$ 9,6% (4,5 – 17,4)	-----	<0,001
basal – S+24	$\frac{38}{113}$ 33,6% (25,0 – 43,1)	-----	$\frac{6}{113}$ 5,3% (2,0 – 11,2)	<0,001
FT – S+24	-----	$\frac{12}{115}$ 10,4% (5,5 – 17,5)	$\frac{7}{115}$ 6,1% (2,5 – 12,1)	0,267

Cambios en la función renal

En su conjunto, en los pacientes curados con determinación de creatinina plasmática en todos los momentos del seguimiento, el FGe CKD EPI se redujo desde el análisis basal a FT (Dif: $-2,46 \text{ mL/min/1,73m}^2$; IC95: $[(-3,98) - (-0,94)]$; $p < 0,001$). Tras finalizar el tratamiento, se mantuvo estable (figura 33).

Figura 33: Evolución del FGe [mL/min/1,73m^2] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 confirmada (n=380).



La tabla 32 muestra los valores de FGe en cada momento del tratamiento y seguimiento, y sus variaciones medias, en diferentes subgrupos.

Se observó que los pacientes en los que no se coadministraron LDV + TDF + (IP o EFV) tenían un FGe basal menor (Dif: $-6,3 \text{ mL/min/1,73m}^2$; IC95: $[(-9,9) - (-2,8)]$; $p = 0,001$). Si bien no hubo diferencias en las variaciones de FGe a lo largo de la terapia en comparación con los sujetos que no recibieron esa combinación de fármacos, el valor medio de FGe en FT ya no era significativamente mayor en los individuos que sí la recibieron. No obstante, se advirtió una mejoría media en el FGe desde el análisis de FT a S+24 más acentuada en los pacientes con esta combinación potencialmente nefrotóxica (Dif: $+2,62 \text{ mL/min/1,73m}^2$; IC95: $[0,09 - 5,16]$; $p = 0,043$), de tal forma que el valor de FGe en S+24 volvía a ser significativamente mayor en dicho subgrupo.

En cuanto a la edad y patologías subyacentes que pudieran afectar al FGe, se detectaron diferencias significativas para los valores de FGe en todos los momentos

de medición entre los dos subgrupos de edad considerados. Sin embargo, la edad ≥ 50 años no supuso mayor deterioro del FGe, así como tampoco la presencia de cirrosis o de hipertensión arterial esencial.

Por su parte, los pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 experimentaron mayor deterioro medio del FGe desde el análisis basal a FT que los diabéticos (Dif: $-3,68$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$; IC95: $[(-6,93) - (-0,43)]$; $p=0,026$). Un fenómeno similar ocurrió en los pacientes sin crioglobulinemia (confirmada o en ausencia de datos) respecto de los pacientes con crioglobulinemia positiva (Dif: $-4,51$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$; IC95: $[(-8,20) - (-0,82)]$; $p=0,017$). En los pacientes con crioglobulinemia, por el contrario, se produjo un deterioro del FGe de FT a S+24 significativamente mayor que en los pacientes sin crioglobulinemia (Dif: $-3,84$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$; IC95: $[(-7,58) - (-0,09)]$; $p=0,044$), sin que por ello hubiera diferencias en los valores de FGe S+24 entre ambos conjuntos de sujetos.

En un modelo general lineal univariante para analizar los cambios de FGe de basal a FT, se comprobó que el incremento experimentado en los diabéticos fue independiente de la presencia de crioglobulinas, y viceversa (interacción con $p=0,757$). Y, en el caso del cambio medio de FGe desde FT a S+24, el deterioro observado en los pacientes con crioglobulinemia positiva fue independiente de que hubiesen recibido pautas con LDV + TDV + (IP o EFV) (interacción con $p=0,300$).

Tabla 32: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en el FGe CKD EPI [mL/min/ $1,73\text{m}^2$] en los pacientes con RVS24 confirmada.

sub-grupo medición (mL/min/ $1,73\text{m}^2$)	no co-administración LDV+TDF+(IP/EFV) [n ¹]	co-administración LDV+TDF+(IP/EFV) [n ²]	Dif \bar{X} (IC95)	p valor
FGe basal [n ¹ =325; n ² =68]	89,39 (87,53 – 91,25)	95,71 (92,72 – 98,70)	-6,32 [(-9,87) – (-2,76)]	0,001
FGe S4 [n ¹ =320; n ² =68]	86,66 (84,70 – 88,62)	91,62 (88,33 – 94,91)	-4,96 [(-8,83) – (-1,09)]	0,012
FGe FT [n ¹ =318; n ² =67]	87,08 (85,11 – 89,05)	91,01 (87,48 – 94,54)	-3,93 [(-8,53) – 0,67]	0,093
FGe S+24 [n ¹ =323; n ² =68]	86,55 (84,58 – 88,52)	92,99 (89,78 – 96,20)	-6,44 [(-10,25) – (-2,63)]	0,001
diferencia FGe S4 – basal [n ¹ =320; n ² =68]	-2,55 [(-3,68) – (-1,42)]	-4,09 [(-6,23) – (-1,94)]	+1,54 [(-1,10) – 4,18]	0,252
diferencia FGe FT – basal [n ¹ =318; n ² =67]	-2,16 [(-3,39) – (-0,94)]	-4,55 [(-7,51) – (-1,59)]	+2,39 [(-0,59) – 5,37]	0,116
diferencia FGe S+24 – basal [n ¹ =323; n ² =68]	-2,83 [(-4,11) – (-1,56)]	-2,71 [(-5,31) – (-0,11)]	-0,12 [(-3,14) – 2,90]	0,937
diferencia FGe S+24 – FT [n ¹ =316; n ² =67]	-0,79 [(-2,11) – 0,52]	+1,83 [(-0,35) – 4,01]	-2,62 [(-5,16) – (-0,09)]	0,043

Tabla 32: (continuación)

sub-grupo medición (mL/min/1,73m ²)	< 50 años [n ¹]	≥ 50 años [n ²]	Dif \bar{X} (IC95)	p valor
FGe basal [n ¹ =185; n ² =208]	93,97 (91,65 – 96,29)	87,38 (85,14 – 89,62)	6,59 (3,35 – 9,82)	<0,001
FGe S4 [n ¹ =181; n ² =207]	90,76 (88,29 – 93,23)	84,70 (82,36 – 87,04)	6,06 (2,64 – 9,48)	0,001
FGe FT [n ¹ =180; n ² =205]	91,24 (88,72 – 93,76)	84,72 (82,39 – 87,05)	6,52 (3,07 – 9,96)	<0,001
FGe S+24 [n ¹ =183; n ² =208]	90,89 (88,38 – 93,40)	84,84 (82,49 – 87,19)	6,05 (2,60 – 9,50)	0,001
diferencia FGe S4 – basal [n ¹ =181; n ² =207]	-3,03 [(-4,63) – (-1,43)]	-2,63 [(-3,90) – (-1,37)]	-0,40 [(-2,41) – 1,62]	0,699
diferencia FGe FT – basal [n ¹ =180; n ² =205]	-2,61 [(-4,43) – (-0,80)]	-2,55 [(-3,97) – (-1,12)]	-0,07 [(-2,34) – 2,21]	0,953
diferencia FGe S+24 – basal [n ¹ =183; n ² =208]	-3,13 [(-4,83) – (-1,42)]	-2,54 [(-4,09) – (-0,99)]	-0,59 [(-2,88) – 1,71]	0,615
diferencia FGe S+24 – FT [n ¹ =178; n ² =205]	-0,78 [(-2,43) – 0,88]	+0,05 [(-1,56) – 1,66]	-0,83 [(-3,14) – 1,48]	0,480

sub-grupo medición (mL/min/1,73m ²)	sin cirrosis hepática [n ¹]	con cirrosis hepática [n ²]	Dif \bar{X} (IC95)	p valor
FGe basal [n ¹ =273; n ² =120]	89,98 (88,05 – 91,91)	91,62 (88,52 – 94,72)	-1,65 [(-5,22) – 1,93]	0,366
FGe S4 [n ¹ =268; n ² =120]	87,06 (85,01 – 89,11)	88,58 (85,40 – 91,76)	-1,53 [(-5,27) – 2,22]	0,423
FGe FT [n ¹ =265; n ² =120]	87,25 (85,17 – 89,33)	88,91 (85,73 – 92,09)	-1,67 [(-5,44) – 2,11]	0,385
FGe S+24 [n ¹ =271; n ² =120]	87,04 (84,99 – 89,09)	89,11 (85,83 – 92,39)	-2,07 [(-5,85) – 1,71]	0,282
diferencia FGe S4 – basal [n ¹ =268; n ² =120]	-2,72 [(-3,91) – (-1,52)]	-3,04 [(-4,91) – (-1,17)]	+0,32 [(-1,85) – 2,50]	0,770
diferencia FGe FT – basal [n ¹ =265; n ² =120]	-2,52 [(-3,83) – (-1,21)]	-2,71 [(-4,94) – (-0,48)]	+0,19 [(-2,26) – 2,64]	0,878
diferencia FGe S+24 – basal [n ¹ =271; n ² =120]	-2,95 [(-4,38) – (-1,51)]	-2,52 [(-4,39) – (-0,64)]	-0,43 [(-2,91) – 2,05]	0,733
diferencia FGe S+24 – FT [n ¹ =263; n ² =120]	-0,58 [(-1,90) – 0,75]	+0,20 [(-2,06) – 2,45]	-0,77 [(-3,25) – 1,71]	0,542

sub-grupo medición (mL/min/1,73m ²)	sin HTA [n ¹]	con HTA [n ²]	Dif \bar{X} (IC95)	p valor
FGe basal [n ¹ =278; n ² =115]	90,96 (89,04 – 92,88)	89,32 (86,17 – 92,47)	1,64 [(-1,98) – 5,26]	0,373
FGe S4 [n ¹ =274; n ² =114]	88,18 (86,16 – 90,20)	85,96 (82,67 – 89,25)	2,22 [(-1,58) – 6,02]	0,251
FGe FT [n ¹ =273; n ² =112]	88,04 (86,04 – 90,04)	87,10 (83,63 – 90,57)	0,94 [(-2,91) – 4,79]	0,631
FGe S+24 [n ¹ =276; n ² =115]	88,15 (86,18 – 90,12)	86,53 (82,97 – 90,09)	1,61 [(-2,22) – 5,44]	0,408
diferencia FGe S4 – basal [n ¹ =274; n ² =114]	-2,69 [(-3,88) – (-1,49)]	-3,14 [(-5,02) – (-1,26)]	+0,46 [(-1,75) – 2,66]	0,685
diferencia FGe FT – basal [n ¹ =273; n ² =112]	-2,80 [(-4,23) – (-1,38)]	-2,03 [(-3,81) – (-0,25)]	-0,77 [(-3,05) – 1,50]	0,504
diferencia FGe S+24 – basal [n ¹ =276; n ² =115]	-2,83 [(-4,19) – (-1,46)]	-2,78 [(-4,92) – (-0,65)]	-0,04 [(-2,55) – 2,47]	0,975
diferencia FGe S+24 – FT [n ¹ =271; n ² =112]	-0,11 [(-1,54) – 1,33]	-0,89 [(-2,76) – 0,98]	+0,78 [(-1,75) – 3,31]	0,543

Tabla 32: (continuación)

sub-grupo medición (mL/min/1,73m ²)	sin DM2 [n ¹]	con DM2 [n ²]	Dif \bar{X} (IC95)	p valor
FGe basal [n ¹ =338; n ² =55]	91,06 (89,31 – 92,81)	86,95 (82,31 – 91,59)	4,10 [(-0,63) – 8,84]	0,089
FGe S4 [n ¹ =333; n ² =55]	87,95 (86,12 – 89,78)	85,00 (79,92 – 90,08)	2,95 [(-2,54) – 8,44]	0,288
FGe FT [n ¹ =331; n ² =54]	87,86 (86,01 – 89,71)	87,18 (82,09 – 92,27)	0,68 [(-4,36) – 5,72]	0,790
FGe S+24 [n ¹ =336; n ² =55]	88,08 (86,29 – 89,87)	85,21 (79,39 – 91,03)	2,87 [(-3,34) – 9,08]	0,359
diferencia FGe S4 – basal [n ¹ =333; n ² =55]	-2,96 [(-4,05) – (-1,87)]	-1,95 [(-4,62) – 0,71]	-1,01 [(-3,88) – 1,87]	0,492
diferencia FGe FT – basal [n ¹ =331; n ² =54]	-3,09 [(-4,33) – (-1,86)]	+0,59 [(-2,24) – 3,41]	-3,68 [(-6,93) – (-0,43)]	0,026
diferencia FGe S+24 – basal [n ¹ =336; n ² =55]	-2,99 [(-4,19) – (-1,82)]	-1,75 [(-5,74) – 2,25]	-1,24 [(-4,53) – 2,05]	0,459
diferencia FGe S+24 – FT [n ¹ =329; n ² =54]	-0,04 [(-1,22) – 1,15]	-2,14 [(-5,99) – 1,71]	+2,10 [(-1,20) – 5,40]	0,211

sub-grupo medición (mL/min/1,73m ²)	crioglobulinemia basal negativa / no determinada [n ¹]	crioglobulinemia basal positiva [n ²]	Dif \bar{X} (IC95)	p valor
FGe basal [n ¹ =352; n ² =41]	91,00 (89,32 – 92,68)	86,07 (79,81 – 92,33)	4,93 [(-1,72) – 11,58]	0,143
FGe S4 [n ¹ =347; n ² =41]	87,85 (86,07 – 89,63)	84,80 (78,47 – 91,13)	3,05 [(-2,58) – 8,68]	0,287
FGe FT [n ¹ =345; n ² =40]	87,84 (86,05 – 89,63)	87,15 (80,44 – 93,86)	0,69 [(-6,45) – 7,83]	0,847
FGe S+24 [n ¹ =350; n ² =41]	88,17 (86,45 – 89,89)	83,46 (75,84 – 91,08)	4,71 [(-3,33) – 12,75]	0,244
diferencia FGe S4 – basal [n ¹ =347; n ² =41]	-3,00 [(-4,06) – (-1,94)]	-1,27 [(-4,44) – 1,91]	-1,74 [(-5,00) – 1,53]	0,296
diferencia FGe FT – basal [n ¹ =345; n ² =40]	-3,05 [(-4,25) – (-1,85)]	+1,46 [(-1,83) – 4,75]	-4,51 [(-8,20) – (-0,82)]	0,017
diferencia FGe S+24 – basal [n ¹ =350; n ² =41]	-2,84 [(-4,05) – (-1,62)]	-2,61 [(-6,08) – 0,86]	-0,23 [(-3,97) – 3,51]	0,904
diferencia FGe S+24 – FT [n ¹ =343; n ² =40]	+0,07 [(-1,14) – 1,27]	-3,77 [(-7,52) – (-0,02)]	+3,84 (0,09 – 7,58)	0,044

Cambios en el análisis de orina

Tanto proteinuria como albuminuria se mantuvieron sin cambios significativos en los pacientes curados de la cohorte general (figuras 34 y 35).

Figura 34: Evolución de la proteinuria estimada [mg/día] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 confirmada (n=358).

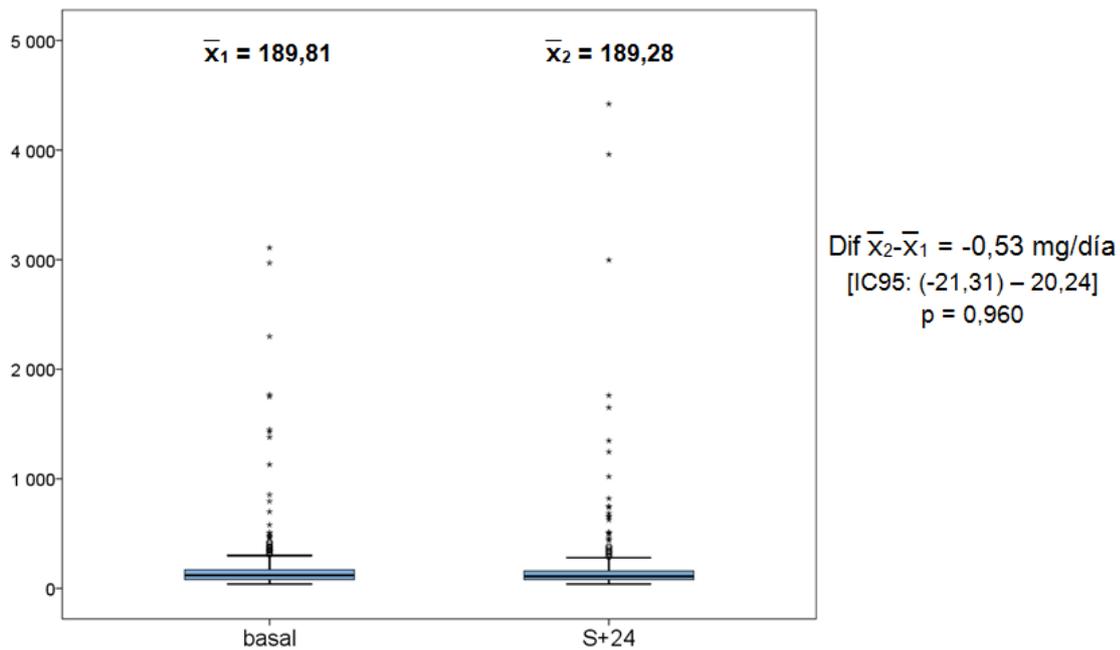
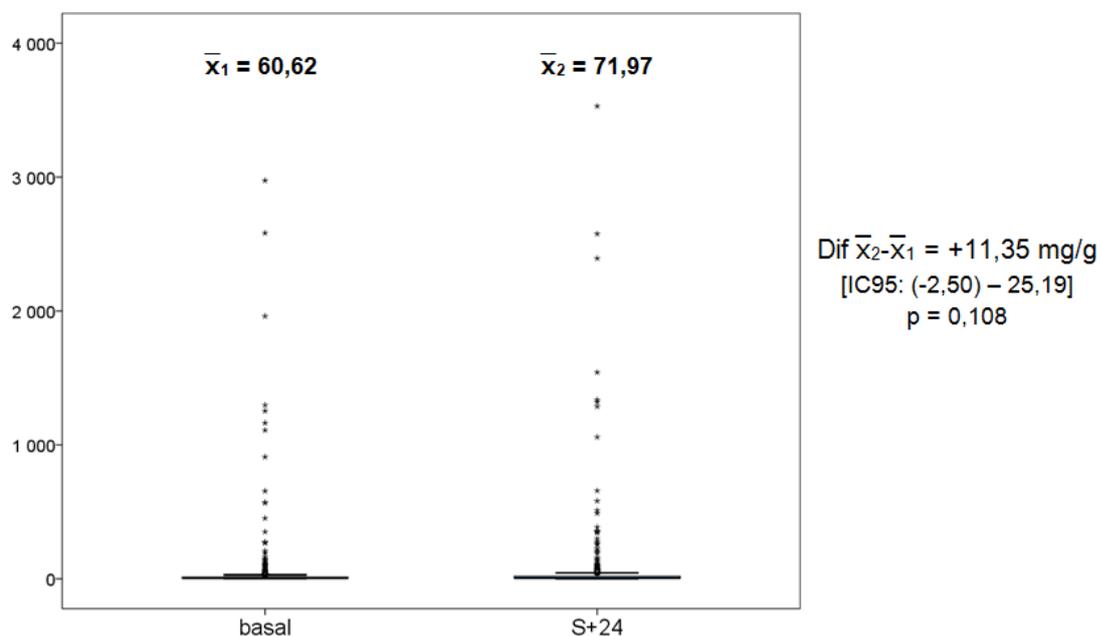


Figura 35: Evolución de la albuminuria estimada [mg/g] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 confirmada (n=363).



Las tablas 33 y 34 muestran el análisis en los subgrupos definidos por la presencia de DM2 y la positividad de la determinación de crioglobulinas. No se detectaron diferencias en los valores medios ni en sus variaciones medias cuando se estudiaron ambos factores por separado.

Por el contrario, la proteinuria estimada basal fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos que además tenían determinación positiva de crioglobulinas, y lo siguió siendo en S+24. No se advirtieron diferencias en la variación media de proteinuria estimada entre ambos subgrupos (Dif: 42,45 mg/día; IC95: [(-26,64) – 113,54]; p=0,239) (tabla 33).

Tabla 33: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en la proteinuria estimada [mg/día] en los pacientes con RVS24 confirmada.

sub-grupo medición (mg/día)	sin DM2 [n ¹]	con DM2 [n ²]	Dif \bar{X} (IC95)	p valor
proteinuria basal [n ¹ =324; n ² =54]	168,87 (143,77 – 193,97)	306,46 (146,93 – 465,99)	-137,59 [(-298,97) – 23,79]	0,093
proteinuria S+24 [n ¹ =314; n ² =53]	166,96 (130,96 – 202,96)	326,91 (159,11 – 494,71)	-159,95 [(-331,36) – 11,45]	0,067
diferencia S+24 – basal [n ¹ =306; n ² =52]	-3,79 [(-25,16) – 17,59]	+18,61 [(-51,46) – 88,67]	-22,39 [(-95,48) – 50,69]	0,542

sub-grupo medición (mg/día)	crioglobulinemia basal negativa o no determinada [n ¹]	crioglobulinemia basal positiva [n ²]	Dif \bar{X} (IC95)	p valor
proteinuria basal [n ¹ =339; n ² =39]	183,00 (151,06 – 214,93)	236,56 (110,80 – 362,31)	-53,56 [(-156,32) – 49,20]	0,306
proteinuria S+24 [n ¹ =328; n ² =37]	177,92 (142,84 – 213,00)	292,15 (64,31 – 520,00)	-114,23 [(-344,54) – 116,08]	0,322
diferencia S+24 – basal [n ¹ =321; n ² =37]	-4,79 [(-23,63) – 14,04]	+36,43 [(-85,26) – 158,12]	-41,23 [(-109,44) – 26,98]	0,235

sub-grupo medición (mg/día)	crioglobulinemia basal negativa o no determinada y ausencia de DM2 [n ¹]	crioglobulinemia basal positiva y/o DM2 [n ²]	Dif \bar{X} (IC95)	p valor
proteinuria basal [n ¹ =292; n ² =86]	160,28 (137,72 – 182,84)	284,42 (170,90 – 397,94)	-124,14 [(-239,80) – (-8,48)]	0,036
proteinuria S+24 [n ¹ =283; n ² =84]	148,94 (123,39 – 174,50)	328,57 (182,13 – 475,01)	-179,63 [(-328,20) – (-31,06)]	0,018
diferencia S+24 – basal [n ¹ =276; n ² =82]	-10,26 [(-28,02) – 7,51]	+32,19 [(-36,73) – 101,12]	-42,45 [(-113,54) – 28,64]	0,239

Del mismo modo, la albuminuria basal fue significativamente mayor en esos pacientes que, además de ser diabéticos, tenían una determinación positiva de crioglobulinas, y también lo siguió siendo en S+24. Tampoco fue significativo el incremento medio de albuminuria en estos subgrupos (tabla 34).

Tabla 34: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en la albuminuria estimada [mg/g] en los pacientes con RVS24 confirmada.

medición (mg/g) / sub-grupo	sin DM2 [n ¹]	con DM2 [n ²]	Dif \bar{X} (IC95)	p valor
albuminuria basal [n ¹ =327; n ² =55]	44,28 (20,72 – 67,84)	152,81 (29,45 – 276,18)	-108,53 [(-234,00) – 16,94]	0,089
albuminuria S+24 [n ¹ =315; n ² =53]	55,67 (25,29 – 86,05)	178,67 (55,43 – 301,92)	-123,01 [(-249,74) – 3,73]	0,057
diferencia basal – S+24 [n ¹ =310; n ² =53]	+9,72 [(-3,43) – 22,87]	+20,85 [(-36,21) – 77,91]	-11,13 [(-69,60) – 7,35]	0,705

medición (mg/g) / sub-grupo	crioglobulinemia basal negativa o no determinada [n ¹]	crioglobulinemia basal positiva [n ²]	Dif \bar{X} (IC95)	p valor
albuminuria basal [n ¹ =342; n ² =40]	51,71 (27,85 – 75,57)	130,03 (105,59 – 289,57)	-78,32 [(-239,51) – 82,86]	0,332
albuminuria S+24 [n ¹ =329; n ² =39]	61,40 (34,37 – 88,42)	174,52 (144,17 – 370,26)	-113,12 [(-310,58) – 84,33]	0,254
diferencia S+24 – basal [n ¹ =325; n ² =38]	+9,75 [(-5,23) – 24,74]	+24,97 [(-8,96) – 58,91]	-15,22 [(-60,47) – 30,04]	0,509

medición (mg/g) / sub-grupo	crioglobulinemia basal negativa o no determinada y ausencia de DM2 [n ¹]	crioglobulinemia basal positiva y/o DM2 [n ²]	Dif \bar{X} (IC95)	p valor
albuminuria basal [n ¹ =295; n ² =87]	32,89 (17,54 – 48,24)	151,51 (46,53 – 256,49)	-118,61 [(-224,67) – (-12,56)]	0,029
albuminuria S+24 [n ¹ =284; n ² =84]	38,74 (17,78 – 59,69)	190,53 (73,68 – 307,38)	-151,79 [(-270,43) – (-33,15)]	0,013
diferencia S+24 – basal [n ¹ =280; n ² =83]	+6,83 [(-7,06) – 20,72]	+26,59 [(-12,28) – 65,46]	-19,76 [(-60,95) – 21,44]	0,344

Cambios en la situación inmunológica

El recuento total de linfocitos CD4+ se mantuvo estable durante el tratamiento, con incremento significativo en el seguimiento posterior (figura 36). Por su parte, el recuento porcentual de linfocitos CD4+ aumentó durante el tratamiento, para después mantenerse estable (figura 37).

Figura 36: Evolución del recuento total de linfocitos CD4+ [μL] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 confirmada (n=373).

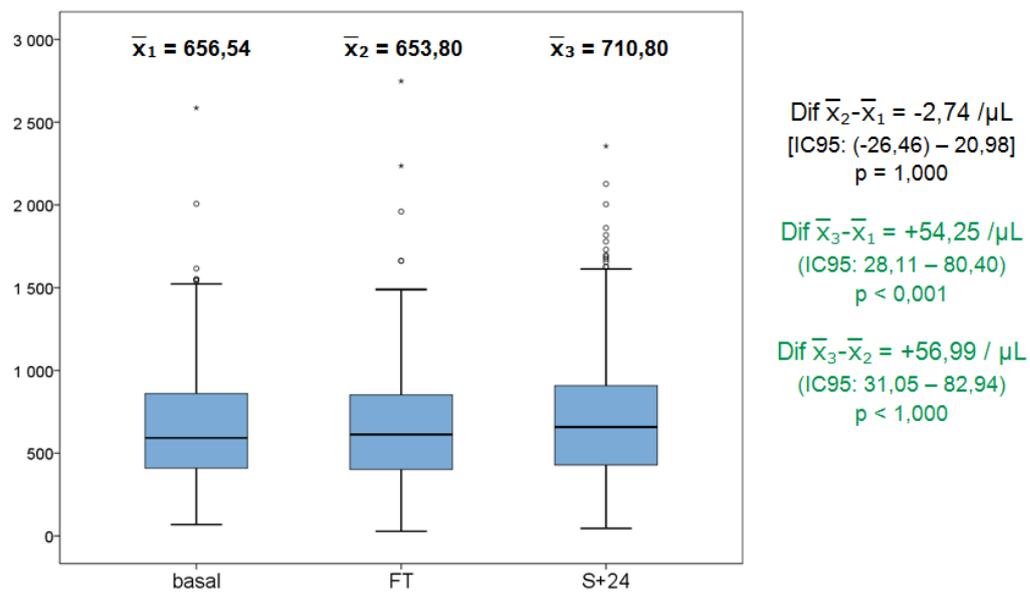
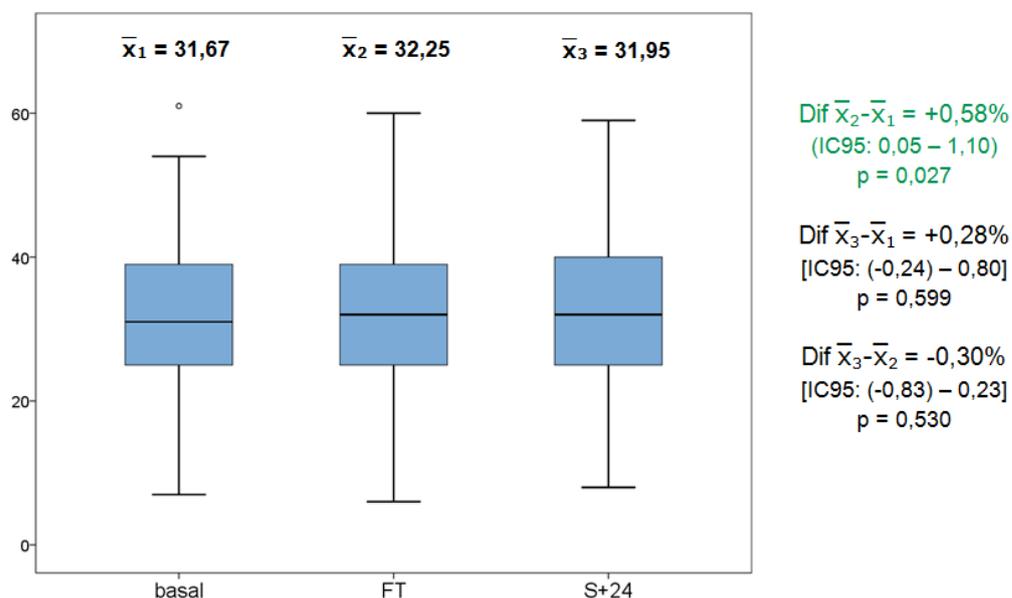


Figura 37: Evolución del recuento porcentual de linfocitos CD4+ [%] en la sub-cohorte de pacientes con RVS24 confirmada (n=373).



No se encontraron diferencias en la variación media de recuento total ni porcentual cuando se analizaron los datos en los subgrupos definidos por el recuento total basal (tablas 35 y 36).

