



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Hepatopatía VHC en pacientes coinfectados: ¿dónde estamos?

HCV liver disease in coinfectated patients: where are we?

Autor: Elena Ruiz Rentería

Directora: Prof. María Carmen Fariñas Álvarez

Codirector: Prof. Carlos Armiñanzas Castillo

Santander, junio 2020

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	5
ABREVIATURAS	7
RESUMEN	9
I. INTRODUCCIÓN.....	11
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	12
1. HISTORIA DE LA INFECCIÓN POR VIH	12
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	13
3. PATOGENIA	13
4. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.....	14
5. TRANSMISIÓN Y PREVENCIÓN.....	16
6. CLÍNICA	17
7. DIAGNÓSTICO.....	17
8. CLASIFICACIÓN	18
9. ENFERMEDADES NO DEFINITORIAS DE SIDA	19
10. TRATAMIENTO.....	22
VIRUS DE LA HEPATITIS C.....	24
1. VIROLOGÍA Y CICLO NATURAL	24
2. MANIFESTACIONES	25
3. TRANSMISIÓN	27
4. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO.....	27
5. TRATAMIENTO	29
PACIENTES COINFECTADOS VIH/VHC.....	31
TRATAMIENTO DE COINFECTADOS.....	32
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	33
JUSTIFICACION	34
HIPÓTESIS:	34
OBJETIVOS:	34
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	35
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	36
2. ÁMBITO DEL ESTUDIO	36
3. PERIODO DEL ESTUDIO	36
4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	36
5. DIVISIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	36
6. DEFINICIONES DEL ESTUDIO	36
7. VARIABLES DEL ESTUDIO (ANEXO 1).....	37
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	39
9. ASPECTOS ÉTICOS.....	39
IV. RESULTADOS.....	40
1. DESCRIPCIÓN COHORTE.....	41
2. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN POR VHC: AAD Vs INF/RBV	42
2.1 COMORBILIDADES GENERALES.....	42
2.2 CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR VIH	43
2.3 SITUACIÓN HEPÁTICA ANTES DEL TRATAMIENTO	44
3. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA.....	45
V. DISCUSIÓN	48

1.	DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA COHORTE	49
2.	PARÁMETROS RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN POR VIH	49
3.	FACTORES INFLUYENTES EN LA EVOLUCIÓN HEPÁTICA PRE-TRATAMIENTO.....	50
4.	EVOLUCIÓN HEPÁTICA TRAS TRATAMIENTO	51
VI.	CONCLUSIONES	53
VII.	ANEXOS	55
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	58

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el resumen de todo el esfuerzo realizado durante estos seis años. Es el punto final de una aventura en la que, lejos de estar sola, han formado parte muchas personas que me han hecho convertirme en quien soy hoy, por ello gracias.

Me gustaría expresar mi gratitud a todos los profesores y médicos que han contribuido a mi formación, ellos son quienes nos han enseñado a amar esta profesión.

A la Dra. Fariñas, como profesora y directora de este trabajo, que en cada una de sus clases nos ha transmitido su pasión por la Medicina. Que nos ha exigido mucho, pero nos ha dado igual o más a cambio. Gracias por enseñarnos a ver esta carrera como una forma de vida y no como un trabajo. Y sobre todo, gracias por hacernos crecer como médicos y aún más como personas. Al Dr. Carlos Armiñanzas que, sin querer, un día de guardia me enseñó cómo me gustaría ser como médica y compañera. Gracias por la paciencia y las interminables horas hablando por videoconferencia para corregir lo que hiciera falta, por sacar tiempo para este trabajo entre guardia y guardia a pesar de las dificultades. Sin vosotros este trabajo no habría sido posible.

En lo personal, me gustaría agradecer a mi familia la confianza depositada en mí y en que conseguiría mi sueño. A mi madre, Maite, que desde pequeña me ha enseñado la importancia de la constancia y el trabajo, y en no creer en los imposibles. Por ser la persona que siempre me ha apoyado y me ha ayudado a conseguir lo que me propusiera. Sin ti hoy no estaría aquí. A Carmelo, por hacerme reír y picarme cuando tenía un mal día. Gracias a ambos por haber estado cada día al pie del cañón, por ser vuestra prioridad incondicionalmente y por todo el esfuerzo realizado para que yo llegara hasta aquí

A ti, Raúl, que has estado a mi lado durante todo el camino. Que me has hecho ver las cosas desde otra perspectiva y me has sacado sonrisas cuando era imposible. Gracias por los paseos entre los ratos de estudio y la paciencia en cada época de exámenes. Siempre recordaré el día que me dijiste lo orgulloso que estabas de mí y de lo que estaba consiguiendo, espero que lo consigamos juntos.

Por último, a mis compañeros, que comenzaron este viaje conmigo y 6 años después lo acabamos juntos. De todos ellos me llevo a mis amigos, a los de verdad, con los que he compartido miedos, pero sobre todo risas. Han pasado seis años en los que habéis pasado de ser completos desconocidos a ser una parte imprescindible de mí. Nunca se me olvidará todo lo que hemos vivido hasta ahora, pero aún tengo más ganas de lo que nos queda por vivir, juntos, como siempre.

ABREVIATURAS

AAD: Antivirales de Acción Directa

ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo

ADA: Antibody Differentiation Assay (Ensayo de Diferenciación de Anticuerpos)

ADVP: Adictos a Drogas por Vía Parenteral

CDC: Centro de Control de Enfermedades

CMV: Citomegalovirus

CV: Carga Viral

DM: Diabetes Mellitus

HAI: Índice de Actividad Histológica

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IC: Insuficiencia Cardíaca

IFN/RBV: Interferón/Ribavirina

INI: Inhibidores de la Integrasa

IP/r: Inhibidores de la Proteasa

ITIAN: Inhibidor de la Transcriptasa Inversa Análogo de Nucleósidos

ITINN: Inhibidor de la Transcriptasa Inversa no Análogo de Nucleósidos

LDL: Low Density Lipoproteins

LMP: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

RAS: Sustitución Asociada a Resistencias

RVS: Respuesta Viroológica Sostenida

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida

TAR: Terapia Antirretroviral

TBC: Tuberculosis

TELA/BOCE: Telaprevir/Boceprevir

TTO: Tratamiento

VEB: Virus Epstein-Barr

VHA: Virus Hepatitis A

VHB: Virus Hepatitis B

VHC: Virus Hepatitis C

VHD: Virus Hepatitis D

VHS: Virus Herpes Simple

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

WB: Western Blot

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La aparición de los Antivirales de Acción Directa (AAD) ha supuesto una revolución en el tratamiento del VHC, especialmente en pacientes coinfectados por VIH/VHC. Se sabe que estos fármacos tienen una tasa curación mucho mayor que la pauta de IFN/RBV, pero aún está por determinar su efecto en la regresión de la enfermedad hepática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron pacientes coinfectados por VIH/VHC, seguidos en las consultas externas del HUMV entre los años 2010-2019. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Statistics. Para la comparación de variables categóricas se empleó el test de chi-cuadrado (χ^2) y el test t de Student fue el utilizado para la comparación de variables continuas. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron 281 pacientes coinfectados por VIH/VHC: 75,8% hombres; Edad media: 54,73 (DE: 6,763). Se dividieron en dos grupos 224 (79,7%) recibieron AAD y 57 (20,3%) recibieron IFN/RBV. Se encontró mayor incidencia de factores de riesgo hepáticos en el grupo tratado con IFN/RBV (78,9% Vs 54,5%; $p=0,001$). Desde antes del tratamiento había mayor número de personas en todos los estadios de fibrosis en el grupo tratado con AAD ($p=0,000$).

CONCLUSIONES

No hubo diferencias significativas en las características y comorbilidades generales de la población. Se observó un mayor número de pacientes con factores de riesgo en el grupo tratado con IFN/RBV, sobre todo una mayor prevalencia de VHB. La fibrosis por estadios después del tratamiento fue similar en ambos grupos de pacientes.

PALABRAS CLAVE

Infección por VIH, Infección por VHC, Antivirales de Acción Directa, Cirrosis, Elastografía.

