



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Máster

Estudio de las alteraciones del perfil lipídico en  
pacientes con hepatitis C: caracterización de las  
modificaciones post-tratamiento

Autor

Diego Casas Deza

Directores

Santiago García Lopez  
Vanesa Bernal Monterde  
José Miguel Arbonés Mainar

Master en Introducción a la Investigación en Medicina  
Facultad de Medicina de Zaragoza  
Curso 2017/2018

## ÍNDICE

---

- Lista de abreviaturas.....	pág. 2
- Resumen.....	pág. 4
- Abstract.....	pág. 5
1. Introducción.....	pág. 6
1.1. Virus de la Hepatitis C, descripción y prevalencia de la infección.....	pág. 6
1.2. Manifestaciones extra hepáticas.....	pág. 9
1.2.1. Crioglobulinemia mixta.....	pág. 10
1.2.2. Síndromes linfoproliferativos.....	pág. 11
1.2.3. Artralgias y mialgias.....	pág. 11
1.2.4. Síndrome seco.....	pág. 11
1.2.5. Enfermedades cardiovasculares.....	pág. 12
1.2.6. Insuficiencia renal.....	pág. 12
1.2.7. Diabetes y resistencia a la insulina.....	pág. 12
1.3. Relación entre el VHC y el perfil lipídico.....	pág. 13
1.3.1. Lipoproteínas.....	pág. 13
1.3.1.1. Vía exógena.....	pág. 14
1.3.1.2. Vía endógena.....	pág. 15
1.3.2. Ciclo del VHC y metabolismo de las lipoproteínas.....	pág. 16
1.3.3. Infección crónica por VHC y alteración del perfil lipídico....	pág. 16
1.4. Tratamiento con antivirales de acción directa.....	pág. 17
1.5. Justificación de este trabajo.....	pág. 20
2. Hipótesis.....	pág. 21
3. Objetivos.....	pág. 21
3.1. Objetivo principal.....	pág. 21
3.2. Objetivos secundarios.....	pág. 21
4. Material y métodos.....	pág. 22
4.1. Diseño del estudio.....	pág. 22
4.2. Población a estudio.....	pág. 22
4.3. Desarrollo del estudio.....	pág. 23
4.4. Variables del estudio.....	pág. 24

4.5. Análisis estadístico.....	pág. 26
5. Resultados.....	pág. 27
5.1. Análisis descriptivo.....	pág. 27
5.1.1. Variables demográficas y clínicas.....	pág. 27
5.2. Variables analíticas y análisis inferencial.....	pág. 38
6. Discusión.....	pág. 46
7. Conclusiones.....	pág. 51
8. Aspectos éticos.....	pág. 52
9. Bibliografía.....	pág. 53
10. Anexos .....	pág. 59
10.1. Aprobación del CEICA	
10.2. Consentimiento informado	
10.3. Hoja de información al paciente	
10.4. Hoja de recogida de información	

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

- AAD: Antivirales de Acción Directa
- ADN: Ácido Desoxirribonucleico
- apoA: apoproteína A
- apoB: apoproteína B
- ARN: Ácido Ribonucleico
- CV: Cardiovascular
- DM: diabetes mellitus
- EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir
- FRCV: factores de riesgo cardiovasculares
- GLE/PIB: Glecaprevir/Pibrentasvir
- HDL: Lipoproteínas de alta densidad
- HTA: hipertensión arterial
- HTP: Hipertensión portal
- LDL: Lipoproteínas de densidad intermedia
- IMC: Índice de masa corporal
- Kb: Kilobases
- LDL: Lipoproteínas de baja densidad
- LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir
- QM: Quilomicrones
- SOF/VEL: Sofosbuvir/Velpatasvir
- TNF-alfa: Factor de Necrosis Tumoral alfa
- VHB: Virus de la Hepatitis B
- VHC: Virus de la Hepatitis C
- VHC-LVP: Lipoproteínas virales asociadas al Virus de la Hepatitis C
- VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

## **RESUMEN:**

---

**Introducción:** EL Virus de la Hepatitis C (VHC) es afecta a unos 180 millones de personas en todo el mundo, provocando principalmente patología hepática (hepatitis crónica) pero cuyas manifestaciones extra hepáticas son también muy relevantes. Entre estas manifestaciones, una de las menos conocidas por su complejidad es la interacción entre el VHC y el metabolismo lipídico del huésped, necesario por parte del virus para poder llevar a cabo su ciclo replicativo. Esto altera el perfil lipídico del paciente, con un aumento del riesgo cardiovascular. Los tratamientos actuales contra el VHC (Antivirales de Acción Directa, AAD) han revolucionado el paradigma de la enfermedad y permiten extender el tratamiento a la totalidad de la población.

**Material y métodos:** Se ha analizado una cohorte de 115 pacientes en un estudio con diseño antes-después, unicéntrico, realizado en el Hospital Universitario Miguel Servet. Se han realizado dos evaluaciones analíticas, la primera basal antes de inicio del tratamiento y la segunda al final del tratamiento. Se ha utilizado el test de la t de Student para datos apareados para evaluar las modificaciones en los valores analíticos de los pacientes.

**Resultados:** Los pacientes ha presentado un empeoramiento del perfil lipídico (colesterol total medio de 186,57 a 212,13 mg/dl, LDL-colesterol medio de 112,77 a 135,71 mg/dl) con un empeoramiento del perfil apoB/apoA. Por otra parte se ha observado una mejoría del perfil glucémico (descenso en las cifras de glucosa e insulina en sangre).

**Discusión:** Los cambios observados en los valores analíticos de nuestra cohorte son congruentes con la literatura. La curación del VHC supone un aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes tratados, pudiendo explicarse parte de dicho aumento por las variaciones aquí observadas. Por otra parte se observa una mejoría en el perfil glucémico, que podría indicar una reversibilidad de las alteraciones que conlleva el aumento de la resistencia a la insulina producida por la infección crónica por el VHC.

**Conclusiones:** Los pacientes han presentado un empeoramiento del perfil lipídico y una mejoría en el perfil glucémico tras completar el tratamiento antiviral.

## **ABSTRACT:**

---

**Background:** Hepatitis C virus (HCV) is a hepatotropic virus that affects about 180 million people around the world. It mainly causes hepatic pathology (chronic hepatitis usually), but their extrahepatic manifestations are very important too. Within those extrahepatic manifestations, one of the less known because of his complexity is the interaction between the HCV and the host's lipid metabolism. The HCV needs host lipid metabolism for his replication cycle. This interaction produces a series of modifications in the host's lipid profile, with an increment of the cardiovascular risk in spite of the decline of triglyceride and LDL-cholesterol, for example. Actual treatments against HCV (DAA with a healing rate between 90 and 100%) have revolutionized this illness paradigm and allow physicians to extend the therapy to the whole population.

**Methods:** This work is an after-before study, unicentric, placed in the Hospital Universitario Miguel Servet. There have been realized two analytical exams, one before the treatment and the other when the patient finishes the treatment. We have used the paired two-sample Student's t-test to evaluate the differences between the analytical values

**Results:** Patients have shown deterioration in their lipid profile (an increasement in total cholesterol from 186.57 to 212.13 mg/dl and in LDL-cholesterol from 112.77 to 135.71 mg/dl) with also a worsening in the apoB/apoA ratio. On the other hand, we have seen an improvement in the glycemic profile (with a fall in glucose and insulin levels).

**Discussion:** The changes we have observed are coherent with the actual knowledge about this matter. HCV healing means an increasing of the cardiovascular risk in those patients, what can be partially explained due to the variations we have observed. On the other way around, the improvement seen on the glycemic profile could indicate that the insulin resistance is reversible.

**Conclusions:** Patients have shown a deterioration in their lipid profile and an improvement in their glycemic profile.

## 1. INTRODUCCIÓN:

---

### **1.1. Virus de la Hepatitis C, descripción y prevalencia de la infección**

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN, perteneciente al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae. Su genoma es de cadena sencilla, con polaridad positiva, con un total de 9.6 Kb. Codifica una única poliproteína viral de aproximadamente 3000 aminoácidos, la cual es desdoblada tras la traducción para generar 10 proteínas virales. Dado que el VHC no se reproduce por medio de un intermediario de ADN no se integra en el genoma del hospedador. Presenta una capacidad de replicación muy alta, de unos  $10^{12}$  viriones al día, los cuales tienen una semivida media de 2,7 horas. El VHC fue identificado en 1989 como la principal causa de la hepatitis viral, hasta entonces conocido como hepatitis no-A no-B. Desde ese momento el conocimiento acerca del virus ha aumentado progresivamente. Se han identificado un total de siete genotipos y 67 subtipos confirmados(1). Esta gran variabilidad genética es lo que ha impedido encontrar una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad, como sí ha ocurrido por ejemplo con el virus de la hepatitis B (VHB).

El VHC es una de las principales causas de morbi-mortalidad hepática, siendo el número de muertes causadas estimado en torno a 333000 en 1990, 499000 en 2010 y 704000 en 2013(2). En el último informe de la Organización Mundial de la Salud se estima que el total de población que podría presentar una infección crónica por VHC es de en torno a 185 millones de personas, aunque la distribución no es homogénea a lo largo del planeta. La prevalencia más alta la encontramos en Egipto, con un 15%, seguido de Pakistán (4,8%) y China (3,2%). En cuanto a las cifras de mortalidad, los cálculos son de unas 399000 personas al año, sobre todo debido al desarrollo de cirrosis hepática y la aparición de carcinoma hepatocelular(3). Por su parte la incidencia mundial se estima que es entre 3 y 4 millones de nuevos casos al año.

En España se elaboró en 2015 un documento de trabajo, el Plan estratégico nacional para el abordaje de la hepatitis C, donde a su vez se recogió toda la información disponible sobre la situación de la enfermedad en nuestro país. En España las cifras de prevalencia de anticuerpos en adultos es del 1,7% (0,4-2,6%), una prevalencia de

viremia en adultos del 1,2% (0,3-1,8%), lo que corresponde en números absolutos a un total de 688.000 adultos con anticuerpos y 472000 adultos con viremia. La distribución por genotipos es: 1b (43,8%), 1a (25,5%), 3 (19,6%), 4 (8%), 2 (3,1%). Los picos de edad en España se sitúan en aquellos pacientes nacidos antes de 1946 (en probable relación con prácticas sanitarias como las transfusiones sanguíneas o el uso de jeringuillas de vidrio) y los pacientes nacidos entre 1956 y 1971 (posiblemente relacionado con el uso de drogas por vía parenteral)(4). En cuanto a la mortalidad, en el año 2000 se realizó un estudio para calcular la tasa de mortalidad anual atribuible a la hepatitis C, cifrándola en 10.65 fallecimientos por cada 100.000 habitantes(5).

A los 20-30 años del comienzo de la infección, aproximadamente entre un 10 y un 20% de los pacientes desarrollarán una cirrosis hepática, aunque los datos indican mucha variabilidad entre el porcentaje de progresión. Una vez que se ha establecido la cirrosis, el riesgo anual de desarrollar un carcinoma hepático es de entre un 1 y un 5%, mientras que el riesgo anual de descompensación hepática se cifra entre un 3 y un 6%. Tras un episodio de descompensación, el riesgo de muerte para el paciente se estima entre un 15 y un 20%(6). Esta progresión no es aleatoria, sino que se ve fuertemente comprometida por cofactores de riesgo, como son el uso de drogas intravenosas, el consumo abusivo de alcohol, la esteatosis hepática, la edad, factores genéticos o la coinfección por el VIH o el VHB. Esto permite que se puedan realizar intervenciones sobre dichos factores para prevenir las complicaciones hepáticas y extra hepáticas(7).

El VHC es un virus hepatotropo, cuya transmisión se realiza principalmente a través de la sangre del paciente infectado. En la década de 1970, la probabilidad de adquirir el VHC tras recibir sangre de donantes altruistas era de casi el 10% para cada paciente (hasta un 0,9% por concentrado de hematíes). En los pacientes que recibían derivados de múltiples orígenes, como concentrados de factores de coagulación, el riesgo aumentaba hasta situarse en un 20-30%.

Durante las décadas de 1980 y 1990 se introdujo un screening de pacientes con mayor riesgo de transmitir la enfermedad (por entonces denominada hepatitis no-A no-B), lo que redujo la probabilidad a aproximadamente el 5%. Finalmente cuando se descubrió el VHC y se fueron perfeccionando los test diagnósticos, la probabilidad de infección se

fue reduciendo, a un 0,65% cuando se introdujo el análisis para el anti-VHC de primera generación, a 1 de cada 100.000 con el anti-VHC de segunda generación y a 1 de cada 2,3 millones con la determinación del RNA para VHC(8).

Además del contagio vía transfusión existen otros modos de contagio del VHC, como es el uso de drogas por vía parenteral, la exposición laboral a la sangre, las unidad de hemodiálisis y el contacto sexual y perinatal, aunque la transmisión del VHC por estos dos métodos es mucho menos probable. Las tasas para estos dos métodos de transmisión se cifran en torno a un 5%, muy por debajo de las cifras que corresponden a otras patologías infecciosas como el VIH y el VHB(9). El VHC no se transmite a través de la lactancia materna.

Esta serie de mecanismos de transmisión hace que podamos identificar un conjunto de grupos de riesgo, grupos poblacionales expuestos a un mayor riesgo de infección, como son(10):

- Usuarios de drogas por vía parenteral, donde se alcanza una prevalencia de la infección de hasta un 67%.
- Pacientes sometidos a hemodiálisis.
- Pacientes que fueron sometidos a transfusiones antes de iniciarse el programa de screening.
- Niños nacidos de madres VHC positivas.
- Personas infectadas por VIH.
- Personas que se han realizado tatuajes o piercings.
- Trabajadores sanitarios sometidos a procedimientos que supongan un riesgo de exposición.

Un aparte precisan los pacientes coinfectados con VHC y otra infección, especialmente VHB, VIH y tuberculosis.

- VHC y VIH: Se estima que aproximadamente entre un 20 y un 25% de las personas infectadas por el VIH lo están también por el VHC. (11) El VIH supone una complicación añadida por la complejidad del manejo de estos pacientes, las interacciones farmacológicas y por la rápida evolución a cirrosis. Se

recomienda realizar el cribado de VHC en los pacientes adultos infectados por VIH, incluso con niveles normales de transaminasas(12).

- VHC y VHB: se encuentra con más frecuencia en áreas endémicas de VHB como Asia, África subsahariana y Sudamérica. La evolución a fibrosis es más rápida en los pacientes con co-infección que en los únicamente infectados por VHC. La incidencia de hepatocarcinoma también es mayor(13).
- Tuberculosis y VHC: es especialmente frecuente en países donde la tuberculosis es endémica y los hemoderivados no se controlan. Hay que tener especial cuidado con la posibilidad de interacciones y efectos adversos derivados de los tratamientos(10).

## **1.2. Manifestaciones extra hepáticas**

Como ya se ha comentado, la cirrosis y el cáncer hepático, principalmente en forma de hepatocarcinoma, son las complicaciones más importantes asociadas a la infección por VHC. No obstante, no son las únicas manifestaciones de la enfermedad, ya que nos podemos encontrar con una amplia batería de formas extra hepáticas de afectación, que a su vez condicionan gran morbi-mortalidad.

En algunas cohortes de pacientes, el porcentaje de enfermos que sufren algún tipo de manifestación extra hepática alcanza el 74%, con diferentes niveles de gravedad(14). A su vez, la frecuencia de las diferentes manifestaciones varía, siendo algunas mucho más comunes que otras. Igualmente es diferente el grado de conocimiento que tenemos de ellas, y en algunos casos la relación no está del todo demostrada.

La mayor parte de los datos disponibles establecen un origen inmunológico o linfoproliferativo para las manifestaciones extra hepáticas, como en los casos de la crioglobulinemia mixta o de los linfomas(15). Progresivamente se han ido identificando complicaciones que afectan a multitud de órganos, como por ejemplo renales, cardiovasculares, metabólicas o del sistema nervioso central.