Tabla 35: Análisis de los valores y cambios medios en el recuento total de linfocitos CD4+ [μL] en los pacientes con RVS24 confirmada según el recuento total basal.

sub-grupo medición (células/ μL)	recuento basal CD4+ ≥ 200 / μL [n ¹]	recuento basal CD4+ < 200 / μL [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
recuento total CD4+ basal [n ¹ =366; n ² =27]	686,73 (652,15 – 721,31)	152,41 (135,52 – 169,29)	-----	<0,001
recuento total CD4+ FT [n ¹ =351; n ² =24]	683,93 (647,97 – 719,89)	177,83 (134,56 – 221,10)	-----	<0,001
recuento total CD4+ S+24 [n ¹ =365; n ² =26]	744,44 (706,18 – 782,70)	210,73 (162,99 – 258,47)	-----	<0,001
diferencia FT – basal [n ¹ =351; n ² =24]	-4,52 [(-24,97) – 15,92]	+24,25 [(-15,93) – 64,43]	-----	0,614
diferencia S+24 – basal [n ¹ =365; n ² =26]	+56,85 (34,91 – 78,79)	+55,19 (8,89 – 101,49)	-----	0,836
diferencia S+24 – FT [n ¹ =350; n ² =23]	+58,22 (35,66 – 80,78)	+38,30 (15,19 – 61,42)	-----	0,871

Tabla 36: Análisis de los valores y cambios medios en el recuento porcentual de linfocitos CD4+ [%] en los pacientes con RVS24 confirmada según el recuento total basal.

sub-grupo medición (%)	recuento basal CD4+ ≥ 200 /mL [n ¹]	recuento basal CD4+ < 200 /mL [n ²]	Dif \bar{x} (IC95)	p valor
recuento % CD4+ basal [n ¹ =366; n ² =27]	32,65 (31,66 – 33,64)	16,78 (13,74 – 19,82)	-----	<0,001
recuento % CD4+ FT [n ¹ =351; n ² =24]	33,06 (32,02 – 34,10)	19,21 (15,50 – 22,92)	-----	<0,001
recuento % CD4+ S+24 [n ¹ =365; n ² =26]	32,77 (31,77 – 33,77)	18,00 (14,83 – 21,17)	-----	<0,001
diferencia FT – basal [n ¹ =351; n ² =24]	+0,46 (0,03 – 0,88)	+2,17 [(-0,33) – 4,66]	-----	0,157
diferencia S+24 – basal [n ¹ =365; n ² =26]	+0,12 [(-0,31) – 0,55]	+0,81 [(-0,91) – 2,53]	-----	0,484
diferencia S+24 – FT [n ¹ =350; n ² =23]	-0,24 [(-0,69) – 0,21]	-1,22 [(-2,82) – 0,39]	-----	0,230

Cambios en enzimas hepáticas, marcadores subrogados de hipertensión portal y fibrosis hepática, y parámetros de función hepatocelular, en los pacientes cirróticos con RVS24

Enzimas hepáticas

Los valores de alanina aminotransferasa (GPT), aspartato aminotransferasa (GOT) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) mejoraron durante el tratamiento, permaneciendo estables tras concluir el mismo (figuras 38-40).

Figura 38: Evolución del valor de GPT [U/L] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=116).

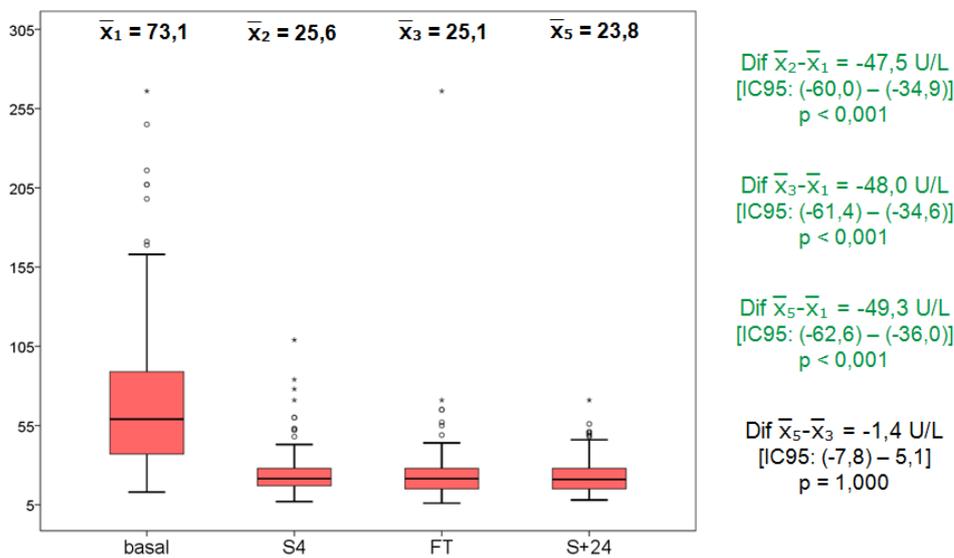


Figura 39: Evolución del valor de GOT [U/L] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=116).

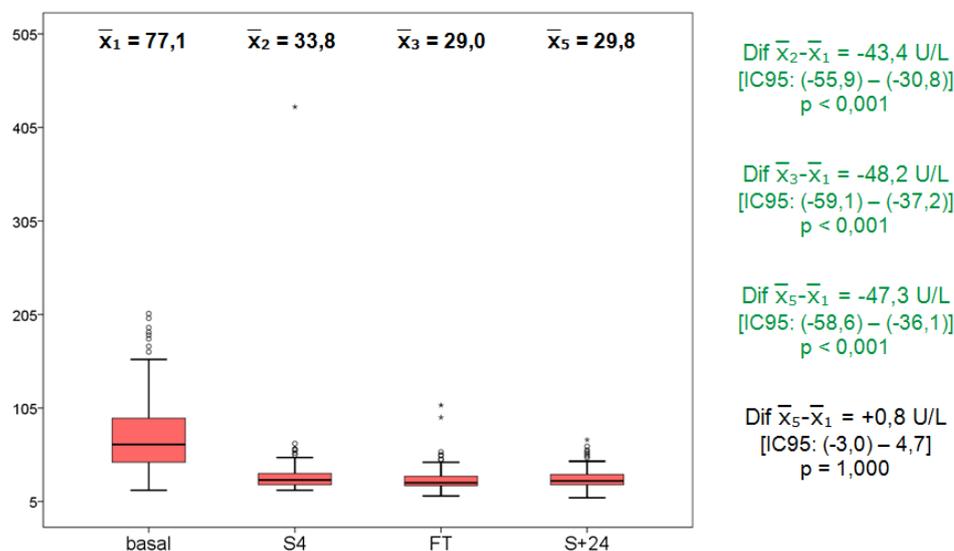
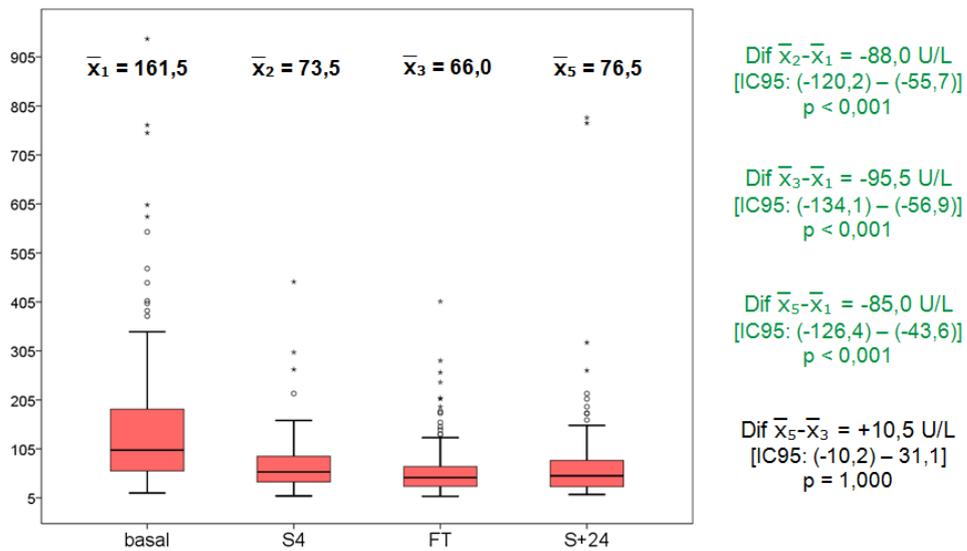
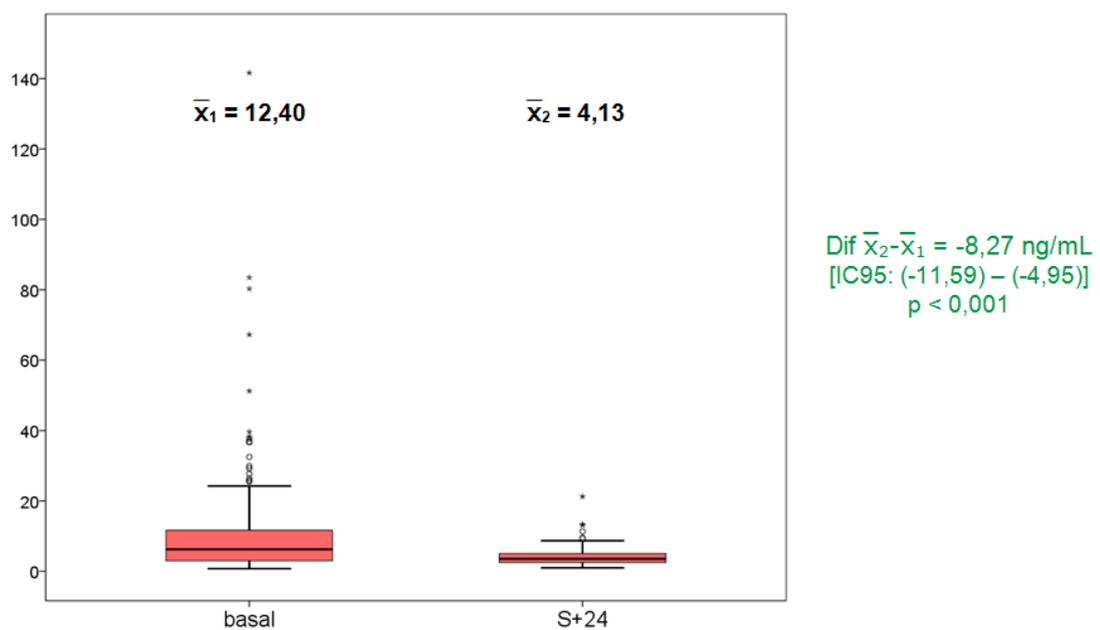


Figura 40: Evolución del valor de GGT [U/L] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=116).



Asimismo, disminuyó también significativamente el valor medio de alfa-fetoproteína (AFP) (figura 41).

Figura 41: Evolución del valor de AFP [ng/mL] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=119).



Marcadores subrogados de hipertensión portal

El recuento de plaquetas experimentó mejoría a lo largo de todo el tratamiento con AAD, para mantenerse estable una vez finalizado éste y confirmada la RVS24 (figura 42). No se observaron diferencias en los cambios medios durante ni después del tratamiento en los subgrupos definidos por el umbral de recuento de plaquetas de 110.000 / μ L (tabla 37).

Figura 42: Evolución del recuento de plaquetas [$\times 1.000/\mu\text{L}$] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=116).

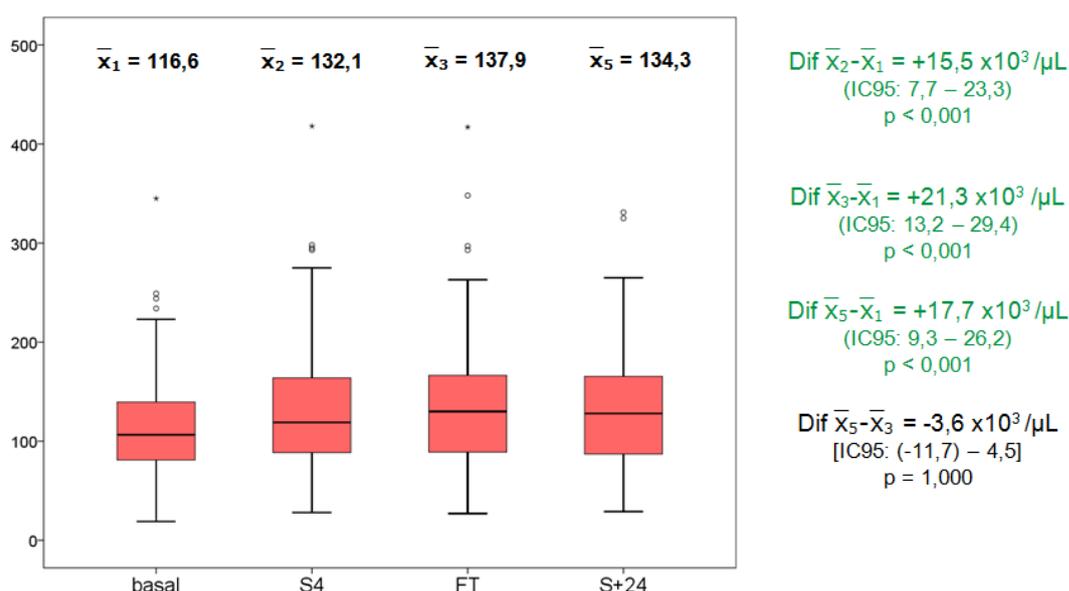


Tabla 37: Análisis de los valores y cambios medios en el recuento de plaquetas [$\times 1.000/\mu\text{L}$] en los pacientes cirróticos con RVS24 confirmada según el recuento basal.

medición ($\times 1.000 / \mu\text{L}$)	subgrupo	recuento basal de plaquetas >110.000 / μL [n ¹]	recuento basal de plaquetas \leq 110.000 / μL [n ²]	Dif \bar{x} grupo ¹ – grupo ² (IC95)	p valor
recuento de plaquetas basal [n ¹ =58; n ² =62]		160,69 (148,64 – 172,74)	78,15 (72,74 – 83,55)	-82,54 [(-95,68) – (-69,41)]	<0,001
recuento de plaquetas S4 [n ¹ =58; n ² =62]		175,38 (159,65 – 191,11)	93,02 (84,83 – 101,20)	-82,36 [(-99,97) – (-64,76)]	<0,001
recuento de plaquetas FT [n ¹ =58; n ² =62]		183,69 (167,01 – 200,37)	97,55 (88,98 – 106,12)	-86,14 [(-104,76) – (-67,52)]	<0,001
recuento de plaquetas S+24 [n ¹ =58; n ² =62]		175,64 (161,75 – 189,52)	96,79 (88,04 – 105,54)	-78,85 [(-95,12) – (-62,57)]	<0,001
diferencia S4 – basal [n ¹ =58; n ² =62]		+14,69 (5,09 – 24,28)	+14,87 (8,88 – 20,86)	-0,18 [(-11,40) – 11,03]	0,974
diferencia FT – basal [n ¹ =58; n ² =62]		+23,00 (13,00 – 33,00)	+19,40 (13,60 – 25,21)	+3,60 [(-7,88) – 15,07]	0,535
diferencia S+24 – basal [n ¹ =58; n ² =62]		+14,95 (4,85 – 25,05)	+18,65 (12,11 – 25,18)	-3,70 [(-15,62) – 8,23]	0,540
diferencia S+24 – FT [n ¹ =58; n ² =62]		-8,05 [(-17,66) – 1,55]	-0,76 [(-6,57) – 5,05]	-7,29 [(-18,43) – 3,84]	0,197

Marcadores subrogados de fibrosis hepática

Los valores de IEH y de FIB-4 se redujeron de forma significativa en los pacientes cirróticos en los que se confirmó la RVS24 (figuras 43 y 44).

Figura 43: Evolución del índice de elasticidad hepática [kPa] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=111).

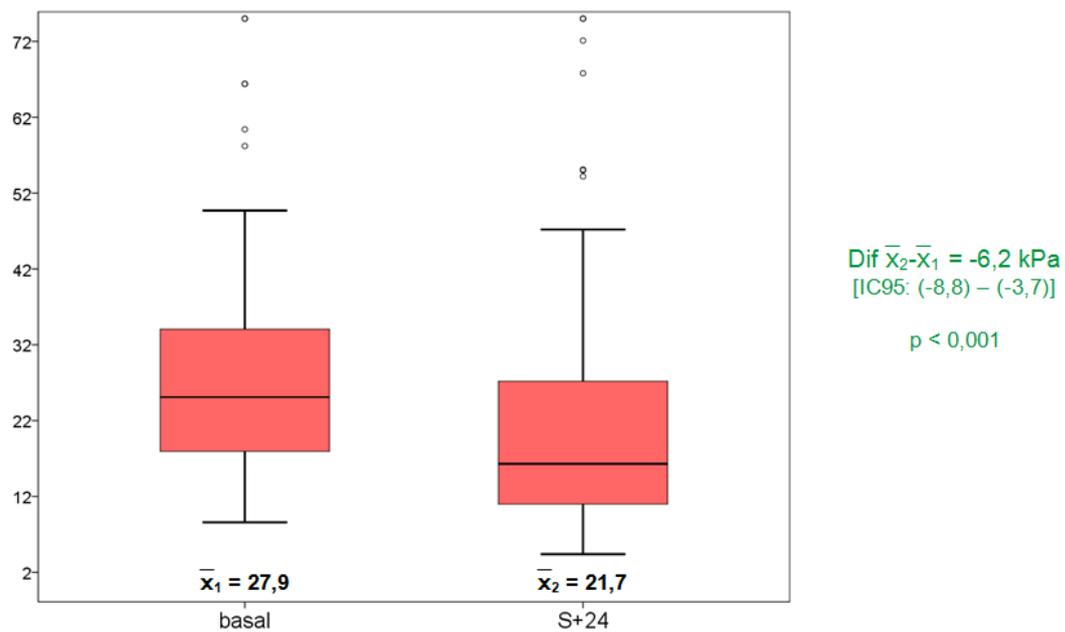
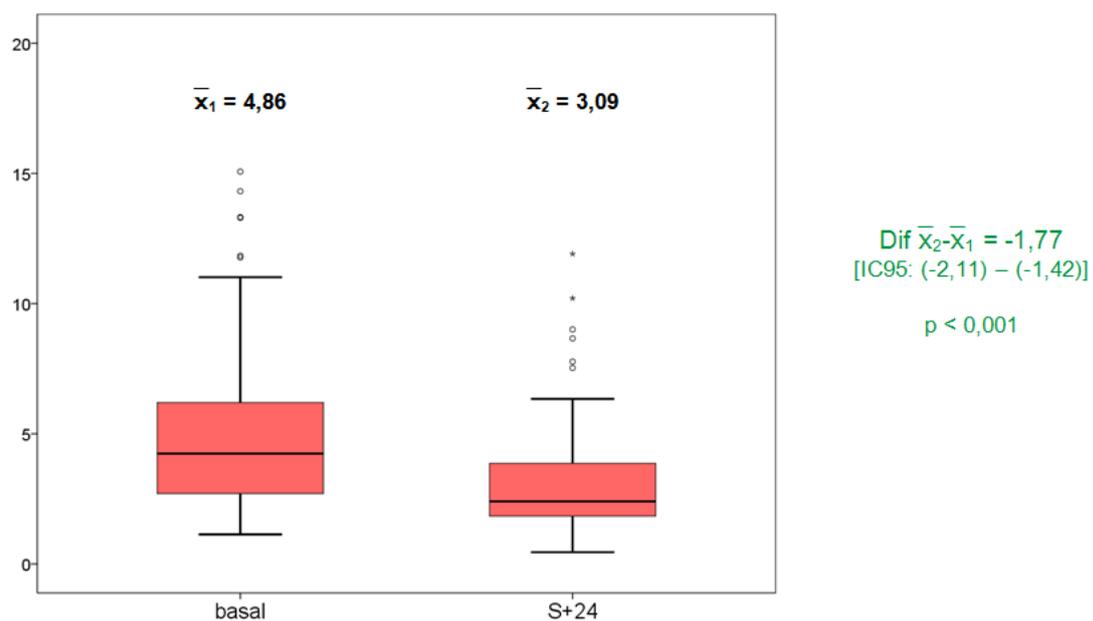


Figura 44: Evolución de la puntuación en la escala FIB-4 en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=120).



Esta mejoría en el IEH también se advirtió en los 359 pacientes de la cohorte general con RVS24 confirmada en los que se dispuso de valores basales y post-terapia (Dif: -3,56 kPa; IC95: [(-4,39) – (-2,73)]; $p < 0,001$). No obstante, fue significativamente mayor en los pacientes con cirrosis (figura 45). Además, dentro de la cohorte de cirróticos, la mejoría fue mayor en los sujetos con mayor IEH basal, sin que se advirtieran diferencias en el descenso medio de IEH en ninguno de los otros subgrupos analizados (tabla 38).

Figura 45: Cambios en el IEH en los pacientes sin cirrosis vs. con cirrosis.

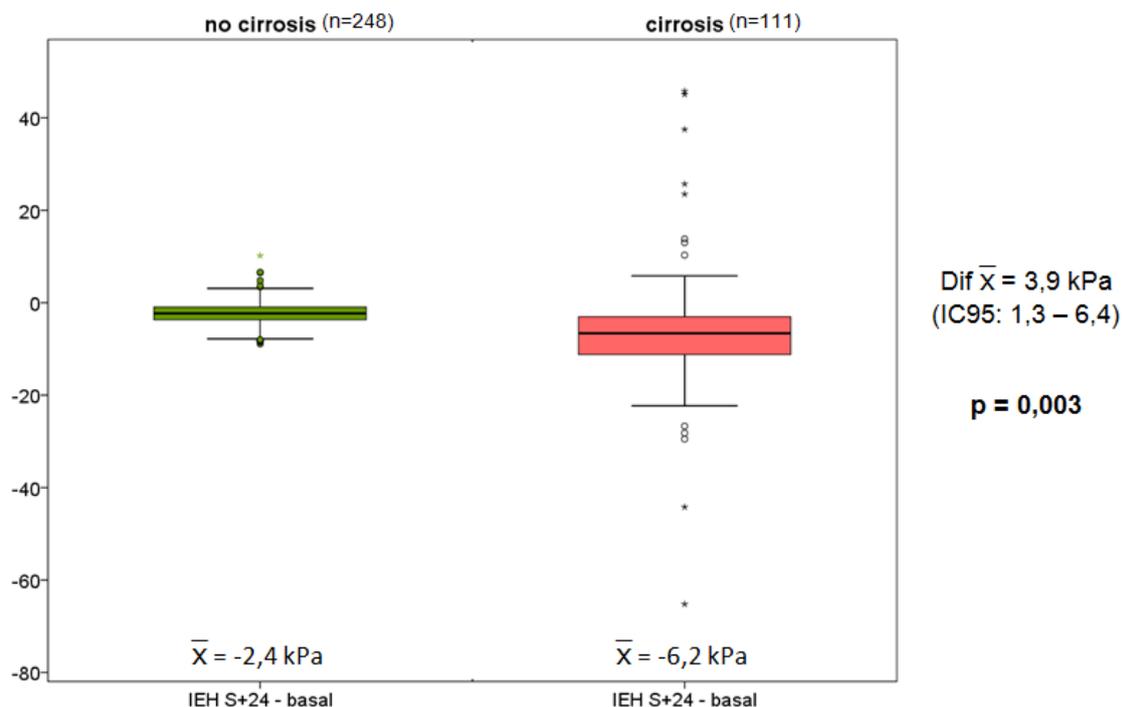


Tabla 38: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios en el IEH [kPa] en los pacientes con RVS24 confirmada.

subgrupos (n)	\bar{X} IEH S+24 – basal (kPa)	Dif \bar{X} (IC95)	P
hombre (81)		-6,3 [(-9,4) – (-3,2)]	0,727
mujer (30)		-6,1 [(-10,7) – (-1,4)]	
<50 años (51)		-8,0 [(-11,1) – (-5,0)]	0,570
≥50 años (60)		-4,7 [(-8,7) – (-0,8)]	
≤25g/día alcohol (96)		-5,7 [(-8,5) – (-3,0)]	0,422
>25g/día alcohol (15)		-9,4 [(-17,5) – (-1,4)]	
no DM2 (88)		-5,6 [(-8,5) – (-2,8)]	0,462
DM2 (23)		-8,6 [(-14,5) – (-2,6)]	
genotipo VHC 3 (28)		-8,2 [(-13,5) – (-2,9)]	0,582
genotipo VHC ≠ 3 (83)		-5,6 [(-8,5) – (-2,6)]	
no IFN previo (66)		-6,2 [(-9,4) – (-3,0)]	0,719
IFN previo (45)		-6,3 [(-10,5) – (-2,0)]	
IEH basal <25 kPa (55)		-3,9 [(-5,8) – (-2,0)]	0,001
IEH basal ≥25 kPa (56)		-8,5 [(-13,2) – (-3,8)]	
FIB-4 ≤ 3,25 (40)		-6,7 [(-11,3) – (-2,2)]	0,555
FIB-4 >3,25 (71)		-6,0 [(-9,1) – (-2,8)]	

Parámetros de función hepatocelular

Cambios en la albuminemia

Mejóro a lo largo del tratamiento y tras finalizarlo (figura 46). El incremento medio desde el análisis inicial a S4, FT y S+24 fue más acentuado en aquéllos con una albuminemia basal $\leq 3,5$ g/dL. No obstante, el valor medio de albuminemia en FT y S+24 siguió siendo mayor en los pacientes con un valor basal $>3,5$ g/dL (tabla 39).

Figura 46: Evolución de la albuminemia [g/dL] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=116).

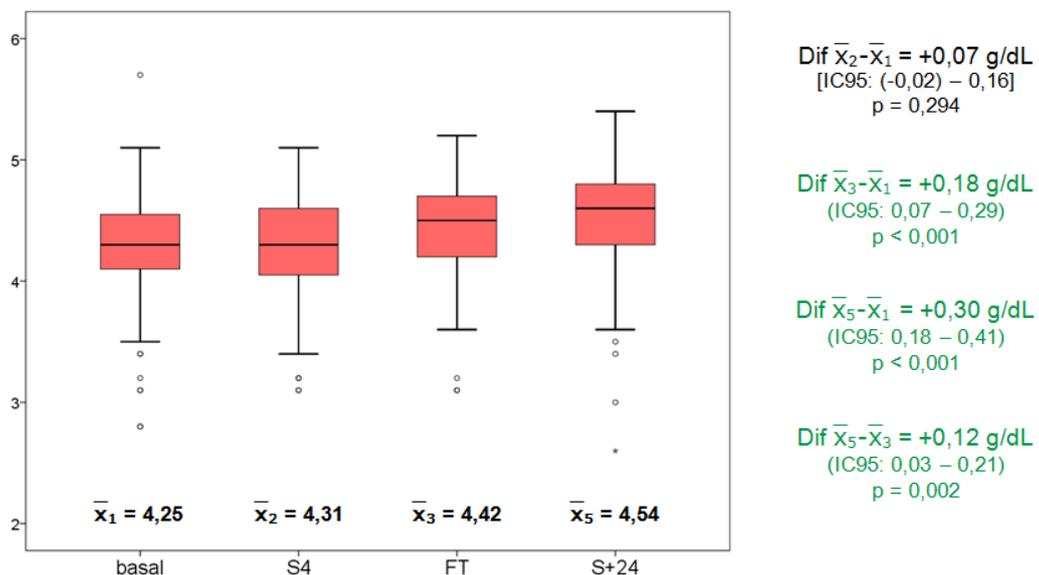


Tabla 39: Análisis de los valores y cambios medios de albuminemia [g/dL] en los pacientes cirróticos con RVS24 confirmada según la albuminemia basal.

medición (g/dL) / subgrupo	albuminemia basal >3,5 g/dL [n ¹]	albuminemia basal $\leq 3,5$ g/dL [n ²]	Dif \bar{x} grupo ¹ – grupo ² (IC95)	p valor
albuminemia basal [n ¹ =109; n ² =11]	4,36 (4,29 – 4,42)	3,26 (3,07 – 3,44)	-1,10 [(-1,31) – (-0,89)]	<0,001
albuminemia S4 [n ¹ =109; n ² =11]	4,39 (4,32 – 4,46)	3,58 (3,29 – 3,87)	-0,81 [(-1,05) – (-0,57)]	<0,001
albuminemia FT [n ¹ =109; n ² =11]	4,48 (4,40 – 4,55)	3,94 (3,61 – 4,26)	-0,54 [(-0,79) – (-0,29)]	<0,001
albuminemia S+24 [n ¹ =109; n ² =11]	4,60 (4,52 – 4,68)	4,06 (3,72 – 4,39)	-0,54 [(-0,81) – (-0,27)]	<0,001
diferencia albuminemia S4 – basal [n ¹ =109; n ² =11]	+0,04 [(-0,03) – 0,10]	+0,33 (0,04 – 0,61)	-0,29 [(-0,50) – (-0,09)]	0,006
diferencia albuminemia FT – basal [n ¹ =109; n ² =11]	+0,12 (0,06 – 0,19)	+0,68 (0,32 – 1,04)	-0,56 [(-0,92) – (-0,20)]	0,006
diferencia albuminemia S+24 – basal [n ¹ =109; n ² =11]	+0,24 (0,17 – 0,31)	+0,80 (0,40 – 1,20)	-0,56 [(-0,96) – (-0,15)]	0,011
diferencia albuminemia S+24 – FT [n ¹ =109; n ² =11]	+0,12 (0,06 – 0,19)	+0,12 [(-0,06) – 0,30]	0,00 [(-0,20) – 0,21]	0,978

Cambios en la bilirrubinemia total

La [BbT]_p empeoró de forma significativa en las primeras cuatro semanas de terapia (figura 47). Este deterioro no se observó al excluir del análisis a los pacientes que recibieron ATV como parte del TARV (figura 48). En ambos casos se advirtió una mejoría franca al finalizar el tratamiento.

Figura 47: Evolución de la bilirrubinemia total [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=116).