ABSTRACT

BACKGROUND

The emergence of Direct-acting Antivirals (DAAs) has meant a revolution in the treatment of HCV, especially in patients with HIV/HCV co-infection. These drugs are known to have a much higher cure rate than the IFN/RBV regimen, but their effect on the regression of liver disease remains to be determined.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective cohort study that included patients with HIV/HCV co-infection, followed up at HUMV between 2010-2019. The statistical analysis was performed with the SPSS Statistics program. The chi-square test (χ^2) was used for the comparison of categorical variables and the Student's t-test was used for the comparison of continuous variables. A value of $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

RESULTS

We included 281 patients with HIV/HCV co-infection: 75.8% men; mean age: 54.73 years (SD: 6,763). They were split into two groups: 224 (79.7%) patients were treated with DAAs and 57 (20.3%) were treated with IFN/RBV. A higher incidence of liver risk factors was found in the group treated with IFN/RBV (78.9% vs 54.5%; $p = 0.001$). Before the beginning of the treatment, there were more people in all stages of fibrosis in the group treated with DAAs ($p = 0.000$).

CONCLUSIONS

There were no significant differences in the general characteristics and comorbidities of the population. A greater number of patients with risk factors were observed in the group treated with IFN/RBV, especially a higher prevalence of HBV. Post-treatment stage fibrosis was similar in both patient groups.

KEY WORDS:

VIH infection, VHC infection, Direct Acting Antivirals, Cirrhosis, Elastography.

I. INTRODUCCIÓN

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

1. HISTORIA DE LA INFECCIÓN POR VIH

En el año 2017, 36,9 millones de personas vivían con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y de ellas 21,7 millones se encontraban en tratamiento antirretroviral (1).

Fue descubierto sobre el año 1980 en EE. UU., donde se diagnosticaron a 5 varones homosexuales de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y a 26 de sarcoma de Kaposi. Fue entonces, cuando se vio que había un precipitante que inmunodeprimía a los pacientes y los predisponía a desarrollar infecciones y tumores menos comunes que en la población general. En el año 1983 se aisló el causante de esta inmunosupresión, un virus, que se denominó “Virus de la Inmunodeficiencia Humana” (2).

Posteriormente, en una reunión de la OMS se definió SIDA, con el fin de diagnosticar la infección por VIH avanzada en lugares donde carecían de técnicas de detección. Esta definición se basaba en la presencia de 12 situaciones clínicas que se desarrollaban en pacientes infectados por VIH (3).

Actualmente definimos SIDA cuando la cifra de CD4 es inferior a 200 células por microlitro o cuando hay una Enfermedad Definitoria de Sida.

En 2017 el número de muertes debidas a enfermedades definitorias fue el más bajo del último siglo (4).

A partir de entonces el VIH ha sido un motivo de investigación en todo el mundo debido a su gran mortalidad y morbilidad.

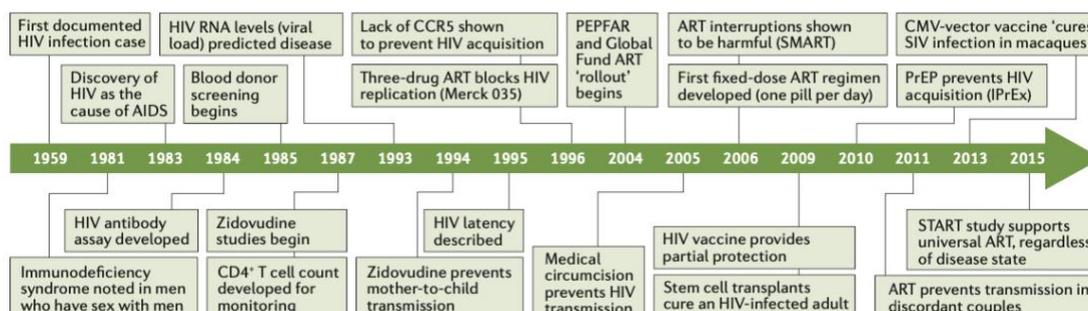


Figura 1. Acontecimientos relacionados con el VIH a lo largo de la historia (2). AIDS: enfermedad definitiva de SIDA. CCR5: receptor presente en LfT. ART: terapia antirretroviral (TAR). PrEP: Profilaxis pre-exposición. HIV: Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

2. EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la inmunodeficiencia humana es un retrovirus capaz de integrarse en el ADN del individuo que infecta. Se distinguen dos virus humanos, el VIH-1 y el VIH-2, siendo el primero el más frecuente.

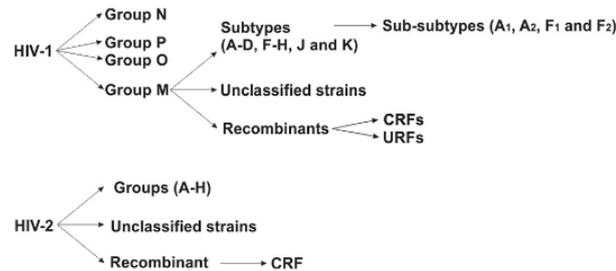


Figura 2. Tipos y subtipos de VIH (5).

En el 97% de los casos están infectados por el grupo M del HIV-1. Dentro de él, el subtipo B es el predominante en Europa y EE. UU., mientras que los no-B son los predominantes en África subsahariana (5).

3. PATOGENIA

Cuando el virus infecta a un nuevo individuo, el primer receptor con el que interacciona es el receptor CD4, este se expresa en la membrana de linfocitos, macrófagos, monocitos y células dendríticas. El receptor CD4 interacciona con la proteína gp120 del virus produciendo un cambio conformacional que permite la interacción del virus con el correceptor de la célula que está siendo infectada.

Hay dos correceptores con los que puede interactuar:

- CCR5: se expresa especialmente en células T memoria, macrófagos y monocitos.
- CXCR4: en las células citadas anteriormente y en linfocitos naive por igual.

La interacción de ambos receptores con la gp120 permite que la proteína gp41 se inserte en la membrana de la célula hospedadora y se forme un poro de fusión entre la membrana viral y la membrana plasmática de la célula. Tras la fusión se produce el desprendimiento de las proteínas de la cápside y el contenido se libera al citoplasma de la célula. Una vez en el citoplasma, el ARN viral es retrotranscrito, por la enzima retrotranscriptasa inversa, a su ADN complementario. Este proceso tiene lugar mientras la maquinaria necesaria y el ARN viral se transportan al núcleo, donde este último atraviesa la membrana nuclear y se integra de forma selectiva en el genoma de la célula receptora. En este punto, el virus se encuentra en estado latente y depende de la activación celular para que se produzca la transcripción. Una vez transcrito a mRNA, se lleva a cabo la síntesis de proteínas, que posteriormente se ensamblan junto con

enzimas y RNA viral para formar partículas virales (viriones). Los viriones adquieren una cubierta lipídica y, en este momento, es donde una proteína denominada teterina es capaz de impedir la liberación de los mismos, en caso de que la teterina fracase los viriones maduran siendo capaces de infectar a nuevas células.

Cada uno de los pasos, transcripción, integración y la maduración de proteínas, es una diana de los tratamientos antirretrovirales (2,6,7)

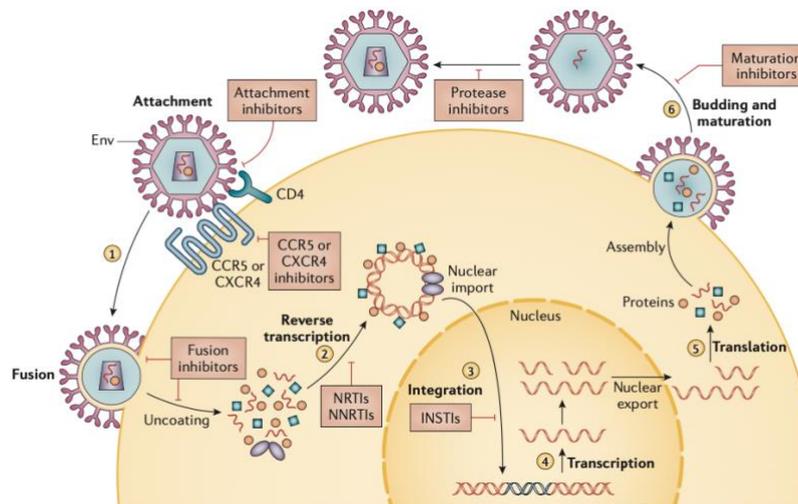


Figura 3. Ciclo de infección del VIH (2).