### **1.2.1. Crioglobulinemia mixta:**

La crioglobulinemia mixta es una vasculitis de pequeño vaso que involucra principalmente la piel, las articulaciones, el sistema nervioso periférico y los riñones. La causa de esta crioglobulinemia es una infección por VHC en el 80% de los casos y su expresión patológica es muy variable, desde casos leves a casos potencialmente mortales fulminantes. La forma más frecuentemente descrita es una afectación sensorial o motoro-sensorial distal, que normalmente se presenta con dolor y parestesias asimétricas que posteriormente evolucionan hacia la simetría. También puede afectar al riñón, presentándose en esos casos como proteinuria con hematuria microscópica junto a un grado variable de insuficiencia renal.

Dentro de los pacientes infectados por VHC, existen factores de riesgo para el desarrollo de crioglobulinemia, entre los que destacan la edad avanzada y la larga duración de la infección. La aparición de crioglobulinemia empeora el pronóstico vital de estos pacientes, ya que incluso en ausencia de enfermedad renal significativa aparece un aumento en la mortalidad de los pacientes, secundaria principalmente a factores cardiovasculares e infecciosos(16).

La principal teoría etiopatogénica se centra en la interacción entre el VHC y los linfocitos que modulan directamente las funciones de las células B y T, resultando en una activación policlonal y una expansión de células B productoras de IgM(17).

Las manifestaciones de la vasculitis responden a la erradicación del virus a través de los diferentes tratamientos farmacológicos disponibles(18). Esto será suficiente tratamiento para aquellos pacientes con manifestaciones leves a moderadas, mientras que para aquellos pacientes con manifestaciones graves, como pérdida importante de función renal, afectación cutánea extensa, isquemia intestinal, se recomienda un control de la enfermedad con rituximab, asociado o no a plasmaféresis, y suele ser necesaria antes de iniciar la terapia antiviral(19).

### **1.2.2. Síndromes linfoproliferativos:**

Los primeros datos que se recogieron acerca de la relación entre el VHC y las enfermedades linfoproliferativas fueron en estudios de cohortes en los cuales se observó una alta incidencia de linfomas de células B no-Hodgkin(20,21). Diferentes meta-análisis han confirmado la asociación existente entre el VHC y diferentes enfermedades hematológicas, principalmente linfomas no-Hodgkin de tipo B. La incidencia acumulada disminuye cuando se trata la infección, por lo que ésta actúa como una acción preventiva(22). No obstante, parece que existe un punto de no retorno, a partir del cual el tratamiento del agente etiológico, en este caso la erradicación del VHC no permite la curación de la enfermedad linfoproliferativa(23).

Al igual que cuando hablábamos de la crioglobulinemia, la activación de los linfocitos B por parte del VHC supone un punto crucial en la patogenia de esta complicación, con inhibición de la apoptosis, modificaciones epigenéticas y factores ambientales(24).

### **1.2.3. Artralgias y mialgias:**

Entre un 40 y un 80% de los pacientes con crioglobulinemia refieren artralgias(25), afectando habitualmente de manera bilateral, simétrica y no deformante. Las artralgias sin relación con la crioglobulinemia mixta son mucho más infrecuentes, situándose en torno a un 10% de prevalencia. Es difícil determinar cuándo las artralgias y las mialgias se deben primariamente a la infección por VHC y cuando son ocasionadas por otra patología intercurrente.

### **1.2.4. Síndrome seco:**

El síndrome seco aparece en entre un 20y un 30% de los pacientes con VHC, mientras que tan solo un 5% de los pacientes diagnosticados de síndrome de Sjögren presentan una infección por VHC. A pesar de las similitudes clínicas entre el síndrome seco asociado al VHC y el síndrome de Sjögren, en los casos asociados al VHC es raro encontrar positividad para los anticuerpos típicos del Sjögren, como son los anticuerpos anti-SSA y anti SSB(26).

#### **1.2.5. Enfermedades cardiovasculares:**

Al igual que otras enfermedades infecciosas crónicas, los datos disponibles muestran un aumento en la morbimortalidad cardiovascular en aquellos pacientes infectados por el VHC con respecto a los controles. Los primeros estudios que se realizaron mostraron una relación entre la seropositividad para el VHC y una reducción en el cociente intima-media de la carótida(27). Posteriormente se descubrió también que el VHC provocaba un aumento en la expresión de citoquinas pro aterogénicas(28). Posteriormente en grandes cohortes de pacientes con periodos de seguimiento muy largos se puso en evidencia que aquellos pacientes que recibían tratamiento antiviral y se lograba la erradicación del VHC tenían tasas de mortalidad inferiores a aquellos pacientes que no se trataban(29). Otros trabajos mostraron una mejoría en la perfusión miocárdica en aquellos pacientes que presentaron respuesta viral sostenida con respecto a los controles(30).

#### **1.2.6. Insuficiencia renal:**

La forma más común de afectación renal en los pacientes infectados por el VHC es la glomerulonefritis membrano proliferativa tipo I asociada a crioglobulinemia mixta. La forma más frecuente de presentación es la aparición de proteinuria asociada a hematuria microscópica junto a un grado variable de afectación de la función renal. También se ha descrito que la coinfección de VHC en pacientes con VIH aumenta de manera significativa la prevalencia de enfermedad renal(31). También en pacientes sanos se ha relacionado la presencia de infección por VHC con un aumento de la proteinuria y con un descenso del filtrado glomerular(32,33).

#### **1.2.7. Diabetes y resistencia a la insulina:**

La relación entre la diabetes y el VHC proviene de una compleja interacción entre procesos de resistencia a la insulina, esteatosis hepática y procesos inflamatorios(34). Los principales factores de riesgo para el desarrollo de diabetes son el sexo masculino y el desarrollo de cirrosis hepática. Parece ser que la transcripción del core-VHC provoca un aumento de la expresión del TNF-alfa y con ello una inducción de la resistencia a la insulina(35).

### **1.3. Relación entre el perfil lipídico y el VHC:**

El VHC es un virus que utiliza el metabolismo lipídico de su huésped en múltiples pasos clave de su propio ciclo vital(36). El VHC es secretado desde el hígado como partículas lipovirales con altísima capacidad infectiva, que expresan marcadores como apolipoproteína C o apolipoproteína E en su superficie. Esto nos hace ver que existe una relación muy estrecha entre el VHC y el metabolismo lipoproteico.

Cada paso del metabolismo lipoproteico en el que se ve involucrado el VHC es un potencial objetivo de nuevas terapias antivirales. Por ello es fundamental un conocimiento lo más exhaustivo posible acerca de dicho metabolismo y de todas las vías metabólicas que implica.

Además, las alteraciones en el propio perfil lipídico pueden ser causantes de patología, tanto hepática como extra hepática, especialmente a través de un aumento en los factores de riesgo cardiovasculares relacionados con el perfil lipídico.

#### **1.3.1. Lipoproteínas:**

Las lipoproteínas son partículas compuestas por una molécula fosfolipídica anfipática que rodea un núcleo no polar. La principal función de dichas lipoproteínas es transportar lípidos a lo largo del cuerpo. Los principales componentes de los lípidos son los triglicéridos, los esteres de colesterol, el colesterol libre y los fosfolípidos.

Las lipoproteínas se suelen clasificar basándonos en su densidad, medida esta mediante ultracentrifugación, en cinco clases, que denominamos quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLs), lipoproteínas de densidad intermedia (IDLs), lipoproteínas de baja densidad (LDLs) y lipoproteínas de alta densidad (HDLs). Las características de las diferentes familias de lipoproteínas se exponen resumidas en la tabla 1.

Nombre	Densidad (g/ml)	Diámetro (nm)	% proteínas	% Colesterol	% Fosfolípidos	% triglicéridos	% ácidos grasos libres
QM	<0.95	100-1000	<2	4-8	7-8	84-88	0
VLDL	0.95-1.006	30-80	7-10	20-25	18-20	50-55	1
IDL	1.006-1.019	25-50	10-18	29-45	22-27	25-31	1
LDL	1.019-1.063	18-28	20-25	45-58	20-28	10-15	1
HDL	1.063-1.210	5-15	33-57	17-40	26-46	3-15	0-6

Tabla 1 – Características de las familias de lipoproteínas

El metabolismo de las lipoproteínas consiste en vías endógenas y exógenas. En la vía exógena, los lípidos son absorbidos a través de los enterocitos intestinales, mientras que en la vía endógena las lipoproteínas son sintetizadas principalmente en los hepatocitos y/o en los enterocitos.

#### 1.3.1.1. Vía exógena:

El 90% de los lípidos que obtenemos de la dieta son triglicéridos, mientras que solo aportamos a través de la dieta 400 mg al día de colesterol. La principal fuente de colesterol es la bilis, en la cual se secretan aproximadamente 1500 mg de colesterol al día. Los lípidos absorbidos en el intestino se unen a la apoproteína B-48 en los enterocitos, con lo que se forman los quilomicrones. Estos quilomicrones son secretados a los vasos linfáticos y alcanzan la circulación general a través del conducto torácico. Estos quilomicrones reciben apo C-II y apo E desde las partículas HDL, con lo que se convierten en quilomicrones maduros. Dichos quilomicrones son partículas muy grandes y de baja densidad.

Los triglicéridos de los quilomicrones son hidrolizados por las partículas LDL, que se sitúan en el endotelio vascular. Los quilomicrones maduros quedan reducidos a quilomicrones remanentes, que son captados por los hepatocitos mediante una interacción con la apo-E y absorbidos finalmente por dichos hepatocitos(37).

### 1.3.1.2. Vía endógena:

El órgano pivotal de la vía endógena de las lipoproteínas es el hígado. Los hepatocitos secretan las VLDLs, cuya formación se inicia en el retículo sarcoplásmico, mediante la incorporación de triglicéridos gracias a la acción de la proteína transferente de triglicéridos microsomal a una partícula en la que el componente principal es la apoB-100. Posteriormente a dicha partícula se le incorporan ésteres de colesterol y apo-E. A continuación se lleva a cabo la exocitosis de las lipoproteínas VLDL al torrente sanguíneo. Estas VLDLs, una vez que han sido secretadas, adquieren mayor cantidad de apo E y apo Cs proveniente de partículas HDL.

Las VLDLs maduras son catabolizadas por la acción de la enzima lipoproteinlipasa, que es activada por la apo C-II. Con esta reacción enzimática se liberan ácidos grasos que son incorporados al tejido muscular y adiposo, donde se utilizan bien como sustrato energético o son esterificados a tejido graso.

Las partículas VLDL son secretadas de manera continua por el hígado a la circulación general, en un volumen aproximado de  $10^{18}$  partículas cada 24 horas. Las VLDLs tipo I, muy ricas en triglicéridos y de mayor tamaño son secretadas tras las comidas, mientras que las VLDLs tipo II, de menor tamaño, son secretadas en los periodos de ayuno(38). Las partículas VLDLs catabolizadas se denominan VLDLs remanentes o IDLs, y se incorporan al hígado de nuevo mediante la interacción de la apo E.

Otra opción es que sean de nuevo hidrolizadas por la lipasa hepática, por lo que las IDLs se transforman en LDLs, que tienen un alto contenido en colesterol. Estas partículas se encargan de transportar el colesterol a los tejidos periféricos o al hígado a través de interacciones de la apoB-100 con los receptores LDL.

Por otra parte, la apo A-I supone la principal apolipoproteína de las partículas HDLs. De nuevo es sintetizada en el hígado y se ve implicada en la formación de dichas moléculas a través de la esterificación del colesterol y los fosfolípidos(39). Posteriormente se unen a estas partículas más moléculas de ésteres de colesterol, siendo repartidos por los tejidos periféricos gracias a estas moléculas maduras de HDLs(40). Durante este proceso las moléculas de HDLs pierden progresivamente parte

de su carga en colesterol, hasta retornar al hepatocito o al enterocito, donde recargan sus depósitos de colesterol.

### **1.3.2. Ciclo del VHC y metabolismo de las lipoproteínas**

La replicación del VHC comienza en la red membranosa del retículo sarcoplásmico. Posteriormente los viriones adquieren una envoltura lipídica donde se unen a glicoproteínas, jugando en ese paso un papel fundamental la proteína transmembrana NS2(41). Estos viriones se combinan con las partículas pre-VLDLs durante la maduración, de manera que apoproteínas como la apo b-100, la apo E o la apo C-1 pasan a formar parte de la generación de las lipopartículas virales, siendo indispensables tanto apo C-I como apo E(42).

Un micro-ARN, el miR-122, que forma parte de la regulación de la replicación del VHC también regula genes que participan en la síntesis del colesterol. Tratamientos como el miravirsén, cuya diana terapéutica es éste microRNA también producen un descenso en el colesterol sérico.

Las partículas lipovirales tienen una densidad de entre 1.03 y 1.1 g/ml, lo que las sitúa entre la densidad de las VLDL y las LDL. Su tamaño por otra parte es de 73 nm, lo que corresponde al tamaño de las VLDL (43).

### **1.3.3. Infección crónica por el VHC y alteración del perfil lipídico**

La magnitud de la afectación parece estar relacionada con polimorfismos del huésped y por el genotipo del VHC(44). La infección crónica por VHC hace tender al metabolismo lipídico hacia niveles de hipolipidemia. No obstante aparece un aumento de la esteatosis en los pacientes con infección crónica, más acuciada que en los pacientes infectados por VHB(45). La infección por VHC se caracteriza por niveles bajos de VLDL y LDL. No obstante a pesar de esta modificación aparentemente beneficiosa, estos pacientes presentan un aumento del riesgo cardiovascular y de la esteatosis hepática como ya se ha comentado. Esto produce un efecto contra intuitivo, que puede verse explicado por un aumento de la aterosclerosis y de otras alteraciones de la homeostasis lipídica. Además, la erradicación del VHC, hoy muy al alcance de la mano con los tratamientos Antivirales de Acción Directa (AAD) actuales, resulta en un

aumento en el colesterol sérico y los niveles de LDL(46), creando una combinación de circunstancias que puede agravar el riesgo de lesiones por aterosclerosis.

Otra posible etiología de las alteraciones lipídicas puede ser la propia alteración de la función hepática debido a la infección por el VHC, aunque la alteración de los niveles de VLDL y de triglicéridos se observa en etapas muy tempranas de la infección(47).

Como ya se ha comentado, a pesar de los niveles bajos de LDL-colesterol condicionados por la infección por VHC, diferentes estudios han demostrado un aumento de la aterosclerosis, independientemente de otros factores de riesgo como la diabetes tipo II o la esteatosis hepática(48).

Otro hallazgo que se ha observado consiste en lipoproteínas anómalas, como por ejemplo partículas VLDL con un aumento de la cantidad de triglicéridos, algo que no se encuentra en pacientes curados del VHC. Estas partículas con mayor carga de triglicéridos tienen un mayor poder aterogénico, por lo que podrían estar involucradas en el aumento de la aterogenicidad. Por otra parte, mientras que las relaciones de las partículas VLDL y LDL con el VHC son bien conocidas, no ocurre lo mismo con las partículas HDL, aunque se ha visto en pacientes con genotipo 3 que la carga de partículas VHC-LVP era inversamente proporcional a los niveles de HDL colesterol(49).

#### **1.4. Tratamiento con antivirales de acción directa (AAD):**

El objetivo principal del tratamiento contra el VHC es la erradicación de dicho virus del organismo. Hasta hace unos pocos años las estrategias de tratamiento se basaban en combinación de interferón pegilado y ribavirina, siendo las tasas de respuesta inferiores al 50% en muchos casos, aunque con variaciones en función del genotipo.

Este paradigma cambió en el año 2011, cuando se aprobaron los primeros AAD, boceprevir y telaprevir, para el tratamiento del VHC genotipo 1, en combinación con la terapia dual habitual.

Desde 2013 se ha acelerado la incorporación de nuevos AAD, algunos de ellos pangenotípicos, con tasas de RVS que alcanzan en algunos casos el 100%, pautas de tratamiento más cortas (8 ó 12 semanas) y riesgo de toxicidad muy inferior, siendo tratamiento que no requieren de interferón ni ribavirina.

Inicialmente, los AAD aprobados eran Sofosbuvir (inhibidor de la polimerasa NS5B), Simeprevir (inhibidor de la proteasa NS3/4a), Daclatasvir (inhibidor no estructural de la

proteína NS5A), y combinaciones como Sofosbuvir + Ledipasvir (inhibidores de la NS5A) y Ombitasvir-Paritaprevir/Ritonavir más Dasabuvir (combinación de cuatro moléculas con efecto pangénomico inhibiendo la NS5A, y la NS5B).