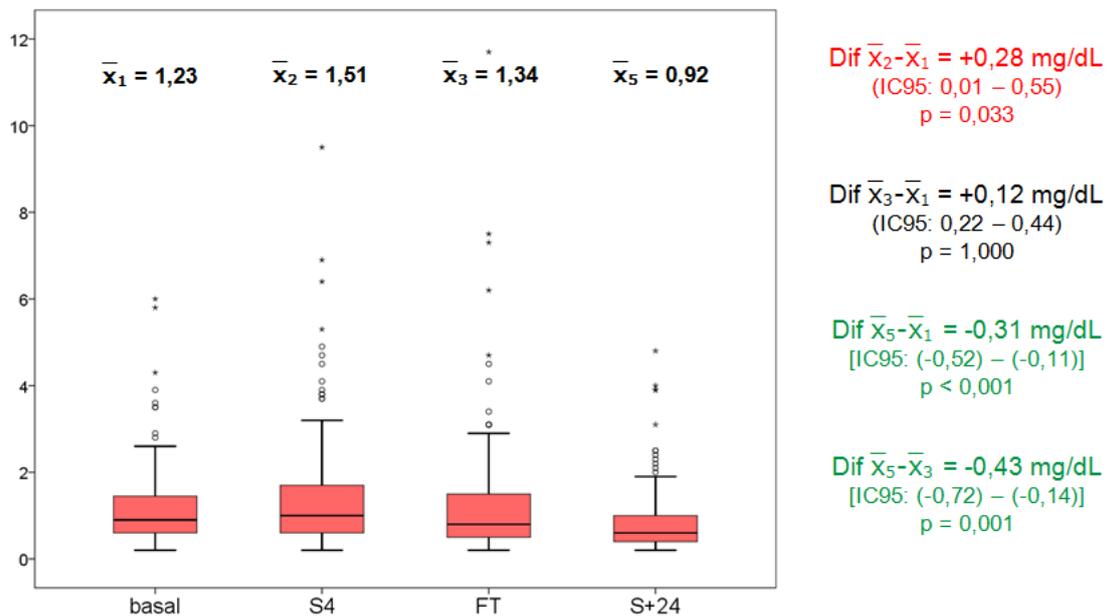
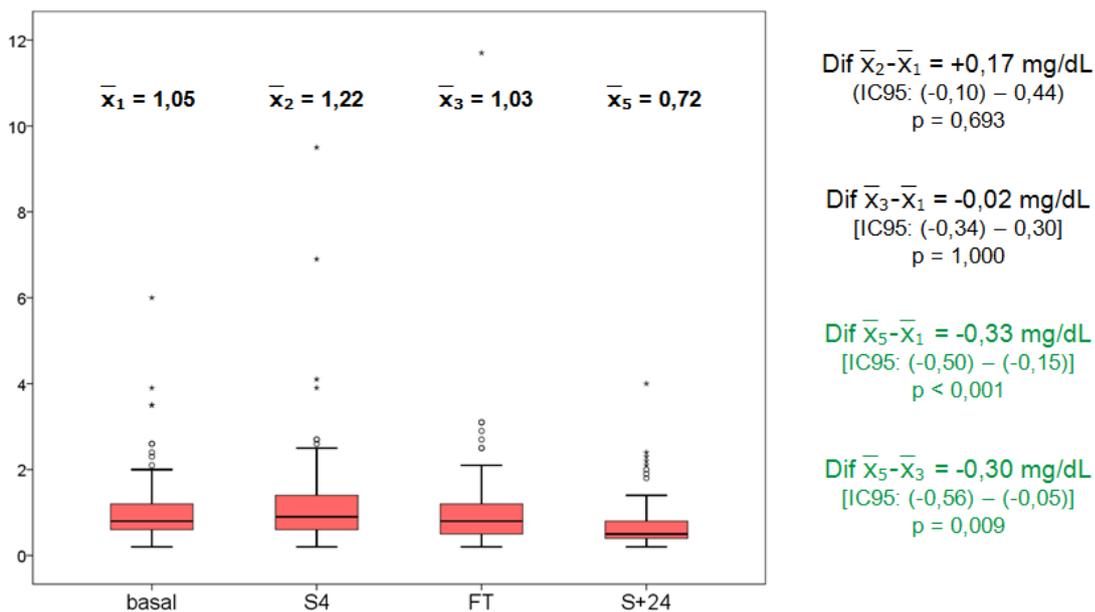


Figura 48: Evolución de la bilirrubinemia total [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada, excluyendo pacientes con ATV en el TARV (n=103).



En el análisis por subgrupos (tabla 40), se detectó que el incremento medio de [BbT]_p desde el análisis basal a S4 y a FT fue significativamente mayor en el conjunto de pacientes bajo terapia con ATV. El descenso medio de [BbT]_p que tuvo lugar al finalizar la terapia no fue más acusado en uno que en otro. Por otra parte, el descenso medio de la [BbT]_p se observó tanto en los pacientes con un grado funcional basal A como B/C en la escala de CTP. Si bien la mejoría media desde el análisis basal a S+24 fue significativamente mayor en los pacientes con un grado funcional B o C, el valor medio de [BbT]_p en S+24 siguió siendo más elevado en estos individuos.

Tabla 40: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios de bilirrubinemia total [mg/dL] en los pacientes cirróticos con RVS24 confirmada.

subgrupo medición (mg/dL)	no ATV en TAR [n ¹]	ATV en TAR [n ²]	Dif \bar{x} grupo ¹ – grupo ² (IC95)	p valor
BbT basal [n ¹ =107; n ² =13]	1,03 (0,87 – 1,19)	2,65 (1,84 – 3,45)	-1,61 [(-2,43) – (-0,80)]	0,001
BbT S4 [n ¹ =107; n ² =13]	1,20 (0,97 – 1,43)	3,79 (2,92 – 4,67)	-2,59 [(-3,32) – (-1,87)]	<0,001
BbT FT [n ¹ =107; n ² =13]	1,02 (0,79 – 1,26)	3,84 (2,54 – 5,14)	-2,82 [(-4,13) – (-1,50)]	<0,001
BbT S+24 [n ¹ =107; n ² =13]	0,72 (0,61 – 0,83)	2,42 (1,56 – 3,29)	-1,70 [(-2,57) – (-0,83)]	0,001
diferencia BbT S4 – basal [n ¹ =107; n ² =13]	+0,17 [(-0,01) – 0,35]	+1,15 (0,49 – 1,80)	-0,98 [(-1,53) – (-0,43)]	0,001
diferencia BbT FT – basal [n ¹ =107; n ² =13]	-0,01 [(-0,22) – 0,20]	+1,19 (0,21 – 2,18)	-1,20 [(-1,88) – (-0,52)]	0,001
diferencia BbT S+24 – basal [n ¹ =107; n ² =13]	-0,31 [(-0,43) – (-0,20)]	-0,22 [(-1,15) – 0,70]	-0,09 [(-1,02) – 0,84]	0,840
diferencia BbT S+24 – FT [n ¹ =107; n ² =13]	-0,30 [(-0,47) – (-0,13)]	-1,42 [(-2,56) – (-0,27)]	+1,11 [(-0,04) – 2,27]	0,057

subgrupo medición (mg/dL)	Child-Turcotte-Pugh A [n ¹]	Child-Turcotte-Pugh B o C [n ²]	Dif \bar{x} grupo ¹ – grupo ² (IC95)	p valor
BbT basal [n ¹ =102; n ² =18]	0,97 (0,85 – 1,09)	2,55 (1,69 – 3,41)	-----	<0,001
BbT S4 [n ¹ =102; n ² =18]	1,22 (1,02 – 1,42)	2,96 (1,68 – 4,24)	-----	0,001
BbT FT [n ¹ =102; n ² =18]	1,09 (0,88 – 1,30)	2,69 (1,22 – 4,17)	-----	0,001
BbT S+24 [n ¹ =102; n ² =18]	0,78 (0,64 – 0,91)	1,64 (0,99 – 2,30)	-----	<0,001
diferencia BbT S4 – basal [n ¹ =102; n ² =18]	+0,25 (0,11 – 0,39)	+0,41 [(-0,55) – 1,37]	-----	0,683
diferencia BbT FT – basal [n ¹ =102; n ² =18]	+0,12 [(-0,05) – 0,29]	+0,14 [(-1,09) – 1,38]	-----	0,501
diferencia BbT S+24 – basal [n ¹ =102; n ² =18]	-0,20 [(-0,31) – (-0,08)]	-0,91 [(-1,54) – (-0,27)]	-----	0,017
diferencia BbT S+24 – FT [n ¹ =102; n ² =18]	-0,31 [(-0,47) – (-0,16)]	-1,05 [(-2,07) – (-0,03)]	-----	0,171

Cambios en el INR (*international normalized ratio*)

Los valores de INR no sufrieron modificaciones relevantes en la totalidad de pacientes evaluados (figura 49), pero sí mejoraron significativamente en el subgrupo de pacientes que no precisaron anticoagulación oral en ningún momento de la terapia con AAD ni del seguimiento (figura 50).

Figura 49: Evolución del valor del INR en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=119).

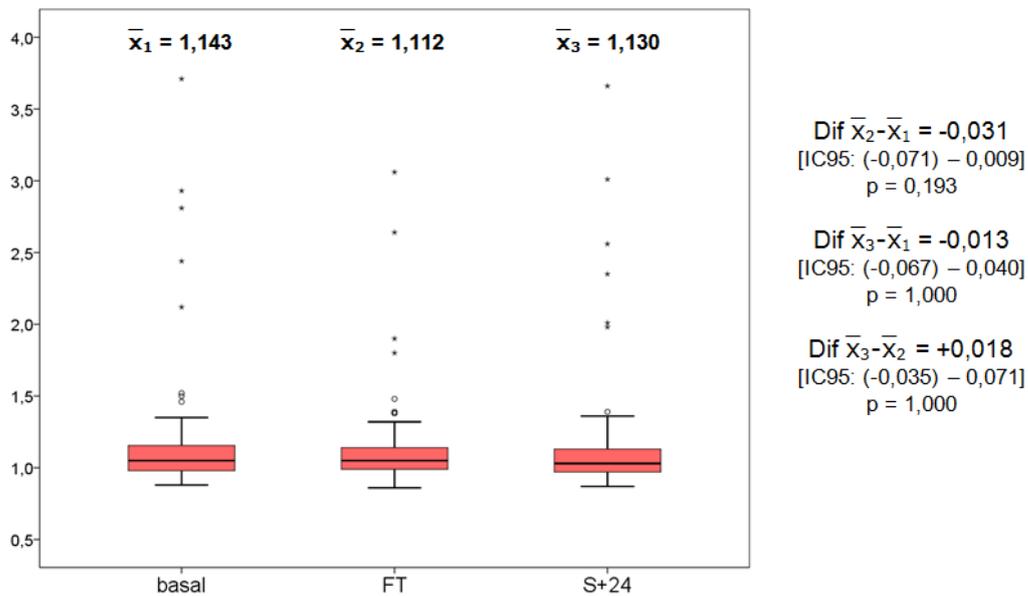
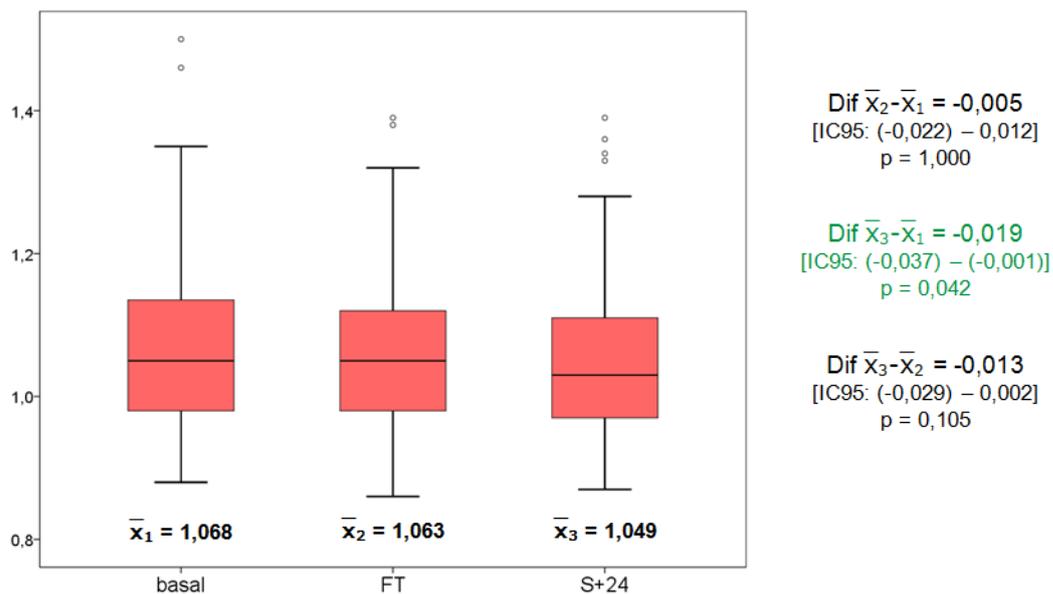


Figura 50: Evolución del valor del INR en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada, excluyendo pacientes bajo terapia con anticoagulantes dicumarínicos (n=111).



Cuando se analizaron los cambios por subgrupos (tabla 41), se observó que la disminución media en el valor de INR no fue, sin embargo, mayor en el subgrupo sin anticoagulación oral que en los sujetos que sí recibieron dicha terapia en algún momento del tratamiento con AAD o del seguimiento. Sí que se advirtió un descenso medio en el valor de INR desde el estudio de coagulación basal a FT mayor en los pacientes con un grado funcional basal B o C en la escala de puntuación CTP, aunque el valor medio de dicho parámetro en ese subgrupo aumentó de nuevo, de forma no significativa, de FT a S+24.

Tabla 41: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios del valor del INR en los pacientes cirróticos con RVS24 confirmada.

subgrupo medición	sin anticoagulación oral [n ¹]	con anticoagulación oral [n ²]	Dif \bar{x} grupo ¹ – grupo ² (IC95)	p valor
INR basal [n ¹ =112; n ² =8]	1,069 (1,046 – 1,092)	2,190 (1,377 – 3,003)	-1,121 [(-1,934) – (-0,308)]	0,014
INR FT [n ¹ =112; n ² =8]	1,063 (1,041 – 1,085)	1,803 (1,201 – 2,404)	-0,739 [(-1,341) – (-0,138)]	0,023
INR S+24 [n ¹ =112; n ² =8]	1,049 (1,028 – 1,070)	2,253 (1,551 – 2,954)	-1,203 [(-1,905) – (-0,502)]	0,005
diferencia INR FT – basal [n ¹ =112; n ² =8]	-0,006 [(-0,020) – 0,008]	-0,388 [(-0,852) – 0,077]	+0,381 [(-0,083) – 0,846]	0,093
diferencia INR S+24 – basal [n ¹ =112; n ² =8]	-0,020 [(-0,035) – (-0,005)]	+0,063 [(-0,719) – 0,844]	-0,083 [(-0,864) – 0,698]	0,810
diferencia INR S+24 – FT [n ¹ =112; n ² =8]	-0,014 [(-0,026) – (-0,002)]	+0,450 [(-0,226) – 1,126]	-0,464 [(-1,140) – 0,211]	0,148

subgrupo medición	Child-Turcotte-Pugh A [n ¹]	Child-Turcotte-Pugh B o C [n ²]	Dif \bar{x} grupo ¹ – grupo ² (IC95)	p valor
INR basal [n ¹ =102; n ² =18]	1,059 (1,036 – 1,083)	1,624 (1,218 – 2,030)	-----	<0,001
INR FT [n ¹ =102; n ² =18]	1,061 (1,033 – 1,088)	1,406 (1,124 – 1,687)	-----	<0,001
INR S+24 [n ¹ =102; n ² =18]	1,053 (1,020 – 1,086)	1,561 (1,173 – 1,949)	-----	<0,001
diferencia INR FT – basal [n ¹ =102; n ² =18]	+0,002 [(-0,014) – 0,017]	-0,219 [(-0,409) – (-0,029)]	-----	0,022
diferencia INR S+24 – basal [n ¹ =102; n ² =18]	-0,006 [(-0,028) – 0,016]	-0,063 [(-0,347) – 0,220]	-----	0,298
diferencia INR S+24 – FT [n ¹ =102; n ² =18]	-0,008 [(-0,023) – 0,008]	+0,156 [(-0,130) – 0,441]	-----	0,802

Cambios en la función renal

No se detectaron cambios en el valor de creatinina plasmática ([Cr]p) a lo largo del tratamiento ni durante el seguimiento hasta la confirmación de la curación, ni en el global de sujetos estudiados (figura 51), ni cuando se excluyeron a los pacientes que recibieron la combinación potencialmente nefrotóxica de LDV + TDF + (IP o EFV) (figura 52).

Figura 51: Evolución de la creatinina plasmática [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=116).

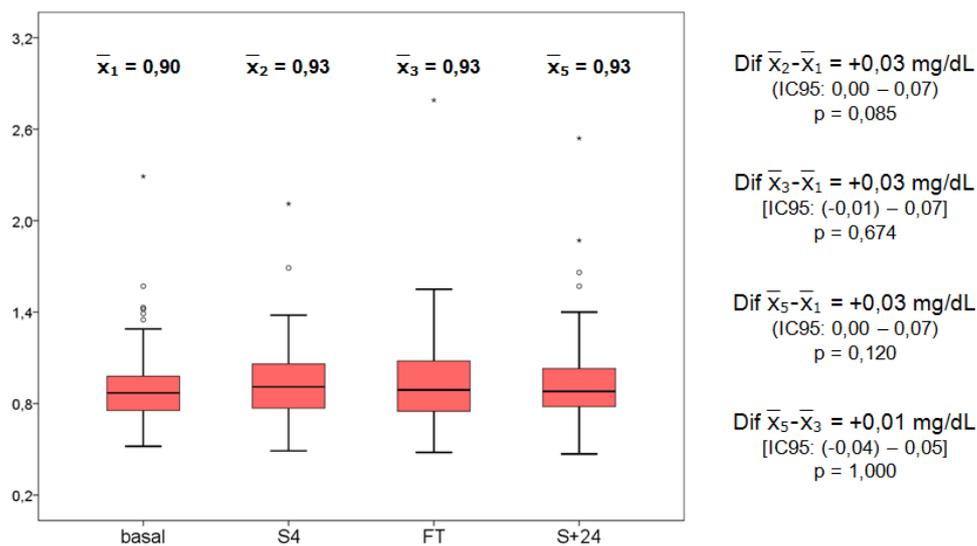
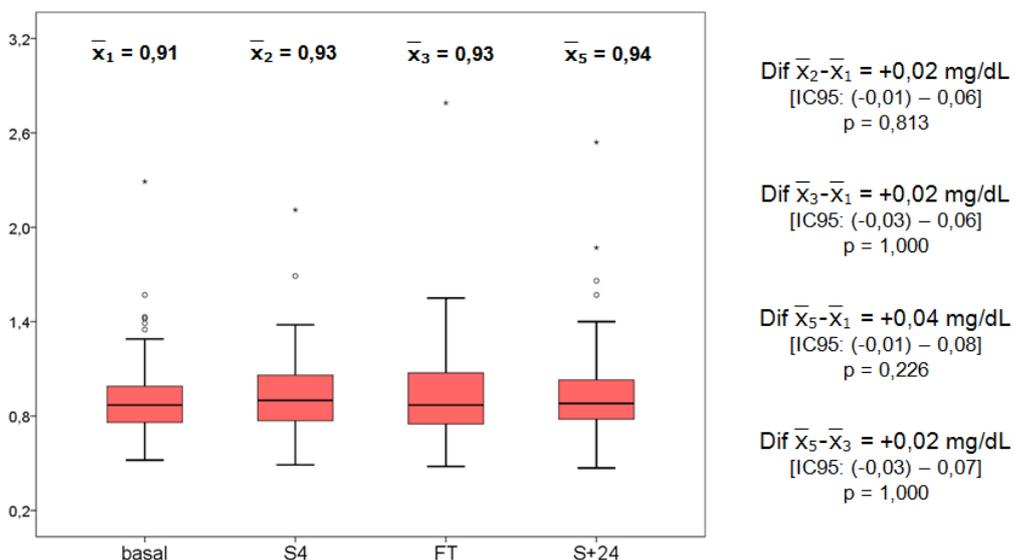


Figura 52: Evolución de la creatinina plasmática [mg/dL] en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada, excluyendo a los pacientes que recibieron pautas con coadministración de LDV+TDF+(IP/EFV) (n=95).



En el análisis por subgrupos (tabla 42), se observó que los pacientes cirróticos sin DM2 experimentaron un deterioro medio del FGe desde el análisis basal a FT significativamente mayor que los sujetos cirróticos diabéticos. Sin embargo, tras concluir el tratamiento con AAD, el FGe mejoraba en ausencia de DM2, y empeoró en los pacientes diabéticos. Por otra parte, se advirtió una tendencia a mayor empeoramiento medio del FGe tras finalizar el tratamiento en los pacientes cirróticos con detección basal de crioglobulinemia, aunque sin significación estadística.

Tabla 42: Análisis por subgrupos de los valores y cambios medios del FGe [mL/min/1,73m²] en los pacientes cirróticos con RVS24 confirmada.

subgrupo medición (mL/min/1,73m ²)	no DM2 [n ¹]	DM2 [n ²]	Dif \bar{x} grupo ¹ – grupo ² (IC95)	p valor
FGe CKD EPI basal [n ¹ =95; n ² =25]	92,62 (89,07 – 96,16)	87,85 (80,90 – 94,80)	4,77 [(-2,93) – 12,46]	0,222
FGe CKD EPI S4 [n ¹ =95; n ² =25]	88,93 (85,33 – 92,53)	87,26 (79,59 – 94,93)	1,67 [(-6,28) – 9,61]	0,678
FGe CKD EPI FT [n ¹ =95; n ² =25]	88,75 (85,09 – 92,41)	89,55 (82,45 – 96,65)	-0,80 [(-8,73) – 7,13]	0,842
FGe CKD EPI S+24 [n ¹ =95; n ² =25]	90,23 (86,71 – 93,76)	84,83 (75,94 – 93,72)	5,40 [(-2,72) – 13,53]	0,191
diferencia FGe S4 – basal [n ¹ =95; n ² =25]	-3,69 [(-5,72) – (-1,66)]	-0,59 [(-5,35) – 4,18]	-----	0,100
diferencia FGe FT – basal [n ¹ =95; n ² =25]	-3,87 [(-6,44) – (-1,30)]	+1,70 [(-2,50) – 5,90]	-----	0,027
diferencia FGe S+24 – basal [n ¹ =95; n ² =25]	-2,38 [(-4,38) – (-0,38)]	-3,02 [(-8,20) – 2,17]	-----	0,394
diferencia FGe S+24 – FT [n ¹ =95; n ² =25]	+1,49 [(-0,96) – 3,94]	-4,72 [(-10,18) – 0,75]	-----	0,041

subgrupo medición (mL/min/1,73m ²)	crioglobulinemia negativa / desconocida [n ¹]	crioglobulinemia positiva [n ²]	Dif \bar{x} grupo ¹ – grupo ² (IC95)	p valor
FGe CKD EPI basal [n ¹ =104; n ² =16]	93,02 (90,00 – 96,05)	82,52 (69,22 – 95,82)	10,50 [(-3,06) – 24,07]	0,121
FGe CKD EPI S4 [n ¹ =104; n ² =16]	89,72 (86,52 – 92,91)	81,22 (68,29 – 94,14)	8,50 [(-4,73) – 21,72]	0,193
FGe CKD EPI FT [n ¹ =104; n ² =16]	89,97 (86,84 – 93,11)	82,03 (68,39 – 95,66)	7,95 [(-5,96) – 21,86]	0,244
FGe CKD EPI S+24 [n ¹ =104; n ² =16]	91,06 (87,98 – 94,14)	76,42 (61,91 – 90,92)	14,65 [(-0,11) – 29,40]	0,052
diferencia FGe S4 – basal [n ¹ =104; n ² =16]	-3,31 [(-5,36) – (-1,26)]	-1,30 [(-6,12) – 3,51]	-----	0,404
diferencia FGe FT – basal [n ¹ =104; n ² =16]	-3,05 [(-5,42) – (-0,68)]	-0,50 [(-7,64) – 6,65]	-----	0,319
diferencia FGe S+24 – basal [n ¹ =104; n ² =16]	-1,96 [(-3,95) – 0,03]	-6,11 [(-11,97) – (-0,25)]	-----	0,280
diferencia FGe S+24 – FT [n ¹ =104; n ² =16]	+1,09 [(-1,30) – 3,48]	-5,61 [(-12,37) – 1,15]	-----	0,091

Cambios en la puntuación de la escala MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*)

Con todo, se observó que el valor en la escala MELD no mejoró de forma significativa en el conjunto de pacientes cirróticos curados (figura 53), pero sí al excluir a los pacientes con ATV en el TARV y/o anticoagulación oral con dicumarínicos (figura 54).

Figura 53: Evolución de la puntuación en la escala MELD en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada (n=120).

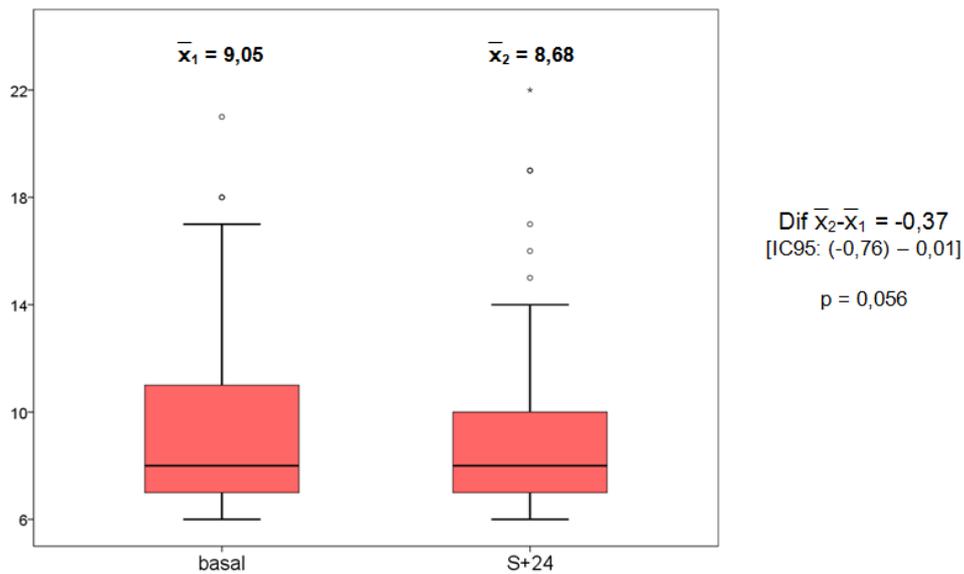
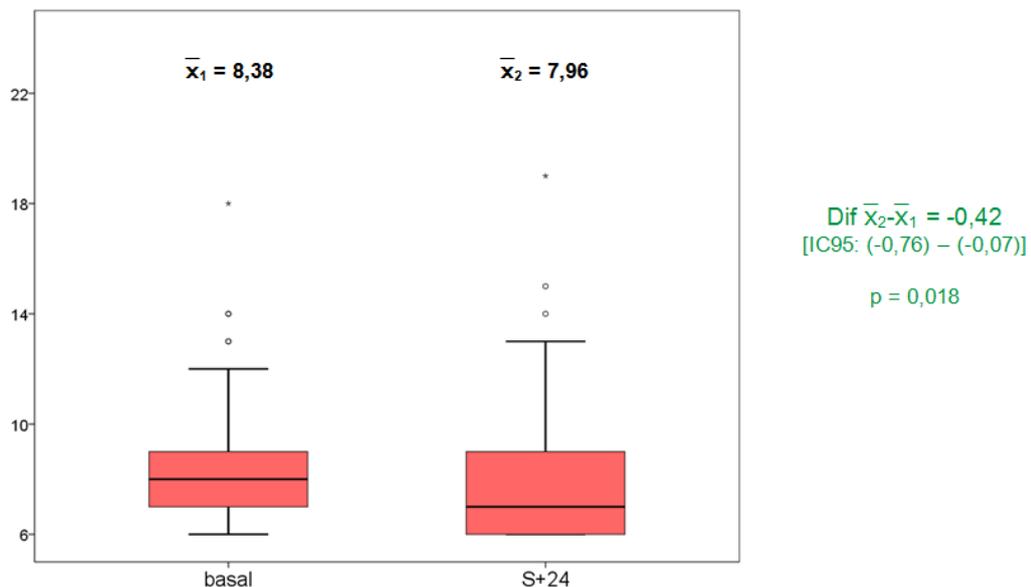


Figura 54: Evolución de la puntuación en la escala MELD en la sub-cohorte de pacientes cirróticos con RVS24 confirmada, excluyendo los sujetos con ATV en el TARV y/o bajo terapia con anticoagulantes dicumarínicos (n=101).



4.6. Eventos clínicos durante el seguimiento

Desarrollo de neoplasias malignas

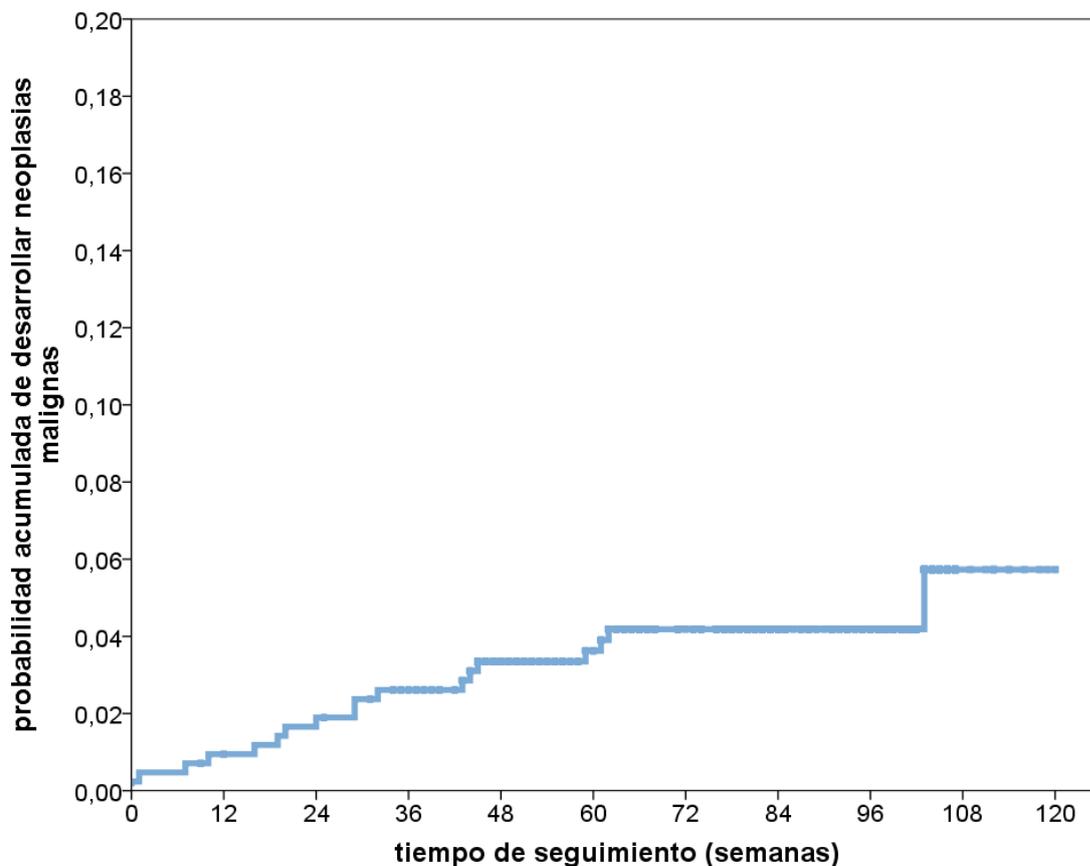
Análisis general

Teniendo en cuenta a la población por intención de tratar, se diagnosticó una neoplasia maligna en 18/423 pacientes (4,3%).