La infección por VIH produce daño a 3 niveles y tiene efecto a 3 niveles también:

- 1- Destrucción de células TCD4+ y, por tanto, disminución de la inmunidad celular. La destrucción se hace por dos métodos:
 - a. Apoptosis en células infectadas y activadas, se hace por la vía caspasa 3
 - b. Piroptosis, por la vía caspasa 1. Produce una inflamación crónica por síntesis de citoquinas inflamatorias.
- 2- Daño tisular por activación de células mononucleares
- 3- Activación crónica del sistema inmune que produce un daño endotelial por activación permanente de la inflamación y, consecuentemente, daño orgánico (8).

4. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La historia natural de la infección comienza cuando el virus interacciona con los receptores, a partir de ahí se disemina a los órganos linfoides y comienza a haber una depleción de linfocitos CD4.

Aproximadamente, a los 10 días de la infección, el virus (RNA) comienza a ser detectable en plasma por un test de ácidos nucleicos. A los 14 días aparece el antígeno p24, que es transitorio, ya que cuando se forman los anticuerpos anti-VIH este antígeno se combina con ellos formando complejos que dificultan su detección. En este momento se abre un segundo periodo ventana, ya que ni el antígeno p24 se detecta, al estar formando estos complejos, ni se pueden detectar los anticuerpos anti-VIH por estar en cifras inferiores a las que somos capaces de detectar. Entre el día 21-42 se sintetizan los anticuerpos IgM, tras los cuales surgen los anticuerpos IgG. El ARN tiene un crecimiento exponencial hasta alrededor del día 30 que alcanza el pico máximo y es cuando aparecen los anticuerpos anti-VIH. En este momento es donde el individuo infectado es potencialmente más transmisor de la infección. Tras alcanzar el pico máximo, el sistema inmune reacciona frenando la replicación del virus, que se mantiene estable en sangre durante unos años, tras los cuales comienza a haber una inmunodepresión franca que hace propenso al hospedador de desarrollar enfermedades oportunistas (2,9,10).

- **Primer periodo ventana (eclipse period):** días 0-11. Intervalo de tiempo tras la infección en la que los marcadores aun no son detectables.
- **Periodo de seroconversión:** 0-21, máximo el día 42. Periodo entre que se produce la infección y la primera detección de anticuerpos.
- **Infección aguda:** días 11-21, máximo día 42. Intervalo de tiempo entre la aparición de RNA de VIH y la primera detección de anticuerpos.
- **Infección establecida:** Presencia de anticuerpos IgG suficientes para que haya un Western-Blot (WB) positivo (10).

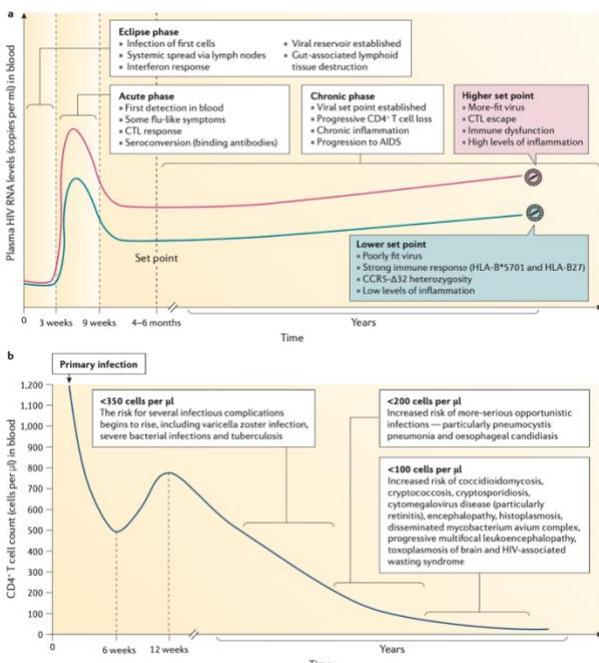


Figura 5. Evolución de la carga viral y del recuento de Lf T CD4 a lo largo de la infección (2).

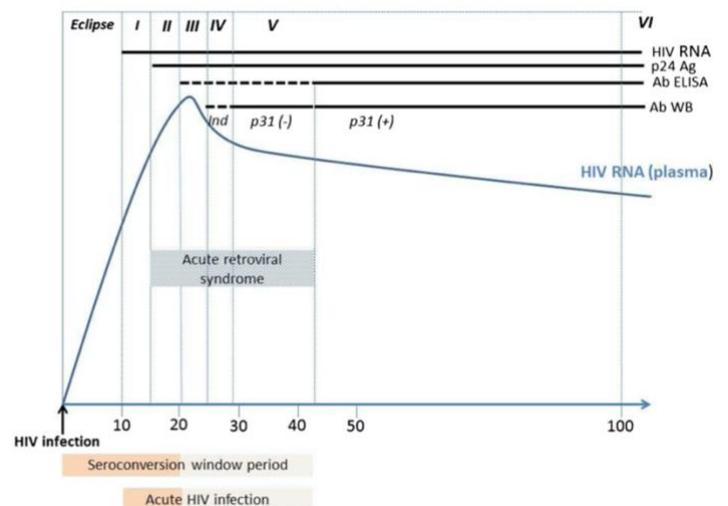


Figura 4. Evolución de la carga viral y recuento de CD4 (2).

5. TRANSMISIÓN Y PREVENCIÓN

- Vía sexual
 - Hombres que tienen sexo con hombres
 - Relaciones heterosexuales
- Vía parenteral
 - Adictos a drogas por vía parenteral (ADVP)
 - Contactos con objetos corto-punzantes VIH+
 - Transfusiones sanguíneas
- Vía materno-fetal (11).

Durante la transmisión se sabe que, a pesar de la diversidad viral del donante, el nuevo hospedador recibe solo una variante fenotípica, este fenómeno se llama cuello de botella.

Tiene lugar en el 80% de las transmisiones por relaciones heterosexuales, en un 75% de las transmisiones que tienen lugar por sexo entre hombres, 70% de las transmisiones madre-hijo y entre un 40-80% de las transmisiones por consumo de drogas.

La transmisión de múltiples variantes es más frecuente cuando hay daños en la mucosa genital o cuando hay atracción de células VIH +. Esto hizo pensar inicialmente que el mecanismo por el que se llevaba a cabo era por que la mucosa hacía de barrera, pero el hecho de que en las transmisiones por consumo de drogas también ocurra, hace pensar que hay algo más detrás de esto, por lo que se baraja la opción de que haya una selección de algunos fenotipos virales específicos (9).

Para la prevención se pueden llevar a cabo las siguientes medidas:

- Uso de preservativo.
- Circuncisión masculina.
- En caso de ser ADVP no compartir jeringuillas.
- Madres VIH+ tener bajo control la infección con TAR. Hacer consulta preconcepcional para planificación del embarazo.
- Profilaxis pre-exposición (PrEP): está indicado para personas que tienen un alto riesgo de contraer la infección, su principal uso está siendo en hombres que mantienen sexo con hombres. Una dosis oral diaria de emtricitabine (FTC)-tenofovir disoproxil fumarate (TDF) es un método muy eficaz para la prevención del VIH en diferentes formas de transmisión sexual. Es muy seguro, con poca afectación a nivel renal y óseo. En Londres se ha demostrado una disminución del 40% de nuevas infecciones durante dos años consecutivos (12).
- Profilaxis postexposición (PPE) (11, 13).