Actualmente en España existen cuatro regímenes de tratamiento indicados para el tratamiento del VHC (sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir, ledipasvir/sofosbuvir y elbasvir/grazoprevir). Las indicaciones y pautas de tratamiento son, según la última guía publicada por la Asociación Española del Estudio de Hígado en julio de 2018:

<b>Pacientes no cirróticos</b>					
<b>Pacientes</b>	<b>Experiencia tratamiento previo</b>	<b>SOF/VEL</b>	<b>GLE/PIB</b>	<b>LDV/SOF</b>	<b>EBR/GZR</b>
<b>Gen 1a</b>	Naive	12 sem	8 sem	8 sem – 12 sem	12 sem (RNA <800.000 UI/ml)
	INF previo	12 sem	8 sem	<b>NO</b>	12 sem (RNA <800.000 UI/ml)
<b>Gen 1b</b>	Naive	12 sem	8 sem	8 sem – 12 sem	12 sem
	INF previo	12 sem	8 sem	12 sem	12 sem
<b>Gen 2</b>	Naive	12 sem	8 sem	<b>No</b>	<b>No</b>
	INF previo	12 sem	8 sem	<b>No</b>	<b>No</b>
<b>Gen 3</b>	Naive	12 sem	8 sem-12 sem	<b>No</b>	<b>No</b>
	INF previo	12 sem	8 sem – 12 sem	<b>No</b>	<b>No</b>
<b>Gen 4</b>	Naive	12 sem	8 sem	12 sem	12 sem
	INF previo	12 sem	8 sem	12 sem	<b>No</b>
<b>Gen 5</b>	Naive	12 sem	8 sem	12 sem	<b>No</b>
	INF previo	12 sem	8 sem	12 sem	<b>No</b>
<b>Gen 6</b>	Naive	12 sem	8 sem	12 sem	<b>No</b>
	INF previo	12 sem	8 sem	12 sem	<b>No</b>

Tabla 2 – Indicaciones de AAD en pacientes no cirróticos

<b>Pacientes con cirrosis compensada</b>					
<b>Pacientes</b>	<b>Experiencia tratamiento previo</b>	<b>SOF/VEL</b>	<b>GLE/PIB</b>	<b>LDV/SOF</b>	<b>EBR/GZR</b>
<b>Gen 1a</b>	Naive	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem (RNA-VHC<800.000 UI/ml)
	INF previo	12 sem	12 sem	NO	12 sem (RNA-VHC<800.000 UI/ml)
<b>Gen 1b</b>	Naive	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem
	INF previo	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem
<b>Gen 2</b>	Naive	12 sem	12 sem	No	No
	INF previo	12 sem	12 sem	No	No
<b>Gen 3</b>	Naive	12 sem	12 sem	No	No
	INF previo	12 sem	16 sem	No	No
<b>Gen 4</b>	Naive	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem
	INF previo	12 sem	12 sem	12 sem	No
<b>Gen 5</b>	Naive	12 sem	12 sem	12 sem	No
	INF previo	12 sem	12 sem	12 sem	No
<b>Gen 6</b>	Naive	12 sem	12 sem	12 sem	No
	INF previo	12 sem	12 sem	12 sem	No

Tabla 3 – Indicaciones de los AAD en pacientes con cirrosis compensada

En los pacientes con cirrosis hepática por el VHC y descompensación clínica, el tratamiento antiviral está indicado siempre que no presenten comorbilidades graves que condicionen la esperanza de vida del paciente.

En aquellos pacientes que se encuentren en lista de espera de trasplante hepático, el tratamiento antiviral previene la infección del injerto y en un porcentaje importante de casos (15-20%) puede mejorar la función hepática evitando de tal manera el trasplante. Dicha mejoría se ha observado sobre todo en pacientes con un índice de MELD inferior a 20 puntos, por lo que en pacientes con MELD superior a 20 se recomienda esperar a realizar el tratamiento después del trasplante. La pauta terapéutica recomendada es la combinación de velpatasvir y sofosbuvir durante 12 semanas, utilizando si es posible ribavirina. Si esto no es posible, la recomendación es prolongar el tratamiento hasta las 24 semanas.

En pacientes cuyo motivo para la realización del trasplante sea el hepatocarcinoma, el tratamiento antiviral debe individualizarse, pues la influencia de la utilización de antivirales de acción directa en la progresión tumoral no puede descartarse.

### **1.5. Justificación de este trabajo**

La infección por VHC es una enfermedad con una prevalencia muy alta, de gravedad considerable y con un carácter marcadamente crónico. La afectación hepática es sin duda la parte más importante de la actividad patógena del virus, pero no la única, como ya hemos explicado. Los mecanismos por los que produce la alteración del perfil lipídico (el aumento de la arterioesclerosis y de la esteatosis hepática) todavía no han podido dilucidarse con precisión. La práctica totalidad de estudios realizados hasta la fecha, son en pacientes con afectación hepática avanzada, donde existen una serie de sesgos, principalmente por la influencia de la afectación hepática en el metabolismo lipídico. Para aumentar el conocimiento acerca de la materia, nuestro objetivo es realizar un análisis de los cambios que se producen, tras la erradicación del VHC con los nuevos AAD, en algunos de los parámetros más importantes del perfil lipídico en pacientes sin otras comorbilidades que pudiesen sesgar los resultados. Posteriormente, el objetivo es realizar un análisis en mayor profundidad de dicho perfil lipídico, con un estudio de los diferentes subtipos de las lipopartículas, que esperamos que puedan aumentar el conocimiento acerca de los cambios que se producen secundariamente a la infección y que pueden ser revertidos con el tratamiento efectivo de la infección.

## 2. HIPÓTESIS

---

- Hipótesis conceptual: El virus de la hepatitis C en pacientes infectados provoca cambios en su perfil lipídico básico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) y en sus cifras de glucosa en sangre e insulina. Dichos cambios pueden ser revertidos tras el tratamiento con AAD si se logra la erradicación del virus.
- Hipótesis operacional: tras el tratamiento del VHC los pacientes presentarán un empeoramiento del perfil aterogénico y una mejoría del perfil glucémico.

## 3. OBJETIVOS

---

**3.1. Principal:** evaluar los cambios en el perfil lipídico básico entre el momento del reclutamiento (situación basal) y el momento del final del tratamiento.

**3.2. Secundarios:**

- Describir las características demográficas y clínicas de la cohorte de pacientes reclutados.
- Describir las características del perfil lipídico en nuestra cohorte en situación basal.
- Describir los factores de riesgo cardiovascular presentes en los pacientes de nuestra cohorte.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 4.1. Diseño del estudio:

Se trata de un estudio prospectivo, unicéntrico, realizado en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Los pacientes se han reclutado en las consultas de Hepatología del servicio de Aparato Digestivo de dicho hospital a partir del día 1 de enero de 2018. Los datos clínicos se han obtenido a través de una entrevista personal con cada paciente.

Se trata de un estudio con un diseño antes-después, en el que cada paciente es su propio control, comparándose su situación antes y después del tratamiento.

### 4.2. Población a estudio

Los pacientes han sido reclutados consecutivamente entre aquellos pacientes derivados a dichas consultas para tratamiento del VHC, siempre y cuando cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

#### Criterios de inclusión:

- Mayor de 18 años de edad y menor de 85 años .
- Firma del consentimiento informado.
- VHC diagnosticado serológicamente con carga viral detectable.

#### Criterios de exclusión:

- No cumplir los criterios de inclusión.
- Estado mental que imposibilite la comprensión de las instrucciones y el correcto seguimiento del paciente.
- Co-infección por el VIH o el VHB.
- Alteraciones previas del perfil lipídico en tratamiento farmacológico hipolipemiante en las últimas 4 semanas previas al tratamiento con AAD (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia).
- Imposibilidad de cumplir el seguimiento por cualquier otro motivo.
- Embarazo

De este modo han sido reclutados en total 114 pacientes, disponiendo del análisis de fin de tratamiento de 79 de estos pacientes.

#### **4.3. Desarrollo del estudio**

Los pacientes han sido reclutados durante la primera visita en las Consultas externas de Hepatología, pertenecientes al Servicio de Digestivo. En esta primera visita, en caso de cumplir los criterios de inclusión y exclusión y tras la firma del consentimiento informado, se lleva a cabo la primera extracción sanguínea, así como la planificación del tratamiento y de las sucesivas visitas de seguimiento.

En esta visita basal se ha realizado, en caso de no disponer uno de menos de doce meses de antigüedad, un FibroScan para evaluar el grado de fibrosis hepática. También se evalúa mediante estudio serológico la posible infección por el VIH y/o VHB.

A aquellos pacientes con grados altos de fibrosis se les realizará un estudio completo para evaluar una posible cirrosis hepática, incluyendo pruebas de imagen y cribado de varices esofágicas mediante gastroscopia si procede.

Posteriormente a los pacientes se les realizan otros dos controles analíticos, uno al finalizar el tratamiento (ocho o doce semanas en función del fármaco utilizado) y otro a las doce semanas tras el fin de dicho tratamiento momento en el que se confirma la respuesta viral sostenida en el caso de que no se detecte RNA del VHC.

La visita del fin del tratamiento se realiza de manera telefónica, mientras que la visita correspondiente a la evaluación de la respuesta viral sostenida, que se realiza doce semanas después de la fecha del fin de tratamiento, se realiza de manera presencial.

#### 4.4. Variables del estudio

Las variables demográficas y clínicas recogidas han sido las siguientes:

- Edad del paciente.
- Sexo.
- Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular (Cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica).
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (Cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica).
- Hábito tabáquico (no fumador, fumador de menos de 10 cigarrillos al día, fumador de más de 10 cigarrillos al día).
- Habito enólico.
- Presencia de factores de riesgo cardiovascular: dislipemia (sin tratamiento farmacológico), hipertensión arterial, diabetes mellitus.
- Tratamiento con neurolépticos.
- Tratamiento con antidiabéticos orales o insulina.
- Índice de masa corporal.
- Existencia de cirrosis hepática.
  - En caso de presencia de cirrosis, existencia de hipertensión portal y antecedentes de descompensación: ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por varices esofágicas, etc.
- Fibrosis hepática (medida mediante FibroScan) y grado de fibrosis hepática.
- Carga viral.
- Genotipo viral y subtipo.
- Fármaco elegido como tratamiento.
- Duración del tratamiento.

Las variables analíticas estudiadas han sido las siguientes:

- Hierro.
- Ferritina.
- Transferrina.

- Saturación de transferrina.
- Ácido fólico.
- Vitamina B12.
- Glucosa.
- Urea.
- Creatinina.
- Ácido úrico.
- Triglicéridos.
- Colesterol total.
- Colesterol LDL.
- Colesterol HDL.
- Colesterol no HDL.
- Bilirrubina.
- Albúmina.
- Fosfatasa alcalina.
- GGT.
- GOT.
- GPT.
- ApoA.
- ApoB.
- Insulina.
- Fibrinógeno derivado.
- Leucocitos.
- Neutrófilos.
- Eosinófilos.
- Basófilos.
- Monocitos.
- Linfocitos.
- Hematíes.
- Hemoglobina.
- Hematocrito.

- Volumen corpuscular medio.
- Hemoglobina corpuscular media.
- Ancho de distribución eritrocitaria.
- Plaquetas.
- Volumen plaquetar medio.
- International normalized ratio (INR).
- Tiempo total protrombina.
- Tiempo de tromboplastina parcial activado.
- Fibrinógeno derivado.

Aquellas variables con posibilidad de variación (IMC, eventos cardiovasculares, tratamientos activos, factores de riesgo cardiovascular) son reevaluados en la visita telefónica del fin de tratamiento y a las 12 semanas.

Las cargas virales y los genotipados de todos los pacientes se han realizado en el laboratorio del departamento de Microbiología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza.

La curación del VHC se evalúa a través de la negativización de la carga viral al finalizar el tratamiento y a las 12 semanas, realizándose dichos análisis de nuevo en el mismo laboratorio de Microbiología.

#### **4.5. Análisis estadístico**

El análisis se ha llevado a cabo con el paquete estadístico R, utilizando variables de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (rango intercuartílico) para las variables cuantitativas y porcentajes para las variables cualitativas.

El análisis inferencial se ha llevado a cabo mediante el test de t de Student para datos apareados.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Análisis descriptivo

#### 5.1.1. Variables demográficas y clínicas

Edad:

Edad (años)	
Media	54,71929825
Mediana	54
Q1	48
Q3	62
Mínimo	24
Máximo	83

Tabla 4 - Edad

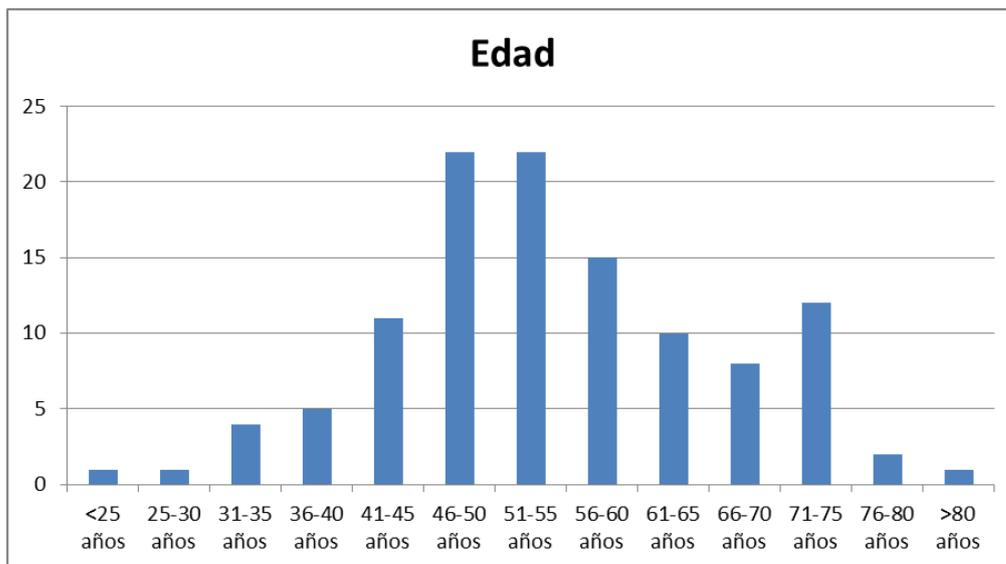


Gráfico 1 - Edad

La edad media de los pacientes se sitúa en los 54 años, al igual que la mediana. El rango intercuartílico es de 14 años.

Sexo:

Sexo	
Hombre	52%
Mujer	48%

Tabla 5 - Sexo

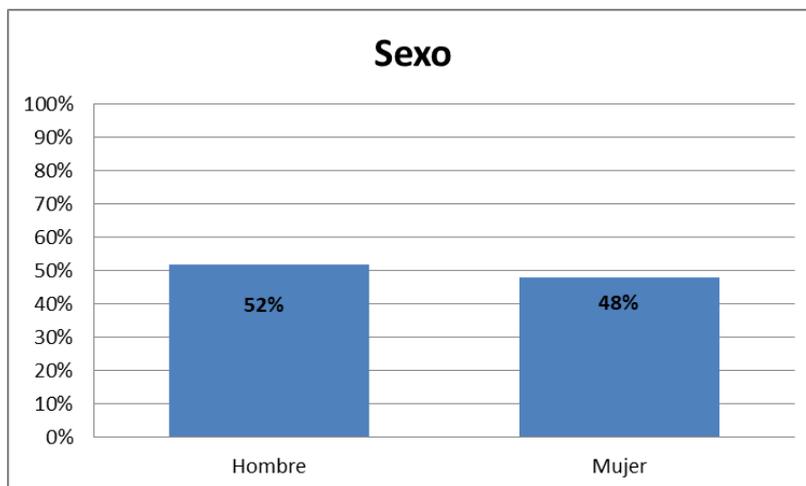


Gráfico 2 - Sexo

La distribución por sexos corresponde en un 52% a hombres y un 48% a mujeres.