La mediana de seguimiento de toda la cohorte para este evento fue de 87,0 semanas (AIQ: 67,0 – 100,0). La tasa de incidencia de tumores malignos fue de 2,5 tumores por 100 pacientes-año.

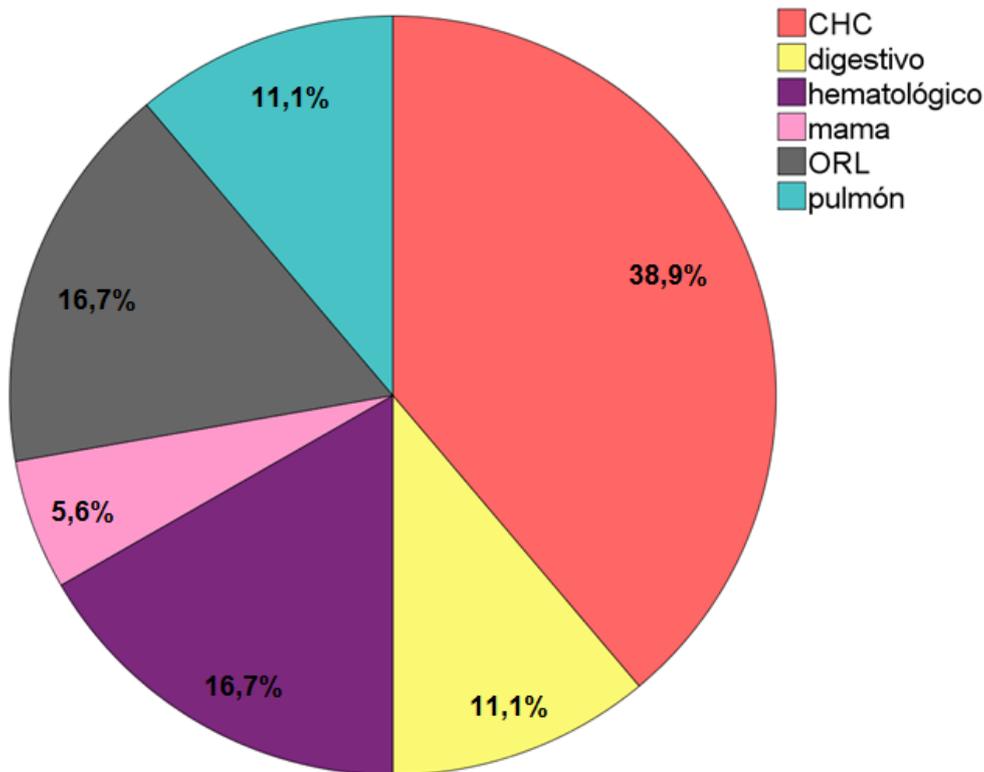
La figura 55 muestra que la probabilidad estimada de desarrollar una enfermedad neoplásica a las 48 semanas fue del 3,3% (IC95: 1,5 – 5,1); y a las 96 semanas del 4,2% (IC95: 2,2 – 6,2).

Figura 55: Probabilidad acumulada de aparición de tumores malignos en la cohorte general (n=423).



Los tipos de tumores diagnosticados en este tiempo de seguimiento se ilustran en la figura 56.

Figura 56: Tipos de tumores diagnosticados en la cohorte general (n=18).



El carcinoma hepatocelular (CHC) fue más frecuente que los tumores no hepáticos contemplados individualmente: cinco *de novo*, y dos recidivas. Dado que fueron nueve los sujetos con diagnóstico previo de CHC, en remisión completa en el momento de iniciar el tratamiento con AAD, la frecuencia de recurrencia fue del 22,2%. Ambas recurrencias tuvieron lugar en pacientes sin RVS24 por recidiva.

Sin embargo, tomados en su conjunto, los tumores no hepáticos fueron más frecuentes (61,1%). De los tres casos (16,7%) de neoplasias en territorio otorrinolaringológico (ORL), uno de ellos fue también recidiva de una enfermedad considerada como controlada desde hacía años; los otros dos casos fueron diferentes desde anatomopatológicamente (carcinomas verrucoso y epidermoide de laringe). Para el resto de tumores con más de dos casos en la cohorte, la naturaleza anatomopatológica fue también distinta en cada sujeto. De esta forma, los tres casos de neoplasia hematológica fueron un linfoma Hodgkin tipo esclerosis nodular, un linfoma folicular y un linfoma B difuso de células grandes. Y de los dos casos de cáncer de pulmón, uno fue epidermoide y otro de células grandes. Finalmente, los dos tumores digestivos fueron uno esofágico y otro de vesícula biliar.

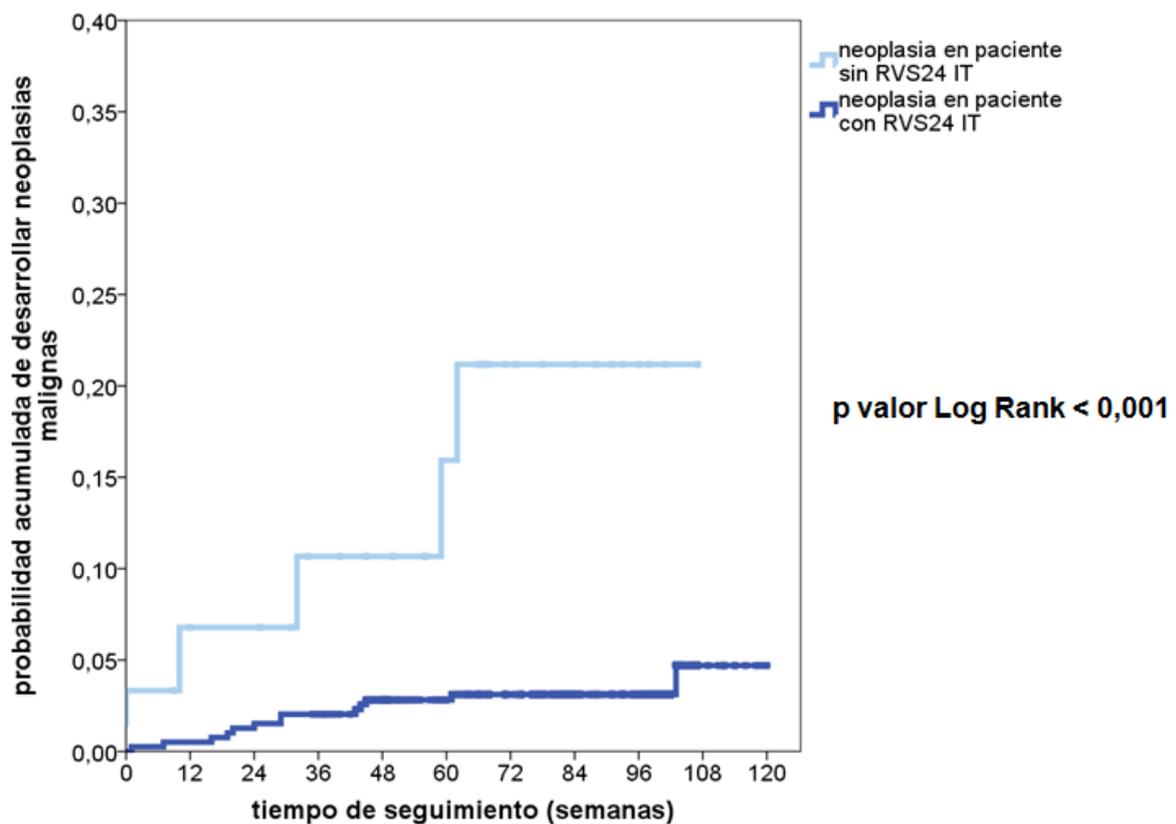
Análisis por subgrupos

Según la respuesta al tratamiento con AAD

En la población por intención de tratar (figura 57), los pacientes con RVS24 tuvieron una probabilidad acumulada de desarrollar tumores a las 48 semanas del 2,8% (IC95: 1,2 – 4,4); y a las 96 semanas, del 3,1% (IC95: 1,3 – 4,9).

En cambio, en los sujetos sin RVS24, la probabilidad a las 48 semanas fue del 10,7% (IC95: 0,0 – 22,1); y a las 96 semanas, del 21,2% (4,1 – 38,3).

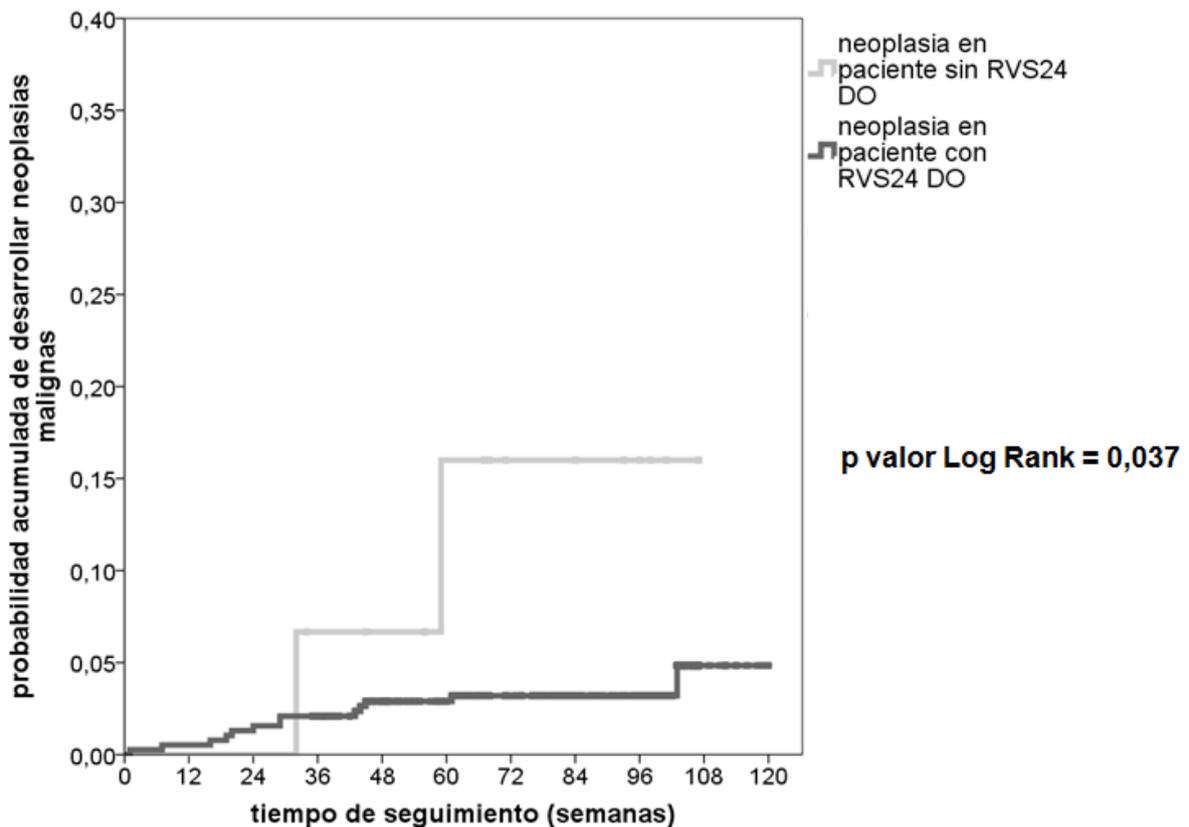
Figura 57: Probabilidad acumulada de aparición de tumores malignos en presencia y ausencia de RVS24 IT (n=423).



Por otra parte, de los 18 pacientes con diagnóstico de enfermedad maligna durante el seguimiento, se excluyeron de la población por datos observados a dos sujetos que fallecieron antes de la confirmación de RVS24 por fallecimiento en contexto de la progresión tumoral; y a un individuo que interrumpió prematuramente el tratamiento anti-VHC.

Esta población por datos observados tuvo una mediana de seguimiento fue de 88,0 semanas (AIQ: 67,0 – 100,0). Se observó (figura 58) que los pacientes con RVS24 DO tuvieron una probabilidad estimada a las 48 semanas de desarrollar un tumor del 2,9% (IC95: 1,1 – 4,7); y a las 96 semanas, del 3,2% (IC95: 1,4 – 5,0). Para los sujetos sin RVS24 DO, la probabilidad a las 48 semanas fue del 6,7% (IC95: 0,0 – 19,2); y a las 96 semanas, del 16,0% (IC95: 0,0 – 36,8).

Figura 58: Probabilidad acumulada de aparición de tumores malignos en presencia y ausencia de RVS24 DO (n=398).



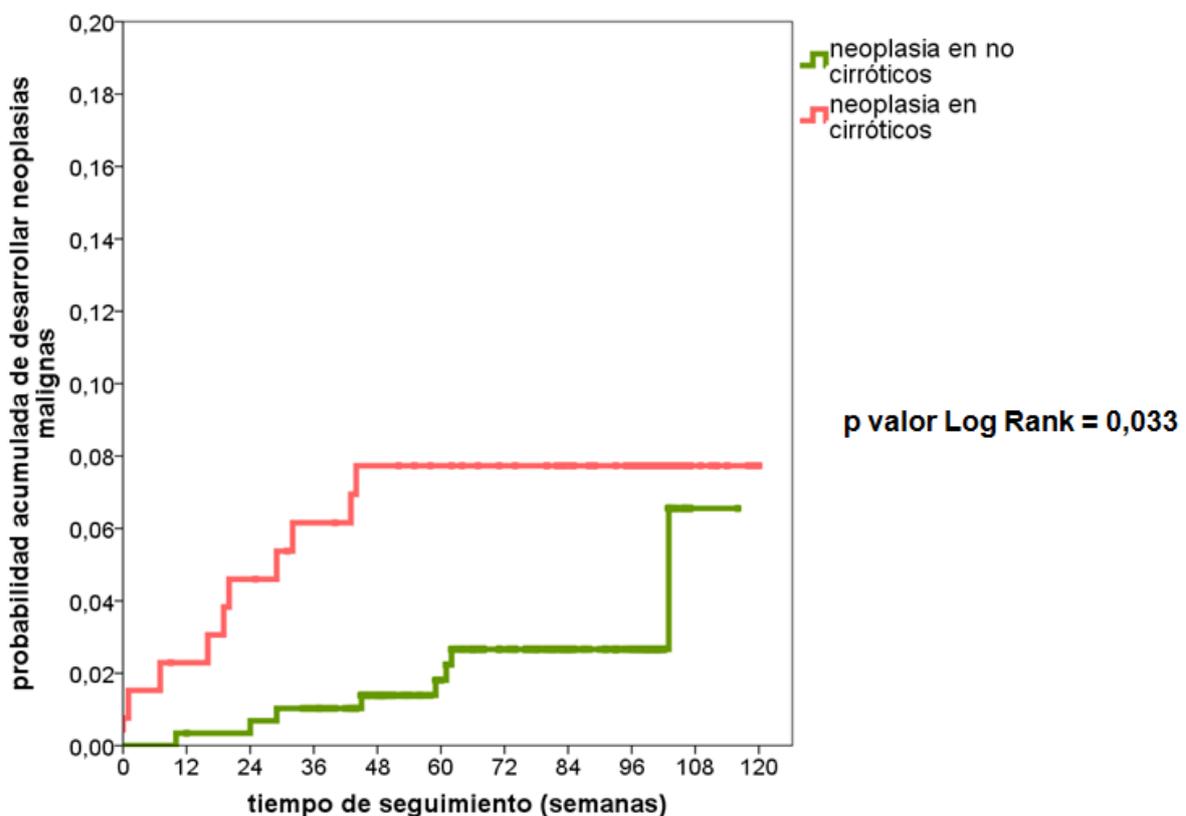
Según la gravedad de la afectación hepática

Se aprecia en la figura 59 que la probabilidad acumulada de desarrollar tumores en pacientes sin cirrosis fue, a las 48 semanas, del 1,4% (IC95: 0,0 – 2,8); a las 96 semanas, fue del 2,7% (IC95: 0,7 – 3,7). Por el contrario, en los pacientes con cirrosis, la probabilidad acumulada de tener una enfermedad neoplásica maligna a las 48 semanas fue del 7,7% (IC95: 3,2 – 12,2); manteniéndose estable las 96 semanas.

De todas las neoplasias diagnosticadas, diez (55,5%) se detectaron en pacientes con cirrosis hepática. Entre ellos, los cinco casos de *ocurrencia* de CHC, y uno de los dos casos de *recurrencia*; el segundo caso de *recurrencia* tuvo lugar en un paciente con IEH 4,6 kPa pre-tratamiento, y sin ningún otro dato clínico en su historia que orientara a cirrosis hepática.

Asimismo, dos de los tres casos de neoplasias hematológicas se dieron en este subgrupo de pacientes, y ninguno de región ORL.

Figura 59: Probabilidad acumulada de aparición de tumores malignos en presencia y ausencia de cirrosis hepática (n=423).



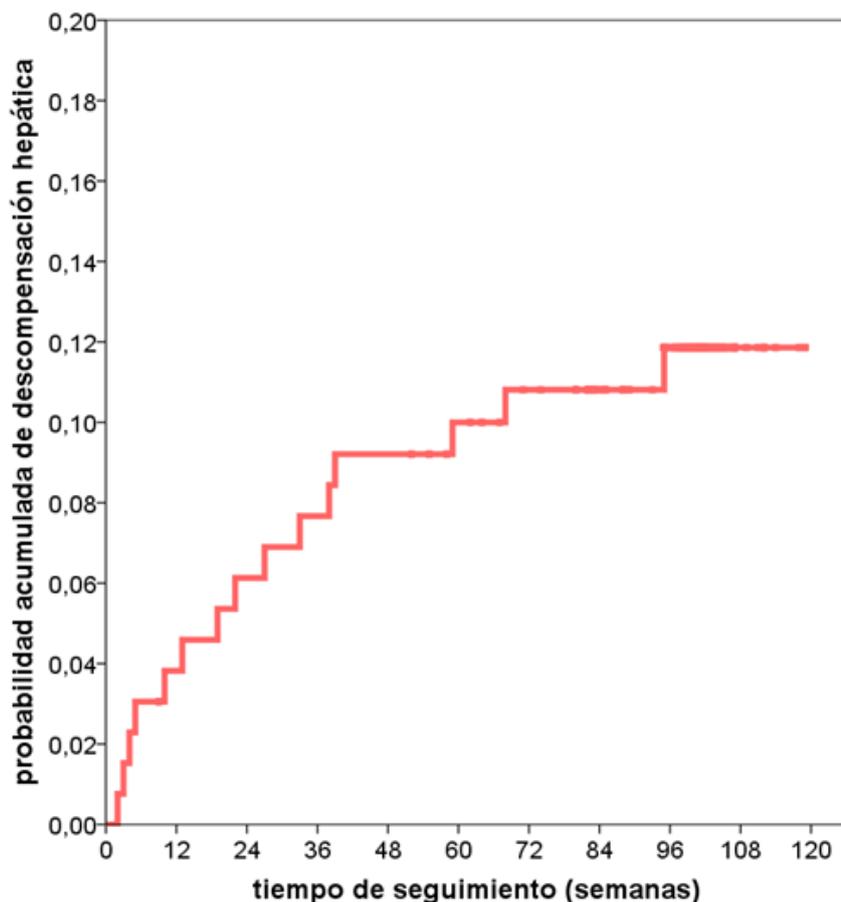
Descompensación hepática clínica en la cohorte de pacientes con cirrosis

Del subgrupo de pacientes cirróticos, se identificaron 15/131 pacientes (11,5%) con descompensación hepática.

La mediana de seguimiento de la cohorte de cirróticos para este evento fue de 99,0 semanas (AIQ: 83,0 – 103,0). La tasa de incidencia fue de 6,3 descompensaciones por 100 pacientes cirróticos-año.

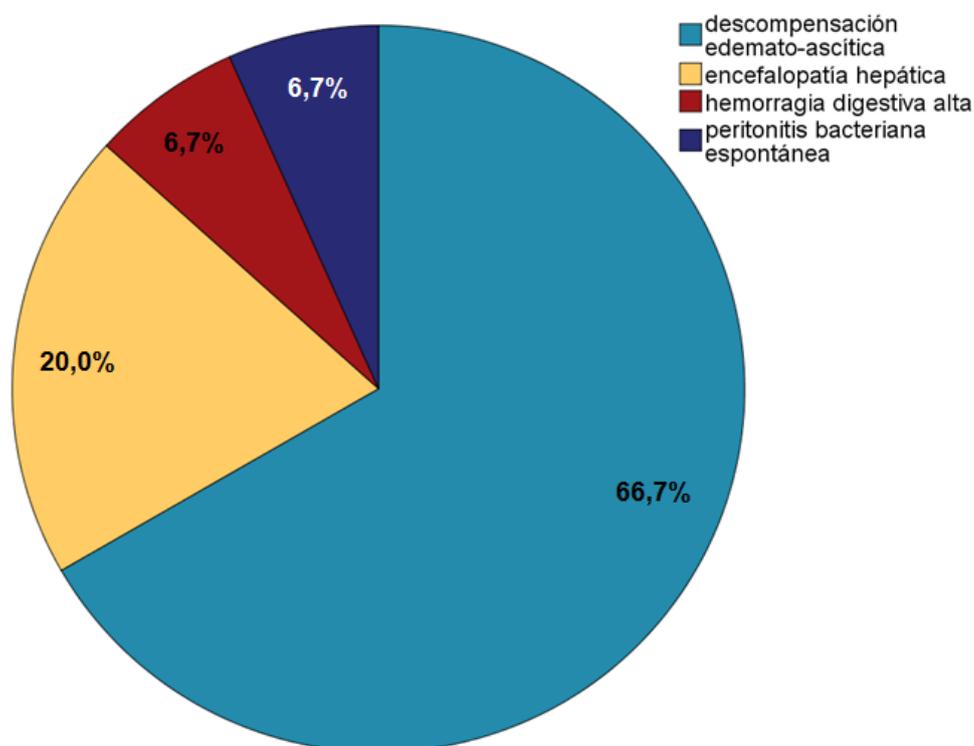
La figura 60 muestra que la probabilidad acumulada de tener una descompensación hepática a las 48 semanas de seguimiento en la cohorte de cirróticos fue del 9,2% (IC95: 4,3 – 14,1); y a las 96 semanas, del 11,9% (IC95: 6,2 – 17,6).

Figura 60: Probabilidad acumulada de descompensación hepática en la cohorte de pacientes con cirrosis hepática (n=131).



Alguno de estos 15 pacientes tuvo más de un evento de descompensación a lo largo del seguimiento. La figura 61 muestra el tipo de descompensación hepática detectada, aunque referido sólo al primero de los eventos en el caso de pacientes con más de uno. La forma más frecuente de descompensación fue el desarrollo de ascitis y edemas; alguno de estos pacientes precisó ser incluido en un programa de paracentesis evacuadoras periódicas, y un sujeto concreto se complicó con un síndrome hepatorenal con resolución posterior.

Figura 61: Formas de descompensación hepática (primer evento) diagnosticadas durante el seguimiento de la cohorte de pacientes cirróticos (n=15).



Todos los pacientes sobrevivieron al episodio agudo de descompensación. En el sujeto con peritonitis bacteriana espontánea, el evento tuvo lugar transcurridas apenas cuatro semanas desde el inicio de la terapia con AAD; se aisló en líquido ascítico *Streptococcus salivarius*, y sobrevivió al evento tras antibioterapia adecuada. Sin embargo, a las 14 semanas de finalizar el tratamiento, falleció por hemorragia digestiva con sangrado incoercible (no representado en la figura 59).

Muerte

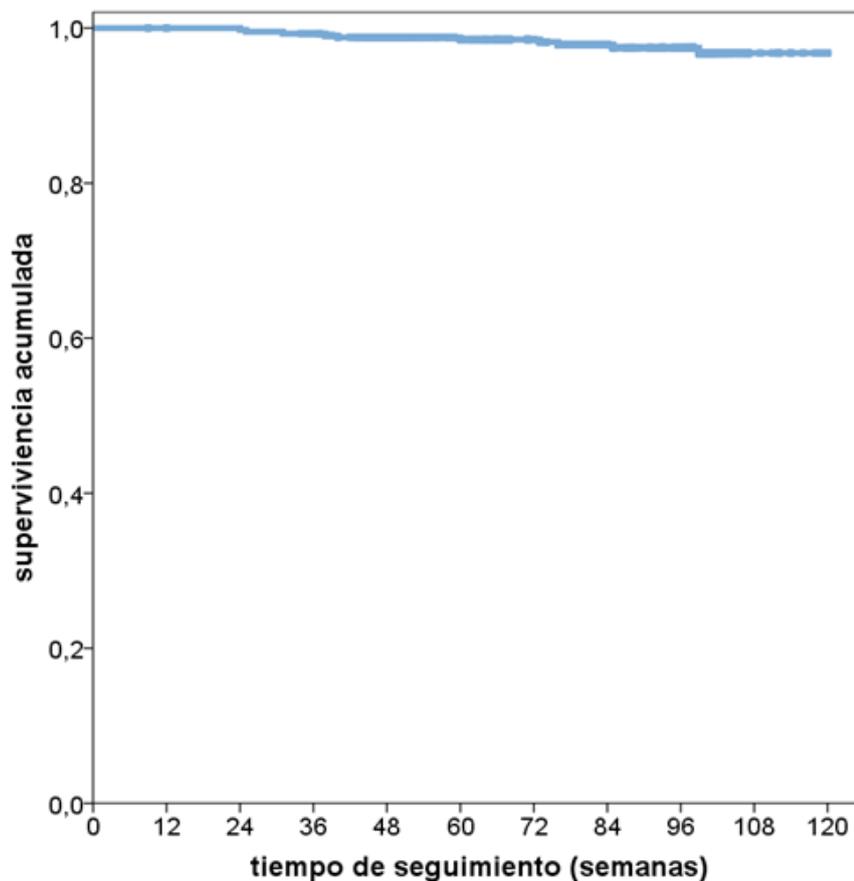
Análisis general

Fallecieron 10/423 pacientes (2,4%) en toda la población evaluada a lo largo del periodo de estudio.

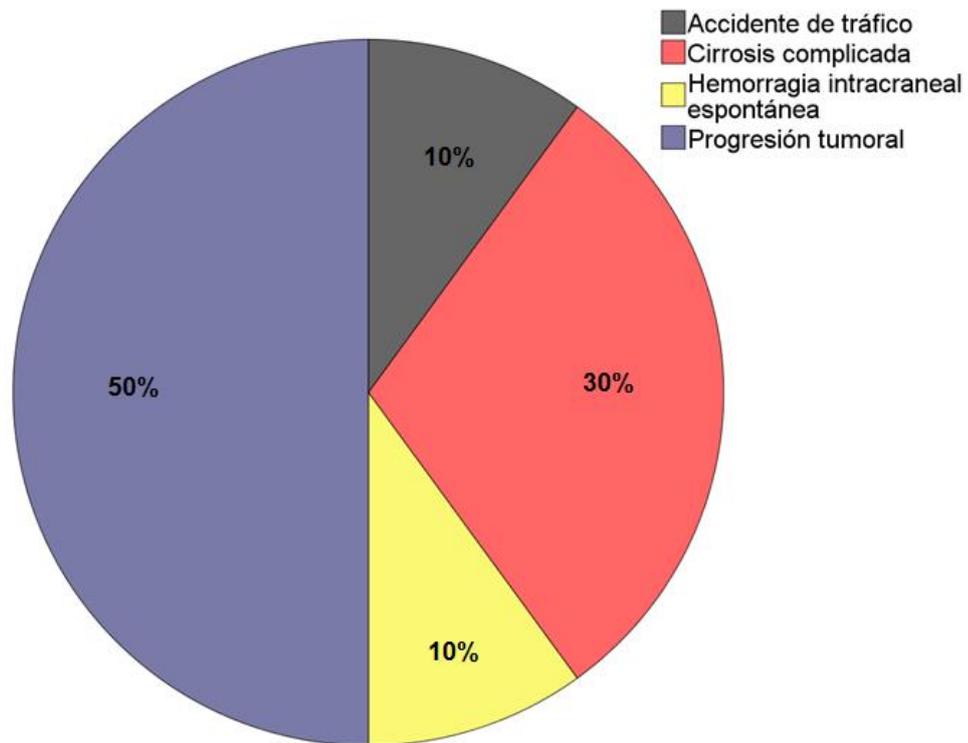
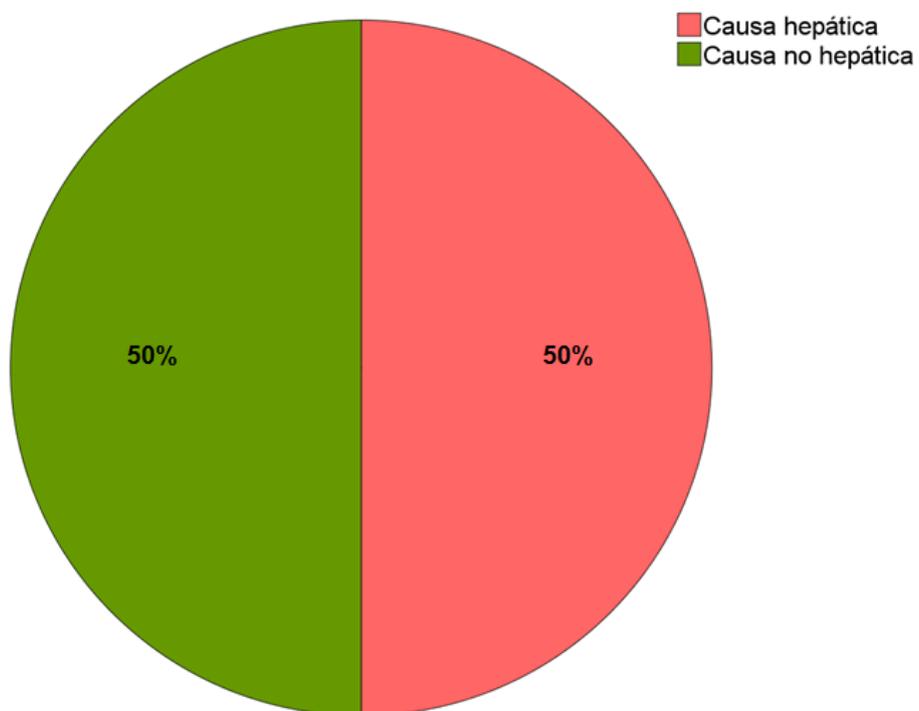
La mediana de seguimiento en la población por intención de tratar para este evento fue de 89,0 semanas (AIQ: 71,0 – 100,0). La tasa de incidencia fue de 1,4 muertes por 100 pacientes-año.