6. CLÍNICA

La infección primaria se define cuando pasa un periodo de tiempo entre 6 y 12 semanas, desde el momento de la exposición hasta la aparición de anticuerpos anti-VIH y replicación de la carga viral.

La presentación clínica de la enfermedad se divide en 4 fases, que avanzan, mas o menos, paralelamente al recuento de CD4 y a la carga viral:

- **Cuadro pseudogripal:** presente en un 65-95% de los casos.
Los síntomas característicos son presencia de linfadenopatías, fiebre, cefalea, tos, mialgias, faringitis, rash cutáneo incluso meningitis aséptica. También puede haber leucopenia, anemia y trombopenia, pero solo en 1/3 de los casos.
Este cuadro es autolimitado, con una duración de 1-3 semanas, pero parece ser un marcador pronóstico de la enfermedad, cuando hay una infección aguda sintomática la depleción de CD4 es mucho más rápida que cuando es asintomática.
- **Fase asintomática:** se produce cuando los niveles de carga viral y los linfocitos CD4 están estables ya que el sistema inmune los mantiene “bajo control”. Esta fase puede durar hasta 10 años.
- **Fase sintomática (SIDA):** comienza a haber un aumento de la carga viral y una disminución drástica de los CD4 que les hacen ser muy propensos a enfermedades oportunistas. Gracias a la instauración de TAR la mayoría de pacientes no llegan a esta fase (10).

7. DIAGNÓSTICO

Según el Centro de Control de Enfermedades (CDC) y las guías europeas, el test de diagnóstico inicial debe ser un Inmunoensayo de 4ª generación (detecta anticuerpos HIV-1, HIV-2 y antígeno p24)

La sensibilidad del Inmunoensayo de 4ª generación establecida para el VIH-1 y VIH-2 es del 99,7 al 100% y su especificidad entre 99-100%. En caso de ser negativa, si hay una alta sospecha de infección, se solicitará carga viral de VIH.

La presencia de un test de screening positivo requiere de la realización de un test de confirmación. En Europa se hace WB o Inmunoblot, mientras que en EEUU realizan una prueba denominada Ensayo de Diferenciación de Anticuerpos (ADA).

Con el WB podemos obtener un resultado positivo, negativo o indeterminado, dependiendo del número y de la especificidad de las bandas, que revela la presencia de anticuerpos anti-VIH-1.

Un resultado negativo o indeterminado de WB después de positividad del Inmunoensayo de cuarta generación puede indicar infección precoz de VIH-1, infección

por VIH-2 o falso negativo. En este caso se repite el WB 15 días después para tener el resultado definitivo (2, 10).

8. CLASIFICACIÓN

El estadio de VIH lo podemos clasificar basándonos en el recuento de CD4 o según la clínica del paciente. A pesar de ser dos clasificaciones distintas, van a la par, ya que cuantos menos CD4 más avanzada será es estadio clínico.

La clasificación según los linfocitos TCD4+ es la siguiente:

CATEGORÍA	RECuento DE CD4+
Categoría 1	Lf T CD4+ \geq 500 cel/ml
Categoría 2	Lf T CD4+ 200-4900 cel/ml
Categoría 3	Lf T CD4+ < 200 cel/ml

Tabla 1. Clasificación según recuento de Linfocitos T CD4+. Lf: Linfocito

Además, de la clasificación inmunológica, según el recuento celular, hay establecida una clasificación clínica.

A.-	Infección asintomática
	Infección aguda
	Linfadenopatía generalizada persistente
B.-	Infección crónica sintomática, sin condiciones definitorias de SIDA. Incluye:
	▪ Candidiasis orofaríngea o vaginal >1 mes
	▪ Síndrome diarreico crónico >1 mes
	▪ Síndrome febril prolongado >1 mes
	▪ Baja de peso <10 Kgs.
	▪ Leucoplaquia oral vellosa
	▪ Herpes Zoster >1 episodio o >1 dermatoma
	▪ Listerosis
	▪ Nocardiosis
	▪ Angiomatosis bacilar
	▪ Endocarditis, meningitis, neumonía, sepsis
	▪ Proceso inflamatorio pelviano
	▪ Polineuropatía periférica
	▪ Púrpura trombocitopénico idiopático
	▪ Displasia cervical
C.-	Condiciones clínicas indicadoras de SIDA. Incluye:
	▪ Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar
	▪ Neumonía por Pneumocystis carinii
	▪ Criptococosis meníngea o extrapulmonar
	▪ Toxoplasmosis cerebral
	▪ Enfermedad por micobacterias atípicas
	▪ Retinitis por CMV
	▪ Candidiasis esofágica, traqueal o bronquial
	▪ Encefalopatía VIH
	▪ Leucoencefalopatía multifocal progresiva
	▪ Criptosporidiosis crónica >1 mes
	▪ Isosporosis crónica >1 mes
	▪ Úlceras mucosas o cutáneas herpéticas crónicas >1 mes
	▪ Neumonía recurrente.
	▪ Bacteremia recurrente por Salmonella spp.
	▪ Sarcoma de Kaposi

Figura 6. Clasificación clínica (14). CMV: Citomegalovirus. VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Finalmente, luego surgió otra clasificación en la que se relacionaba el recuento celular con el estadio clínico de la infección, apareciendo subcategorías dentro de las que ya había (15).

Categoría según RC Lf T CD4+	Categorías Clínicas		
	A – Asintomático, Infección aguda o PGL	B – Sintomático, condiciones no A no B	C – Condiciones indicadoras de SIDA
>500 cel/uL	A1	B1	C1
200-499 cel/uL	A2	B2	C2
<200 cel/uL	A3	B3	C3

Tabla 2. Clasificación del CDC (1993) clínica e inmunológica (15). RC: Recuento Celular. Lf T: Linfocito T. PGL: Linfadenopatías Generalizadas Persistentes.

9. ENFERMEDADES NO DEFINITORIAS DE SIDA

En la actualidad la terapia antirretroviral ha supuesto un drástico cambio de esta enfermedad, las Enfermedades Definitivas de SIDA han dado paso a otra serie de enfermedades, incluidas tumores, que se denominan Comorbilidades No Definitivas de SIDA. Esto es gracias a la disminución de las infecciones oportunistas y, consecuentemente, al aumento de la esperanza de vida, que ha hecho que los pacientes desarrollen una serie de trastornos comunes a la población general y que no están en relación directa con el virus, pero que tienen un comportamiento más agresivo, mayor incidencia o aparecen antes debido a la infección.

Dentro de las complicaciones relacionadas con el VIH, entre otras, hay afectaciones a nivel neurológico, óseo, cardiovascular y metabólico. Tras la introducción de la Terapia Antirretroviral (TAR) se ha visto un cambio en las alteraciones a nivel neurológico, ha habido un desplazamiento de los casos hacia alteraciones menos graves, disminuyendo los casos de demencia asociada a VIH y aumentando las alteraciones cognitivas moderadas y el compromiso neurocognitivo asintomático.

A nivel óseo hay una disminución de la densidad ósea y consecuentemente una osteopenia, osteoporosis y/o fracturas.

El aumento de la esperanza de vida hace que el síndrome metabólico tenga una prevalencia muy parecida a la de la población general, a esto contribuyen los mismos factores que en el resto de la población, pero también hay que tener en cuenta que el tratamiento provoca una alteración en la distribución de la grasa corporal, así como, la propia enfermedad que hace que haya una inflamación crónica y una alteración del sistema inmune que contribuye al desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y aterosclerosis. El síndrome metabólico junto con otros factores como el tabaco, el

tratamiento... hacen que haya un aumento a su vez de los eventos cardiovasculares. Todo ello obliga a que haya que tener un control aun más estrecho de los factores de riesgo de las distintas patologías con el fin de prevenirlas, siendo algunas de las medidas como el cese tabáquico más efectivas aun que en la población general (16,17).