Factores de riesgo cardiovascular:

Factores RCV	
Sí	32%
No	68%

Tabla 6 - Factores de riesgo cardiovascular

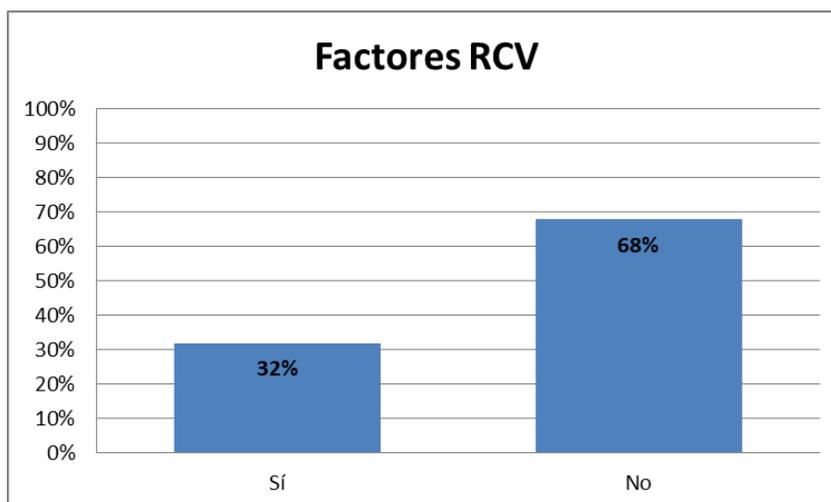


Gráfico 3 - Factores de riesgo cardiovascular

Un 32% de los pacientes presentaban factores de riesgo cardiovascular, por un 68% que no.

Hipertensión Arterial:

HTA	
Sí	21%
No	79%

Tabla 7 – Hipertensión arterial

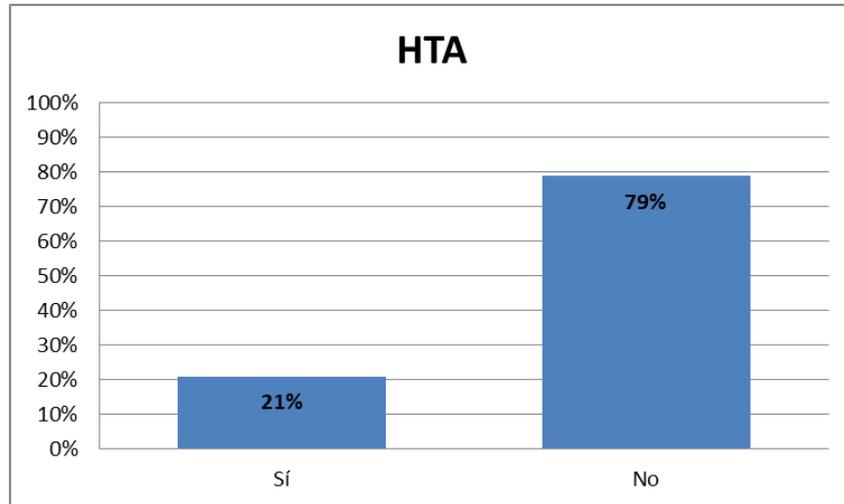


Gráfico 4 – Hipertensión arterial

Un 21% de los pacientes presentaban HTA como antecedente, por un 79% que no.

Diabetes mellitus:

DM	
Sí	5%
No	95%

Tabla 8 – Diabetes Mellitus

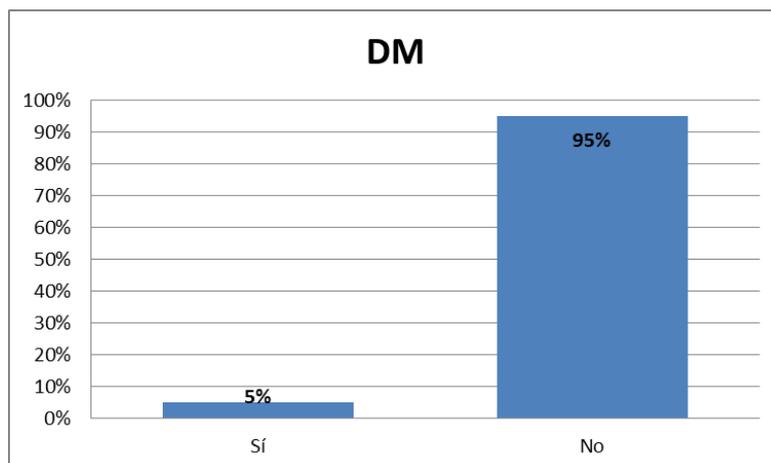


Gráfico 5 – Diabetes Mellitus

Un 5% de los pacientes presentan como antecedentes diabetes mellitus, por un 95% que no.

Hábito tabáquico:

<b>Hábito tabáquico</b>	
Fumador < 10 cig/día	17%
Fumador > 10 cig/día	30%
No fumador	53%

Tabla 9 – Hábito tabáquico

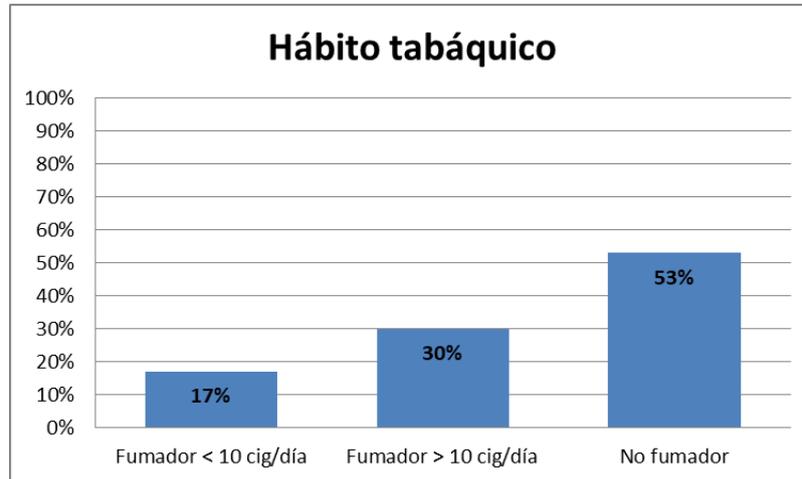


Gráfico 6 – Hábito tabáquico

Un 53% de los pacientes no son fumadores, un 17% fuman menos de 10 cigarrillos al día y un 30% fuman más de 10 cigarrillos al día.

Consumo de alcohol:

<b>Consumo de alcohol</b>	
No	85%
Sí	15%

Tabla 10 – Consumo de alcohol

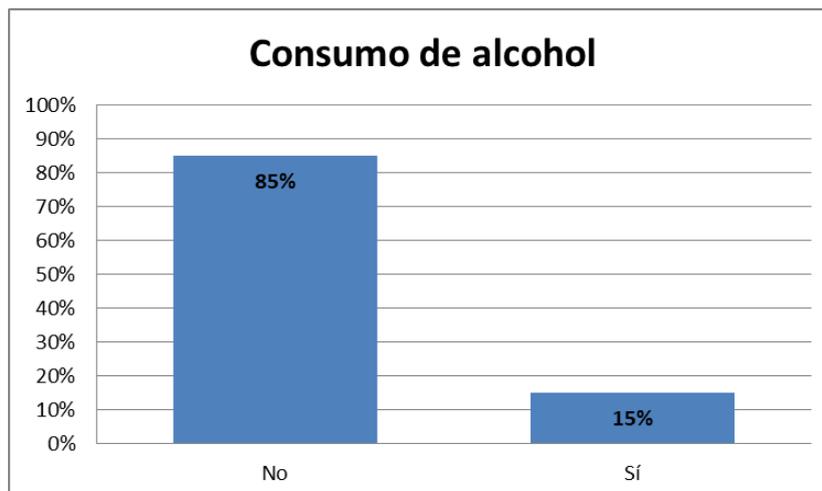


Gráfico 7 – Consumo de alcohol

Un 15% de los pacientes consumen alcohol, por un 85% que no consumen.

Índice de masa corporal:

<b>Índice de Masa Corporal (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	
Media	25,0815
Mediana	24,8
Q1	22,13
Q3	26,9175
Mínimo	18,59
Máximo	40,5

Tabla 11 – Índice de masa corporal

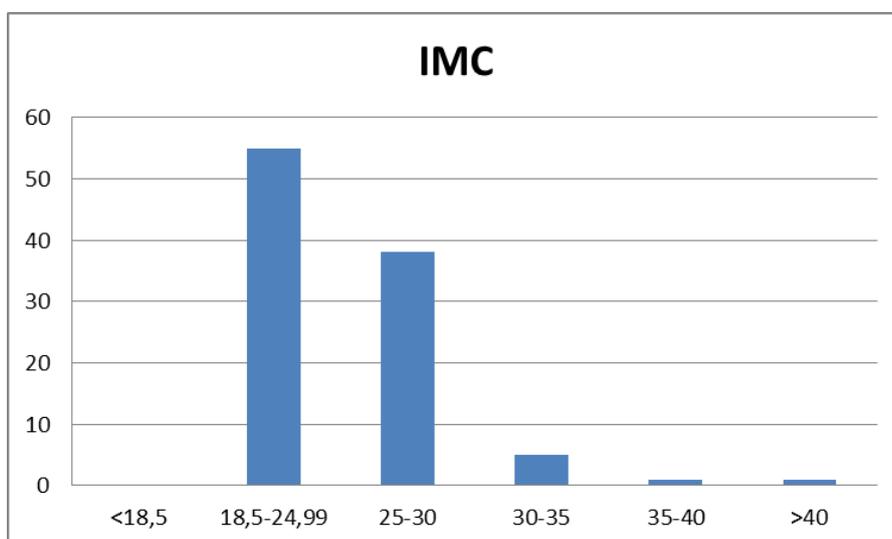


Gráfico 8 – Índice de Masa Corporal

El IMC medio es de 25,08 y la mediana de 24,8. Por su parte el rango intercuartílico es de 4,78.

Antecedentes personales cardiovasculares:

<b>Antecedentes CV personales</b>	
No	100%
Sí	0%

Tabla 12 – Antecedentes CV personales

Ningún paciente presentaba antecedentes personales de patología cardiovascular.

Antecedentes familiares de patología cardiovascular:

<b>Antecedentes familiares de patología CV</b>	
Arteriopatía periférica	1,70%
Cardiopatía isquémica	14%
Enfermedad cerebrovascular	8,70%
No	75,60%

Tabla 13 – Antecedentes CV familiares

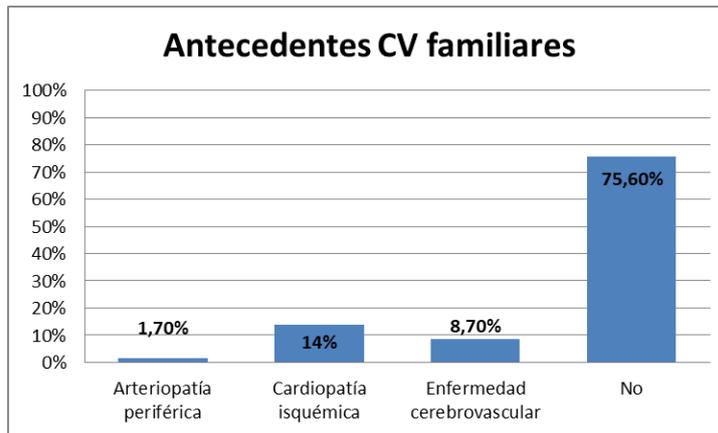


Gráfico 9 – Antecedentes CV familiares

Un 75.6% de los pacientes no tienen antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. El 24.4% que sí se reparte entre un 1.7% con antecedentes familiares de arteriopatía periférica, un 14% de cardiopatía isquémica y un 8.7% de enfermedad cerebrovascular.

Cirrosis hepática:

<b>Cirrosis hepática</b>	
No	92,2%
Sí, sin HTP	4,30%
Sí, con HTP	3,50%

Tabla 14 – Cirrosis hepática

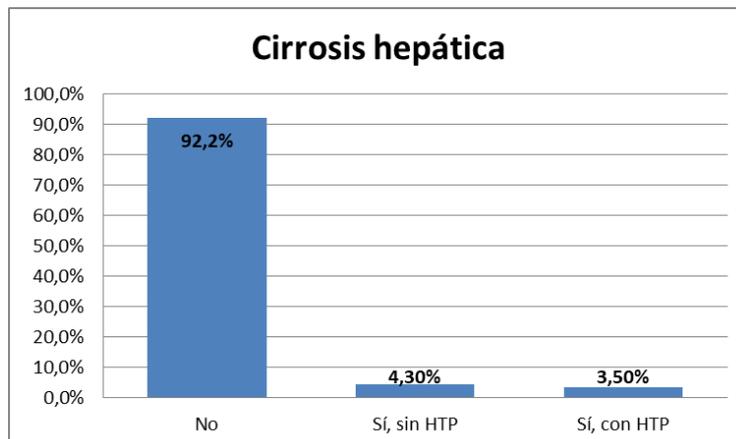


Gráfico 10 – Cirrosis hepática

Un 7.8% de los pacientes presentaban cirrosis, un 4.3% sin HTP y un 3.5% con HTP.

Fibrosis hepática:

<b>Fibrosis hepática (KPa)</b>	
Media	8,851
Mediana	6,4
Q1	5,4
Q3	9,775
Mínimo	3,3
Máximo	59,3

Tabla 15 – Fibrosis hepática

La fibrosis hepática media era de 8,851 Kpa, con una mediana de 6,4 Kpa. El rango intercuartílico era de 4,37 Kpa.

<b>Grados de fibrosis hepática</b>	
F0-F1	59%
F2	15%
F3	12%
F4	14%

Tabla 16 – Grados de fibrosis hepática

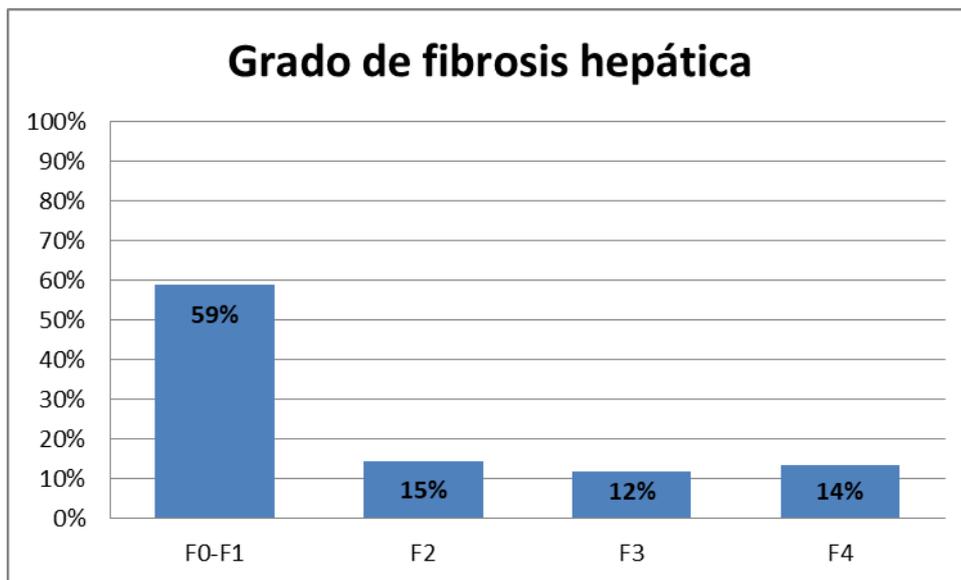


Gráfico 11 – Grado de fibrosis hepática

El 59% de los pacientes presentaban grados bajos de fibrosis (F0-F1), un 15% presentaba un grado F2, un 12% un grado F3 y finalmente un 14% de los pacientes presentaba un grado avanzado de fibrosis (F4).