La figura 62 ilustra que la supervivencia acumulada a las 48 semanas de seguimiento de la cohorte general fue del 98,8% (IC95: 97,8 – 99,8); a las 96 semanas, fue del 97,9% (IC95: 96,5 – 99,3).

Figura 62: Supervivencia acumulada en la cohorte general (n=423).



Las causas de muerte se resumen en las siguientes figuras 63 y 64.

Figura 63: Causas de muerte en la cohorte general (n=10).**Figura 64:** Causas de muerte en la cohorte general (n=10).

Dos de los casos de progresión tumoral fueron pacientes con CHC, uno de ellos con enfermedad extendida y compresión medular en el momento del diagnóstico. Otros dos sujetos tenían neoplasias digestivas (adenocarcinoma de vesícula biliar con metástasis; carcinoma de esófago con sangrado incoercible). El quinto individuo tuvo también un evento hemorrágico en el seno de la recidiva de la neoplasia ORL.

Las causas de muerte hepática, además de los dos casos de progresión del CHC, cuentan con un caso de disfunción hepatocelular de mecanismo no aclarado durante el tratamiento AAD, un caso de hemorragia digestiva alta masiva por varices esofágicas, y un último caso de hemorragia intracraneal espontánea atribuible a trombopenia y coagulopatías graves en el seno de la hepatopatía crónica avanzada en lista de trasplante.

El caso de hemorragia intracraneal espontánea no considerado como complicación de la enfermedad hepática tuvo lugar en un sujeto con cirrosis, pero sin coagulopatía ni trombopenia, si bien es cierto que no se halló malformación vascular alguna en la arteriografía cerebral realizada.

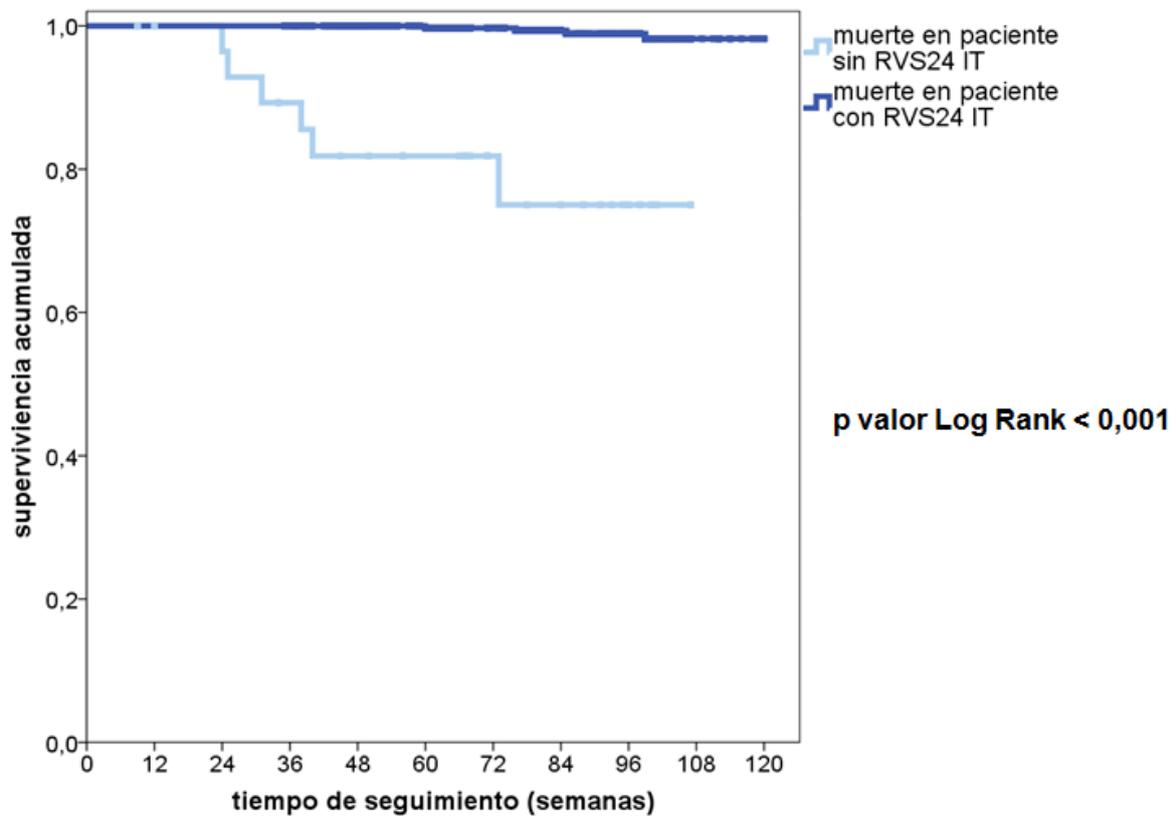
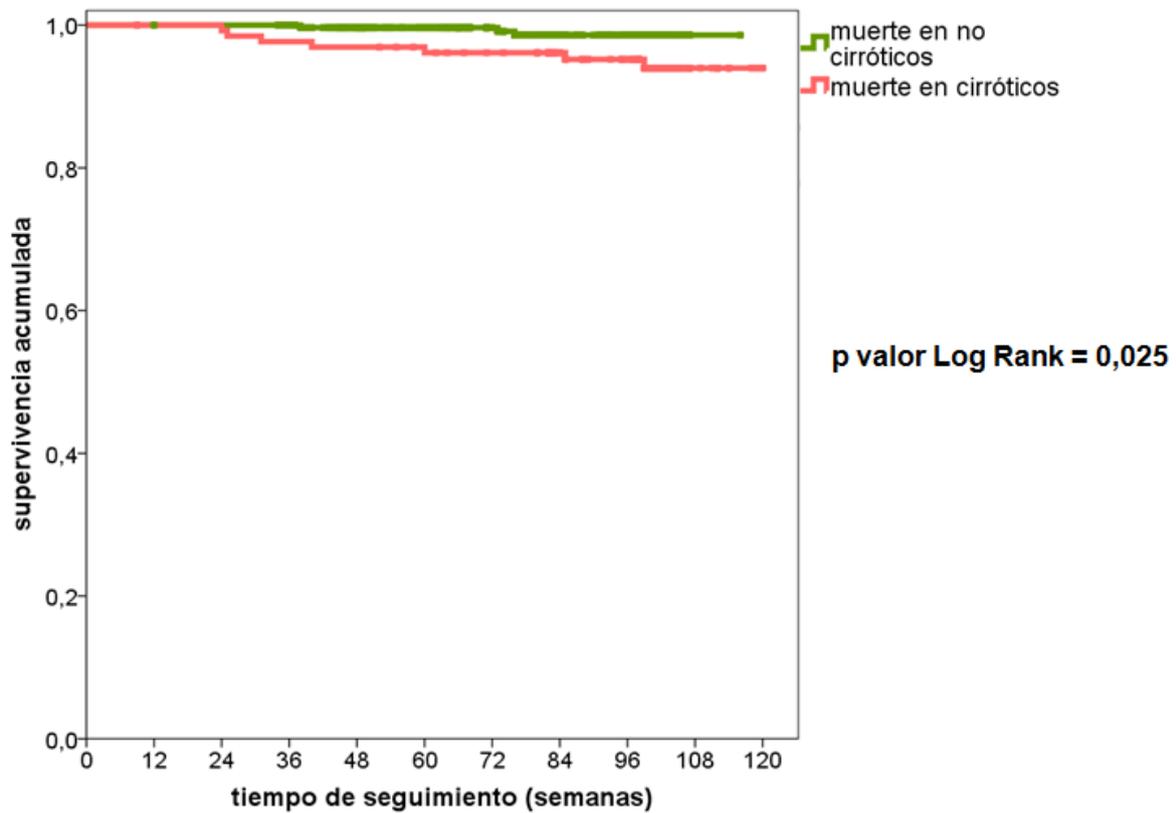
Análisis por subgrupos

Según la respuesta al tratamiento con AAD

Teniendo en cuenta la población por intención de tratar (figura 65), en los sujetos con RVS24 IT no hubo fallecimientos en las primera 48 semanas de seguimiento. La supervivencia acumulada en la semana 96 fue del 99,4% (IC95: 98,6 – 100,0). En los individuos sin RVS24 IT, la supervivencia acumulada en la semana 48 de seguimiento fue del 81,8% (IC95: 67,3 – 96,3); a las 96 semanas, fue del 75,0% (IC95: 56,6 – 93,4).

Según la gravedad de la afectación hepática

En la figura 66 se ilustra que la supervivencia acumulada a las 48 semanas en los pacientes sin cirrosis hepática fue del 99,7% (IC95: 99,1 – 100,0); a las 96 semanas, del 98,6% (IC95: 97,0 – 100,0). Por otro lado, en los sujetos con cirrosis hepática, la supervivencia acumulada a las 48 semanas de seguimiento fue del 96,9% (IC95: 94,0 – 99,8); a las 96 semanas, fue del 95,2% (IC95: 91,5 – 98,9).

Figura 65: Supervivencia acumulada en presencia y ausencia de RVS24 IT (n=423).**Figura 66:** Supervivencia acumulada en presencia y ausencia de cirrosis hepática (n=423).

4.7. Re-tratamientos de pacientes con recidiva tras terapia libre de interferón

De los 30 pacientes sin RVS24 confirmada en el seguimiento, se prescribió nueva terapia libre de IFN, también en este periodo, a cinco sujetos.

Las características clínicas, virológicas y terapéuticas se muestran en la tabla 43. La RVS24 se alcanzó en todos ellos.

Tabla 43: Características de los pacientes sin RVS24 a un primer tratamiento libre de IFN, y que recibieron un segundo tratamiento en el periodo de seguimiento de la cohorte general.

paciente (identificados según Tabla 7)	situación clínica					
	paciente 2	paciente 3	paciente 4	paciente 5	paciente 6	
características	situación clínica					
sexo	hombre	hombre	hombre	mujer	hombre	hombre
edad (años)	50,8	57,6	52,3	56,7	53,5	53,5
IEH basal al 1 ^{er} intento de terapia sin IFN (kPa)	45,0	75,0	10,5	65,2	63,9	63,9
MELD basal al 1 ^{er} intento de terapia sin IFN	13	16	no calculado	12	12	12
IEH basal al 2 ^o intento de terapia sin IFN (kPa)	35,3	75,0	7,7	48,2	44,3	44,3
MELD basal al 2 ^o intento de terapia sin IFN	10	17	no calculado	13	7	7
	situación de la infección por VIH					
ARN VIH basal al 1 ^{er} intento de terapia sin IFN (copias/mL)	57	<50	<50	<50	<50	<50
recuento total CD4+ basal al 1 ^{er} intento de terapia sin IFN (/ μ L)	180	500	299	91	105	105
recuento porcentual CD4+ basal al 1 ^{er} intento de terapia sin IFN (%)	26	31	19	9	13	13
ARN VIH basal al 2 ^o intento de terapia sin IFN (copias/mL)	<50	<50	<50	<50	<50	<50
recuento CD4+ basal al 2 ^o intento de terapia sin IFN (/ μ L)	304	308	401	61	77	77
recuento porcentual CD4+ basal al 2 ^o intento de terapia sin IFN (%)	33	34	22	8	16	16

Tabla 43: (continuación)

paciente (numerados según Tabla 7)	paciente 2	paciente 3	paciente 4	paciente 5	paciente 6
características	situación de la infección por VHC				
genotipo VHC basal al 1 ^{er} intento de terapia sin IFN	3	4	1a	3	3
genotipo VHC basal al 2 ^o intento de terapia sin IFN	3	4	1a	3	3
tratamiento previo con IFN	no	sí (IFN+RBV)	sí (IFN+RBV+DCV)	no	no
combinación AAD del 1 ^{er} intento de terapia sin IFN	SOF/LDV+RBV x24 semanas	SOF/LDV x24 semanas	3D+RBV x12 semanas	SOF/LDV+RBV x24 semanas	SOF/LDV+RBV x24 semanas
combinación AAD del 2 ^o intento de terapia sin IFN	SOF+DCV+RBV x24 semanas	SOF+SMV+RBV x24 semanas	SOF+SMV+RBV x24 semanas	SOF+DCV+RBV x24 semanas	SOF+DCV+RBV x24 semanas
ARN VHC basal (UI/mL)	108.714	7.481	6.443.080	5.649.826	877.502
estudio genético de sustituciones asociadas a resistencia (RASs)	sin evidencia de RASs	no realizado	- NS3: 174S - NS5A: 30R - NS5B: 444D	sin evidencia de RASs	sin evidencia de RASs
desenlace virológico del 2 ^o intento de terapia sin IFN	RVS24	RVS24	RVS24	RVS24	RVS24

5.- DISCUSIÓN

En el periodo comprendido entre el 9 de enero de 2015 y el 31 de agosto de 2016, se trató la infección por VHC con AAD en 423 pacientes coinfectados por VIH en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Todos ellos se incluyeron en este estudio observacional prospectivo desde el momento en que comenzaron a tomar la medicación, concluyendo el seguimiento el 30 de abril de 2017, a menos que fallecieran o se perdiera su seguimiento antes de esa fecha.

Se valoró la respuesta en términos de efectividad virológica de dichos fármacos (RVS24), resultando para la cohorte general de un 92,9% en el análisis por intención de tratar, y de un 96,2% en el análisis por datos observados.

A pesar de las claras diferencias detectadas entre los sujetos incluidos en los distintos ensayos clínicos de AAD y los pacientes de vida real,⁷¹ estos valores son similares a los datos de eficacia que se obtuvieron en los estudios experimentales.

Además, otros estudios observacionales arrojan resultados de RVS parecidos en pacientes coinfectados por VIH/VHC, como valoran algunas revisiones realizadas al respecto.⁷²

En la lectura detallada de alguno de estos estudios, se advierte que el número de sujetos coinfectados incluidos es pequeño,⁷³ o que recogen sólo datos de individuos infectados por VHC genotipo 1.^{74,75,76,77} La cohorte francesa,⁷⁸ con una distribución genotípica similar, y con 323 pacientes en el momento del análisis, mostró una RVS del 93,5%; sin embargo, incluye también algún paciente (no concreta cuántos) que había participado en ensayos clínicos.

Por otro lado, González-García J, Berenguer J *et al.*⁷⁹ han comunicado los primeros datos que resultan del análisis de más de 1.000 individuos con infección VIH, coinfectados con cualquier tipo de genotipo de VHC y tratados en los diferentes hospitales de la Comunidad de Madrid en práctica clínica habitual (cohorte Madrid-CoRe, en la que se recogen también los pacientes de nuestro estudio). La efectividad fue, de forma global, >90%. Como consecuencia de esta elevada efectividad, el perfil epidemiológico de la co-infección VIH/VHC en España se ha modificado de forma relevante, habiéndose observado una reducción en la proporción de pacientes coinfectados con ARN VHC detectable del 22,1% en 2015 al 11,7% en 2016.⁸⁰

Características epidemiológicas y clínicas de la cohorte general

Las características de nuestra cohorte, compuesta mayoritariamente por varones (75%), con una edad comprendida entre 40 y 60 años, e infectados fundamentalmente a través del uso de drogas intravenosas (85%), coincide con la epidemiología de la co-infección VIH/VHC en nuestro país.⁶ En nuestro medio, la co-infección por VIH/VHC tiene su origen principalmente de las décadas de los 80-90, periodo en el que coincidieron un incremento sin precedentes en el consumo endovenoso de drogas con el inicio de la epidemia de infección por VIH. Esta circunstancia condiciona las peculiaridades de esta población, y las diferencias con los pacientes mono infectados, tanto por VIH como por VHC.

Respecto de la infección por VIH, el antecedente de uso de drogas intravenosas es más frecuente que el descrito en el conjunto de la población mono infectada por el VIH.⁶ La evolución de la infección por VIH en estos pacientes es muy prolongada (mediana de 24 años desde el diagnóstico de la infección por VIH), con un bajo nadir de linfocitos CD4+ (58% con nadir < 200/μL) y un tercio de los sujetos habiendo presentado enfermedades definitorias de sida, lo que condiciona la elevada frecuencia de uso de inhibidores de proteasa en el régimen antirretroviral previo al tratamiento del VHC (64,5%).

En cuanto a la infección por VHC, se trata también de pacientes con largo tiempo de evolución (mediana de 29 años desde el contagio o diagnóstico), y con una elevada prevalencia de hepatopatía avanzada y de cirrosis. La distribución de los genotipos del VHC, con predominancia de los genotipos 1a y 4, se corresponde también con los datos epidemiológicos de la co-infección en el territorio nacional,⁶ y difiere de la encontrada en la población mono infectada por VHC en nuestro país, donde el genotipo predominante es el 1b, y es menos frecuente la infección por genotipo 4.⁸¹ La frecuencia de pacientes con tratamiento previo con IFN es relativamente baja (29,6%), como reflejo de la complejidad clínica y psicosocial de esta población.

Cuando se compararon los sujetos con y sin cirrosis hepática, se observaron también peculiaridades clínico-epidemiológicas en los pacientes cirróticos: mayor edad, mayor prevalencia del antecedente de uso de drogas intravenosas, tiempo de evolución más prolongado, y mayor inmunosupresión.

Respecto del menor recuento total basal de CD4+ observado en los pacientes con cirrosis, coincide con los hallazgos de otros estudios. En una cohorte de pacientes coinfectados, se puso en evidencia que la hepatopatía avanzada se asocia a un número total de CD4+ bajo con recuento porcentual conservado, en relación probablemente con el secuestro esplénico de linfocitos en el contexto de la hipertensión portal.⁸²

El genotipo 3 estaba más representado en los pacientes con cirrosis que en los que no la tenían. Clásicamente, se ha descrito una mayor progresión de la

fibrosis hepática asociada a la infección por este genotipo.⁸³ Además, en un estudio observacional realizado en un área geográficamente similar a la nuestra (sur de Italia), aunque excluyen a pacientes coinfectados por VIH, observan que el genotipo 3 es más frecuente en aquellos sujetos que consumieron drogas por vía parenteral,⁸⁴ ha de recordarse, en este sentido, que el porcentaje de individuos con antecedente de consumo endovenoso de drogas en nuestra cohorte es significativamente mayor entre los cirróticos.

La mayor presencia del genotipo 3 en la cohorte de cirróticos podría explicar, por otra parte, que la viremia basal de VHC fuera significativamente inferior que en los sujetos sin cirrosis. En el estudio observacional italiano mencionado se advirtió también que los pacientes con genotipo 3 tienen menor viremia de VHC basal,⁸⁴ en otro análisis, esta vez mexicano, observó además mayor viremia de VHC en pacientes con genotipo 1.⁸⁵

Otra peculiaridad de los individuos con cirrosis fue la mayor frecuencia del antecedente de tratamiento con terapias basadas en IFN. Probablemente, debido a la gravedad de su afectación hepática se había intentado ya en ellos curar la infección por VHC con anterioridad.

La proporción de pacientes con diagnóstico de DM2 fue también significativamente mayor en presencia de cirrosis. Algunas revisiones mencionan que, en efecto, la resistencia a la insulina asociada a la infección crónica por VHC contribuye a una mayor progresión a la fibrosis hepática,^{11,86} lo que podría explicar este resultado.

Globalmente, en nuestra cohorte, la combinación de AAD más frecuentemente utilizada fue SOF/LDV. Esta elección podría justificarse por diferentes motivos: la mayor proporción de genotipo 1a y 4; la necesidad de utilizar fármacos concomitantes con elevado potencial de interacciones farmacológicas, como los inhibidores de proteasa o los psicofármacos; y la mayor facilidad posológica de esta pauta, especialmente relevante en sujetos con bajo nivel sociocultural.

No obstante, en el 18% de los casos se necesitó modificar el régimen de antirretrovirales para poder utilizar la combinación de AAD considerada preferente para un paciente concreto. Estos cambios resultaron en un incremento en el porcentaje de pacientes con pautas de TARV basadas en InInt, como se ha descrito en otras cohortes.⁷³

Finalmente, la mayor proporción de tratamientos basados en SOF en los sujetos cirróticos, y de coadministración de RBV, se explica por la contraindicación que la combinación de DSV ± OTV/PTV/r tiene en hepatopatía avanzada con grado funcional B o C de la escala de Child-Turcotte-Pugh, y por la adherencia a las guías terapéuticas vigentes para el manejo de estos pacientes, respectivamente.

Validación del criterio de RVS12

El criterio de curación de la infección por VHC ha cambiado en los últimos años, pasando de requerirse la confirmación de la supresión de la viremia 24 semanas después de la finalización del tratamiento (RSV24), a considerarse suficiente la confirmación de dicha supresión tras 12 semanas post-tratamiento (RVS12).

Este nuevo criterio se derivó de algunos estudios que correlacionaron la RVS12 con la RVS24, tanto para triple terapia de IFN+RBV con AAD de primera generación (boceprevir o telaprevir),⁸⁷ como para pautas basadas en SOF⁸⁸ o con la combinación DSV + OTV/PTV/r.⁸⁹ Burgess *et al.*⁹⁰ revisaron, además de estos dos últimos trabajos, las comunicaciones en congresos de los datos de otros pacientes tratados con AAD de segunda generación, y los resultados son similares.

Sin embargo, en el caso de los estudios que evalúan este aspecto con las pautas con AAD de segunda generación, la valoración se hacía en pacientes tratados en el contexto de ensayos clínicos que no incluían sujetos coinfectados por VIH, con muy escasa representación del genotipo 4 y, en algunos casos, añadiéndose además IFN.

En nuestra cohorte, confirmamos un elevado VPP de la RVS12 para predecir la respuesta en la semana 24 post-tratamiento (99,5%), lo que corrobora la recomendación de este criterio de valoración de la respuesta. Hasta donde hemos podido comprobar tras una extensa búsqueda bibliográfica, nuestro estudio es el primero que explora este aspecto en la co-infección tratada con terapias libres de IFN.

Factores predictores de respuesta al tratamiento con AAD en la cohorte general

Los factores asociados de forma independiente a una menor probabilidad de obtener RVS24 en la cohorte general analizada por intención de tratar fueron el recuento basal de CD4+ <200/ μ L, la adherencia a la terapia con AAD <95%, y el contagio de la infección en hombres que reconocieron tener relaciones sexuales con hombres (HSH).

Además, en el análisis univariante se advirtió que en el conjunto de sujetos en los que se disponía de la determinación de ARN VHC en S4 de tratamiento (n=352), la presencia de carga viral detectable en ese punto se asociaba con menor probabilidad de alcanzar RVS24. Este efecto se mantuvo cuando se incluyó este dato en el modelo multivariante, en el que también seguían siendo factores independientes de peor respuesta el recuento basal de CD4+ <200/ μ L, la adherencia <95%, y la transmisión en HSH.

Efecto del recuento basal de CD4+

Hasta el momento, los datos que hay en relación a la influencia del recuento basal de CD4+ en la respuesta a la terapia con AAD son muy escasos.

Pawlotsky postula una cinética bifásica en la eliminación del VHC durante el tratamiento anti-viral:⁹¹ tras una primera fase con reducción rápida del ARN VHC por efecto directo de los fármacos en la replicación viral, tiene lugar una segunda fase con disminución lenta del ARN VHC por la destrucción progresiva de las células infectadas. En esta segunda fase intervendrían mecanismos inmunológicos, aunque los investigadores sólo hacen referencia al papel de la inmunidad innata.

Entre los estudios en vida real, sólo hemos encontrado uno, realizado en 89 individuos con genotipo 1 bajo terapia con SOF+SMV±RBV o SOF+RBV, que evalúa la influencia del recuento basal de CD4+, sin que detecte asociación con la respuesta.⁷⁶ Asimismo, otros estudios observacionales de pacientes tratados con terapias basadas en IFN no encontraron tampoco esta asociación.^{92,93} En todos estos trabajos, el número de sujetos con recuento basal de CD4+ < 200/μL es muy escaso, lo que podría explicar las discrepancias con nuestro análisis. Teniendo en cuenta el efecto deletéreo que sobre la población leucocitaria tiene IFN,⁹⁴ cabría valorar la posibilidad de que el descenso del recuento linfocitario con dicho tratamiento impida apreciar la influencia del recuento basal sobre la RVS al aproximar la situación inmunológica de todos los sujetos durante la terapia.

Efecto de la adherencia

Para nuestra cohorte, en el análisis por intención de tratar, una adherencia ≥95% se asocia a mayor tasa de RVS. Una revisión de diferentes ensayos clínicos menciona que dos repuntes virales intra-tratamiento en el ensayo OPTIMIST se atribuyeron a la omisión de dosis.⁽⁹⁵⁾ Ningún estudio observacional ha explorado este aspecto concreto respecto de la influencia de la adherencia en la RVS24 con los AAD en vida real; sin embargo, estudios realizados en pacientes tratados con IFN encontraron también que niveles de adherencia mayores suponían mejor respuesta a la terapia, tanto en mono-infección⁹⁶ como en co-infección.⁹⁷

Por otra parte, ha de destacarse que, cuando se analiza la cohorte por datos observados, excluyendo del análisis a los pacientes que abandonan prematuramente el tratamiento o no se dispone de datos de respuesta, la diferencia en la proporción de RVS24 entre los grupos de pacientes con adherencia ≥95% vs. <95% no es significativa. Este hallazgo puede traducir que es la interrupción prematura del tratamiento lo que impacta en el resultado virológico del mismo, y no tanto la irregularidad en la toma de la medicación, siempre y cuando finalmente se tomen todos los comprimidos. Con arreglo a estos resultados, creemos adecuado asegurar que el paciente tome el número total de comprimidos prescritos, aun

cuando la duración real del tratamiento se prolongue respecto de la teórica prevista debido a una adherencia irregular.

Efecto del mecanismo de transmisión

A pesar del escaso número de pacientes HSH en nuestra cohorte, la significación estadística en el análisis de la asociación con menor probabilidad de RVS24 es inequívoca. De 19 sujetos HSH, fueron tres los que no obtuvieron RVS24, lo que corresponde a un 15,8% en ese grupo. En uno de ellos, la reinfección pudo confirmarse por las diferencias entre el genotipo de VHC sobre las muestras basal y en S+12 post-tratamiento. En los otros dos casos, si bien los genotipos coinciden, la sospecha de reinfección es muy alta por reconocer los sujetos relaciones sexuales desprotegidas; uno de ellos, además, reveló prácticas sexuales que comportan mayor riesgo, y coincidió la reaparición de la viremia de VHC con el diagnóstico de otra enfermedad de transmisión sexual concomitante. No se ha podido hacer estudio filogenético de momento en esos dos pacientes.

Por tanto, atribuimos este hallazgo a la mayor frecuencia de reinfección en el colectivo HSH, y no tanto al fallo de la terapia con AAD.

Simmons *et al.*⁹⁸ publicaron recientemente una revisión sistemática que estima la recurrencia de la infección por VHC y evalúa la contribución tanto de la recidiva tardía como de la reinfección a dicha tasa de recurrencia. Incluye, entre otros, cuatro estudios de seguimiento post-RVS24 en 309 pacientes coinfectados tratados con pautas basadas en IFN. De ellos, dos estudian sujetos tratados en práctica clínica habitual (para uno, sólo individuos HSH; para el otro, sólo institucionalizados en prisión). Los otros dos trabajos se realizaron con pacientes a los que se les prescribió la terapia anti-VHC en ensayos clínicos. En el análisis, advirtieron que, globalmente, la tasa de recurrencia es mayor en los coinfectados que en los pacientes mono infectados con bajo o elevado riesgo de reinfección (31/309). Todos los casos son interpretados por los investigadores de los estudios originales como reinfecciones, aunque sólo lo confirman en dos. Tras analizar por separado los pacientes con seguimiento tras tratamiento en cohortes generales y los de los estudios de seguimiento post-terapia en ensayo clínico, detectan una diferencia clara con mayor tasa de recurrencia en los pacientes de “vida real”: 30 de los 31 casos de recurrencia tuvieron lugar en cohortes de seguimiento habitual, con 27 casos en la cohorte que incluía sólo HSH. En este sentido, los autores del meta-análisis apoyan la idea de que las recurrencias detectadas sean debidas a reinfecciones y no a recidivas tardías que pudieran atribuirse a una peor situación inmunológica en el paciente coinfectado por VIH.

Posteriormente, otro estudio observacional prospectivo incluyó 120 pacientes con infección reciente por VHC (53% coinfectados VIH/HVC, todos ellos HSH) que lograron RVFT tras terapia anti-VHC, mayoritariamente también basada en IFN (sólo

siete pacientes fueron tratados con SOF+RBV), y sin recidiva documentada.⁹⁹ De las 10 reinfecciones que detectan, siete son diagnosticadas en sujetos coinfectados; sin embargo, en su análisis no concluyen que el factor de riesgo para la reinfección sea la co-infección, sino el uso parenteral de drogas tras la RVFT.

No obstante este último dato, Midgard *et al.*¹⁰⁰ mantienen, en una revisión reciente acerca de la epidemiología de la infección por VHC en poblaciones de alto riesgo, que la principal vía de transmisión en HSH sigue siendo la penetración por mucosas, potenciada por la presencia simultánea de lesiones asociadas a otras enfermedades de transmisión sexual. En nuestro caso, ninguno de los tres pacientes reconoció el uso de drogas endovenosas, pero sí coito anal receptivo desprotegido y, además, en dos de ellos, *fisting* y sexo en grupo.

En cuanto al estudio de las reinfecciones en pacientes tratados exclusivamente con terapias libres de IFN, se comunicaron recientemente los datos de la cohorte GECCO.¹⁰¹ Detectaron 32 reinfecciones entre 1.533 pacientes tratados, ocurriendo 26 de ellas en pacientes coinfectados, todos ellos HSH, de los que menos de un tercio reconocían uso de drogas parenterales. Concluyen por tanto que en el sujeto HSH coinfectado, la tasa de reinfección es más frecuente que en la era de IFN, hallazgo que, no obstante, pudiera deberse a un mayor porcentaje de pacientes tratados.