Entre los tumores no definitorios tenemos principalmente:

- Cáncer anal - Virus papiloma humano (VPH)
- Carcinoma hepatocelular – VHB/VHC
- Carcinoma de pulmón - Tabaco
- Linfoma de Hodking – Virus Epstein-Bar (VEB)
- Cáncer de próstata
- Cáncer de mama

En el metaanálisis de Shiels et al., se determinó que estos tumores eran el doble de frecuentes en VIH+ que en la población general, además todos ellos eran más frecuentes en hombres que en mujeres.

Hay una serie de factores de riesgo para padecer Enfermedades no Definitorias:

- Se ha visto que el recuento de CD4 es independiente del desarrollo de Enfermedades no Definitorias de SIDA.
- La alteración basal del sistema inmune hace que no tenga un correcto “sistema de vigilancia”.
- La TAR puede ser procancerígena, pero sus beneficios exceden su posible toxicidad.
- Coinfecciones virales como VHB, VHC, VEB...
- Abuso de alcohol
- La inflamación crónica que se produce debido a la infección por VIH es un factor de riesgo en el desarrollo de muchas comorbilidades.

9.1 CANCER DE PULMÓN

Es el tumor no definitorio más frecuente, constituyendo el 20% de los casos aproximadamente.

La edad del diagnóstico suele ser entre los 45-50 años, y muchos de los individuos están asintomáticos.

Al igual que en la población general, el adenocarcinoma es el más frecuente, aunque la prevalencia de todos está aumentada.

Los sujetos con VIH suelen fumar más, comienzan a fumar más jóvenes y tienen más adicción, por lo que el riesgo de padecer cáncer de pulmón aumenta. Además, se presupone que hay otra serie de factores que hacen que la gente VIH + desarrolle más tumores y lo haga de más joven, entre ellos está la inflamación crónica y la activación permanente del sistema inmune, un mayor número de infecciones respiratorias y es controvertido el papel de algunos antirretrovirales.

Como medida principal de prevención está la deshabituación tabáquica (18-20).

9.2 CARCINOMA HEPATOCELULAR

Las personas infectadas por VIH tienen más riesgo de infección por VHB y VHC, ya que las vías de transmisión son compartidas. La infección por estos virus hepatotropos es un factor de riesgo en el desarrollo de hepatocarcinoma.

El desarrollo de este tumor en pacientes coinfectados es independiente del recuento de CD4, el hecho de ser VIH + produce una inflamación crónica y una activación del sistema inmune que conlleva a una alteración de la microbiota que da lugar a un proceso de fibrosis acelerado.

Además, influye en el desarrollo el consumo de alcohol y la presencia de hepatopatía grasa no alcohólica, ya que estos pacientes tienen más riesgo desarrollarla.

Se recomienda como cribado hacer una ecografía abdominal semestral a:

- Hígados cirróticos independientemente de la etiología
- Infección por VHB
- Fibrosis avanzada por VHC y factores de riesgo adicionales como consumo de alcohol o esteatopatía grasa no alcohólica (18-20).

9.3 CÁNCER ANAL

Es un cáncer no muy común en la población general y, sin embargo, es uno de los que tiene mayor incidencia en sujetos infectados por VIH.

La edad media de presentación suele ser entre los 45-50 años, siendo más común en varones que tienen sexo con varones. Esto es debido a que uno de los factores de riesgo de este tumor es el VPH y su principal vía de transmisión es la sexual.

La histología más común es el carcinoma de células escamosas. Se ha visto que una baja carga viral está asociada con una menor incidencia de este tumor.

El cribado del cáncer anal es similar al de cáncer de cérvix en la mujer:

- Visualización del área con toma de muestras para citología a ciegas y tacto rectal
- Anoscopia en caso de que haya displasia en la citología y toma de biopsia
- Tratamiento local (electrocauterización, fotocoagulación) o seguimiento de las lesiones (18-20).

9.4 LINFOMA DE HODKING

Está asociado a la inmunosupresión, y su tasa ha disminuido desde la introducción de la TAR.

No está claro el mecanismo por el cual es más frecuente en personas VIH +. Se sabe que está en relación por el VEB, y se piensa que la introducción de TAR puede hacer que durante la reconstitución del sistema inmune se activen las células B y, por tanto, los linfocitos infectados por VEB (18-20).

10. TRATAMIENTO

Un comienzo temprano del tratamiento antirretroviral tiene beneficios tanto virológicos e inmunológicos como clínicos.

Clínicamente cuanto antes sea el comienzo del tratamiento, más fácil es evitar el avance hacia estadios más altos (B o C)

El VIH se almacena en reservorios desde el comienzo de la infección, desde la semana 4 tras la infección se puede ver la presencia de ADN viral que sirve como marcador de los santuarios. Por tanto, el inicio precoz del tratamiento reduce la acumulación del virus en estos sitios de los que más tarde es muy difícil de eliminar.

Además, se ha visto que entre el 5-15% de las personas que comienzan muy precozmente el tratamiento, cuando se suprime el TAR tienen una carga viral indetectable durante años (10).

En cuanto a los beneficios inmunológicos, el tratamiento temprano ha mostrado una disminución de la inflamación crónica con una menor activación de citoquinas y, por tanto, reducción de marcadores de inflamación. Esta disminución de activación también es mejor para el sistema inmune que es capaz de mantener su función e integridad.

El tratamiento en si hay que elegirlo en función de las guías y las resistencias locales. Se recomienda antes de empezar con el tratamiento hacer pruebas de resistencia genotípica, en caso de no poder hacerlas, es conveniente incluir en el tratamiento un fármaco de alta barrera genética.

Hay varias pautas de inicio de tratamiento:

- 2 ITIAN + INI
- 2 ITIAN + ITINN
- 2 ITIAN + IP/r

Como vemos, el tratamiento se suele constituir por dos inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleósidos, normalmente tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o tenofovir alafenamida (TAF) asociado con emtricitabina (FTC), es decir, TDF + FTC o TAF + FTC. A estas dos asociaciones se le suma un tercer fármaco que puede ser un INI, ITINN o IP/r.

Pauta	Dosis	Precaución	Requerimiento de comida
2 ITIAN + INI			
ABC/3TC/DTG ^(1,4)	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 comprimido qd	Los antiácidos que contienen Al/Ca/Mg y los complejos multivitaminicos deben tomarse por separado (mínimo 2 horas después o 6h antes). DTG 50 mg bid con rifampicina	No
TAF/FTC ⁽²⁾ o TDF/FTC ⁽²⁾ + DTG	TAF/FTC 25/200 mg, 1 comprimido qd o TDF/FTC 300/200mg, 1 comprimido qd + DTG 50 mg, 1 comprimido qd		No
TAF/FTC/EVG/c ^(2,3) o TDF/FTC/EVG/c ^(2,3,4)	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 comprimido qd o TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg, 1 comprimido qd	Los antiácidos que contienen Al/Ca/Mg y los complejos multivitaminicos deben tomarse por separado (mínimo 2 horas después o 6h antes).	Con comida
TAF/FTC ⁽²⁾ o TDF/FTC ⁽²⁾ + RAL	TAF/FTC 25/200 mg, 1 comprimido qd o TDF/FTC 300/200mg, 1 comprimido qd + RAL 400 mg, 1 comprimido bid	No se recomienda la coadministración de antiácidos que contienen Al o Mg. Con rifampicina se recomienda RAL 400 o 800 mg BID.	No
2 ITIAN + ITINN			
TAF/FTC/RPV ⁽²⁾ o TDF/FTC/RPV ⁽²⁾	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 comprimido qd o TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 comprimido qd	Solo si el recuento de CD4 > 200 céls/μL y CV-VIH <100.000 copias/mL. IBP contraindicados; los antagonistas H2 se pueden administrar 12h antes or 4h después de RPV.	Con comida (se requiere mínimo 390 Kcal)
2 ITIAN + IP/r			
TAF/FTC ⁽²⁾ o TDF/FTC ⁽²⁾ + DRV/c ⁽²⁾ o + DRV/r ⁽²⁾	TAF/FTC 10/200 mg, 1 comprimido qd o TDF/FTC 300/200mg, 1 comprimido qd + DRV/c 800/150 mg, 1 comprimido qd o + DRV 800 mg, 1 comprimido qd + RTV 100 mg, 1 comprimido qd	Monitorizar en personas con alergia conocida a sulfonamidas.	Con comida

Figura 7. Pautas de TAR en pacientes VIH (20). ITIAN: Inhibidor de la Transcriptasa Análogo de Nucleósidos. INI: Inhibidor de Integrasa. ABC: Abacavir. 3TC: Lamivudina. DTG: Dolutegravir. TAF: tenofovir alafenamida. FTC: Emtricitabina. EVG/c: Elvitegravir potenciado con cobicista. TDF: tenofovir disoproxil fumarato. RAL: Raltegravir. RPV: Rilpivirina. DRV: Darunavir

El abacavir no se recomienda como tratamiento empírico hasta que no se sepa si el paciente es HLA-B*5701 negativo. Otro de los agentes suele ser un inhibidor de la proteasa (darunavir, DRV) o un inhibidor de la integrasa (dolutegravir, DTG).