## Tratamiento del VHC:

Tratamiento del VHC	
Sofosbuvir/Velpatasvir	41%
Sofosbuvir/Ledipasvir	6%
Glecaprevir/Pibrentasvir	37%
Elbasvir/Grazoprevir	16%

Tabla 17 – Tratamiento del VHC

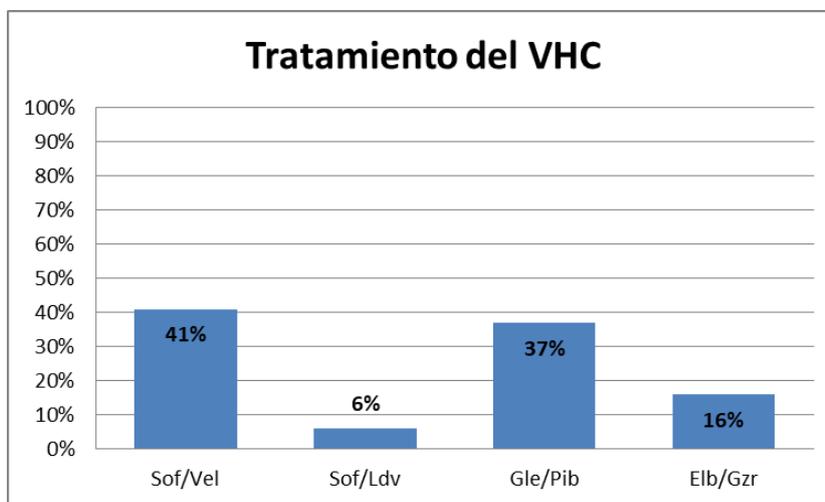


Gráfico 12 – Tratamiento del VHC

El 41% de los pacientes fueron tratados con la combinación Sofosbuvir/Velpatasvir, un 37% con Glecaprevir/Pibrentasvir, un 16% con Elbasvir/Grazoprevir y un 6% con Sofosbuvir/Ledipasvir.

Carga viral:

Carga viral (UI/ml)	
Media	2573619,638
Mediana	884000
Q1	187000
Q3	3410000
Mínimo	3490
Máximo	27600000

Tabla 18 – Carga viral

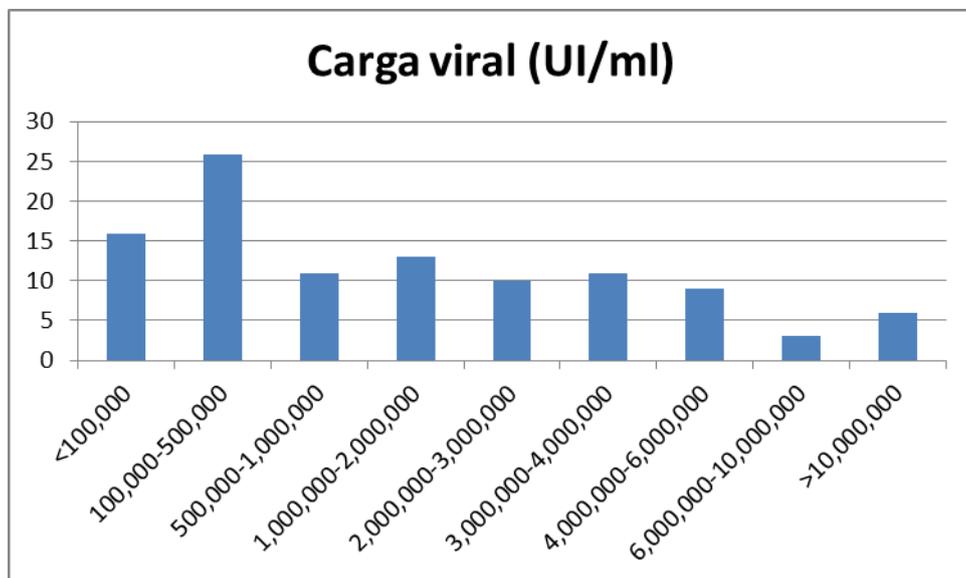


Gráfico 13 – Carga viral

La carga viral media era de 2573619 UI/ml, con una mediana de 884000 UI/ml. El rango intercuartílico era de 3223000 UI/ml.

Genotipo del VHC:

<b>Genotipo Virus Hepatitis C</b>	
1	1,90%
1A	30,48%
1B	40,00%
2a/c	1,90%
3	10,48%
3A	0,95%
4	14,29%
4c/d	0,95%

Tabla 19 – Genotipo viral

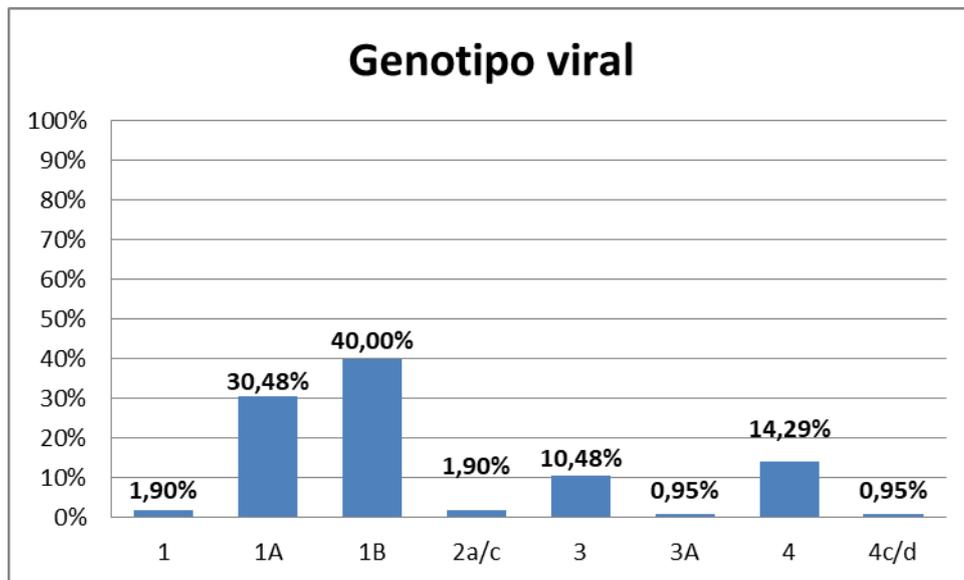


Gráfico 14 – Genotipo viral

Un 1.9% de los pacientes presentaba genotipo 1, un 30.48% genotipo 1A, un 40% genotipo 1B, un 1.9% genotipo 2a/c, un 10.48% genotipo 3, un 0.95% genotipo 3A, un 14.29% genotipo 4 y un 0.95% genotipo 4c/d.

Respuesta al tratamiento:

<b>Respuesta al tratamiento</b>	
No	0%
Sí	100%

Tabla 18 – Respuesta al tratamiento

El 100% de los pacientes ha presentado respuesta al tratamiento con carga viral indetectable al finalizar el tratamiento.

Todos los datos demográficos y clínicos quedan resumidos en la Tabla 19, a continuación.

**Tabla resumen datos demográficos y clínicos**

<b>Variable</b>	<b>Datos descriptivos</b>
<b>Edad</b>	Media: 54,71 (Q1: 48; Q3: 62)
<b>Sexo</b>	Hombres: 52%; Mujeres: 48%
<b>Factores RCV</b>	Sí: 32%; No: 68%
<b>HTA</b>	Sí: 21%; No: 79%
<b>DM</b>	Sí: 5%; No: 95%
<b>Hábito tabáquico</b>	< 10 cig/día: 17%; >10 cig/día: 30%; No: 53%
<b>Consumo de alcohol</b>	Sí: 15%; No: 85%
<b>Índice de Masa Corporal</b>	Media: 25,08 (Q1:22,13; Q3:26,91)
<b>Antecedentes CV personales</b>	Sí: 0%; No: 100%
<b>Antecedentes familiares CV</b>	Sí: 24,4% (arteriopatía periférica: 1,7%; Cardiopatía isquémica: 14%; Enfermedad cerebrovascular: 8,7% ); No: 75,6%
<b>Cirrosis hepática</b>	Sí, sin HTP: 4,3%; Sí, con HTP: 3,5%; No: 92,2%
<b>Fibrosis hepática</b>	Media: 8,85 (Q1: 5,4; Q3: 9,77)
<b>Grado de fibrosis</b>	F0-F1: 59%; F2: 15%; F3: 12%; F4: 14%
<b>Tratamiento del VHC</b>	Sof/Vel: 41%; Gle/Pib: 37%; Ldv/Sof: 6%; Ebr/Gzr: 16%
<b>Genotipo VHC</b>	1: 1,9%; 1A: 30,48%; 1B: 40%; 2a/c: 1,9%; 3: 10,48%; 3A: 0,95%; 4: 14,29%; 4c/d: 0,95%
<b>Carga viral</b>	Media: 2573619 (Q1: 187000; Q3: 3410000)
<b>Respuesta al tratamiento</b>	Sí: 100%; No: 0%

Tabla 19 – Resumen de datos demográficos y clínicos

## 5.2. Variables analíticas y análisis inferencial

En la tabla 20, se muestran las medias de los valores analíticos en el momento de la analítica basal (inicio del tratamiento) y al final del tratamiento, junto al p-valor para el test de t de Student para datos apareados.

Análisis de las variables analíticas				
Variable	N	Inicio del tratamiento	Final del tratamiento	p-valor
Hierro (mcg/dl)	79	102,57 (95,59-109,56)	104,68 (95,82-113,55)	0,208
Ferritina (µg/dl)	79	212,8 (174,86-250,73)	122,08 (100,38-143,78)	<0,001
Transferrina (mg/dl)	79	290,36 (282,32-298,4)	270,77 (262,05-279,5)	<0,001
Saturación de transferrina (%)	79	25,53 (23,64-27,42)	27,6 (25,06-30,13)	0,938
Acido fólico (ng/ml)	77	9,42 (8,65-10,2)	7,71 (6,83-8,58)	<0,001
Vitamina B12 (pg/ml)	77	353,42 (320,83-386,01)	298,33 (257,91-338,75)	<0,001
PCR (mg/l)	79	0,2 (0,14-0,26)	0,18 (0,09-0,27)	0,764
Glucosa (mg/dl)	79	102,55 (99,56-105,54)	98,22 (95,75-100,68)	0,004
Urea (mg/dl)	79	35,85 (33,74-37,96)	36,3 (33,73-38,88)	0,021
Creatinina (mg/dl)	79	0,8 (0,76-0,83)	0,81 (0,76-0,86)	0,004
Ácido úrico (mg/dl)	79	5,33 (5,08-5,58)	5,26 (4,98-5,54)	0,468
Triglicéridos (mg/dl)	79	96,94 (87,61-106,28)	100,84 (90,08-111,59)	0,515
Colesterol (mg/dl)	79	186,57 (178,94-194,2)	212,13 (201,25-223,01)	<0,001
HDL (mg/dl)	79	55,05 (52,28-57,82)	56,33 (52,66-60)	0,164
LDL (mg/dl)	78	112,77 (106,31-119,22)	135,71 (126,93-144,49)	<0,001
No-HDL (mg/dl)	79	131,51 (124,57-138,46)	155,81 (146,09-165,53)	0,009
Ratio colesterol/HDL	79	3,57 (3,39-3,75)	3,95 (3,71-4,2)	<0,001
Bilirrubina total (mg/dl)	79	0,67 (0,63-0,72)	0,6 (0,55-0,64)	0,009
Albumina (g/dl)	79	4,23 (4,17-4,29)	4,23 (4,17-4,3)	0,246
Fosfatasa alcalina (UI/L)	79	86,57 (82,09-91,05)	89,1 (83,09-95,11)	0,392
GGT (UI/L)	79	70,32 (56,19-84,45)	22,44 (19,95-24,94)	<0,001
GOT (UI/L)	79	60,57 (48,28-72,85)	25,77 (23,41-28,13)	<0,001
GPT (UI/L)	79	67,53 (55,65-79,41)	19,63 (17,03-22,23)	<0,001
ApoA (mg/dl)	79	159,34 (152,82-165,85)	149,11 (141,59-156,62)	<0,001
ApoB (mg/dl)	79	84,22 (78,89-89,55)	95,02 (88,77-101,27)	<0,001
Prealbumina (mg/dl)	79	20,19 (19,16-21,23)	22,71 (21,52-23,9)	<0,001
Insulina (mcU/ml)	79	10,54 (9,51-11,56)	9,04 (8,13-9,95)	0,028
Leptina (ng/ml)	67	15,5 (12,39-18,61)	15,11 (10,08-20,14)	0,195
Homocisteina (mmol/l)	79	11,06 (10,27-11,86)	10,37 (9,46-11,27)	0,193
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /µg)	79	6,56 (6,2-6,93)	6,91 (6,3-7,52)	0,118
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /µg)	79	3,79 (3,52-4,06)	3,71 (3,25-4,18)	0,504
Eosinófilos (10 <sup>3</sup> /µg)	79	0,17 (0,14-0,19)	0,19 (0,16-0,22)	0,032
Basófilos (10 <sup>3</sup> /µg)	79	0,04 (0,03-0,05)	0,04 (0,03-0,05)	0,82
Monocitos (10 <sup>3</sup> /µg)	79	0,58 (0,54-0,61)	0,55 (0,51-0,6)	0,581
Linfocitos (10 <sup>3</sup> /µg)	79	1,98 (1,87-2,09)	2,4 (2,19-2,61)	<0,001

Análisis de las variables analíticas				
Variable	N	Inicio del tratamiento	Final del tratamiento	p-valor
Neutrófilos (%)	79	56,92 (55,48-58,35)	52,6 (50,47-54,73)	<0,001
Eosinófilos (%)	79	2,52 (2,24-2,81)	2,73 (2,41-3,06)	0,102
Basófilos (%)	79	0,73 (0,68-0,78)	0,73 (0,66-0,81)	0,895
Monocitos (%)	79	9 (8,58-9,42)	8,24 (7,81-8,67)	0,025
Linfocitos (%)	79	30,83 (29,51-32,15)	35,7 (33,63-37,76)	<0,001
Glóbulos rojos ( $10^6/\mu\text{g}$ )	79	4,74 (4,65-4,83)	4,68 (4,6-4,76)	0,005
Hemoglobina (g/dl)	79	14,56 (14,29-14,83)	14,48 (14,21-14,75)	0,049
Hematocrito (%)	79	43,26 (42,51-44)	42,67 (41,93-43,4)	<0,001
VCM (fl)	79	91,52 (90,6-92,45)	91,27 (90,1-92,44)	0,002
Hemoglobina corpuscular media (pg)	79	30,81 (30,44-31,18)	30,96 (30,51-31,4)	0,443
Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dl)	79	33,65 (33,52-33,78)	33,9 (33,75-34,06)	<0,001
ADE (%)	79	13,61 (13,44-13,78)	13,31 (13,12-13,5)	0,082
Plaquetas ( $10^3/\mu\text{g}$ )	79	197,81 (185,78-209,83)	204 (190,93-217,07)	0,52
Volumen plaquetar medio (fl)	77	9,37 (9,2-9,54)	9,25 (9,02-9,49)	0,879
INR	76	1,06 (1,02-1,1)	1,04 (1,02-1,06)	0,427
Tiempo de Cefalina (TTP) (seg)	76	31,7 (30,71-32,68)	30,84 (30,03-31,64)	0,291
Ratio TTPA	76	1,06 (1,02-1,09)	1,03 (1-1,05)	0,291
Tiempo de Quick	76	11,66 (11,25-12,07)	11,47 (11,21-11,72)	0,331
Actividad de protrombina (%)	76	95,48 (92,78-98,19)	95,82 (92,59-99,06)	0,282
Fibrinógeno derivado (g/L)	76	3,74 (3,6-3,88)	4,13 (3,92-4,33)	<0,001
Media (95% intervalo de confianza). p-valores para t de Student de datos apareados				

Tabla 20 – Media y p-valor de las variables analíticas

A continuación se muestran los gráficos correspondientes a las variables más relevantes del estudio:

#### Ferritina:

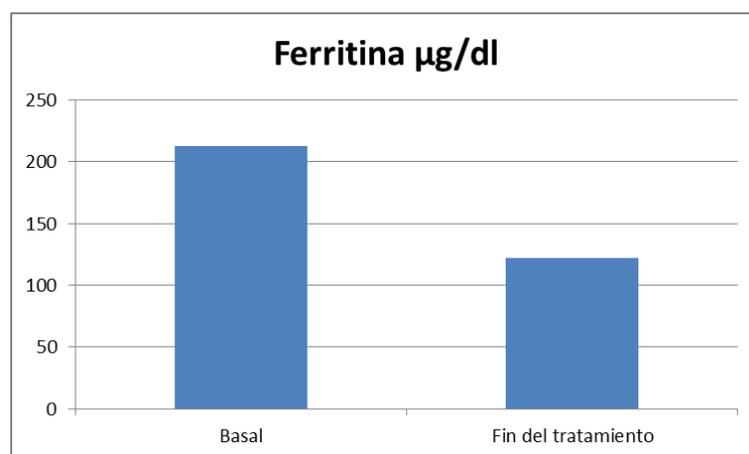


Gráfico 15 - Ferritina

En nivel de ferritina ha descendido de 212,8 µg/dl a 122,08 µg/dl.