Ningún estudio hasta el momento, ni experimental ni en vida real, ha evaluado el impacto que estas reinfecciones en sujetos HSH pueda tener en la frecuencia de RVS24 comparativamente con otros grupos de riesgo. Nuestro hallazgo traduce numéricamente la consecuencia lógica de que la tasa de reinfecciones precoces sea mayor en ese colectivo.

Con todo, el tratamiento anti-VHC es fundamental para evitar la transmisión; pero ha de abordarse también el riesgo de reinfección. Y no será ya suficiente con los puntos de utensilios limpios para el uso de drogas, o con los programas de sustitución con metadona que se implementaron en España al inicio de la epidemia del sida. La población con mayor riesgo de reinfección ha cambiado desde el punto de vista social, y son prioritarias nuevas formas de intervención no farmacológica para abordar la problemática que entrañan prácticas sexuales actuales, incluyendo el *chemsex*.¹⁰⁰

Efecto del ARN VHC en S4 de tratamiento

Para los pacientes de nuestra cohorte que disponían de determinación de ARN VHC en S4, la presencia de viremia detectable en ese punto se asoció de forma independiente con menor frecuencia de RVS24.

Ya en la era del IFN se encontró que tener una viremia indetectable en S4 de tratamiento predecía favorablemente la futura RVS en pacientes coinfectados.¹⁰²

Asimismo, un estudio observacional estadounidense con un elevado número de pacientes con infección por VHC genotipo 1 y tratados con AAD advierte el mismo efecto.⁷⁴ Sin embargo, no se ha encontrado, tras una extensa búsqueda bibliográfica, ningún otro estudio de vida real con AAD que evalúe este aspecto.

Por tanto, se hacen necesarios más estudios que permitan confirmar este hallazgo, en la medida que podría suponer cambios en las decisiones terapéuticas como aumentar la duración prevista de tratamiento y/o añadir RBV en el caso de que el paciente tenga ARN VHC detectable en S4 de terapia.

Otros factores

Ninguno de los factores clásicos de mala respuesta a las terapias basadas en IFN (ARN VHC basal, tratamiento previo con IFN, polimorfismo IL28B no CC, presencia de cirrosis, genotipo 1) mostró tener influencia alguna en la frecuencia de RVS24.

Aunque en los primeros estudios fase III con las primeras combinaciones de AAD libres de IFN sí se detectó mayor frecuencia de recaídas en relación con todos esos factores (dependiendo de la pauta estudiada),⁹⁵ otros estudios observacionales que incluyen pacientes coinfectados tratados con AAD tampoco encuentran que dichos factores clásicos se asocien a peor respuesta.^{73,78}

Debe de tenerse en cuenta, sin embargo, que varios de estos factores (tratamiento previo, ARN VHC basal, genotipo o presencia de cirrosis) suponen modificaciones de las pautas de tratamiento, modificando la duración, añadiendo ribavirina o cambiando la combinación de los antivirales utilizados. Estas modificaciones serían las responsables, al optimizar el tratamiento de determinados subgrupos de pacientes, de la pérdida de la posible influencia de dichos factores en la respuesta.

Respecto de la cirrosis hepática, sin embargo, los datos son contradictorios. Los análisis virológicos⁹¹ sostienen que la segunda fase de aclaramiento viral durante el tratamiento, aquella fase lenta en la que participa el sistema inmunitario para la destrucción de las células infectadas, está comprometida en los pacientes cirróticos por mecanismos no aclarados. De esta forma, algunos estudios observacionales sí relacionan la cirrosis con menor tasa de RVS24 de forma general.^{74,103} No obstante, ha de mencionarse que en ninguno de ellos se refieren estrictamente a cirrosis hepática, sino a enfermedad hepática avanzada estimada por una puntuación >3,25 en la escala FIB-4 en el caso del estudio estadounidense, y por un valor de IEH >9,5 kPa en el español, lo que permite tener un mayor número de pacientes. Además, en ambos estudios se incluye una mayoría de pacientes mono infectados.

En otro orden de cosas, en nuestro estudio no se valoraron básicamente las sustituciones asociadas a resistencias (RAS). Una revisión extensa de diferentes estudios realizados con pacientes sometidos a las primeras combinaciones de terapia anti-VHC sin IFN sugiere que, ante la presencia de >15% de cuasiespecies con variantes de VHC portadores de RAS que confieren resistencia a los inhibidores del NS5A, el efecto de los fármacos puede verse comprometido, especialmente en genotipos 1a y 3, con cirrosis y/o pretratados.⁽¹⁰⁴⁾ Sin embargo, en ausencia de métodos validados y ampliamente accesibles para hacer el examen de dichas RAS, y dado que además no están claramente establecidos los valores predictivos para cada perfil de RAS (de forma que son difícilmente interpretables), concluye que no ha de hacerse un análisis de RAS basales de forma sistemática en todos los pacientes.

Cohorte de pacientes con cirrosis hepática

Se analizó también la RVS24 en la cohorte de pacientes con diagnóstico clínico o elastográfico de cirrosis, siendo del 91,6% en la aproximación por intención de tratar, y del 96,7% por datos observados. Estos datos son similares a los descritos en otros estudios observacionales. Así por ejemplo, la cohorte francesa muestra una efectividad del 93,1% en un total de 189 sujetos coinfectados con cirrosis hepática.¹⁰⁵ La cohorte Madrid-CoRe, con mayor número de individuos, describe una respuesta en sujetos con cirrosis compensada del 90,4%, similar a la de la cohorte general, y sólo discretamente inferior a la de los pacientes sin cirrosis (92,6%), aunque con alguna variación según el genotipo de VHC considerado (desde 86,4% RVS12 en genotipo 4 al 92,6% RVS12 en genotipo 1a).⁷⁹ Los ensayos clínicos realizados en pacientes coinfectados con cirrosis son muy escasos, e incluyen una proporción pequeña de sujetos.

Respecto a los factores predictores de respuesta en esta subcohorte, en el análisis por intención de tratar, la adherencia al tratamiento <95% se asoció a menor respuesta de forma independiente.

También tuvo un efecto negativo independiente una puntuación basal B o C en la escala de CTP. En este aspecto, la literatura muestra datos discordantes. El estudio en la cohorte francesa no detectó diferencias con arreglo al grado funcional basal definido por la escala de CTP.¹⁰⁵ Por el contrario, el principal estudio observacional español, en la cohorte Madrid-CoRe, si bien no encontró menor respuesta en pacientes con cirrosis compensada, sí lo hizo en sujetos con cirrosis descompensada;⁷⁹ y, entre éstos, una puntuación basal C fue factor independiente de peor respuesta.¹⁰⁶

Una posible explicación sería que, en la aproximación por intención de tratar, se estuvieran considerando como fracasos virológicos aquellos casos de los que no se dispuso de datos por fallecimiento en el contexto de la hepatopatía crónica. Sin

embargo, no apoya esta hipótesis el hecho de que, en el análisis por datos observados, todas las variables relacionadas con gravedad de la enfermedad hepática, salvo el antecedente de CHC, se asociaron también a peor respuesta, al menos en el análisis univariante.

Otro mecanismo potencial que justifique nuestros resultados pudiera ser que, cuanto mayor sea la gravedad de la enfermedad hepática en los pacientes con cirrosis, más comprometida se encuentre la segunda fase de la curación.⁹¹

En cualquier caso, no se pudo hacer un análisis multivariante de los factores asociados a RVS24 por datos observados debido al escaso número de recurrencias.

Tolerancia clínica al tratamiento con AAD

Los efectos secundarios clínicos más frecuentes en nuestra cohorte fueron el cansancio y la cefalea, lo que se asemeja a lo descrito en otros estudios observacionales.^{73,76,78,105}

Scavone *et al.*¹⁰⁷ revisan los eventos adversos notificados en diferentes ensayos clínicos, estudios post-comercialización y series de casos publicadas, y la enumeración de la sintomatología es también similar.

Además, en dicha revisión se menciona que en los estudios ION-2 e ION-3 se encontró una mayor frecuencia de erupción cutánea y de irritabilidad en el grupo de pacientes en el que se coadministró RBV con SOF/LDV respecto del grupo sin RBV. En los ensayos PEARL-I y PEARL-II se describió también un número significativamente mayor de sujetos con quejas de lesiones dermatológicas y de insomnio cuando se coadministró RBV.

En los individuos que recibieron RBV en nuestra cohorte, por el contrario, la mayor tendencia a referir síntomas psicopatológicos no alcanzó la significación estadística. Sí relataron más frecuentemente, de forma significativa, insomnio; sin embargo, este efecto se pierde en el análisis multivariante, en el que son las combinaciones de DSV ± OTV/PTV/r (2D/3D) las que se asociaron a la queja de insomnio de forma independiente a la administración o no de RBV.

Respecto de este último hallazgo, cabe mencionar otra revisión de la seguridad en diferentes ensayos clínicos,¹⁰⁸ que muestra los datos de un estudio en el que se compararon pacientes tratados con SOF+SMV vs. SOF+SMV+RBV: el insomnio no fue más frecuentemente referido en el grupo con RBV. Además, reservan un apartado breve pero específico para el análisis de la tolerancia en coinfección por VIH/VHC, y llama la atención que se describe como efecto secundario frecuente el insomnio (19%) en un estudio de tratamiento con DSV + OTV/PTV/r + RBV, mientras que ni siquiera se enumera en el estudio de terapia con SOF/LDV. Si la queja se atribuye a RBV o a los AAD, no queda claro.

Intentando explicar esta mayor frecuencia de insomnio entre los pacientes con la combinación 2D/3D en nuestra cohorte, comparamos la proporción de sujetos que comenzó a recibir DTG simultáneamente al inicio del tratamiento con AAD, en el grupo de sujetos tratados con pautas basadas en SOF (2,06%; IC95: 0,83 – 4,20) vs. con 2D/3D (22,89%; IC95: 14,38 – 33,42). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Dif: -20,83%; IC95: [(-31,00) – (-12,83)]; $p < 0,001$). Probablemente, por las potenciales interacciones con el régimen 2D/3D, para su prescripción fue más necesario el cambio de TARV a pautas con InInt como DTG, fármaco que se ha relacionado en diferentes cohortes con insomnio, lo que podría así explicar nuestros resultados.

Otro hallazgo fue la menor frecuencia de quejas de cefalea en los sujetos cuya pauta de terapia incluía RBV. Hasta el momento, la cefalea se ha descrito como evento adverso en combinaciones sin RBV,¹⁰⁷ e incluso se ha detectado que añadir este fármaco a la pauta de AAD no incrementa la incidencia de cefalea.¹⁰⁸ Pero para el hecho de que añadir RBV se asocie de forma independiente a una menor probabilidad de desarrollar este efecto secundario no tenemos explicación.

En cuanto a las manifestaciones dermatológicas, en nuestra cohorte la coadministración de RBV se asoció de forma independiente con el prurito sin lesión cutánea subyacente, como en otros estudios.¹⁰⁸ Sin embargo, no hubo diferencias en la frecuencia de lesiones cutáneas en relación con la coadministración de RBV. Patel *et al.*¹⁰⁹ valoraron, en una revisión sistemática reciente, la incidencia de los efectos secundarios cutáneos con terapias basadas en AAD de primera y segunda generación, coadministrados o no con RBV±IFN. Concluyen que los AAD tienen un papel propio en el desarrollo de lesiones cutáneas. En concreto, comprueban que el riesgo relativo de tener un evento adverso dermatológico se incrementa de forma significativa cuando se añade SMV a los pacientes tratados con IFN+RBV; y que ese riesgo relativo no aumenta significativamente al añadir RBV en pacientes bajo terapia con DSV + OTV/PTV/r. No obstante, la incidencia de manifestaciones cutáneas fue mayor en los pacientes tratados con AAD+RBV, y mayor aún con AAD+RBV+IFN, explicando este hecho por un efecto sinérgico de la combinación de los diferentes fármacos.

De la mayor frecuencia de manifestaciones cutáneas en mujeres encontrada en nuestro trabajo, nada se ha estudiado hasta el momento, al menos que esté publicado. La mayor predisposición en las mujeres a los fenómenos inmunomediados podría explicar este hallazgo, de igual forma que a ellos se atribuye también, al menos en parte, la mayor incidencia en terapias que contienen IFN.¹⁰⁹

La influencia de la gravedad de la afectación hepática en la tolerancia clínica a los AAD parece tener un fundamento biológico relacionado con los cambios tisulares y vasculares asociados a la cirrosis hepática, pero su traducción en los estudios es ambigua, puesto que mayor fibrosis no parecía predisponer al desarrollo de eventos adversos en algunos estudios, en tanto que en otros sí.¹⁰⁸ En nuestra

cohorte, la cirrosis se asoció de forma independiente a la aparición de diarrea y de trastornos del apetito.

En otro orden de cosas, no se ha encontrado ninguna mención en las dos revisiones de seguridad referenciadas, así como tampoco tras búsqueda bibliográfica, a las quejas de parestesias, mareo o estreñimiento que en nuestra cohorte formaron parte del relato de intolerancia de los pacientes. Llamativamente, la queja de estreñimiento fue referida más frecuentemente por los sujetos de las ramas de placebo en los diferentes ensayos evaluados en la revisión italiana.¹⁰⁷

Finalmente, no se registró en ninguno de nuestros pacientes las toxicidades pulmonar ni cardíaca que se describen en otros estudios, y que se atribuyeron fundamentalmente a interacciones medicamentosas.^{107,108} En nuestra cohorte se realizó una revisión exhaustiva de potenciales interacciones antes de prescribir la pauta de terapia anti-VHC, lo que podría justificar la nula relevancia de efectos adversos debidos a esta circunstancia.

Efectos secundarios analíticos durante el tratamiento con AAD

Hiperbilirrubinemia y anemia

Se observó un incremento transitorio de la bilirrubinemia más acentuado en los pacientes con ATV en el TARV y en aquéllos con RBV como parte de la pauta de AAD. También se detectó mayor descenso de hemoglobina en los pacientes que recibieron RBV.

El papel de la RBV en ambas alteraciones se explica por la fosforilación intraeritrocitaria de dicha molécula a RBV trifosfato, cuyo acúmulo intracelular conduce a depleción de ATP, estrés oxidativo y, finalmente, hemólisis.¹⁰⁸ De esta forma, en los diferentes ensayos clínicos y estudios post-comercialización que evalúan este aspecto, se detecta también una frecuencia significativamente mayor de hiperbilirrubinemia y de anemia en pacientes en los que se coadministra RBV con la pauta de AAD.^{107,108}

Además, algunos AAD como SMV y PTV se asocian a hiperbilirrubinemia aun en ausencia de RBV por inhibición en el hepatocito del transportador de bilirrubina no conjugada (OATP1B1).¹⁰⁸ Dado que son muy pocos los pacientes en nuestra cohorte que se trataron con PTV/r sin RBV, y que en los dos pacientes tratados con SMV se coadministró RBV, estudiar este fenómeno no ha sido posible.

Respecto de los valores más elevados de bilirrubina en los pacientes cuyo TARV incluía ATV, se explica porque este fármaco dificulta la conjugación de la bilirrubina indirecta en el hepatocito al inhibir las enzimas del grupo glucoronosiltransferasa-5-difosfato.¹¹⁰ En este sentido, en nuestros pacientes, el

efecto de la RBV sobre la bilirrubinemia fue independiente del que tuvo ATV, y viceversa.

A diferencia de lo detectado en otros estudios,¹⁰⁸ en nuestra población los pacientes con cirrosis no tuvieron incrementos mayores de bilirrubinemia que los no cirróticos.

Deterioro de función renal

Se advirtió empeoramiento progresivo de la función renal. Hasta el momento, sólo Cingolani *et al.*¹¹¹ han evaluado este aspecto en población coinfectada, encontrando también que el FGe disminuye durante el tratamiento con AAD.

Habiéndose postulado como posible la nefrotoxicidad de SOF por su semejanza estructural con otros análogos nucleotídicos anti-VHB y anti-VIH,¹¹² este hallazgo podría explicarse por la utilización mayoritaria de dicho fármaco en nuestra cohorte. En efecto, en el estudio italiano observan que el cambio medio bruto de FGe en los pacientes cuya pauta de AAD no contiene SOF no es significativo.¹¹¹

Por otra parte, este deterioro paulatino de función renal se detectó con independencia de las combinaciones de TARV utilizadas.

En diferentes evaluaciones fármaco-cinéticas se ha observado que la concentración plasmática valle de TDF se incrementa en presencia de LDV, y más especialmente en coadministración de EFV o de IP, atribuyéndose este fenómeno a la inhibición de transportadores intestinales como la glicoproteína P o la *breast cancer resistance protein* (BCRP) por parte de LDV.¹¹³

Solas *et al.*¹¹⁴ confirmaron el aumento en la concentración plasmática de TDF en 26 pacientes coinfectados y tratados con TDF/FTC y SOF/LDV. Sin embargo, no se detectaron cambios clínicamente relevantes en el FGe por esta coadministración, hecho que atribuyen a que la nefrotoxicidad asociada a TDF es tiempo-dependiente. Sólo tres pacientes pasaron del estadio 1 de función renal al 2, detectándose en dos de ellos mayores concentraciones plasmáticas valle de TDF antes de iniciar el tratamiento anti-VHC.

En nuestra cohorte, se evaluó de forma específica el cambio en el FGe en los pacientes que recibieron SOF/LDV junto a TDF y, como tercer agente, EFV o IP, siendo el número de pacientes más elevado (n=69). Aunque nuestros datos no muestran deterioro significativo del FGe en esta situación, cinco sujetos precisaron la retirada de TDF debido al descenso del FGe, y en un sexto se retiró LDV por el mismo motivo. Debido a esto, el descenso medio de FGe podría estar infraestimado. Además, hay casos clínicos de fracaso renal agudo descritos en la literatura en este contexto.¹¹⁵ Por tanto, seguimos pensando que esta combinación de fármacos tiene que prescribirse con cautela, y preferentemente en pacientes que tengan buena

función renal basal, tal y como se hizo en nuestra cohorte y en la francesa previamente descrita.

No se observó que los cambios en la función renal fueran más o menos acentuados según la edad de los sujetos o la presencia de comorbilidad como la cirrosis o HTA. Sin embargo, sí se detectó una mejoría media mayor en los pacientes diabéticos y/o con crioglobulinemia basal. Este hallazgo se discutirá más adelante, cuando se mencionen los cambios en el FGe en los pacientes con RVS24.

Pérdida de control virológico de la infección por VIH

No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la proporción de sujetos con supresión virológica de la infección por VIH antes de comenzar el tratamiento con AAD, y la observada en el momento de finalizar el mismo.

Otro estudio observacional con 193 pacientes coinfectados también advirtió una frecuencia de fracaso virológico de la infección por VIH baja (2,1%).¹¹⁶ Como factores asociados al compromiso del control virológico de la infección por VIH durante el tratamiento anti-VHC, identificaron los siguientes: el genotipo 1 del VHC, y una puntuación en la escala FIB-4 >3,25 en individuos con ARN VHC basal >800.000 UI/mL.

Recientemente, Rozera *et al.*¹¹⁷ comprobaron que, de los 97 pacientes coinfectados incluidos en su estudio (todos con ARN VIH <40 copias/mL al inicio de la terapia con AAD), fueron 16 los que experimentaron un incremento en la mediana de ADN VIH integrado en las células mononucleares de sangre periférica durante el tratamiento anti-VHC. De las hipótesis que plantean para la explicación de este fenómeno, se inclinan por la movilización del reservorio de linfocitos infectados por el VIH que alberga el tejido hepático en el contexto de la destrucción rápida del VHC con los AAD. No obstante, este hallazgo no se relacionó con mayor detección de ARN VIH plasmático residual por técnicas ultrasensibles.

Reactivación de infección oculta por VHB

En la cohorte general, a lo largo del seguimiento, sólo se identificó un caso de reactivación de infección por VHB en un paciente con antiHBc solitario del que no había ninguna determinación previa de ADN VHB, y cuyo TARV contenía 3TC como único fármaco anti-VHB activo. No se detectaron, por el contrario, casos de reactivación entre los ocho pacientes con AgHBs +.

Sin embargo, este aspecto fue deficientemente estudiado en nuestra cohorte. Londoño *et al.*¹¹⁸ observaron en otra cohorte española de 352 pacientes bajo

tratamiento con pautas libres de IFN una frecuencia de reactivación de VHB en el 50% de los sujetos con AgHBs +, en tanto que sólo en el 1,6% de los individuos con antiHBc solitario. De los 352 pacientes que incluyeron, dos tenía co-infección por VIH, y ambos poseían AgHBs+; en uno de ellos tuvo lugar reactivación de la infección por VHB. Concluyen así en que, si bien en su cohorte las reactivaciones detectadas no tuvieron repercusión clínica, es prudente monitorizar el ADN VHB en estos pacientes durante y tras el tratamiento con AAD por casos comunicados de daño hepático grave. Esta medida no se llevó a cabo en nuestra Unidad.

En cuanto a los pacientes con antiHBc solitario, en nuestra cohorte no se confirmó ni descartó la posibilidad de una infección oculta con una determinación basal de ADN VHB antes de comenzar el tratamiento anti-VHC en ninguno de ellos. Un meta-análisis reciente evaluó la incidencia de reactivación de la infección por VHB en pacientes con infección activa (AgHBs+) u oculta (AgHBs- con ADN VHB detectable) durante o tras el tratamiento de su co-infección por VHC con terapias basadas en IFN o con AAD, y la influencia de la viremia basal de VHB en la probabilidad de reactivación.¹¹⁹ El número de estudios que evaluaban este aspecto con terapias libres de IFN fue muy reducido; no obstante, si bien no detectan diferencias en la incidencia de reactivación entre ambas pautas, anotan que la reactivación de la infección por VHB acontece antes y con mayor expresividad clínica con los AAD, hecho que atribuyen a que el IFN ejerce un efecto inhibitorio sobre la replicación del VHB. Finalmente, concluyen que la viremia basal no se asocia en ningún sentido con la probabilidad de reactivación, ni de hepatitis por reactivación, por lo que sigue sin estar claro que sea mandatario realizar esta determinación en los pacientes con antiHBc solitario antes de comenzar el tratamiento anti-VHC.¹¹⁹

Adherencia estimada e interrupciones prematuras

Tres cuartas partes de la cohorte tuvo una adherencia estimada >95% al tratamiento con AAD.

Townsend *et al.*¹²⁰ ya mostraron que la adherencia a las pautas libres de IFN es alta en pacientes coinfectados, y no inferior a la estimada en mono-infección. No obstante, incluyó sólo 50 sujetos coinfectados genotipo 1, *naïve* para terapias anti-VHC, y que además fueron tratados únicamente con la combinación SOF/LDV dentro del ensayo clínico ERADICATE. Por tanto, se trataba de individuos muy seleccionados, y manejados con una pauta posológicamente muy favorable.

Así, por lo que hemos podido comprobar tras una extensa búsqueda bibliográfica, nuestro estudio es el primero que evalúa la adherencia en vida real en una cohorte tan numerosa de pacientes coinfectados, heterogénea en cuanto a comorbilidades, y tratados con cualquier tipo de combinación de AAD y de duración de la misma.

En este entorno de vida real, los factores que se asociaron de forma independiente a una adherencia <95% fueron el abuso crónico de alcohol en el año previo al inicio de la terapia o durante la misma, una duración de tratamiento de 24 en lugar de 8 ó 12 semanas, y no haber recibido nunca antes terapia anti-VHC.

El consumo reciente de alcohol fue el único factor asociado con la omisión de dosis de AAD en una cohorte en Toronto, en la que incluyeron 74 pacientes en situación de exclusión social y/o con uso activo de tóxicos.¹²¹ El potencial efecto negativo del abuso de tóxicos en la adherencia se detectó también en pacientes mono infectados que participaron en el ensayo clínico SYNERGY,¹²² aun tratándose de sujetos seleccionados para poder participar en un estudio experimental. Sin embargo, en este último ejemplo advirtieron ese efecto sólo en la rama de sujetos que recibieron la combinación SOF/LDV durante 12 semanas, y no en las otras dos ramas del estudio (cuya duración de terapia fue de seis semanas). El número de pacientes de cada brazo fue pequeño y no pudieron hacer un análisis multivariante.

Nuestro trabajo, por el contrario, comprueba que un consumo >25 gramos/día de alcohol impacta negativamente en la adherencia con independencia de la duración del tratamiento.

La duración de tratamiento influyó de forma independiente también, a su vez, en la adherencia de los pacientes de nuestra cohorte. Tanto en individuos mono infectados como co infectados se ha detectado que la adherencia estimada en las primeras cuatro semanas de tratamiento con AAD se reduce de forma significativa posteriormente.^{120,122} Además, se ha observado cierta tendencia a una menor adherencia entre los sujetos cuya pauta contiene más número de comprimidos.¹²² En nuestra cohorte, no se encontraron diferencias entre los pacientes a los que se les prescribieron pautas de ocho y doce semanas, pero sí entre éstos y los sujetos que recibieron tratamientos de 24 semanas. El reducido número (n=21) que recibieron pautas de 8 semanas de duración, no permite extraer conclusiones definitivas sobre las posible ventajas en adherencia de acortar la duración más allá de 12 semanas. Sin embargo, el número de comprimidos no pareció tener efecto alguno, puesto que el porcentaje de pacientes con adherencia $\geq 95\%$ fue similar en los grupos con RBV (más comprimidos) vs. sin RBV; y en los grupos con DSV \pm OTV/PTV/r, que suponen también un mayor número de comprimidos.

Respecto de la menor adherencia de pacientes naïve para terapia anti-VHC, no se ha observado en ningún otro estudio que evaluara este aspecto. Contrariamente, Puenpatom *et al.*¹²³ apreciaron, en un estudio en vida real con pacientes mono infectados y co infectados que evaluó las discontinuaciones en el tratamiento con SOF/LDV, que haber recibido previamente tratamiento anti-VHC era factor de riesgo independiente para la interrupción prematura de la terapia con AAD, sin que expliquen claramente a qué atribuyen este hallazgo.

Como posibles explicaciones a nuestra observación, podría existir un sesgo de selección, en el que a pacientes con peor seguimiento y expectativa de mala adherencia no se les hubiese prescrito un tratamiento basado en IFN, mientras que sí acceden a la terapia, más simple, con AAD. De otra parte, los pacientes que habían recibido anteriormente tratamiento con IFN pudieran estar más motivados ante la nueva oportunidad y con una terapia más sencilla.

Evolución analítica en los pacientes curados

Cambios metabólicos

Perfil lipídico

En nuestra cohorte, se observó un aumento en los valores de CT y LDLc durante el tratamiento. Tras concluir éste, los valores se mantuvieron estables en los sujetos que no recibieron terapia hipolipemiente, y mejoraron si se analizaba la cohorte general con perfil lipídico disponible. La presencia de ritonavir bien en el TARV, bien en la pauta de AAD, no influyó en los cambios lipídicos.

En este sentido, los datos comunicados hasta ahora con terapias basadas en IFN son diferentes de nuestros resultados. En el contexto de la mono-infección, Tada *et al.*¹²⁴ observaron en 185 pacientes tratados con IFN+RBV que se producía un descenso significativo en los valores de CT y LDLc durante el tratamiento. Por otra parte, Butt *et al.*¹²⁵ advirtieron también que mejoraban de forma significativa los valores de LDLc en 98 sujetos coinfectados tratados con IFN+RBV en el ensayo clínico A5178, tanto en los 48 individuos que lograron RVS24 como en los 50 que no lo hicieron, sin diferencias entre ambos grupos, y aunque excluyesen a los 15 pacientes con hipolipemiantes que participaban en el estudio.

No obstante, en ambos estudios se detectó que, una vez concluida la terapia anti-VHC, tenía lugar un nuevo incremento en los valores de CT y LDLc. En el análisis de pacientes coinfectados, este aumento no fue, sin embargo, significativo; pero en el estudio de mono-infección, la elevación fue claramente más acentuada en el caso de los pacientes con RVS24, resultando unos valores en S+24 mayores que los basales en este grupo de individuos curados.

Mauss *et al.*¹²⁶ evaluaron los cambios en el perfil lipídico en 70 pacientes bajo terapia con IFN+RBV+SOF, y en otros 450 sujetos tratados con terapias libres de interferón, incluyendo en total 193 individuos con co-infección VIH/VHC. De nuevo, observan que los pacientes sometidos a IFN+RBV+SOF experimentan un descenso en los valores de CT y LDLc; entre tanto, en aquéllos tratados con pautas libres de IFN advierten un incremento significativo de ambos parámetros. También Townsend *et al.*¹²⁷ corroboran en contexto de los ensayos clínicos SYNERGY y ERADICATE el

incremento que durante y tras el tratamiento con AAD tiene lugar en los valores de CT y LDLc, tanto en mono-infección como en co-infección, respectivamente.

Como hallazgos diferenciales en nuestro estudio, el impacto de la prescripción de estatinas en los cambios de CT y LDLc fue claro, efecto que no detectan ni en el ensayo clínico ERADICATE¹²⁷ ni en la cohorte alemana.¹²⁶ En esta última, pudiera deberse a que la prescripción de hipolipemiantes fue anecdótica (n=8). Por otro lado, ningún otro estudio hasta ahora, a excepción del nuestro, evalúa la influencia que la presencia de ritonavir en el TARV o en la pauta de AAD pudiera tener en los cambios lipídicos durante el tratamiento anti-VHC sin IFN.

En cualquier caso, el hecho es que el tratamiento anti-VHC sin IFN deteriora los valores de CT y LDLc. Fisiopatológicamente, esto se explica por la utilización que de los lípidos extra e intra-celulares hace el VHC para poder infectar y replicarse, y por la alteración que en el metabolismo lipídico hepático induce esta infección.⁷

Que este empeoramiento del perfil lipídico con la curación se pueda traducir en un incremento del riesgo cardiovascular con implicaciones es una duda que aún está lejos de resolverse. Dado que tiene lugar también una disminución de la inflamación y disfunción endotelial al eliminar el VHC, cabría esperar una compensación del efecto. Berenguer y González-García *et al.*¹²⁸ observaron una tendencia clara a mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con RVS tras terapias con IFN-RBV, si bien es cierto que no se pudieron tener en cuenta factores potencialmente influyentes por el diseño del estudio, abogando por profundizar más en este aspecto en futuros trabajos.