El tratamiento se comienza empíricamente y una vez obtenidos los resultados de resistencias se cambian en función de estos.

El propósito del tratamiento es conseguir una carga viral inferior a 50 copias/ml después de 6 meses de tratamiento (21,22).

VIRUS DE LA HEPATITIS C

El virus causante de la hepatitis C fue descubierto por primera vez en 1989. Es un virus que afecta a más de 170 millones de personas en el mundo, siendo un grave problema de salud pública (23).

La prevalencia del VHC se ha estimado que es del 1,6% (24).

El VHC es un virus ARN con una estructura de cadena lineal única y positiva perteneciente a la familia *Flaviviridae*.

De los pacientes que se infectan, en un pequeño porcentaje el virus acaba aclarándose solo. Alrededor de un 60-80% de los pacientes desarrolla hepatitis crónica, siendo este porcentaje más alto en personas coinfectadas con VIH y más bajo en mujeres y niños. La hepatitis crónica puede desembocar en cirrosis, hipertensión portal, descompensación hepática y/o desarrollo de hepatocarcinoma. El 27% de los casos de cirrosis mundiales y el 25% de los casos de carcinoma hepatocelular pueden atribuirse a VHC (23).

Aunque la hepatitis C es un virus hepatotropo, puede proliferar en tejidos extrahepáticos, incluidas las células mononucleares de sangre periférica, produciendo manifestaciones a estos niveles. Dentro de estas manifestaciones, la más común es la crioglobulinemia, también está aumentada la incidencia de linfoma no Hodking, así como la DM (25).

El VHC crónico puede curarse mediante tratamiento médico, aunque esto no previene la reinfección futura (23).

Después de la era dominada por el tratamiento con Interferón se descubrieron una serie de tratamiento llamados Antivirales de Acción Directa que han tenido una gran tasa de éxito.

La curación se define por la ausencia de RNA viral en sangre (niveles indetectables) a las 12-24 semanas tras el tratamiento (24).

1. VIROLOGÍA Y CICLO NATURAL

El VHC es un virus ARN de 9600 kb de cadena sencilla única y sentido positivo. Se traduce en una única poliproteína de 3011 aminoácidos que se escinde por proteasas en 2 proteínas estructurales (E1 y E2) y siete proteínas no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) (23).

La unión del virus a la célula se produce gracias a las dos glicoproteínas de la envoltura, E1 y E2, y varias moléculas de la superficie celular que interactúan con la membrana basocelular del hepatocito. Los glicosaminoglicanos y el receptor de LDL parecen estar

involucrados en la unión celular inicial. E2 interactúa con CD81 y el receptor *scavenger* clase B tipo 1. La claudina 1, la occludina y otras moléculas, como la claudina 6 y 9, el receptor del factor de crecimiento epidérmico y el receptor de efrina tipo A2, son necesarias para la entrada a la célula. Este complejo media la entrada del virus. La glicoproteína de la envoltura E2 contiene regiones hipervariables que desempeñan el papel de epítomos inmunodominantes de neutralización. Los anticuerpos contra estas regiones hipervariables en el suero de los pacientes son protectores. Sin embargo, la alta variabilidad del VHC intrapaciente ha impedido el desarrollo de una vacuna profiláctica exitosa basada en estas proteínas. Se cree que la glicoproteína de la envoltura E1 es la glicoproteína que facilita la fusión celular.

La entrada del VHC en las células se produce por la fusión de las vesículas de clatrina, en las que ha sido internalizado previamente, con los endosomas. Tras esto se produce la acidificación de la vacuola que permite la fusión de la membrana viral con la posterior liberación y destrucción de la cápside que deja el ARN libre en el citosol.

Una vez el ARN está libre se llevan a cabo dos procesos, por un lado, la síntesis de la poliproteína, y por otro la replicación. La poliproteína se traduce en la membrana del retículo endoplásmico, dando lugar a tres proteínas estructurales y siete proteínas no estructurales. Se requieren dos peptidasas celulares para el procesamiento de las proteínas estructurales y dos peptidasas virales (NS2 y NS3 / 4A) para el procesamiento de las proteínas no estructurales. Las proteínas virales permanecen asociadas a las membranas intracelulares después del procesamiento. El VHC utiliza la vía de producción de VLDL en las etapas posteriores del ensamblaje, para la liberación del virus (24, 26, 27).

Las infecciones por VHC muestran una gran diversidad genética, distinguiéndose 7 genotipos principales y más de 100 subtipos diferentes. Aunque todos los genotipos se distribuyen por todo el mundo, los genotipos 1, 2, 4 y 5 son endémicos de África, mientras que los genotipos 3 y 6 evolucionaron en Asia.

Además, el VHC tiene una enorme diversidad genética intrahospedador. Esto se debe a los errores de la polimerasa y a una replicación viral rápida que permiten una adaptación del virus a las respuestas de anticuerpos del huésped, las respuestas inmunes celulares y los medicamentos antivirales (23).

2. MANIFESTACIONES

2.1 MANIFESTACIONES HEPÁTICAS

El curso natural y, por lo tanto, el resultado clínico de la infección aguda y crónica por VHC, es como en todas las enfermedades infecciosas, el resultado de la interacción entre un agente infeccioso y el huésped. La replicación viral no predice el curso natural de la enfermedad, pero es un predictor de la respuesta al tratamiento.

En la mayoría de los casos la infección aguda pasa desapercibida porque es asintomática. Una minoría de pacientes desarrollan síntomas como fatiga, dolor abdominal, artralgias,

ictericia... Normalmente las hepatitis agudas sintomáticas tienen menos riesgo de cronificarse que las hepatitis asintomáticas.

Las infecciones agudas se cronifican en un 75-85% de los casos y, de ellos, algunos pacientes progresarán a cirrosis y hepatocarcinoma. Antes de síntomas de descompensación aparecen otros como fatiga, pérdida de peso, mialgias y artralgias... (24).

La fase crónica comienza seis meses después de la infección. De los pacientes con infección crónica el 15% -35% de los pacientes evolucionan a cirrosis después de 20 años y anualmente 1%-3% de ellos tendrán carcinoma hepatocelular. El carcinoma hepatocelular es 17 veces más frecuente en pacientes con infección crónica que en la población general. Algunos factores, como el género masculino, la coinfección con VHB, VIH, consumo de alcohol, resistencia a la insulina, el hígado graso no alcohólico, la obesidad y la inmunosupresión se han identificado como causas de progresión.

2.2 MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

La hepatitis C puede dar una serie de manifestaciones extrahepáticas y comorbilidades, siendo la DM (15%), la enfermedad renal (24%) y las manifestaciones autoinmunes las más frecuentes.

La crioglobulinemia mixta se manifestó en el 19% - 45% de los pacientes. El síndrome de Sjögren ocurrió en 6% a 26% de los pacientes. También aumenta la prevalencia de tiroiditis autoinmune, liquen plano, síndrome de CREST y eritema acral necrolítico (25, 28).