Ácido fólico:

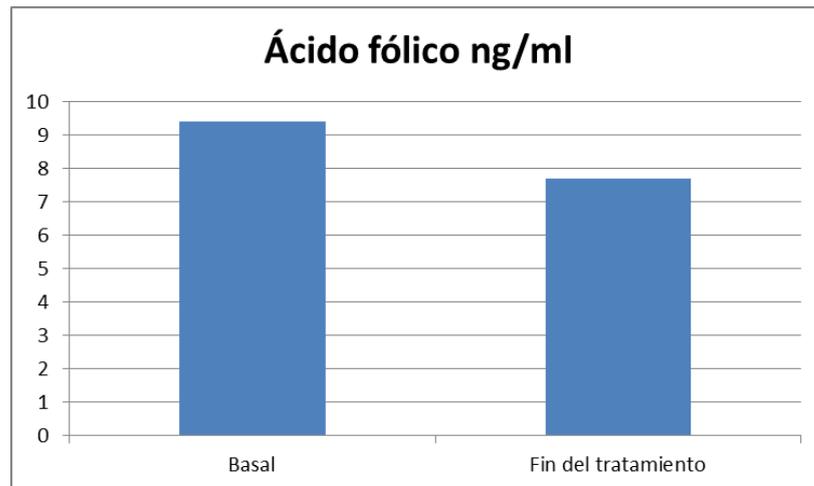


Gráfico 16 – Ácido fólico

Los niveles de ácido fólico han descendido de 9,42 ng/ml a 7,71 ng/ml.

Vitamina B12:

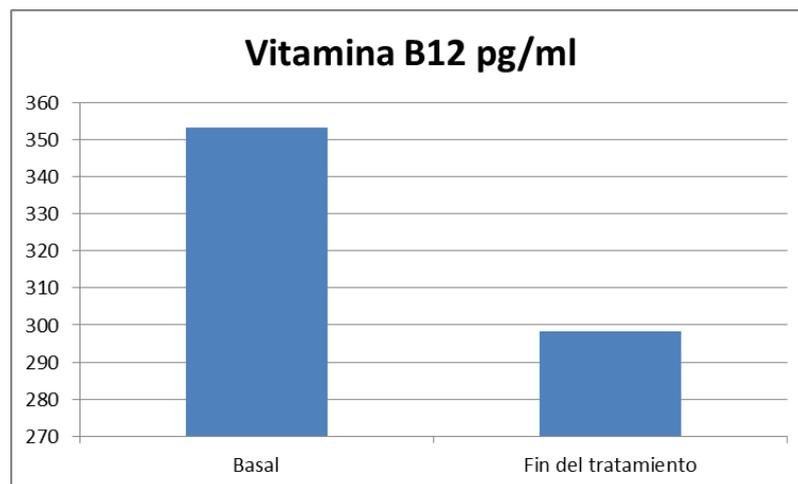


Gráfico 17 – Vitamina B12

Los niveles de vitamina B12 han descendido de 353,42 pg/ml a 298,33 pg/ml.

Glucosa:

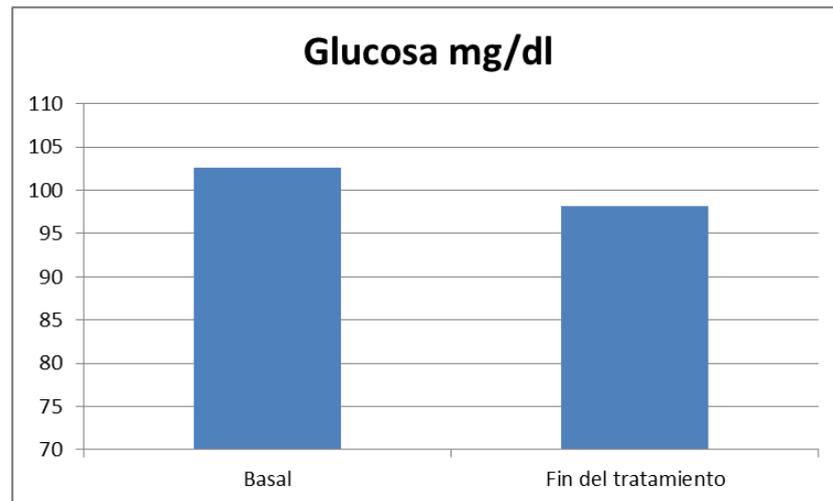


Gráfico 18 - Glucosa

Los niveles de glucosa han descendido de 102,55 mg/dl a 98,22 mg/dl.

Insulina:

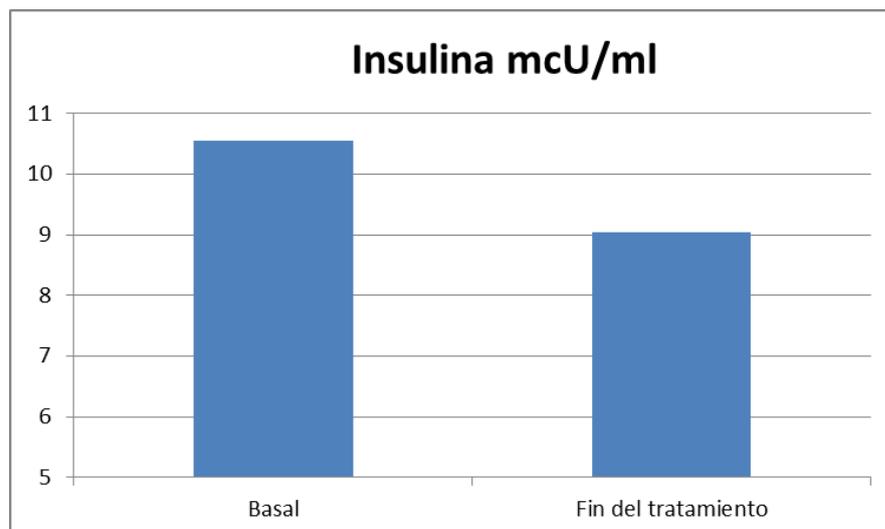


Gráfico 19 - Insulina

Los niveles de insulina han descendido de 10,54 mcU/ml a 9,04 mcU/ml.

Triglicéridos:

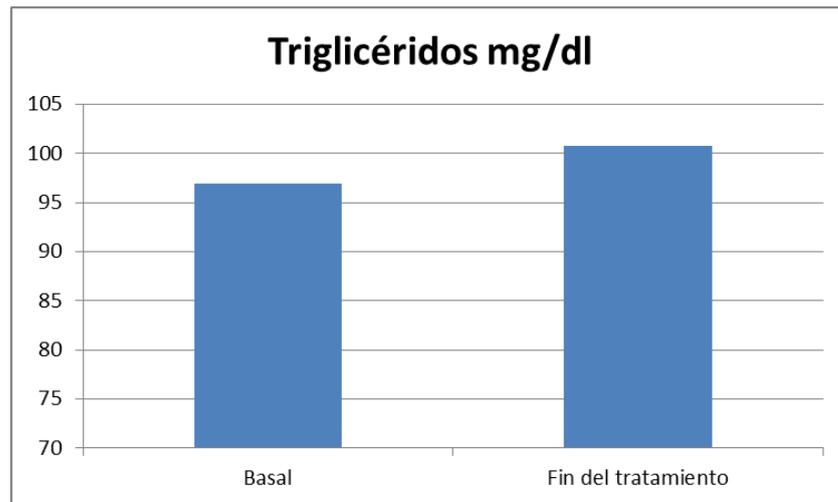


Gráfico 20 - Triglicéridos

Los niveles de triglicéridos han aumentado de 96,94 mg/dl a 100,84 mg/ml.

Colesterol total:

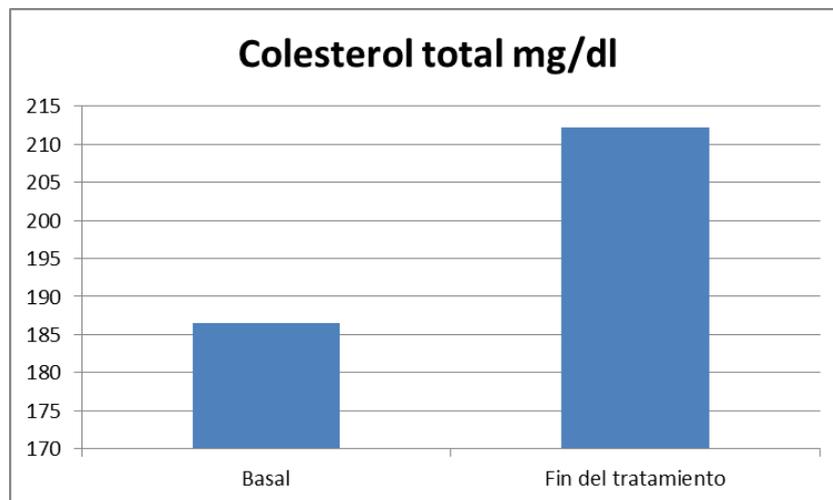


Gráfico 21 – Colesterol total

Los niveles de colesterol total han aumentado de 186,57 mg/dl a 212,13 mg/dl.

Colesterol HDL:

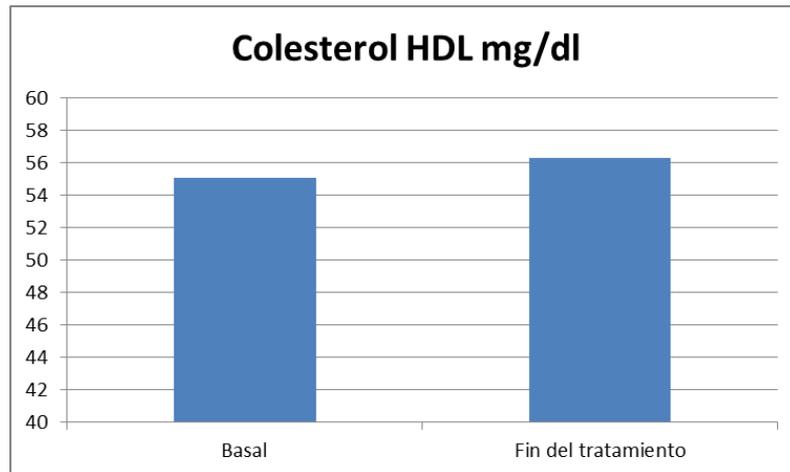


Gráfico 22 – Colesterol HDL

Los niveles de colesterol HDL han aumentado de 55,05 mg/dl a 56,33 mg/dl.

Colesterol LDL:

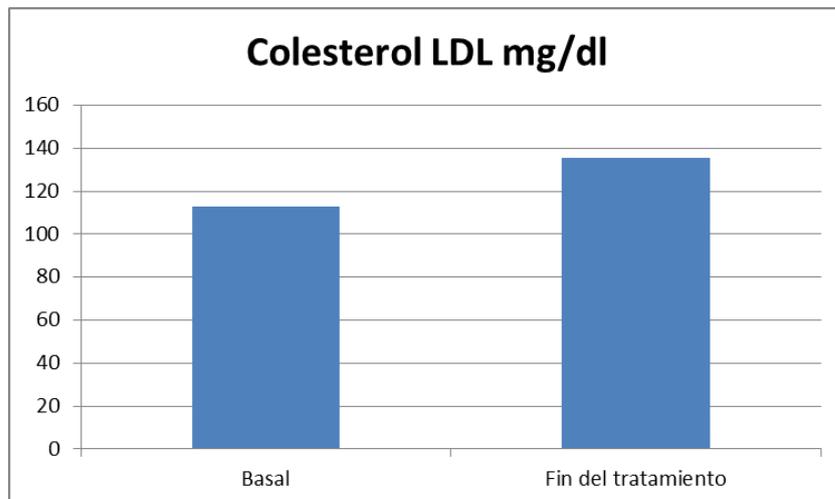


Gráfico 23 – Colesterol LDL

Los niveles de colesterol LDL han aumentado de 112,77 mg/dl a 135,71 mg/dl.

Colesterol no-HDL:

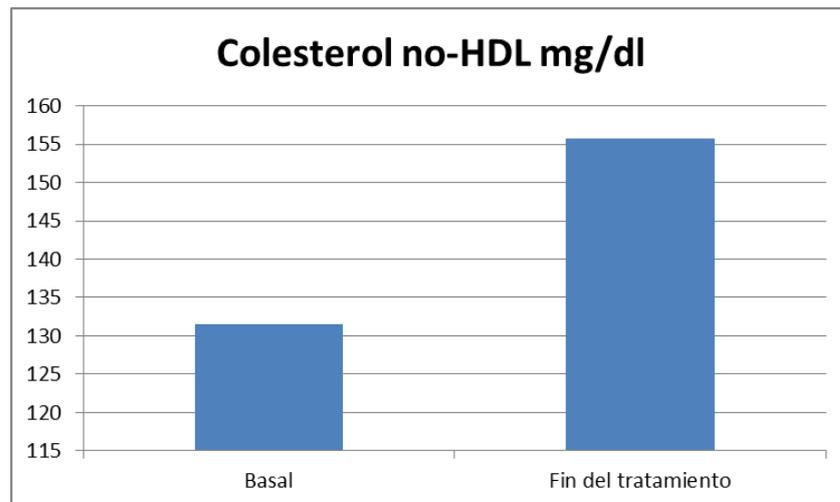


Gráfico 24 – Colesterol no-HDL

Los niveles de colesterol no-HDL han aumentado de 131,51 mg/dl a 155,81 mg/dl.

Ratio colesterol total/colesterol HDL:

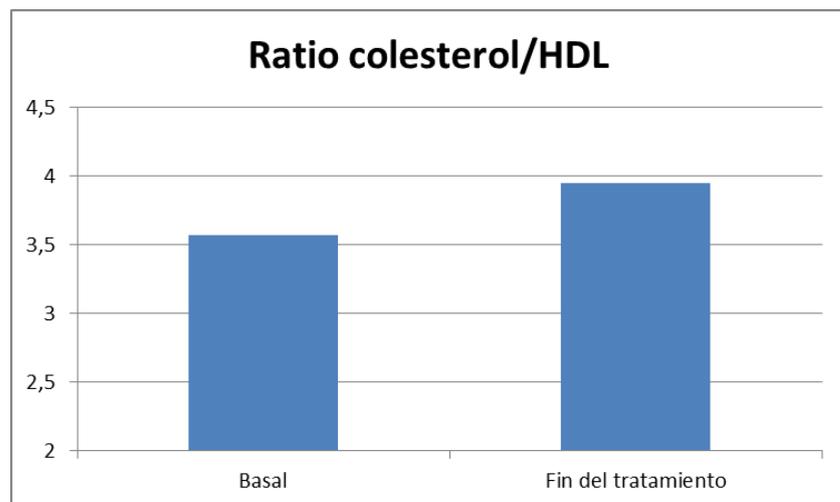


Gráfico 25 – Ratio colesterol/HDL

El ratio colesterol total/colesterol HDL ha aumentado de 3,57 a 3,95.

### ApoA y ApoB:

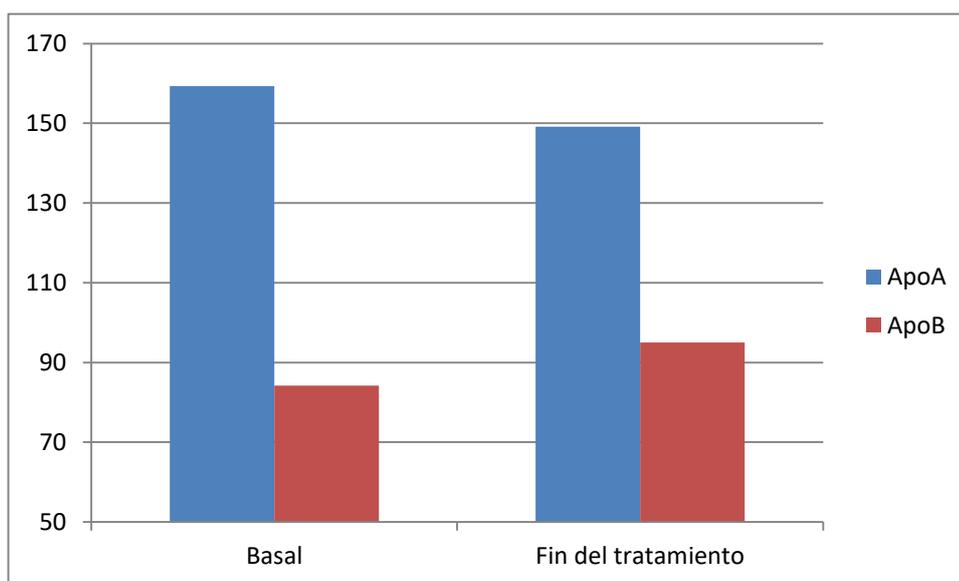


Gráfico 26 – ApoA y ApoB

Los niveles de ApoA han descendido de 159,34 mg/dl a 149,11 mg/dl. Por su parte los niveles de ApoB han aumentado de 84,22 mg/dl a 95,02 mg/dl.