En cuanto a la mejoría del HDLc durante el tratamiento anti-VHC, hallazgo que desaparece cuando se excluyen del análisis los sujetos a los que se les prescribieron hipolipemiantes, parece traducir el efecto de éstos fármacos. De hecho, en la cohorte alemana, este valor permaneció sin cambios relevantes.¹²⁶

Finalmente, respecto de la mejoría transitoria de la trigliceridemia con empeoramiento post-terapia, ningún otro estudio ha advertido este resultado. Por el seguimiento clínico de los pacientes a lo largo de múltiples visitas durante y tras el tratamiento antiVHC, cabe plantearse que tenga que ver con la reducción franca en el consumo de alcohol que muchos pacientes aseguraron mientras tomaban la medicación, y que retomaron una vez concluida ésta.

Cambios en el perfil glucídico y en el peso

La glucemia basal se mantuvo estable en la cohorte general, pero mejoró en los pacientes con alteración previa del metabolismo glucídico. En la medida que la infección por VHC puede afectar directa e indirectamente a la sensibilidad a la insulina,¹¹ este fenómeno es justificable.

Berenguer y González-García *et al.*¹²⁸ comunicaron recientemente resultados contundentes al respecto: los pacientes con RVS tras terapia con IFN+RBV tuvieron un riesgo significativamente menor de desarrollar DM2 respecto de los individuos sin RVS.

Algunos autores atribuyeron las reducciones detectadas en el valor de HbA1c en pacientes tratados con IFN+RBV no sólo a la disminución en la glucemia, sino a la hemólisis promovida por la RBV.¹²⁹ Además, relacionaron en parte la mejoría de la glucemia con la hiporexia y la pérdida de peso inducidas por IFN, y no tanto con la erradicación del VHC en sí.

En nuestra cohorte, la mejoría en la glucemia en los pacientes con alteración previa del metabolismo glucídico y con RVS24 confirmada tuvo lugar aun en ausencia de reducción del peso corporal total. Probablemente, no advertimos ninguna mejoría en los valores de HbA1c porque el control metabólico pre-terapia anti-VHC es ya muy bueno. En la cohorte de veteranos, con valor medio de HbA1c de 7,2% en una población de 2.180 sujetos diabéticos en tratamiento con AAD, comprobaron también que el descenso de HbA1c se limitaba, en los pacientes curados, a aquéllos con HbA1c >7,2%; en este conjunto de sujetos, la diferencia ajustada del descenso medio de HbA1c fue significativamente mayor que en los pacientes sin RVS.¹³⁰

Cambios en la determinación de crioglobulinas

Nuestra cohorte experimentó una reducción en el porcentaje de sujetos con detección positiva de crioglobulinemia.

Cacoub *et al.*¹³¹ hacen una revisión narrativa de los datos comunicados hasta ahora al respecto, y describe tanto negativización de la crioglobulinemia como mejoría clínica en algunos pacientes sometidos a terapias con AAD, con o sin tratamiento inmunosupresor concomitante. Además, Bonacci *et al.*¹³² han publicado los datos de la cohorte de pacientes con detección de crioglobulinas circulantes del Hospital Clínic de Barcelona: observan una mejoría clínica medida por puntuación en la escala BVAS.3 en los pacientes sintomáticos, así como en mejoría inmunológica con negativización de la determinación de crioglobulinas en el 45% de los sujetos con vasculitis crioglobulinémica, y en el 62% de los individuos asintomáticos.

Sin embargo, no se ha encontrado tras la búsqueda bibliográfica ningún estudio que examine este aspecto en pacientes con co-infección VIH/VHC.

Desafortunadamente, en nuestra cohorte no se realizó de forma sistemática la determinación de crioglobulinas a todos los pacientes aunque estuviesen asintomáticos. Tampoco se contempló desde el inicio evaluar basalmente y de forma periódica la actividad de la enfermedad en aquéllos sintomáticos, ni estudiar otros

parámetros inmunológicos como la fracción C4 del complemento o los valores de factor reumatoide, por lo que no podemos aportar datos al respecto.

Cambios en la función renal y en el análisis de orina

Al igual que en la cohorte general, los pacientes con RVS24 experimentaron un empeoramiento de la función renal durante el tratamiento anti-VHC, para mantenerse estable una vez finalizado.

Del mismo modo, también reproduciendo el hallazgo de la cohorte general, cuando se analizó sólo a los sujetos diabéticos y/o con crioglobulinemia que lograron RVS24, se advirtió que la función renal no sólo no empeoraba, sino que mejoraba desde la situación basal a FT.

Este hecho concreto pudiera tener que ver con la mejoría de la situación metabólica glucídica y con la negativización de la crioglobulinemia lograda con la indetectabilidad del VHC, como se ha descrito en párrafos previos.

Sin embargo, tres datos hacen que ese hallazgo sea difícilmente interpretable. En primer lugar, el único estudio comunicado de este aspecto hasta el momento observó que la DM2 favorece un deterioro más rápido de la función renal durante el tratamiento con AAD,¹¹¹ lo que contradice nuestro resultado.

En segundo lugar, en cuanto a los pacientes con crioglobulinemia (no evaluados en ese estudio italiano), se dio el fenómeno paradójico de que, tras la mejoría de FGe experimentada durante el tratamiento, hubo un claro empeoramiento desde el final de terapia hasta S+24. Los casos clínicos aislados publicados por ahora, sin embargo, describen mejoría de la función renal tras tratamiento con terapias libres de IFN en pacientes con glomerulonefritis por crioglobulinemia asociada a la infección VHC, bien en coadministración con terapia inmunosupresora por tratarse de un fracaso renal agudo,¹³³ bien como tratamiento único.¹³⁴

Y en tercer lugar, finalmente, los sujetos de nuestra cohorte no experimentan mejoría alguna en la albuminuria ni en la proteinuria, de forma general ni en los individuos diabéticos y/o con crioglobulinemia.

Por tanto, no puede llegarse a ninguna conclusión clara respecto de la evolución de la función renal con la curación de la infección por VHC. Van der Meer y Berenguer⁵⁸ enumeran en su revisión varios estudios que describen mejoría de la función renal tras la curación, pero fundamentalmente en contexto de terapias con IFN. Se necesitan estudios más a largo plazo en los pacientes curados con las nuevas pautas.

Cambios en la situación inmunológica

Se observó una mejoría durante el tratamiento con AAD en el porcentaje de CD4+ para mantenerse estable después, en tanto que el recuento total se incrementó sólo una vez concluida la terapia.

Saracino *et al.*¹³⁵ no encontró, como tampoco lo han hecho estudios previos, aumento en el recuento de CD4+ ni del cociente CD4/CD8 en los 55 pacientes curados tras tratamiento con IFN+RBV en su cohorte, ni diferencia alguna en la evolución de estos parámetros respecto de los sujetos sin RVS en una mediana de seguimiento de ocho años. Plantean por tanto que esta situación inmunológica del paciente coinfectado esté no tanto en relación con la infección por VHC, sino con otras características diferenciales en relación a los pacientes con mono-infección por VIH.

Sin embargo, hasta el momento, no se ha evaluado este aspecto tras la curación con las terapias libres de IFN. Con éstas, el aumento porcentual que advertimos nosotros durante la toma de la medicación pudiera estar en relación a cierto grado de leucopenia inducida por la rápida destrucción viral; su recuperación posterior podría explicar, a su vez, el incremento en el recuento absoluto de CD4+ que advertimos al concluir el tratamiento.

Cambios en los enzimas hepáticos, marcadores subrogados de hipertensión portal y fibrosis hepática, y parámetros de función hepatocelular en los pacientes cirróticos

En nuestra cohorte, la respuesta viral sostenida de la infección por VHC tras terapia con AAD en pacientes con diagnóstico clínico o elastográfico de cirrosis se asoció a una reducción significativa en el índice de elasticidad hepática. También se observó este fenómeno en el conjunto de los individuos curados, pero la mejoría fue significativamente mayor en los sujetos cirróticos; y, entre éstos, en los que tenían un IEH basal ≥ 25 kPa, sin que ningún otro factor estudiado se asociara a diferencias en los cambios medios de IEH.

Ya Macías *et al.*¹³⁶ demostraron que, tanto en mono-infección como en co-infección, la RVS suponía disminución en el IEH respecto de los pacientes sin RVS tras tratamiento con IFN+RBV. Los datos de la cohorte francesa ANRS CO13 HEPAVIH¹³⁷ vinieron a corroborar el beneficio, en términos de fibrosis estimada por elastografía, de la RVS con terapias basadas en IFN en los pacientes coinfectados.

Desde la introducción de las terapias libres de IFN, algunos grupos han publicado ya también los resultados de sus cohortes. Singh *et al.*¹³⁸ han realizado un metaanálisis de los resultados de 23 estudios observacionales y un análisis *post hoc* de un ensayo clínico. Confirma no sólo que la erradicación de la infección por VHC se traduce en descenso del IEH, sino que esa mejoría es progresiva a lo largo del

tiempo de seguimiento, y que la magnitud del descenso es mayor con las pautas de AAD, hecho que atribuyen a un aclaramiento viral más rápido, o a una situación elastográfica basal peor en los pacientes sometidos a estos nuevos tratamientos. En cualquier caso, no observan que la co-infección por VIH modifique los resultados.

En cuanto a otros factores que puedan influir en los cambios de IEH, tanto el estudio de Macías *et al.* como los incluidos en el metanálisis mencionado describen que los valores de IEH basales más elevados se asocian con mayor descenso del IEH en S+24. Además, Macías *et al.* encuentran que el consumo de alcohol se asoció de forma independiente a menor mejoría en el IEH. En nuestro estudio, sin embargo, ningún otro factor diferente al valor de IEH basal afectó al cambio en el IEH al confirmarse la RVS. Como en la cohorte francesa, no le afectaron el consumo de alcohol, ni la presencia de diabetes *mellitus*; aunque esto pudiera deberse al escaso número de pacientes en cada uno de esos subgrupos. En el metanálisis, realizado por Singh *et al.*,¹³⁸ no pudieron evaluarse esos aspectos por falta de datos.

El hecho de que, en nuestro trabajo, el valor basal de FIB-4 no influyera en los cambios medios de IEH apoya la idea de que en efecto se estaba midiendo regresión de fibrosis y no disminución de necroinflamación hepática al lograr la indetectabilidad del VHC. No obstante, en otros estudios parecen tener mayor disminución del IEH aquellos sujetos con mayor valor basal de GPT.¹³⁸ En ausencia de biopsia hepática, no es posible dar una respuesta certera a esta incógnita. Se necesitan estudios que sigan evaluando la evolución del IEH a más largo plazo, cuando la inflamación tenga ya, probablemente, un papel irrelevante en el paciente curado por infección por VHC y sin ninguna otra noxa hepática.

Por otra parte, se observó también que mejoraban los parámetros de función hepatocelular y el recuento de plaquetas como marcador subrogado de hipertensión portal.

Deterding *et al.*¹³⁹ evaluaron el efecto del tratamiento anti-VHC sin IFN en 80 pacientes cirróticos, teniendo el 43% de ellos un grado funcional B/C de Child-Turcotte-Pugh. En el conjunto de individuos se detectó una mejoría rápida de la albuminemia y, tras un incremento inicial que atribuyen a la coadministración de RBV, de la bilirrubinemia, especialmente en pacientes con valores basales más deteriorados. Asimismo, se apreció un aumento más lento pero sostenido de la actividad de protrombina; y mejoría del recuento de plaquetas que, en parte, relacionaron también con la presencia de RBV en la pauta. Con todo, se contabilizó una mejoría de la puntuación en la escala MELD en el 44% en tanto que empeoró sólo el 15%. Por su parte, Belli *et al.*⁶¹ confirmaron la mejoría de la función hepatocelular y su traducción en una posible retirada de la lista de trasplante hepático. Y en Reino Unido, Foster *et al.*⁶² compararon los valores de puntuación MELD en sujetos tratados y no tratados, comprobando mejoría en los primeros; y de ellos, los que tuvieron RVS experimentaron incrementos de MEDL en menor proporción que el grupo sin RVS, sin que se hiciera un análisis detallado de cada uno de los parámetros de función hepatocelular por separado. Un análisis de esos

mismos pacientes transcurridos 15 meses evidenció cierto retorno a la situación funcional basal.¹⁴⁰

Sin embargo, esos estudios incluyen un número muy escaso de pacientes con co-infección por VIH. En el estudio de Foster *et al.*⁶², de hecho, la co-infección era criterio de exclusión. Tras la búsqueda bibliográfica realizada, parece que nuestro trabajo es el primero que explora los cambios en los parámetros bioquímicos de función hepatocelular y en el recuento de plaquetas en una cohorte de este tamaño con sujetos cirróticos coinfectados, tratados con terapias libres de IFN.

Eventos clínicos durante el seguimiento

La probabilidad de desarrollar una neoplasia a las 96 semanas del inicio del tratamiento con AAD fue del 4,2%, significativamente mayor en la cohorte de cirróticos y en los pacientes sin RVS24. El CHC fue el tumor más frecuente, contabilizándose cinco casos incidentes y dos recurrentes. En nuestra cohorte de cirróticos, además, la probabilidad de descompensación hepática clínica a las 96 semanas fue del 11,9%. De forma global, la supervivencia a las 96 semanas fue del 97,9%, significativamente menor en la cohorte de cirróticos y en la de sujetos sin RVS24.

Con una mediana de seguimiento de 65 meses tras tratamiento con IFN+RBV en 1.625 sujetos coinfectados, Berenguer y González-García *et al.*¹²⁸ observaron que, tras ajustar por múltiples factores potencialmente confusores, el riesgo de mortalidad por cualquier causa, mortalidad por causa hepática y eventos hepáticos (descompensación, hepatocarcinoma y trasplante hepático) fue significativamente mayor en ausencia de RVS. No encontraron, sin embargo, diferencias en la incidencia de tumores no relacionados con la hepatopatía.

En cuanto a las terapias libres de IFN, Cheung *et al.*¹⁴⁰ evaluaron una cohorte de pacientes con cirrosis descompensada transcurrido un año desde la finalización del tratamiento con AAD, y la compararon con un control retrospectivo de sujetos con cirrosis descompensada, no tratados y seguidos durante seis meses. Se observó que la probabilidad de descompensación hepática era mayor en los controles sin tratamiento; y entre los pacientes tratados, que la probabilidad de desarrollar un CHC era mayor en los individuos sin RVS24. No se observó, no obstante, clara diferencia en la mortalidad.

Los resultados de nuestra cohorte son, por tanto, congruentes con lo publicado hasta el momento, aunque con algún matiz. Que hayamos encontrado mayor probabilidad acumulada de tumores en los sujetos sin RVS24 pudiera explicarse por cómo hemos tenido que realizar el análisis. Con un número de pacientes mucho más reducido que en el estudio español, no hemos podido hacer un examen diferencial de tumores no hepáticos vs. hepatocarcinoma para confirmar

si el incremento en la probabilidad acumulada de desarrollar la neoplasia con la ausencia de RVS24 viene determinada por unos o por otros. No obstante, ha de tenerse en cuenta que más de la mitad de las neoplasias diagnosticadas no son hepáticas, lo que puede orientar a que la RVS24 tiene también un papel en éstas, a diferencia de lo observado en la cohorte española tratada con IFN.

Por otra parte, el resultado podría estar interferido por el hecho de que algunos pacientes se catalogan en el análisis por intención de tratar como sin RVS24 por haber fallecido antes de poder confirmar la curación, habiendo ocurrido el deceso en el contexto del tumor (dos de las cinco muertes por progresión tumoral). No obstante, en el análisis por datos observados, en el que se excluyen esos casos, la probabilidad acumulada de cáncer de cualquier tipo sigue siendo significativamente menor en presencia de RVS24, lo que fortalece nuestro hallazgo. En un periodo de seguimiento más largo, y con más pacientes y eventos como pudiera ser el contexto del análisis de la cohorte Madrid-Core, podría llegar a esclarecerse.

Respecto de la recurrencia del carcinoma hepatocelular en concreto, en nuestra cohorte se registraron 2 de 9 casos (22,2%). Los datos hasta ahora disponibles al respecto son ambiguos. Por una parte, Reig *et al.*¹⁴¹ comunicaron que 16 de 58 pacientes tratados en diferentes hospitales españoles, con evidencia radiológica de remisión completa del CHC del que fueron diagnosticados con anterioridad, experimentaron una recidiva tumoral en una mediana de tiempo de 3,5 meses desde el inicio del tratamiento con AAD. Comparando esta frecuencia con la de otras cohortes y la del ensayo clínico STORM, los autores concluyen que es una incidencia elevada, y teorizan que pueda deberse a una situación con compromiso inmunológico funcional (con disminución de la vigilancia tumoral) en el seno de la disrupción brusca que la disminución drástica de la viremia de VHC con AAD puede tener en la situación de inflamación crónica asociada a la infección. No detallan la respuesta al tratamiento anti-VHC de los sujetos con recidiva; no obstante, en el momento del análisis, 39 de los 40 pacientes que habían completado el seguimiento de las 12 semanas post-terapia habían logrado RVS. Por otra parte, en el mismo periodo de tiempo, el grupo de trabajo francés ARNS¹⁴² no encontró una mayor frecuencia de recurrencia en tres de sus cohortes.

Nosotros carecemos para nuestra cohorte de un control histórico comparativo que nos permita establecer si la frecuencia de recurrencia es o no elevada, pero se aproxima a los datos de la cohorte española, aunque con un 100% de casos de recidiva en sujetos sin RVS24.

En otro orden de cosas, que hayamos detectado mayor probabilidad acumulada de muerte en los pacientes sin RVS24 IT, a diferencia de la cohorte británica tratada con AADs, puede deberse también a factores analíticos. Lo cierto es que en la población por datos observados se excluyen seis de los sujetos que fallecen, dado que el deceso tiene lugar antes de poder confirmar la curación; y los

cuatro pacientes restantes que mueren, lo hacen curados. Por tanto, este aspecto también ha de valorarse con un seguimiento mayor y más número de pacientes.

No obstante, siendo la tasa de efectividad tan sumamente elevada con estos tratamientos, va a ser difícil encontrar pacientes tratados, con eventos clínicos o sin ellos, no curados.

Fortalezas y limitaciones del estudio

La principal fortaleza del estudio radica en su carácter prospectivo, en el que todos los pacientes han sido evaluados durante todo el periodo de seguimiento por una misma investigadora (la doctoranda), lo que proporciona homogeneidad en el manejo y seguimiento. Esa misma persona ha sido responsable directa de la recogida y procesamiento de los datos, su análisis estadístico y la interpretación de los resultados.

El estudio presenta, sin embargo, las limitaciones características de los estudios observacionales, en los que las asignaciones a los distintos tratamientos no se ha realizado de forma aleatoria. No obstante en la selección de los tratamientos AAD se ha seguido un protocolo de selección de regímenes elaborado por las autoridades sanitarias madrileñas y basado en criterios de eficiencia, lo que reduce la arbitrariedad en la selección e incrementa la homogeneidad.

Un probable sesgo de selección vendría dado por la priorización de tratamiento de los pacientes con hepatopatía más avanzada, que requerían tratamiento con mayor urgencia. La probabilidad de entrar en el estudio ha sido, por tanto, mayor para los pacientes con fibrosis más evolucionada, que para los pacientes sin fibrosis o fibrosis leve, que al iniciar tratamiento más tarde no entraron en el periodo de estudio. Sería esperable que tanto la efectividad como la tolerancia sean mejores en los pacientes con hepatopatía menos avanzada, ya que se tratan con pautas por lo general más cortas, con menor uso de ribavirina y tendrían menor probabilidad de eventos. Por este motivo, este sesgo no restaría valor a los buenos resultados de efectividad y tolerancia encontrados, aunque podría matizarlos.

Desde un punto de vista epidemiológico, la predominancia de los pacientes cuyo contagio se debió al consumo parenteral de drogas pudiera condicionar la generalización de los resultados, especialmente en lo que se refiere al incremento actual de infecciones en pacientes con transmisión por vía sexual (HSH). Como se ha comentado, nuestros resultados sugieren que el tratamiento con AAD en los sujetos HSH es menos efectivo por una mayor tasa de reinfección; pero, además, son pacientes con diferentes características clínicas, habitualmente menor grado de fibrosis.

Si bien es cierto que la elección de los tratamientos se realizó siguiendo el protocolo establecido por la Comunidad de Madrid, también lo es que dicho

protocolo se ha ido modificado en el tiempo en función de la disponibilidad de fármacos, de la evidencia disponible y de un coste también cambiante, lo que podría suponer un sesgo de prescripción.

En cuanto a los análisis, el escaso número de pacientes con ausencia de RVS24 impide introducir más variables en los modelos multivariantes realizados, sin que, de hecho, pudiera hacerse análisis alguno en el estudio de los factores predictores de respuesta en la cohorte de cirróticos cuando se trató de la aproximación por datos observados (bajo poder estadístico para identificar factores de riesgo independientes).

La ausencia de estudios filogenéticos no permite diferenciar si el fracaso se debe a una recidiva o a una reinfección, aunque dado el limitado número de fracasos virológicos, este dato afecta poco a las conclusiones. Este es un problema generalizado en la mayoría de las cohortes y ensayos clínicos.

Por último, y debido al vertiginoso avance en este campo, tras la finalización del periodo de estudio se han vuelto a modificar los regímenes de elección, disponiéndose en la actualidad de pautas de tratamiento pangénóticas (lo que evitaría los casos de fracaso por error en la asignación del genotipo viral o ante reinfecciones no sospechadas), de menor duración (lo que facilita la adherencia) y que habitualmente no requieren la coadministración de ribavirina (lo que mejora la tolerancia). Estos cambios podrían hacer que nuestros hallazgos no sean totalmente extrapolables en el momento actual, puesto que, como se ha indicado arriba, se han obtenido en un escenario menos favorable. No obstante, ello no menoscaba las altas tasas de efectividad descritas en nuestra cohorte.

6.- CONCLUSIONES

1.- El tratamiento con antivirales de acción directa (AADs) en los pacientes con co-infección por VIH/VHC muestra una elevada efectividad, confirmándose la respuesta viral sostenida en el 92,9% de los sujetos que recibieron al menos una dosis de antiviral, y en el 96,2% de los que completaron el tratamiento y el seguimiento.

2.- Los pacientes coinfectados por VIH/VHC de nuestra cohorte son predominantemente varones (75%), que adquirieron las infecciones mediante el uso de drogas por vía parenteral (85%). En el momento de iniciar el tratamiento con AAD presentaban un buen control inmunoviroológico de la infección VIH (ARN VIH indetectable en el 95%; mediana de CD4+ de 573 / μ L), aunque más de un tercio habían padecido enfermedades diagnósticas de sida. En cuanto a la infección por VHC, los genotipos predominantes fueron el 1a y el 4; la mayoría (70%) no había recibido tratamiento del VHC con anterioridad, y un tercio tenía criterios de cirrosis. La combinación de AAD más utilizada fue SOF/LDV (69%).

3.- La ausencia de respuesta viral sostenida se debe fundamentalmente a recidiva (diez sujetos) y más raramente a fracaso virológico (un paciente) o reinfección (un paciente), aunque en tres casos no fue posible diferenciar entre recidiva o reinfección.

4.- Los factores relacionados de forma independiente con una menor probabilidad de alcanzar respuesta viral sostenida son un recuento basal de linfocitos CD4+ <200/ μ L, una adherencia al tratamiento con AAD <95%, y la presencia de ARN VHC detectable en S4 de terapia. También se relaciona con el fracaso la transmisión HSH, pero en este caso pudiera explicarse por mayor frecuencia de reinfección.

5.- Nuestros resultados validan la utilización de la determinación de ARN VHC en la semana 12 tras finalizar el tratamiento como criterio de curación, ya que muestra un valor predictivo positivo del 99,5% y un valor predictivo negativo del 100%.

6.- En la sub-cohorte de pacientes con cirrosis hepática, la efectividad del tratamiento con AAD es también elevada, confirmándose la respuesta viral sostenida en el 91,6% de los individuos que recibieron al menos una dosis de AAD, y en el 96,7% de los que completaron el tratamiento y el seguimiento. Una puntuación basal B o C en la escala de Child y una adherencia al tratamiento con AAD <95%, predicen menor probabilidad de RVS24.

7.- La tolerancia al tratamiento con AAD es buena. Solo cinco de los 18 pacientes que interrumpieron prematuramente el tratamiento lo hicieron por eventos adversos posiblemente atribuibles a la medicación. Clínicamente, los efectos adversos más frecuentes son la astenia y la cefalea. Desde el punto de vista de los parámetros de laboratorio, la bilirrubinemia aumenta al inicio y de forma transitoria en los pacientes con RBV; la hemoglobinemia disminuye al inicio de forma más pronunciada en los sujetos con RBV; y la función renal se deteriora durante el tratamiento

independientemente de la pauta utilizada y de la edad de los sujetos. El control virológico de la infección VIH no se ve afectado durante el tratamiento con AAD.

8.- La adherencia al tratamiento con AAD es elevada en pacientes coinfectados por VIH/VHC. Los factores relacionados con una menor adherencia (inferior al 95%) son el consumo de alcohol (>25 g/día en el año previo o durante la terapia), no haber recibido tratamiento previo con interferón, y el uso de pautas de 24 semanas de duración (con respecto a las de 8 o 12 semanas). Nuestro estudio no detecta ningún umbral de adherencia por debajo de cual se incremente la proporción de falta de respuesta.

9.- En los pacientes en los que se confirma la respuesta viral sostenida, los valores de colesterol total y LDLc se incrementan durante el tratamiento, estabilizándose tras finalizarlo, y en el subgrupo con diagnóstico previo de alteración del metabolismo glucídico se observa una mejoría de la glucemia basal. El peso corporal total se incrementa con la curación de la infección por VHC.

10.- En los pacientes en los que se confirma la respuesta viral sostenida, la función renal se deteriora en el curso del tratamiento independientemente de la pauta de AAD, manteniéndose estable posteriormente.

11.- La situación inmunológica mejora en los pacientes con RVS24, con aumento en el recuento porcentual de linfocitos CD4+ durante el tratamiento, y del recuento total tras finalizarlo.

12.- En los pacientes con cirrosis hepática que alcanzan respuesta viral sostenida, se reducen los valores de transaminasas y GGT, disminuye el índice de elasticidad hepática, aumenta el recuento de plaquetas, y mejoran los parámetros de función hepatocelular con incremento de la albuminemia, y disminución de la bilirrubinemia, del INR y de la puntuación de la escala MELD.

13.- Durante el seguimiento, la incidencia de nuevos tumores es del 2,5 por 100 pacientes-año de seguimiento, la de descompensación hepática de 6,3 por 100 pacientes cirróticos-año de seguimiento y la de muerte de 1,4 por 100 pacientes-año de seguimiento.

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. UNAIDS. Data 2017. United Nations Program HIV/AIDS [Internet]. 2017;1-248. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf
2. World Health Organization, editor. Global hepatitis report 2017 [Internet]. Geneva; 2017. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>
3. 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;388:1081-8.
4. World Health Organization. Guidelines for the screening, care, and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: updated version April 2016. 2016; Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1
5. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:797-808.
6. Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, Núñez MJ, Vivancos MJ, Crespo M, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Prevalence and Patient Characteristics. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2016;3:1-9. Disponible en: doi:10.1093/ofid/ofw059
7. Dubuisson J, Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle - An update. *J Hepatol*. 2014;61:S3-13.
8. Xu Y, Zhong J. Innate immunity against hepatitis C virus. *Curr Opin Immunol*. 2016;42:98-104.
9. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61:S58-68.
10. Shin E-C, Sung PS, Park S-H. Immune responses and immunopathology in acute and chronic viral hepatitis. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2016;1-15. Disponible en: doi:10.1038/nri.2016.69
11. Negro F, Forton D, Craxì A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015;149:1345-60.
12. Valle Tovo C, Alves de Mattos A, Ribeiro de Souza A, Ferrari de Oliveira Rigo J, Lérias de Almeida PR, Galperim B, et al. Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus. *Liver Int*. 2007;27:40-6.
13. Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol*. 2008;48:353-67.
14. Alejos B, Hernando V, Iribarren J, Gonzalez-García J, Hernando A, Santos J, et al. Overall and cause-specific excess mortality in HIV-positive persons compared with the general population. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95:1-8. Disponible en: doi:10.1097/MD.0000000000004727
15. Arends JE, Lieveld FI, Boeijen LL, De Kanter CTMM, Van Erpecum KJ, Salmon D, et al. Natural history and treatment of HCV/HIV coinfection: Is it time to change paradigms? *J Hepatol*. 2015;63:1254-62.
16. EMA. Ficha técnica de Peginterferón alfa-2a. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1-197. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf
17. EMA. Ficha técnica de Peginterferón alfa-2b. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1-557. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf
18. EMA. Ficha técnica de Telaprevir. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2011;1-67. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
19. EMA. Ficha técnica de Boceprevir. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2011;1-60. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf
20. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. 2015;1-102. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
21. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-87.
22. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley K V., Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *N Engl J Med*. 2013;368:1867-77.

23. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, Lin M, Rossi SJ, Symonds WT, et al. Once Daily Sofosbuvir Plus Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients With Hcv Infection: the Quantum Study. *J Hepatol.* 2013;58:S346.
24. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.* 2014;370:1993-2001.
25. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C in Patients With HIV Coinfection. *JAMA.* 2014;312:353-61.
26. Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2015;385:1098-106.
27. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211-21.
28. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology.* 2016;63:1493-505.
29. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology.* 2015;61:1127-35.
30. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med.* 2015;373:714-25.
31. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet.* 2014;384:1756-65.
32. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etzkorn K, Rojter S, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology.* 2016;64:370-80.
33. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida EM, Felizarta F, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A Phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology.* 2016;64:360-9.
34. El Raziky M, Gamil M, Ashour MK, Sameea EA, Doss W, Hamada Y, et al. Simeprevir plus sofosbuvir for eight or 12 weeks in treatment-naïve and treatment-experienced hepatitis C virus genotype 4 patients with or without cirrhosis. *J Viral Hepat [Internet].* 2016;1-9. Disponible en: doi:10.1111/jvh.12625
35. Buti M, Calleja JL, Lens S, Diago M, Ortega E, Crespo J, et al. Simeprevir in combination with sofosbuvir in treatment-naïve and -experienced patients with hepatitis C virus genotype 4 infection: a Phase III, open-label, single-arm study (PLUTO). *Aliment Pharmacol Ther [Internet].* 2016;1-8. Disponible en: doi:10.1111/apt.13883
36. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2014;370:1889-98.
37. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370:1483-93.
38. Kowdley K V., Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1879-88.
39. Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: A randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis.* 2015;15:397-404.
40. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:685-97.
41. Abergel A, Metivier S, Samuel D, Jiang D, Kersey K, Pang PS, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology.* 2016;64:1049-56.
42. Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: An open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:459-64.
43. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, et al. Efficacy of Ledipasvir and Sofosbuvir, with or Without Ribavirin, for 12 Weeks in Patients with HCV Genotype 3 or 6

- Infection. *Gastroenterology*. 2015;149:1454-61.
44. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA*. 2015;313:1232-9.
 45. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373:705-13.
 46. Feld JJ, Kowdley K V, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1594-603.
 47. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RR, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r – Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1604-14.
 48. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): A randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015;385:2502-9.
 49. Andreone P, Colombo MG, Enejosa J V., Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014;147:359-65.
 50. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r - Ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370:1983-92.
 51. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley K V., Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r - Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1973-82.
 52. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016;64:301-7.
 53. Asselah T, Hézode C, Qaqish RB, Elkhashab M, Hassanein T, Papatheodoridis G, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:25-35.
 54. Waked I, Shiha G, Qaqish RB, Esmat G, Yosry A, Hassany M, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:36-44.
 55. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, Paritaprevir Co-dosed With Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin for Hepatitis C in Patients co-infected With HIV-1. A Randomized Trial. *JAMA*. 2015;313:1223-31.
 56. Di Marco V, Calvaruso V, Ferraro D, Bavetta MG, Cabibbo G, Conte E, et al. Effects of Eradicating Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Differ With Stage of Portal Hypertension. *Gastroenterology*. 2016;151:130-9.
 57. Berenguer J, Zamora FX, Carrero A, Von Wichmann MA, Crespo M, Lopez-Aldeguer J, et al. Effects of sustained viral response in patients with HIV and chronic hepatitis C and nonadvanced liver fibrosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66:280-7.
 58. Van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol*. 2016;65:S95-108.
 59. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149:649-59.
 60. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373:2618-28.
 61. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub S-R, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol*. 2016;65:524-31.
 62. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;64:1224-31.
 63. Chekuri S, Nickerson J, Bichoupan K, Sefcik R, Doobay K, Chang S, et al. Liver Stiffness Decreases Rapidly in Response to Successful Hepatitis C Treatment and Then Plateaus. *PLoS One* [Internet]. 2016;11:1-14. Disponible en: doi:10.1371/journal.pone.0159413
 64. Bachofner JA, Valli P V., Kröger A, Bergamin I, Künzler P, Baserga A, et al. Direct antiviral

- agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int.* 2017;37:369-76.
65. Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2015;62:S38-46.
 66. Vergara S, Macías J, Rivero A, Gutiérrez-Valencia A, González-Serrano M, Merino D, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis.* 2007;45:969-74.
 67. Macías J, Recio E, Vispo E, Rivero A, López-Cortés LF, Ríos MJ, et al. Application of transient elastometry to differentiate mild from moderate to severe liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol.* 2008;49:916-22.
 68. Salvador A, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, et al. Expanding the Baveno VI Criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2017; Disponible en: doi: 10.1002/hep.29363
 69. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43:1317-25.
 70. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008;48:835-47.
 71. Saeed S, Strumpf EC, Walmsley SL, Rollet-Kurhajec K, Pick N, Martel-Laferrrière V, et al. How generalizable are the results from trials of direct antiviral agents to people coinfecting with HIV/HCV in the real world? *Clin Infect Dis.* 2016;62:919-26.
 72. Flisiak R, Pogorzelska J, Flisiak-Jackiewicz M. Hepatitis C: efficacy and safety in real life. *Liver Int.* 2017;37(Suppl.1):26-32.
 73. Milazzo L, Lai A, Calvi E, Ronzi P, Micheli V, Binda F, et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfecting patients: real-life safety and efficacy. *HIV Med.* 2017;284-91.
 74. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Real-world effectiveness and predictors of sustained virological response with all-oral therapy in 21242 hepatitis C genotype-1 patients. *Antivir Ther* [Internet]. 2016; Disponible en: doi:10.3851/IMP3117
 75. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Alimentary Pharmacology and Therapeutics Comparative effectiveness of ledipasvir / sofosbuvir +/- ribavirin vs . ombitasvir / paritaprevir / ritonavir + dasabuvir +/- ribavirin in 6961 genotype 1 patients treated in routine medical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;400-10.
 76. Del Bello D, Cha A, Sorbera M, Bichoupan K, Levine C, Doyle E, et al. Real-World Sustained Virologic Response Rates of Sofosbuvir-Containing Regimens in Patients Coinfected with Hepatitis C and HIV. *Clin Infect Dis.* 2016;62:1497-504.
 77. Bhattacharya D, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Goetz MB, Mole LA, et al. Effectiveness of all-oral antiviral regimens in 996 human immunodeficiency virus/hepatitis C virus genotype 1-coinfecting patients treated in routine practice. *Clin Infect Dis.* 2017;64:1711-20.
 78. Piroth L, Wittkop L, Lacombe K, Rosenthal E, Gilbert C, Mialhes P, et al. Efficacy and safety of direct-acting antiviral regimens in HIV/HCV-co-infected patients – French ANRS CO13 HEPAVIH cohort. *J Hepatol.* 2017;67:23-31.
 79. González-García J, Moreno-Zamora A, Gil-Martín A, Cruz-Martos E, Domínguez-Domínguez L, Montes-Ramírez M, et al. Real-World Outcomes with New HCV Antivirals in HIV/HCV-coinfecting subjects: Madrid Coinfection Registry (MADRID-CORE) /GeSIDA 8916 Study Findings. En: *The Liver Meeting of the AASLD; 2016 Nov 11-15; Boston (USA).*
 80. Berenguer J, González J, Vivanco MJ, Navarro J, Téllez MJ, Guardiola JM, et al. HIV / HCV Coinfection in Spain: Elimination is a Stone's Throw Away. En: *16th European AIDS Conference; 2017 Oct 25-27; Milan, Italy.*
 81. Buti M, Franco A, Carmona I, Sánchez-Ruano JJ, Sansó A, Berenguer M, et al. Profiles and clinical management of hepatitis C patients in Spain: disHCovery study. *Rev Esp Quimioter.* 2015;28:145-53.
 82. Hull MW, Rollet K, Oduyungbo A, Saeed S, Potter M, Cox J, et al. Factors associated with discordance between absolute CD4 cell count and CD4 cell percentage in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1798-805.
 83. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV Genotype 3 is Associated with an Increased Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in a National Sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology.* 2014;60:98-105.
 84. Petruzzello A, Coppola N, Loquercio G, Marigliano S, Giordano M, Azzaro R, et al. Distribution pattern of hepatitis C virus genotypes and correlation with viral load and risk factors in chronic

- positive patients. *Intervirology*. 2014;57:311-8.
85. Burguete-Garcia AI, Conde-Gonzalez CJ, Jimenez-Mendez R, Juarez-Diaz Y, Meda-Monzon E, Torres-Poveda K, et al. Hepatitis C seroprevalence and correlation between viral load and viral genotype among primary care clients in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2011;53:S7-12.
 86. Sherman A, Sherman K. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Infection: Navigating CHASM. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12:353-61.
 87. Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR, et al. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology*. 2013;144:1450-5.
 88. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Ratziu V, Ding X, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;61:41-5.
 89. Poordad F, Agarwal K, Younes Z, Cohen D, Xie W, Podsadecki T. Low relapse rate leads to high concordance of sustained virologic response (SVR) at 12 weeks with SVR at 24 weeks after treatment with ABT-450/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir plus ribavirin in subjects with chronic hepatitis c virus genotype 1 infect. *Clin Infect Dis*. 2015;60:608-10.
 90. Burgess S V., Hussaini T, Yoshida EM. Concordance of sustained virologic response at weeks 4, 12 and 24 post-treatment of hepatitis c in the era of new oral direct-acting antivirals: A concise review. *Ann Hepatol*. 2016;15:154-9.
 91. Pawlotsky JM. New hepatitis C virus (HCV) drugs and the hope for a cure: Concepts in anti-HCV drug development. *Semin Liver Dis*. 2014;34:22-9.
 92. Valerio L, Yazdanpanah Y, Poizot-Martin I, Rosenthal E, Marimoutou C, Gastaut JA, et al. Baseline CD4 cell count and outcome of pegylated interferon plus ribavirin therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]*. 2008;47:50-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156991>
 93. Aldámiz-Echevarría T, González-García J, Von Wichmann MA, Crespo M, López-Aldeguer J, Quereda C, et al. Association of baseline CD4+ cell count and HIV-RNA on sustained virologic response to interferon-ribavirin in HIV/HCV coinfecting patients. *Ann Hepatol*. 2015;14:464-9.
 94. Jiao YM, Weng WJ, Gao QS, Zhu WJ, Cai WP, Li LH, et al. Hepatitis C therapy with interferon alfa and ribavirin reduces the CD4 cell count and the total, 2LTR circular and integrated HIV-1 DNA in HIV/HCV co-infected patients. *Antiviral Res*. 2015;118:118-22.
 95. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Management of direct-acting antiviral agent failures. *J Hepatol*. 2015;63:1511-22.
 96. Lo Re III V, Real V, Localio AR, Amorosa VK, Kaplan DE, Gross R. Relationship Between Adherence to Hepatitis C Virus Therapy and Virologic Outcomes. *Ann Intern Med*. 2011;155:353-60.
 97. Lo Re III V, Teal V, Localio AR, Amorosa VK, Kaplan DE, Gross R. Adherence to hepatitis C virus therapy in HIV/hepatitis C-Coinfected patients. *AIDS Behav*. 2013;17:94-103.
 98. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection with Hepatitis C Virus after Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62:683-94.
 99. Martinello M, Grebely J, Petoumenos K, Gane E, Hellard M, Shaw D, et al. HCV reinfection incidence among individuals treated for recent infection. *J Viral Hepat [Internet]*. 2017;1-12. Disponible en: doi: 10.1111/jvh.12666
 100. Midgard H, Weir A, Palmateer N, Lo Re V, Pineda JA, Macías J, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol*. 2016;65:S33-45.
 101. Ingiliz P, Christensen S, Schewe K, Lutz T, Baumgarten A, Hüppe D, et al. High Incidence of HCV Reinfection in HIV-positive MSM in the DAA Era. En: 16th European AIDS Conference; 2017 Oct 25-27; Milan, Italy.
 102. Mira JA, Rivero A, Santos I, Vergara S, López-cortés LF, Girón-gonzález JA, et al. Rapid Virological Response At Week 4 Predicts Sustained Response To Pegylated Interferon Plus Ribavirin Among Hiv / Hcv-Coinfected Patients. *Antivir Ther*. 2007;12:523-9.
 103. Arias A, Aguilera A, Soriano V, Benítez-gutiérrez L, Lledó G, Navarro D, et al. Rate and predictors of treatment failure to all-oral HCV regimens outside clinical trials. *Antivir Ther [Internet]*. 2016; Disponible en: doi: 10.3851/IMP3061
 104. Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology*. 2016;151:70-86.
 105. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, Piroth L, Rosenthal E, Mialhes P, et al. All-oral Direct-acting Antiviral Regimens in HIV/Hepatitis C Virus-coinfected Patients with Cirrhosis Are Efficient and Safe: Real-life Results from the Prospective ANRS CO13-HEPAVIH Cohort. *Clin Infect Dis*. 2016;63:763-70.
 106. Berenguer J, Domínguez-Domínguez L, Gil-martín Á, Quereda C, Aldámiz-echevarría T,

- Santos I, et al. Effectiveness of DAAs in HIV / HCV-coinfected Patients with Decompensated Cirrhosis. En: CROI Conference; 2017 Feb 13-16; Seattle, Washington (USA).
107. Scavone C, Sportiello L, Rafaniello C, Mascolo A, Sessa M, Rossi F, et al. New era in treatment options of chronic hepatitis C: focus on safety of new direct-acting antivirals (DAAs). *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:85-100.
 108. Banerjee D, Reddy KR. Review article: Safety and tolerability of direct-acting anti-viral agents in the new era of hepatitis C therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:674-96.
 109. Patel P, Malik K, Krishnamurthy K. Cutaneous Adverse Events in Chronic Hepatitis C Patients Treated With New Direct-Acting Antivirals. *J Cutan Med Surg [Internet].* 2016;20:58-66. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1203475415595775>
 110. Culley CL, Kiang TK, Gilchrist SE, Ensom MH. Effect of the UGT1A1*28 Allele on Unconjugated Hyperbilirubinemia in HIV-Positive Patients Receiving Atazanavir: A Systematic Review. *Ann Pharmacother [Internet].* 2013;47(4):561-72. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1R550>
 111. Cingolani A, Galli L, Lapadula G, Bonora S, Foppa CU, Biagio A Di, et al. Evolution of Renal Function during Treatment with Direct Antiviral Agents (DAA-t) in HIV/HCV Infected Patients in ICONA/ epalcona Cohorts. En: 16th European AIDS Conference; 2017 Oct 25-27; Milan, Italy.
 112. Carrier P, Essig M, Debette-Gratien M, Sautereau D, Rousseau A, Marquet P, et al. Anti-hepatitis C virus drugs and kidney. *World J Hepatol.* 2016;8:1343-53.
 113. El-Sherif O, Khoo S, Solas C. Key drug–drug interactions with direct-acting antiviral in HIV–HCV coinfection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015;10:348-54.
 114. Solas C, Bregigeon S, Faucher-Zaegel O, Quaranta S, Obry-Roguet V, Tamalet C, et al. Ledipasvir and Tenofovir drug interaction in HIV-HCV co-infected patients: Impact on Tenofovir C trough and Renal Safety. *Br J Clin Pharmacol [Internet].* 2017; Disponible en: doi:10.1111/bcp.13450
 115. Bunnell KL, Vibhakar S, Glowacki RC, Gallagher MA, Osei AM, Huhn G. Nephrotoxicity Associated with Concomitant Use of Ledipasvir-Sofosbuvir and Tenofovir in a Patient with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Coinfection. *Pharmacotherapy.* 2016;36:e148-53.
 116. Mastroiosa I, Lorenzini P, Vergori A, Fabbri G, Tempestilli M, Lupi F, et al. Loss of HIV Virological Control during DAA in Effectively cART-treated HIV / HCV Co- infected Patients : A Real-world Observation. En: 16th European AIDS Conference; 2017 Oct 25-27; Milan, Italy.
 117. Rozera G, Fabbri G, Lorenzini P, Mastroiosa I, Timelli L, Zaccarelli M, et al. Peripheral blood HIV-1 DNA dynamics in antiretroviral-treated HIV/HCV co-infected patients receiving directly-acting antivirals. *PLoS One [Internet].* 2017;12:e0187095. Disponible en: doi:10.1371/journal.pone.0187095
 118. Londoño MC, Lens S, Mariño Z, Bonacci M, Ariza X, Broquetas T, et al. Hepatitis B reactivation in patients with chronic hepatitis C undergoing anti-viral therapy with an interferon-free regimen. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1156-61.
 119. Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017;66:13-26.
 120. Townsend K, Petersen T, Gordon LA, Kohli A, Nelson A, Seamon C, et al. Effect of HIV co-infection on adherence to a 12-week regimen of hepatitis C virus therapy with ledipasvir and sofosbuvir. *Aids.* 2016;30:261-6.
 121. Mason K, Dodd Z, Guyton M, Tookey P, Lettner B, Matelski J, et al. Understanding real-world adherence in the directly acting antiviral era: A prospective evaluation of adherence among people with a history of drug use at a community-based program in Toronto, Canada. *Int J Drug Policy.* 2017;47:202-8.
 122. Petersen T, Townsend K, Gordon LA, Sidharthan S, Silk R, Nelson A, et al. High adherence to all-oral directly acting antiviral HCV therapy among an inner-city patient population in a phase 2a study. *Hepatol Int.* 2016;10:310-9.
 123. Puenpatom A, Hull M, McPheeters J, Schwebke K. Treatment Discontinuation, Adherence, and Real-World Effectiveness Among Patients Treated with Ledipasvir/Sofosbuvir in the United States. *Infect Dis Ther [Internet].* 2017; Disponible en: doi:10.1007/s40121-017-0163-0
 124. Tada S, Saito H, Ebinuma H, Ojio K, Yamagishi Y, Kumagai N, et al. Treatment of hepatitis C virus with peg-interferon and ribavirin combination therapy significantly affects lipid metabolism. *Hepatol Res.* 2009;39:195-9.
 125. Butt AA, Umbleja T, Andersen JW, Sherman KE, Chung RT. 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;55:631-8.
 126. Mauss S, Berger F, Wehmeyer MH, Ingiliz P, Hueppe D, Lutz T, et al. Effect of antiviral therapy

- for HCV on lipid levels. *Antivir Ther.* 2017;22:81-8.
127. Townsend K, Meissner EG, Sidharthan S, Sampson M, Remaley AT, Tang L, et al. Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Subjects Results in Increased Serum Low-Density Lipoprotein Concentration. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016;32:456-62.
 128. Berenguer J, Rodríguez-Castellano E, Carrero A, Von Wichmann MA, Montero M, Galindo MJ, et al. Eradication of Hepatitis C Virus and Non-Liver-Related Non-Acquired Immune Deficiency Syndrome-Related Events in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection. *Hepatology.* 2017;66:344-56.
 129. Greenberg P, Rosman A, Eldeiry L, Naqvi Z, Bräu N. Decline in haemoglobin A1c values in diabetic patients receiving interferon-alpha and ribavirin for chronic hepatitis C *. *J Viral Hepat.* 2006;13:613-7.
 130. Hum J, Jou JH, Green PK, Berry K, Lundblad J, Hettinger BD, et al. Improvement in glycemic control of type 2 diabetes after successful treatment of hepatitis C virus. *Diabetes Care* [Internet]. 2017;1-8. Disponible en: doi:10.2337/dc17-0485
 131. Cacoub P, Comarmond C, Sadoun D, Desbois AC. Hepatitis C Virus Infection and Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43:123-32.
 132. Bonacci M, Lens S, Londoño MC, Mariño Z, Cid MC, Ramos-Casals M, et al. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:575-83.
 133. Palombo SB, Wendel EC, Kidd LR, Yazdi F, Naljayan M V. MPGN and mixed cryoglobulinemia in a patient with hepatitis C – new treatment implications and renal outcomes. *Clin Nephrol – Case Stud.* 2017;5:66-9.
 134. Shimada M, Nakamura N, Endo T, Yamabe H, Nakamura M, Murakami R, et al. Daclatasvir/asunaprevir based direct-acting antiviral therapy ameliorate hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis: a case report. *BMC Nephrol* [Internet]. 2017;18. Disponible en: doi:10.1186/s12882-017-0534-5
 135. Saracino A, Bruno G, Scudeller L, Ladisa N, de Gennaro N, Allegrini M, et al. CD4 and CD4/CD8 ratio progression in HIV-HCV infected patients after achievement of SVR. *J Clin Virol* [Internet]. 2016;81:94-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2016.05.019>
 136. Macías J, del Valle J, Rivero A, Mira JA, Camacho A, Merchante N, et al. Changes in liver stiffness in patients with chronic hepatitis C with and without HIV co-infection treated with pegylated interferon plus ribavirin. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2204-11.
 137. ANRS CO13 HEPAVIH Cohort. Regression of liver stiffness after sustained hepatitis C virus (HCV) virological responses among HIV/HCV-coinfected patients. *AIDS.* 2015;29:1821-30.
 138. Singh S, Facciorusso A, Lomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017; Disponible en: doi:10.1016/j.cgh.2017.04.038. Epub ahead of print.
 139. Deterding K, Höner Zu Siederdisen C, Port K, Solbach P, Sollik L, Kirschner J, et al. Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:889-901.
 140. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2016;65:741-7.
 141. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol.* 2016;65:719-26.
 142. The ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma. Lack of evidence of an effect of Direct Acting Antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol.* 2016;65:734-40.

ANEXO I: CUADERNO de RECOGIDA de DATOS

a) Características socio-demográficas basales

a.1. sexo (n, %)

0 = hombre

1 = mujer

a.2. país de origen (n, %)

1 = España

2 = país de Europa occidental

3 = país de Europa del Este

4 = país de Latinoamérica

5 = país de África

a.3. mecanismo de transmisión más probable (n, %)

1 = UDVP (A)

2 = hombres que tiene sexo con hombres (M)

3 = heterosexual (T)

4 = transmisión vertical (V)

5 = desconocido (D)

a.4. fecha de diagnóstico de la infección por VIH

a.5. fecha de contagio / diagnóstico de la infección por VHC

a.6. edad en el momento de inicio del tratamiento (media de años \pm DE)

a.7. tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta el inicio de terapia anti-VHC (mediana de años, AIQ)

a.8. tiempo transcurrido desde el contagio / diagnóstico de la infección por VHC hasta el inicio de la terapia anti-VHC (mediana de años, AIQ)

a.9. peso (kg) y talla (cm) en el momento de inicio del tratamiento (mediana, AIQ)

b) Comorbilidades previas al inicio del tratamiento anti-VHC

b.1. Consumo actual OH > 25 g/día (n, %)

0 = NO

1 = SÍ

b.2. Tabaquismo (mediana de IPA, AIQ)

b.3. Hipertensión arterial (n, %)

0 = NO

1 = SÍ

b.4. Trastorno del metabolismo glucídico (n, %)

0 = NO

1 = glucemia basal alterada

2 = diabetes mellitus

b.5. Anticoagulación oral (acenocumarol durante el tto anti-VHC o en el seguimiento (n, %)

0 = NO

1 = SÍ

b.6. AgHBs (n, %)

0 = negativo

1 = positivo

b.7. IgG antiHBc (n, %)

0 = negativo

1 = positivo

b.8. IgG antiHBs (n, %)

0 = negativo

1 = positivo

c) Situación basal de la infección por VIH

c.1. grupo clínico de los CDC (93) (n, %)

1 = A

2 = B

3 = C

c.2. nadir de células CD4+ (n, %)

1 = > 500 / μ L2 = 200-500 / μ L3 = < 200 / μ Lc.3. recuento basal absoluto de CD4+ (mediana de células/ μ L, AIQ)c.4. recuento basal porcentual de CD4+ (media de % \pm DE)

c.5. RNA VIH basal (n, %)

1 = < 50 cp/mL

2 = 50-200 cp/mL

3 = 200-1.000 cp/mL

4 = > 1.000 cp/mL

c.6. HLA B5701 (n, %)

0 = negativo

1 = positivo

c.7. cambio de TARV pre-inicio de AADs (n, %)

0 = no

1 = sí, para compatibilizar con la terapia anti-VHC

2 = sí, por motivos diferentes a la terapia anti-VHC

c.8. TARV durante la terapia anti-VHC (n, %)

1 = 2 AN + 1 NN

2 = 2 AN + 1 IP

3 = 2 AN + 1 InInt

4 = biterapia basada en IP

5 = monoterapia IP

6 = otras pautas

7 = sin TARV

c.9. TARV antes de la terapia anti-VHC (si cambio previo) (n, %)

1 = 2 AN + 1 NN

2 = 2 AN + 1 IP

- 3 = 2 AN + 1 InInt
- 4 = biterapia basada en IP
- 5 = monoterapia IP
- 6 = otras pautas
- 7 = sin TARV

c.10. TARV con ritonavir (n, %)

- 0 = NO
- 1 = SÍ

c.11. TARV con ATV (n, %)

- 0 = NO
- 1 = SÍ

c.12. TARV con TDF + IP co-administrado con LDV (n, %)

- 0 = NO
- 1 = SÍ

c.13. Cambio de TARV durante la terapia anti-VHC (n, %)

- 0 = NO
- 1 = SÍ

d) Situación basal de la infección por VHC

d.1. RNA VHC basal (mediana de UI/mL, AIQ)

d.2. Genotipo (n, %)

1 = 1 no subtipado o mixto 1a/1b

2 = 2

3 = 3

4 = 4

5 = 1a

6 = 1b

7 = mixto (exceptuando 1a/1b)

d.3. Polimorfismo IL28B (n, %)

1 = CC

2 = CT

3 = TT

4 = desconocido

d.4. Respuesta a tratamiento previo basado en IFN ± RBV (n, %)

1 = naïve

2 = respuesta nula

3 = respuesta parcial

4 = recidiva

5 = interrupción prematura inopinada / por intolerancia

d.5. Tratamiento previo con IFN+RBV+AAD 1ª generación (n, %)

0 = NO

1 = SÍ

d.6. Índice de elasticidad hepática (IEH) (mediana de kPa, AIQ)

d.7. Grado de fibrosis hepática estimada (n, %)

1 = F1 ≤ 6 kPa

2 = F2 = 6,1 – 9,4 kPa

3 = F3 = 9,5 kPa – 14,5 kPa

4 = F4 ≥ 14,6 kPa

d.8. FIB-4 basal (mediana, AIQ)

d.9. APRI basal (mediana, AIQ)

d.10. Cirrosis hepática (n, %)

0 = no

1 = sí

d.11. Diagnóstico previo de carcinoma hepatocelular (n, %)

0 = NO

1 = SÍ

d.12. Descompensación hepática clínica previa (n, %)

0 = NO

1 = SÍ

d.13. Trasplante hepático previo (n, %)

0 = NO

1 = SÍ

d.14. Diagnóstico previo de porfiria cutánea tarda (n, %)

0 = NO

1 = SÍ

e) Características del tratamiento anti-VHC

e.1. Pauta (n, %)

- 1 = SOF/LDV ± RBV
- 2 = OTV/PTV/r (2D) + RBV
- 3 = DSV + OTV/PTV/r (3D) ± RBV
- 4 = SOF + DCV ± RBV
- 5 = SOF + SIM ± RBV
- 6 = SOF + RBV

e.2. Duración prevista (n, %)

- 1 = 8 semanas
- 2 = 12 semanas
- 3 = 24 semanas

e.3. Co-administración de RBV (n, %)

- 0 = NO
- 1 = SÍ

e.4. Disminución dosis RBV (n, %)

- 0 = NO
- 1 = SÍ

e.5. Interrupción absoluta de RBV (n, %)

- 0 = NO
- 1 = SÍ

e.6. Interrupción prematura (n, %)

- 0 = NO
- 1 = SÍ

e.7. nº comprimidos tomados en caso de interrupción (mediana, AIQ)

e.8. % adherencia estimada (mediana %, AIQ)

f) Seguimiento del tratamiento

f.1. Respuesta (n, %)

- 1 = RVS
- 2 = recidiva
- 3 = fracaso virológico
- 4 = "breakthrough"
- 5 = reinfección confirmada
- 6 = duda reinfección / recidiva
- 7 = interrupción prematura con RVS
- 8 = interrupción prematura sin respuesta
- 9 = interrupción prematura sin datos por pérdida de seguimiento (incluye fallecimiento)
- 10 = pérdida de seguimiento (incluye fallecimiento) con RVFT pero sin datos RVS

f.2. Efectos secundarios clínicos (n, %) → siendo 0=NO, 1=SÍ

- lesiones cutáneas
- lesiones mucosas
- prurito
- dispepsia
- alteración del apetito (hiporexia / hiperfagia)
- náuseas
- estreñimiento
- diarrea
- astenia
- tos
- disnea
- dolor torácico
- cefalea
- mareo
- insomnio
- otros síntomas neurológicos
- otros síntomas psicopatológicos
- artralgia / artritis
- mialgia
- descontrol de tensión arterial sistémica
- descompensación glucémica
- otros

f.3. Hemólisis (n, %)

- 0 = NO
- 1 = SÍ

f.4. Descompensación hepática clínica intra-tratamiento (n, %)

0 = NO

1 = SÍ

f.5. Descompensación hepática clínica post-tto (n, %)

0 = NO

1 = SÍ

f.6. Tipo de descompensación hepática clínica (n, %)

1 = descompensación edemato-ascítica

2 = encefalopatía hepática

3 = hemorragia digestiva alta

4 = peritonitis bacteriana espontánea

f.7. Evolución de parámetros clínicos y analíticos (medianas, AIQ)

- peso (kg) basal, FT y S+24

- RNA VHC basal, S4, FT, S+12, S+24

- RNA VIH basal, FT, S+12

- recuento absoluto CD4+ basal, S4, FT, S+12, S+24

- recuento porcentual CD4+ basal, S4, FT, S+12, S+24

- [Hb]p (g/dL) basal, S4, FT, S+12, S+24

- recuento de plaquetas (mcL) basal, S4, FT, S+12, S+24

- [Cr]p (mg/dL) basal, S4, FT, S+12, S+24

- FGe (mL/min) basal, S4, FT, S+12, S+24.

- cociente alb/creat (mg/g) en orina basal, FT, S+12, S+24

- proteinuria estimada (mg/día) en orina basal, FT, S+12, S+24

- determinación de crioglobulinas basal, S4, FT, S+12, S+24

1 = positiva policlonal

2 = positiva monoclonal

3 = positiva no caracterizada (a menos que previas o posteriores lo estuvieran)

4 = positiva mixta

5 = negativa

6 = no realizada

- albuminemia (g/dL) basal, S4, FT, S+12, S+24

- GPT (U/L) basal, S4, FT, S+12, S+24

- GOT (U/L) basal, S4, FT, S+12, S+24

- GGT (U/L) basal, S4, FT, S+12, S+24

- BbT (mg/dL) basal, S4, FT, S+12, S+24

- INR basal, S4, FT, S+12, S+24

- puntuación en la escala MELD basal, FT, S+24

- puntuación en la escala CTP basal, FT, S+24

- AFP (ng/mL) basal, FT, S+12, S+24

- glucemia (mg/dL) basal, S4, FT, S+12, S+24
- % HbA1c (para pacientes diabéticos) basal, FT, S+24
- trigliceridemia (mg/dL) basal, S4, FT, S+12, S+24
- colesterolemia total (mg/dL) basal, S4, FT, S+12, S+24
- LDLc (mg/dL) basal, S4, FT, S+12, S+24
- HDLc (mg/dL) basal, S4, FT, S+12, S+24

f.8. Desarrollo de CHC intra-tratamiento o durante el periodo de seguimiento (n, %)

0 = NO

1 = SÍ

f.9. Desarrollo de neoplasias no CHC intra-tratamiento o durante el periodo de seguimiento (n, %)

0 = NO

1 = SÍ

f.10. Muerte (n, %)

0 = NO

1 = SÍ (causa)