La crioglobulinemia mixta es la principal manifestación autoinmune. Se muestra en forma de vasculitis, la cual mejora al instaurar tratamiento antiviral y desaparece si se obtiene RVS. El interferón puede producir un empeoramiento clínico y en la actualidad se desaconseja su uso. La vasculitis crioglobulinémica es indicación de tratamiento antiviral libre de interferón, que puede administrarse de forma aislada o asociado a medidas dirigidas a reducir la población de linfocitos B monoclonales (plasmaféresis, rituximab, y otros).

La púrpura palpable es la manifestación dermatológica más prevalente de la crioglobulinemia en estos pacientes, especialmente en las extremidades inferiores y en la zona lumbar. Se ha estimado que alrededor de un 30% de los pacientes con crioglobulinemia presentan afectación a nivel renal, y dentro de esta lo más común es una glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I. A nivel neurológico, la diana es el sistema nervioso periférico en forma de mononeuritis múltiple o polineuropatía (29, 30).

El Linfoma no Hodgkin de células B también aumenta su prevalencia. Cuando está asociado a infección crónica por VHC, puede tratarse con tratamiento antiviral libre de Interferón asociado o no a tratamiento citorrreductor, pudiendo añadir este último en cualquier momento durante el tratamiento. En los pacientes que no precisen un tratamiento citorrreductor convencional inmediato, el tratamiento antiviral para

erradicar el VHC debe considerarse un tratamiento de primera línea. En los linfomas en los que no se pueda demorar el tratamiento citorrreductor, las terapias libres de interferón, por su buen perfil de seguridad y tolerancia, se pueden utilizar muy precozmente (31).

3. TRANSMISIÓN

El abuso de drogas por vía intravenosa es una de las principales vías de transmisión del VHC, pudiendo ser responsable de un 23% de nuevas infecciones.

La infección también se puede transmitir por vía sexual, aunque no es el medio más frecuente. Aumenta el riesgo de infección por esta vía en personas con múltiples parejas sexuales y en coinfectados con VIH, especialmente en hombres que mantienen sexo con hombres.

La transmisión vertical es alrededor del 5% en mono infectados por VHC, pero en coinfección con VIH aumenta la tasa hasta 10,8%.

Otra forma de transmisión que ha ido en descenso los últimos años es la relacionada con las prácticas sanitarias, entre ellas están la diálisis, transfusiones, trasplantes, intervenciones quirúrgicas... La mayoría de los pacientes infectados con VHC por transfusión sanguínea se detectaron entre 7-21 días después de la transfusión. La mayoría eran asintomáticos en la fase aguda y no eran conscientes de la infección. El aclaramiento espontáneo se produjo en 20% a 30% de los pacientes infectados (25, 28).

4. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

El diagnóstico de VHC se basa en la detección de anticuerpos y del ARN del virus.

La ventana serológica entre la infección y la seroconversión es variable y varía en promedio entre 2 y 8 semanas, por tanto, la prueba de anticuerpos anti-VHC solo puede pasar por alto la infección temprana (24).

El ARN viral se detecta en torno a la semana 2 de la infección y se sigue de la seroconversión de anticuerpos de días a semanas más tarde (semana 2-8), teniendo en cuenta que la detección de anticuerpos puede retrasarse o no ocurrir en pacientes inmunocomprometidos.

Por lo general, de 10 a 14 semanas después de la infección, se produce un aumento de las transaminasas séricas. El pico temprano de la carga viral a veces es seguido por una disminución transitoria y, aproximadamente, el 15-20% de los pacientes eliminan la infección aguda. Los factores que se ha demostrado que están asociados con la eliminación espontánea de la infección incluyen ser mujer, polimorfismos de IFNL3, concentraciones altas de Alanina Aminotransferasa (ALT), presencia de ictericia, disminución del ARN y altas concentraciones de IP-10 en sangre (23).

Los anticuerpos específicos contra el VHC se detectan mediante inmunoensayo enzimático o inmunoensayo de quimioluminiscencia. La detección y cuantificación del ARN del VHC se basan en métodos de amplificación por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

El antígeno central del VHC, es un marcador sustituto de la replicación y puede detectarse y cuantificarse en la sangre del paciente. Por lo tanto, se puede usar como una alternativa a la detección de ARN en el diagnóstico y la monitorización del tratamiento.

La utilidad de la detección y cuantificación del ARN es para diagnosticar la infección activa, caracterizada por la replicación del virus, y evaluar la respuesta a la terapia antiviral o detectar resistencias al tratamiento en pacientes que reciben AAD.

Las pruebas de resistencia actualmente se basan en la secuenciación de la región diana del fármaco en pacientes que fracasan durante o después de un régimen antiviral libre de IFN. La secuenciación de la población detecta variantes que representan al menos el 15% de los virus en un paciente.

En los pacientes que eliminan el virus, los anticuerpos anti-VHC persisten durante años o incluso décadas (24).

4.1 ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Las pruebas de diagnóstico para la infección por el VHC deben aplicarse a todos los pacientes con niveles elevados de enzimas hepáticas en sangre.

La primera prueba para la detección y el diagnóstico del VHC se basa en la detección de anticuerpos anti-VHC. En ausencia de exposición reciente o supresión inmunológica grave, un resultado negativo indica la ausencia de infección. En caso de detección de anticuerpos anti-VHC, se debe confirmar con la detección de ARN o del antígeno de núcleo. La sola presencia de ARN de VHC, sin anticuerpos, indica infección aguda por VHC. En estos casos, normalmente aun no ha tenido lugar la seroconversión y hay que repetir la determinación de anticuerpos semanas más tarde para demostrar su presencia, confirmando así la infección aguda.

Si al realizar la detección solo están positivos los anticuerpos anti-VHC, puede tener dos significados, un falso positivo o que el paciente ha curado la infección bien espontáneamente o tras tratamiento antiviral.

La presencia simultánea de ambos marcadores prueba la infección, pero no diferencia la infección aguda de la crónica. La hepatitis C crónica se define por la persistencia del ARN durante 6 meses después de la infección aguda y se caracteriza por la presencia simultánea de anticuerpos anti-VHC y ARN. La determinación del genotipo o subtipo debe realizarse en pacientes con una indicación de tratamiento, para adaptar el régimen y pautas del mismo, la elección de AAD, la duración del tratamiento y la adición o no de Ribavirina.

En mayo de 2016, la Asamblea Mundial de la Salud adoptó la primera Estrategia mundial del sector de la salud contra la hepatitis viral, 2016-2021. Esta estrategia tiene el objetivo de eliminar la hepatitis viral como un problema de salud pública, reduciendo las nuevas infecciones en un 90% y las muertes en un 65% para 2030 (24).

4.2 SEGUIMIENTO

Para el seguimiento de la infección se recomienda hacer detecciones seriadas de ARN viral y así ver la eficacia del tratamiento antiviral. Con los regímenes libres de IFN, se recomienda realizar determinaciones de ARN al inicio del estudio, entre la semana 2-4 para evaluar la adherencia, al final del tratamiento y a las 12, 24 o 48 semanas tras finalizarlo.

El objetivo de la terapia es la RVS, definida como un ARN indetectable en suero 12 semanas tras el final del tratamiento, lo que corresponde a una cura definitiva de la infección (24).

Además de las medidas de ARN, para el seguimiento hay que ver en qué estado se encuentra el hígado. Con el fin de ver si hay daño a este nivel y en qué grado, se comenzaron a hacer biopsias. Este método se utilizó para evaluar la inflamación del hígado y ver el grado de cirrosis, su clasificación y puntuación se realizaron de acuerdo con el índice de actividad histológica (HAI), ISHK y METAVIR, respectivamente. Aunque la biopsia hepática es el gold estándar para la evaluación de la fibrosis, ha demostrado ser un método doloroso e invasivo, por lo que en la práctica habitual ha sido sustituido por otras técnicas. Los nuevos métodos no invasivos evalúan la rigidez hepática, uno de ellos es la elastografía. Consiste en estimar la rigidez hepática con una sonda de ultrasonido que tiene una potencia de 5 MHZ, y en función del resultado se clasifica de F0 a F4 medido en Kpa. Estas cinco fases son: F0 = sin fibrosis; F1 = fibrosis alrededor del puerto; F2 = puerto de fibrosis y tabique de puerto; F3 = fibrosis del puerto con giro lobular; F4 = cirrosis hepática (25).