### Enzimas hepáticas:

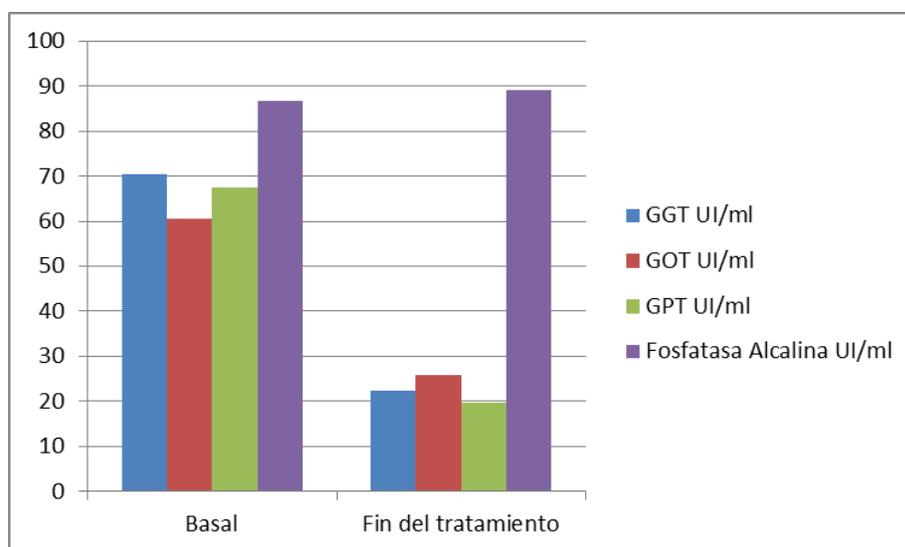


Gráfico 27 – Enzimas hepáticas

Los niveles de GGT han descendido de 70,32 a 22,44 UI/ml, los niveles de GOT han descendido de 67,53 a 19,63 UI/ml y los niveles de GPT han descendido de 67,57 a 19,63 UI/ml. Por su parte los niveles de Fosfatasa Alcalina han aumentado de 86,57 a 89,1 UI/ml.

## 6. DISCUSIÓN

---

Tras el análisis de las variables demográficas y clínicas hemos observado un cambio claro en las características de los pacientes que inician tratamiento contra el VHC. Según el trabajo realizado por Llorente M. en 2017 en este mismo centro, en el cual se evaluó la aparición de hepatocarcinoma “de novo” en los pacientes tratados con AAD, el porcentaje de pacientes cirróticos alcanzaba el 75,2% del total de los pacientes(50), mientras que en nuestra cohorte este porcentaje apenas llega al 7,8%. Esto se debe a la aplicación del plan estratégico nacional para la hepatitis C, en la que se priorizó el tratamiento de aquellos pacientes con grados altos de fibrosis, cirrosis hepática, en lista de espera de trasplante y post-trasplantados.

Como podemos ver en los resultados de las variables demográficas, nuestra cohorte está formada por pacientes en su gran mayoría con una afectación hepática leve o moderada (como se puede ver en el gráfico 11). Vemos que un 59% de los pacientes presentan un grado de fibrosis leve (F0-F1) y tan solo el 14% presentaba un grado elevado de fibrosis (F4).

En cuanto a la progresión a cirrosis, como podemos ver en el gráfico 10, tan solo un 7,8% de los pacientes eran cirróticos, y únicamente un 3,5% del total presentaban cirrosis con HTP.

No obstante a pesar de estos cambios en las características de los pacientes, las características del virus se han mantenido más estables. Las prevalencias de los diversos genotipos se han aproximado mucho a los esperados de acuerdo a los últimos estudios poblacionales: 1b (43,8% esperado por 40% encontrado), 1a (25,5% esperado por un 30,48% encontrado), 3 (19,6% esperado por un 10,48% encontrado), 4 (8% esperado por un 14,29% encontrado), 2 (3,1% esperado por 1,9% encontrado).

Nuestra cohorte presenta una edad media de 54,71 años, que entra dentro del pico de incidencia esperado, según la literatura (4). La distribución por sexos es muy pareja, con un 52% de hombres y un 48% de mujeres.

En cuanto a la presencia de FRCV, un 32% de los pacientes presentaban algún factor de riesgo, siendo el más prevalente la HTA, que podía encontrarse en un 21% de los

pacientes, por un 5% de los pacientes que presentaban Diabetes Mellitus. En cuanto a los antecedentes familiares, el 24,4% de los pacientes tenían antecedentes cardiovasculares familiares, aunque ninguno de ellos presentaba antecedentes personales de patología cardiovascular. Estas cifras son algo inferiores a las esperadas en la población global. (51,52)

El IMC de los pacientes se sitúa en la gran mayoría de los pacientes entre el normopeso y el sobrepeso, con únicamente 7 pacientes en rango de obesidad.

En cuanto a los hábitos tóxicos, un 47% de los pacientes eran fumadores y un 15% de los pacientes consumían alcohol. Estas cifras se encuentran algo por encima de la media Española, que se sitúa en el 27,6% según el Instituto Nacional de Estadística(53).

En cuanto al reparto de los fármacos utilizados en el tratamiento de los pacientes, el reparto entre los dos fármacos puramente pangenotípicos (Sofosbuvir/Velpatasvir y Glecaprevir/Pibrentasvir) ha sido muy similar, con un 41% del total de pacientes recibiendo Sof/Vel y un 37% en régimen de Gle/Pib. Por otra parte, los dos fármacos no pangenotípicos se utilizaron para tratar un 16% de los pacientes en el caso de Elbasvir/Grazoprevir y un 6% en el caso de Sofosbuvir/Ledipasvir.

El análisis de las variables analíticas se ha llevado a través del test de t de Student para datos apareados. Al ser un test donde el mismo individuo es su propio control, se reduce la variabilidad interindividual y permite obtener diferencias estadísticamente significativas con diferencias menores. Como se puede ver en la tabla 20, numerosas variables han resultado estadísticamente significativas, pero la variación de algunas de ellas no tiene relevancia clínica.

En los valores del hemograma, valores como los linfocitos, el porcentaje de neutrófilos, el porcentaje de linfocitos, el hematocrito, el recuento eritrocitario total y la concentración de hemoglobina corpuscular media han resultado estadísticamente significativos, pero no resultan clínicamente relevantes.

En cuanto a los valores hemostáticos, ninguno de ellos ha obtenido significación estadística, excepto el fibrinógeno derivado, pero su variación no tiene relevancia clínica.

Algunas de las variables han sido indicativas de la resolución de la hepatitis y de la reducción de la afectación hepática. Los niveles de ferritina, un reactante de fase aguda, se han reducido de 212,8 µg/dl a 122,08 µg/dl, con un valor de p inferior a 0,001. A su vez las enzimas hepáticas se han reducido (a excepción de la fosfatasa alcalina), todas ellas con valores de p menores de 0,001. Esto indica que la erradicación del virus implica una disminución de la afectación hepática.

No obstante las variables de mayor interés para nosotros son aquellas que afectan al perfil lipídico y al perfil glucémico. Para el estudio del metabolismo glucémico se han evaluado la glucosa y la insulina en sangre. Como se ha comentado en la introducción, la infección crónica por el VHC provoca un aumento de la resistencia a la insulina y un peor control glucémico, aunque hasta ahora la evidencia científica disponible no permitía asegurar si dicho efecto era reversible con la curación de la infección. En nuestros pacientes, la glucemia en sangre ha descendido de manera estadísticamente significativa, aunque clínicamente esta relevancia es menor. Más interesante resulta el descenso en los niveles de insulina en sangre, que descienden de 10,54 mcU/ml a 9,04 mcU/ml, resultando estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ).

Estos dos hallazgos podrían indicar una reversión en los fenómenos de resistencia a la insulina en los pacientes con infección por VHC, con una reversión de las manifestaciones patológicas asociadas, materia que ya había sido observada en otros estudios(54).

En cuanto al perfil lipídico, hemos estudiado los niveles de triglicéridos, el colesterol total, el colesterol LDL, el colesterol HDL, el colesterol no-HDL, el ratio colesterol total/colesterol HDL y los niveles de ApoA y ApoB.

En los niveles de triglicéridos no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, habiendo variado desde 96,94 mg/dl a 100,84 mg/dl. En cuanto al colesterol, se han encontrado las variaciones esperadas, esto es, un aumento del colesterol total a expensas del colesterol LDL. El colesterol total ha aumentado de 186,57 a 212,13 mg/dl ( $p < 0,001$ ) debido principalmente al aumento del colesterol LDL, aumentado desde 112,77 mg/dl a 135,71 mg/dl ( $p < 0,001$ ). Estos hallazgos son

congruentes con la literatura revisada y son los cambios esperados según lo visto en otras cohortes de pacientes.

Por otra parte el colesterol HDL no ha sufrido variaciones estadísticamente significativas, alterando su valor desde 55,05 mg/dl a 56,33 mg/dl, aunque sí que se ha modificado como era esperable (es decir, aumentando su valor) el ratio colesterol total/colesterol HDL, ya que ha aumentado el colesterol total sin hacerlo el colesterol HDL. Este ratio ha pasado de 3,57 a 3,95, siendo el valor de p correspondiente inferior a 0,001.

Por su parte, tanto la ApoA como la ApoB han mostrado modificaciones estadísticamente significativas, con modificaciones en sentido contrario respectivamente. La ApoA ha descendido de 159,34 a 149,11 ( $p < 0,001$ ) y la ApoB ha aumentado desde 84,22 a 95,02 ( $p < 0,001$ ). Al calcular el ratio apoB/apoA este ha aumentado su valor entre la analítica previa al tratamiento y la posterior. El ratio apoB/apoA ha demostrado ser un predictor potente de riesgo cardiovascular y en nuestros pacientes ha empeorado debido a las alteraciones en ambos parámetros. Como ya hemos comentado previamente, ambas apoproteínas están implicadas en varios puntos del metabolismo del VHC.

Como hemos podido ver en conjunto, a pesar de tratarse de una cohorte de pacientes sanos y con escasa afectación hepática en general, el perfil lipídico de nuestros pacientes ha empeorado y ha adquirido un perfil más aterogénico (aumento del colesterol total a expensas del colesterol LDL, empeoramiento del cociente apoB/apoA). En cuanto al perfil glucémico, nuestros datos sí que parecen indicar una reversibilidad en el proceso (descenso de la glucosa en sangre, descenso de los niveles de insulina).

Por último cabe destacar un descenso estadísticamente significativo de los valores de ácido fólico (de 9,42 ng/ml a 7,71 ng/ml) y de vitamina B12 (de 353,42 pg/ml a 298,33 pg/ml), obteniendo ambos parámetros un valor de p inferior a 0,001.

Esta información que hemos obtenido puede verse modificada conforme el total de los pacientes de la cohorte completen el seguimiento y posteriormente deberá ser

reevaluada cuando se alcance el punto de las 12 semanas tras el tratamiento. Además, nuestro grupo de trabajo tiene previsto ampliar el estudio de las lipoproteínas mediante el uso del método DOSY (Diffusion Order Spectroscopy), lo que permitirá una descripción mucho más detallada de las variaciones, no solo en estos parámetros, sino también en otras partículas como la ApoE y sus isoformas y las VLDL.

## 7. CONCLUSIONES

---

1. El perfil de paciente que recibe tratamiento para el VHC ha cambiado y actualmente la mayoría de pacientes presentan estadios bajos de fibrosis hepática. Los pacientes con cirrosis hepática son ahora una minoría, en comparación con las cohortes tratadas hace dos años, donde alcanzaban el 75% de los pacientes.
2. La mayoría de los pacientes presentan escasa comorbilidad, tienen un IMC que oscila entre la normalidad y el sobrepeso y no presentan un consumo perjudicial de alcohol.
3. Nuestros pacientes presentan una prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares algo inferior a la media nacional.
4. Los valores medios de colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL basales de la cohorte se encuentran dentro de la normalidad.
5. El perfil lipídico de los pacientes ha empeorado tras la curación de la infección por VHC hacia un carácter más aterogénico, con aumento del colesterol LDL y un empeoramiento del cociente apoB/apoA.
6. El perfil glucémico ha mejorado tras la curación de la infección por VHC, con niveles de glucosa en sangre e insulina en sangre inferiores significativamente al momento basal.
7. Son necesarios estudios que exploren en mayor profundidad las alteraciones lipídicas que produce el VHC y su modificación tras la curación de la infección, así como su repercusión en el desarrollo posterior de eventos cardiovasculares. para terminar de comprender los procesos que implican al VHC.

## 8. ASPECTOS ÉTICOS

---

Nuestro estudio ha recibido la autorización del CEICA para su realización y todos los pacientes han firmado el correspondiente consentimiento informado autorizando su participación. Se ha planteado un estudio de diseño antes-después desde el inicio en lugar de un estudio de tipo ensayo clínico aleatorizado dado que no se consideró, durante el diseño de dicho estudio, éticamente aceptable privar del tratamiento de la hepatitis C a un grupo de la población, dados los condicionantes comentados durante la introducción de este trabajo (principalmente la altísima tasa de curación, la baja incidencia de efectos secundarios y la gravedad de la enfermedad subyacente). Por ello y por la utilidad de que los pacientes fuesen su propio control (evitando de esta manera gran parte de la variabilidad interindividual) se decidió este formato de diseño.

La participación en el estudio no conlleva intervención diagnóstica o terapéutica extraordinaria, ni riesgo añadido a los inherentes a la práctica clínica convencional.

Todos los datos del estudio son estrictamente confidenciales y solo tienen acceso a ellos los investigadores y personal autorizado para garantizar la calidad y análisis de los mismos, tal como obliga la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal. Los datos han permanecido codificados de manera que no se incluyen datos del paciente en la base de datos del estudio y que nadie salvo el investigador pueda identificar al paciente.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* [Internet]. 2014 Jan [cited 2018 Apr 16];59(1):318–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24115039>
2. Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2018 Apr 16];22(10):833–8. Available from: <https://www-sciencedirect-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/science/article/pii/S1198743X16303007>
3. WHO | Hepatitis C. WHO [Internet]. 2018 [cited 2018 Apr 16]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
4. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Gobierno de España; 2015.
5. García- Fulgueiras A, et al. Hepatitis C and hepatitis B related mortality in Spain. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 21(8):895-901.
6. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Nov [cited 2018 Apr 16];61(1):S58–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443346>
7. Koretz RL et al. Is widespread screening for hepatitis C justified? *BMJ* 2015;350:g7809.
8. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The Risk of Transfusion-Transmitted Viral Infections. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Jun 27 [cited 2018 Apr 16];334(26):1685–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8637512>
9. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Jul 5 [cited 2018 Apr 16];345(1):41–52. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11439948>

10. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014.
11. The Global burden of hepatitis working group. Global burden of disease for Hepatitis C J. Clin Pharmacol. 2004; 44:20-29.
12. Soriano V, et al. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis víricas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(9):691–701.
13. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. ANRS. AFEF. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014.
14. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. Arthritis & Rheumatology 1999;42:2204–12.
15. Zignego AL, Giannini C, Monti M, et al. Hepatitis C virus lymphotropism: lessons from a decade of studies. Digestive and Liver Disease 2007; 39(Suppl. 1):S38–45.
16. Terrier B, Semoun O, Saadoun D, et al. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. Arthritis and Rheumatism 2011;63:1748–57.
17. Saadoun D, Bieche I, Maisonobe T, et al. Involvement of chemokines and type 1 cytokines in the pathogenesis of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis neuropathy. Arthritis and Rheumatism 2005;52:2917–25.
18. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus – associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term follow-up study. Arthritis and Rheumatism 2006;54:3696–706.
19. Saadoun D, Delluc A, Piette JC, et al. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. Current Opinion in Rheumatology 2008;20:23–8.

20. Ferri C, La Civita L, Caracciolo F, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: possible role of hepatitis C virus. *Journal of the American Medical Association* 1994;272:355–6.
21. Ferri C, Caracciolo F, La Civita L, et al. Hepatitis C virus infection and B-cell lymphomas. *European Journal of Cancer* 1994;30A:1591–2.
22. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, et al. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. *American Journal of Medicine* 2007;120:1034–41.
23. Zignego AL, Giannini C, Gragnani L. HCV and lymphoproliferation. *Clinical and Developmental Immunology* 2012:980942.
24. Landau D-A, Rosenzwajg M, Saadoun D, et al. The B lymphocyte stimulator receptor–ligand system in hepatitis C virus-induced B cell clonal disorders. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68:337–44.
25. Lee YH, Ji JD, Yeon JE, et al. Cryoglobulinaemia and rheumatic manifestations in patients with hepatitis C virus infection. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1998;57:728–31.
26. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine* 2001;80:1–8.
27. Boddi M, Abbate R, Chellini B, et al. HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV RNA localization in human carotid plaques. *Digestive and Liver Disease* 2007;39(Suppl. 1):S55–60.
28. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20:3410–7.
29. Lee M-H, Yang H-I, Lu S-N, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a communitybased long-term prospective study. *Journal of Infectious Diseases* 2012;206: 469–77.

30. Maruyama S, Koda M, Oyake N, et al. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. *Journal of Hepatology* 2013;58:11–5.
31. Izzedine H, Sene D, Cacoub P, et al. Kidney diseases in HIV/HCV-co-infected patients. *AIDS* 2009;23:1219–26.
32. Fabrizi F, Plaisier E, Saadoun D, et al. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2013;61:623–37.
33. Butt AA, Wang X, Fried LF. HCV infection and the incidence of CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 2011;57:396–402.
34. Serfaty L, Capeau J. Hepatitis C insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data. *Liver International* 2009;29(Suppl. 2):13–25.
35. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004;126:840–8.
36. Popescu CI, Riva L, Vlaicu O, Farhat R, Rouillé Y, Dubuisson J. Hepatitis C virus life cycle and lipid metabolism. *Biology (Basel)* 2014; 3: 892-921.
37. Giammanco A, Cefalù AB, Noto D, Averna MR. The pathophysiology of intestinal lipoprotein production. *Front Physiol* 2015; 6: 61 [PMID: 25852563 DOI: 10.3389/fphys.2015.00061].
38. Gill JM, Brown JC, Bedford D, Wright DM, Cooney J, Hughes DA, Packard CJ, Caslake MJ. Hepatic production of VLDL1 but not VLDL2 is related to insulin resistance in normoglycaemic middle-aged subjects. *Atherosclerosis* 2004; 176: 49-56 [PMID: 15306174].
39. Wang N, Silver DL, Costet P, Tall AR. Specific binding of ApoA-I, enhanced cholesterol efflux, and altered plasma membrane morphology in cells expressing ABC1. *J Biol Chem* 2000; 275: 33053-33058.
40. Grow TE, Fried M. Interchange of apoprotein components between the human

- plasma high density lipoprotein subclasses HDL2 and HDL3 in vitro. *J Biol Chem* 1978; 253: 8034-8041.
41. Vieyres G, Dubuisson J, Pietschmann T. Incorporation of hepatitis C virus E1 and E2 glycoproteins: the keystones on a peculiar virion. *Viruses* 2014; 6: 1149-1187.
  42. Meunier JC, Russell RS, Engle RE, Faulk KN, Purcell RH, Emerson SU. Apolipoprotein c1 association with hepatitis C virus. *J Virol* 2008; 82: 9647-9656.
  43. Bridge SH, Sheridan DA, Felmlee DJ, Nielsen SU, Thomas HC, Taylor-Robinson SD, Neely RD, Toms GL, Bassendine MF. Insulin resistance and low-density apolipoprotein B-associated lipoviral particles in hepatitis C virus genotype 1 infection. *Gut* 2011; 60: 68.
  44. Hofer H, Bankl HC, Wrba F, Steindl-Munda P, Peck-Radosavljevic M, Osterreicher C, Mueller C, Gangl A, Ferenci P. Hepatocellular fat accumulation and low serum cholesterol in patients infected with HCV-3a. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2880-2885.
  45. Moroşan E, Mihailovici MS, Giuşcă SE, Cojocaru E, Avădănei ER, Căruntu ID, Teleman S. Hepatic steatosis background in chronic hepatitis B and C - significance of similarities and differences. *Rom J Morphol Embryol* 2014; 55: 1041-1047.
  46. Meissner EG, Lee Y-J, Osinusi A, Sims Z, Qin J, Sturdevant D, McHutchison J, Subramanian M, Sampson M, Naggie S, Patel K, Remaley AT, Masur H, Kottlilil S. *Hepatology* 2015;61(3):790–801.
  47. Nishimura M, Yamamoto H, Yoshida T, Seimiya M, Sawabe Y, Matsushita K, Umemura H, Sogawa K, Takizawa H, Yokosuka O, Nomura F. Decreases in the serum VLDL-TG/non-VLDL-TG ratio from early stages of chronic hepatitis C: alterations in TG-rich lipoprotein lev.
  48. Huang H, Kang R, Zhao Z. Is hepatitis C associated with atherosclerotic burden? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e106376.
  49. Bridge SH, Sheridan DA, Felmlee DJ, Crossey MM, Fenwick FI, Lanyon CV, Dubuc

G, Seidah NG, Davignon J, Thomas HC, Taylor-Robinson SD, Toms GL, Neely RD, Bassendine MF. PCSK9, apolipoprotein E and lipoviral particles in chronic hepatitis C genotype 3: evid.

50. Llorente Barrio M. Recidiva y diagnóstico “de novo” de carcinoma hepatocelular y otras neoplasias en pacientes con virus de la hepatitis C tratados con antivirales de acción directa. Trabajo fin de máster. Zaragoza: Universidad de Zaragoza. 2017.
51. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. Rev Española Cardiol [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2018 Aug 4];69(6):572–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030089321600035X>
52. F. Soriguer, A. Goday, A. Bosch-Comas, E. Bordiú, A. Calle-Pascual, R. Carmena Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study Diabetologia, 55 (2012), pp. 88-93.
53. INE (2014) Determinantes de salud (consumo de tabaco, exposición pasiva al humo de tabaco, alcohol, problemas medioambientales en la vivienda). Madrid: Instituto Nacional de Estadística.
54. Moucari R, Forestier N, Larrey D, et al. Danoprevir, an HCV NS3/4A protease inhibitor, improves insulin sensitivity in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. Gut. 2010;59:1694–1698.

## **10. ANEXOS**

---

**10.1 - Autorización del CEICA**

**10.2 - Consentimiento informado**

**10.3 - Hoja de información del paciente**

**10.4 - Hoja de recogida de datos**

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

**CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 27/12/2017, Acta Nº 22/2017 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: Lipoprotein profiling 4 HCV infection**

**Investigador Principal: José Miguel Arbonés Mainar, IACS**

**Versión protocolo: v02 (18/12/2017)**

**Versión documento de información y consentimiento: Version 03 (18/12/2017)**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y los documentos para la obtención del consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 27 de diciembre 2017

**GONZALEZ  
HINJOS MARIA  
DNI 03857456B**

Firmado digitalmente por  
GONZALEZ HINJOS  
MARIA - DNI 03857456B  
Fecha: 2017.12.28  
10:24:34 +01'00'

María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### Título del PROYECTO: Lipoprotein profiling 4 HCV infection

Yo, ..... (nombre y apellidos del participante)

He leído el documento de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: .....(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

- Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: **sí no**

- Deseo que el excedente de muestras biológicas recogidas a lo largo del proceso asistencial de esta patología sean incorporadas al Biobanco del Sistema de Salud de Aragon al finalizar el estudio: **sí no**

(marque lo que proceda)

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante: .....

Fecha: .....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador: .....

Fecha:

## DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

**Título de la investigación: Lipoprotein profiling 4 HCV infection**

### 1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Hospital Universitario Miguel Servet. Su participación es importante para obtener el conocimiento que necesitamos, pero antes de tomar una decisión debe:

- Leer este documento entero
- Entender la información que contiene el documento
- Hacer todas las preguntas que considere necesarias
- Consultar con su médico-persona de confianza
- Tomar una decisión meditada
- Firmar el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de este documento y del consentimiento firmado. Por favor, consérvelos por si lo necesitara en un futuro.

### 2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración porque padece usted una infección por el virus de la hepatitis C y los especialistas que le tratan han estimado que es usted candidato a tratamiento para la erradicación del virus. En total en el estudio participarán 150 pacientes de estas características.

### 3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

Este estudio evaluará el efecto del tratamiento para la erradicación del virus sobre su metabolismo lipídico.

### 4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Recuerde que su participación es voluntaria y si decide no participar esto no afectará a su asistencia.

Su participación estaría incluida dentro del protocolo habitual del tratamiento de pacientes con infección por el virus de la hepatitis C. Aprovechando las analíticas que se le realizarán durante el proceso asistencial al que va a ser sometido, solicitamos su autorización para extraerle 10 ml de sangre adicionales.

### 5. ¿Qué riesgos o molestias supone?

Dado que las pruebas se realizarán en el marco de su proceso asistencial su participación en el estudio no supondrá ningún riesgo adicional al de las pruebas médicas que se le van a realizar.

### 6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación. Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento es probable que no obtenga ningún beneficio por su participación si bien usted contribuirá al avance del conocimiento y al beneficio social.

### 7. ¿Cómo se van a gestionar mis datos personales?

Requerimos su autorización para recoger la información contenida en su historia clínica, incorporarla al estudio y utilizarla en nuestras investigaciones. Sólo el equipo investigador tendrá acceso a los datos de su historia clínica y nadie ajeno al centro podrá consultar su historial. Las conclusiones del estudio se presentarán en congresos y publicaciones científicas pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/99, de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales: ni su nombre, ni su nº de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre. Para ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto a sus datos obtenidos durante el estudio debe ponerse en contacto con el investigador principal.

### 8. ¿Cómo se van a tratar mis muestras biológicas?

Las muestras de sangre obtenidas serán analizadas por los miembros del proyecto o sus colaboradores y se estudiarán distintos parámetros bioquímicos. Algunas determinaciones se podrían realizar en otros centros distintos al Hospital Miguel Servet. También se obtendrá información genética a partir de la cual se puede obtener información de su salud y de sus familiares. Siempre se actuara velando por la protección de esta información.

Si usted lo autoriza, todos los excedentes de muestras biológicas recogidas a lo largo del proceso asistencial de esta patología serán incorporadas al Biobanco del Sistema de Salud de Aragón al finalizar el estudio. En caso de que no lo autorice, una vez terminado el proyecto se destruirán sus muestras o el material sobrante.

### 9. ¿Quién financia el estudio?

Este proyecto se financia con fondos procedentes de una beca Gilead Sciences 2017. El conocimiento derivado de este estudio podría generar en un futuro beneficios comerciales que pertenecerán al equipo investigador. Los participantes no tendrán derecho a reclamar parte de ese beneficio.

### 10. ¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted para que pueda acudir a su médico habitual.

### ¿Puedo cambiar de opinión?

Tal como se ha señalado, su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria (sólo para proyectos en el ámbito asistencial). Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

Si usted desea retirarse del estudio se eliminarán los datos recogidos y las muestras biológicas no utilizadas en ese momento.

### ¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con el investigador responsable, Dr. Jose Miguel Arbones Mainar en el teléfono 976 769 565 de 9:00 a 15:00 o por correo electrónico en la dirección [jmarbones.iacs@aragon.es](mailto:jmarbones.iacs@aragon.es).

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

#### CRONOGRAMA DEL PROCESO

	<b>FIN TRATAMIENTO ANTIVIRAL</b>	<b>12 SEMANAS POST-TRATAMIENTO</b>	<b>24 SEMANAS POST-TRATAMIENTO</b>
<b>TIPO DE CONSULTA</b>	TELEFÓNICA	PRESENCIAL (CONSULTAS EXTERNAS)	TELEFÓNICA
<b>EXTRACCIÓN DE SANGRE</b>	SI (CONSULTAS EXTERNAS)	SI (CONSULTAS EXTERNAS)	SI (CONSULTAS EXTERNAS)
<b>DIA</b>			

EL EDIFICIO DE CONSULTAS EXTERNAS DEL HOSPITAL MIGUEL SERVET ESTA SITUADO EN LA CALLE PADRE ARRUPE. LAS EXTRACCIONES SE REALIZAN EN LA PLANTA BAJA ENTRE LAS 8 Y LAS 10 HORAS DEL DIA INDICADO.

PARA LAS CONSULTAS TELEFÓNICAS, NOSOTROS NOS PONDREMOS EN CONTACTO CON USTED

## FORMULARIO DE EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON HEPATITIS C

NOMBRE Y APELLIDOS:	DIAGNÓSTICO:
EDAD:	MÉDICO QUE REMITE:
TFNO CONTACTO:	HOSPITAL/CENTRO ORIGEN:

### Antecedentes personales

Alergias: Obesidad DM Dislipemia Raza:  
 FR CV: HTA Alcohol (cantidad/d): IMC (peso/talla):  
 Tabaquismo: ACV/AIT Consumo de drogas:  
 Eventos CV: SCA Arteriopatía periférica  
 Otras enfermedades (cáncer, enfermedades psiquiátricas, etc):  
 Tratamiento actual:  
 AF eventos CV:

### Historia VHC. Visita basal:

Genotipo: RNA VHC: Tto previo: Interferón +/- RBV:  
I+ R+ telaprevir/boceprevir:  
 Naive: nuevos AAD:  
 Coinfección: VHB HbsAg +/- antiHBc +/-  
VIH S / N  
 Fibroscan último ( / / ):  
 Ecografía abdominal: cirrosis hepática S / N  
Circulación colateral S / N  
Esplenomegalia S / N  
Ascitis S / N  
 Gastroscopia: varices esofagogástricas S / N  
Gastropatía por hipertensión portal S / N  
 Hepatocarcinoma S / N (fecha diagnóstico / / )  
 Analítica (fecha / / ):

Fecha:

Plan:

Incluido en estudio Lípidos:

***Recordar que en caso de que sea F3-F4 precisará ecografía con ARFI (Dr Sarria) y fibroscan para la visita inicial.***

**Visita telefónica de seguimiento fin de tto (EOT). Fecha:**

FR CV: HTA      Obesidad      DM      Dislipemia      IMC (peso/talla):  
Tabaquismo:      Alcohol (cantidad/d):      Consumo de drogas:  
Eventos CV: SCA      ACV/AIT      Arteriopatía periférica  
Otras enfermedades (cáncer, enfermedades psiquiátricas, etc) *(si cambios)*:  
  
Tratamiento actual *(si cambios)*:  
AF eventos CV *(si cambios)*:  
RNA VHC:  
Plan:

**Visita de seguimiento RVS 12s. Fecha:**

FR CV: HTA      Obesidad      DM      Dislipemia      IMC (peso/talla):  
Tabaquismo:      Alcohol (cantidad/d):      Consumo de drogas:  
Eventos CV: SCA      ACV/AIT      Arteriopatía periférica  
Otras enfermedades (cáncer, enfermedades psiquiátricas, etc) *(si cambios)*:  
  
Tratamiento actual *(si cambios)*:  
AF eventos CV *(si cambios)*:  
RNA VHC:  
Plan:

**Visita de seguimiento RVS 24s. Fecha:**

FR CV: HTA      Obesidad      DM      Dislipemia      IMC (peso/talla):  
Tabaquismo:      Alcohol (cantidad/d):      Consumo de drogas:  
Eventos CV: SCA      ACV/AIT      Arteriopatía periférica  
Otras enfermedades (cáncer, enfermedades psiquiátricas, etc) *(si cambios)*:  
  
Tratamiento actual *(si cambios)*:  
AF eventos CV *(si cambios)*:  
RNA VHC:  
Fibroscan:  
Plan:

***Recordar que en caso de que sea F3-F4 solicitaremos ecografía con ARFI (Dr Sarria) y fibroscan para la visita de las 24 semanas. Valorar si precisa gastroscopia de control.***