5. TRATAMIENTO

El desarrollo de AAD ha sido una revolución en el tratamiento de la infección crónica por VHC. En los últimos años, la investigación ha llevado al desarrollo de estos fármacos que se dirigen a tres proteínas involucradas en el ciclo del VHC: la proteasa NS3 / 4A, la polimerasa NS5B y la proteína NS5A. Una combinación de estos fármacos con o sin Ribavirina conduce a tasas de curación de 90 a 100%.

Las distintas etapas en el ciclo de VHC han permitido establecer distintas dianas para los AAD. La NS3/4A proteasa es una de las mayores dianas de los antivirales que inhibe la maduración de las poliproteínas virales. La replicación ha sido identificada como otra de las grandes dianas y puede ser directamente inhibida con un inhibidor de NS5B. Estos incluyen análogos de nucleótidos que hacen que haya lugares que no sean funcionales.

NS5A está relacionado con la desorganización del complejo de replicación y con la inhibición del ensamblaje y liberación.

Se debe buscar un equilibrio entre el comienzo del tratamiento y la posibilidad de la eliminación espontánea del virus. Un retraso en el tratamiento puede producir una disminución de la eficacia del mismo, por tanto, una prueba positiva de ARN a las 12 semanas de evolución de la infección aguda es una indicación para el tratamiento (32).

Entre 2014 y 2016, se aprobaron diferentes AAD contra las tres proteínas virales. Los últimos regímenes aprobados fueron Elbasvir / Grazoprevir en Estados Unidos, Canadá y Europa, y Sofosbuvir / Velpatasvir en Estados Unidos y Europa.

Las resistencias a los AAD surgen de los polimorfismos generados durante la replicación, afectan a las dianas de los fármacos provocando una disminución de la eficacia del tratamiento. Una vez administrado el AAD, se seleccionan algunas variantes virales con una susceptibilidad reducida al fármaco provocando la resistencia al mismo. Las sustituciones de aminoácidos que confieren resistencia se denominan RASs y las variantes que incluyen estas RASs se denominan Variantes Resistentes (23).

En función del genotipo viral se establecerá un tratamiento u otro, dependiendo de la eficacia que haya demostrado en los distintos estudios. Así, vamos a tratar de forma resumida los tratamientos más recomendados para cada genotipo viral.

Genotipo 1b:

- Pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada:
 - Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas (AI)
 - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir 12 semanas. 8 semanas en pacientes naïve, con carga viral menos a 6 millones UI/ml.

Genotipo 1a:

- Pacientes sin cirrosis o cirrosis compensada:
 - Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas (AI) en pacientes con concentración basal de ARN-VHC < 800.000 UI/ml.

En pacientes infectados con el genotipo 1a o el genotipo 4 del VHC y los pacientes con RAS NS5A preexistentes, a veces, se recomiendan 16 semanas de Elbasvir / Grazoprevir más Ribavirina para prevenir el fracaso del tratamiento.

Genotipo 2:

- Pacientes sin cirrosis o cirrosis compensada:
 - Sofosbuvir / Velpatasvir 12 semanas

Genotipo 3:

- Pacientes sin cirrosis:
 - Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas
- Pacientes con cirrosis compensada:

- Sofosbuvir / Velpatasvir 12 semanas

Genotipo 4:

- Pacientes sin cirrosis o cirrosis compensada:
 - Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas, en pacientes naïve y en pretratados con PR y carga viral ≤ 800.000 UI/mL (AI)
 - Elbasvir/Grazoprevir+ Ribavirina 16 semanas en pacientes pretratados con PR y carga viral >800.000 UI/mL(AI)

Genotipo 5 o 6:

- Pacientes con o sin cirrosis:
 - Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas (31).

PACIENTES COINFECTADOS VIH/VHC

Se estima que alrededor del 20-30% de las personas con infección por VIH tienen además una coinfección por VHC. Ambos virus comparten vías de transmisión y, por lo tanto, es un problema frecuente que afecta aproximadamente a 5-7 millones de personas. La enfermedad hepática relacionada con el VHC, debido a la disminución de las enfermedades oportunistas, se ha convertido en una causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes con VIH. La evolución a la cronicidad de la infección por VHC es más común en pacientes con VIH y se asocia con mayores cargas virales que en pacientes infectados con VHC solo. Los pacientes coinfectados progresan más rápidamente a cirrosis y a etapas terminales de la enfermedad hepática, especialmente cuando presentan un bajo recuento de CD4+ y una carga viral de VHC elevada. Sin embargo, el tratamiento con AAD ha supuesto un drástico cambio en esta población, no solo ha reducido la mortalidad, sino que también ha disminuido la progresión de la enfermedad hepática (23,24,33).

El inicio de TARGA en pacientes coinfectados podría estar asociado con un mayor riesgo de hepatotoxicidad que en aquellos sin VHC, sin embargo, esto se compensa con el control de la infección (RVS) que podría disminuir la progresión del daño hepático. Las infecciones por VIH y VHC están asociadas con alteraciones en múltiples sistemas, además del efecto a nivel hepático, los pacientes coinfectados tienen más probabilidades de tener enfermedad renal relacionada con el VIH, más disfunción neurocognitiva global y una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares, la enfermedad ósea también aumenta respecto a pacientes mono infectados. A su vez, son más propensos a presentar DM, los pacientes coinfectados tienen 3 veces más probabilidades de desarrollarla que aquellos mono infectados por VIH (23,34).

TRATAMIENTO DE COINFECTADOS

Desde la utilización de los AAD no se han mostrado diferencias significativas en eficacia y seguridad de los tratamientos en pacientes mono infectados que en coinfectados.

A pesar de esto, en pacientes coinfectados no se pueden usar las pautas de tratamiento que tienen mayor riesgo de recidiva, como son las que duran menos de 12 semanas o combinaciones sin Rivabirina.

Los mayores problemas pueden surgir de la interacción del tratamiento de ambas infecciones (31).

En la actualidad, los regímenes de tratamiento para el VHC pueden ser los mismos prácticamente, teniendo en cuentas interacciones entre ambos tratamientos, en pacientes coinfectados que en aquellos que solo presentan infección por el virus hepatotropo. De hecho, los resultados del tratamiento también son comparables entre ambos grupos, habiendo pasado los pacientes coinfectados a no considerarse una población difícil de tratar (24,35).

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

JUSTIFICACION

La coinfección VIH/VHC es una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La introducción de los AAD ha supuesto un drástico cambio en el curso de la infección por VHC, habiendo aumentado notablemente el número de RVS respecto a otras terapias.

HIPÓTESIS:

Los pacientes coinfectados por VIH/VHC cuya infección de VHC ha sido tratada con los nuevos antirretrovirales de acción directa (AAD) presentan una mayor disminución del grado de fibrosis en las pruebas de imagen (elastografía) comparados con aquellos pacientes tratados con un régimen de IFN/RBV.

OBJETIVOS:

Objetivo principal:

Estudiar si los AAD provocan una mayor disminución del grado de fibrosis respecto al régimen de IFN/RBV en los pacientes coinfectados por VIH/VHC seguidos en el HUMV y estudiar las características y comorbilidades de la población a estudio.

Objetivos específicos:

1. Analizar la respuesta al tratamiento de los nuevos AAD en comparación con el régimen IFN/RBV en los pacientes coinfectados.
2. Estudiar la incidencia de Enfermedades Definitivas de Sida en la población de coinfectados por VIH/VHC seguidos en el HUMV.
3. Estudiar la incidencia de Enfermedades No definitivas de Sida en la población de coinfectados por VIH/VHC seguidos en el HUMV.
4. Estimar la incidencia de cirrosis en pacientes coinfectados por VIH/VHC seguidos en el HUMV.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes coinfectados por VIH y VHC.

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV)

3. PERIODO DEL ESTUDIO

Pacientes seguidos en consultas externas del HUMV desde 2010 hasta 2019.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años.
- Coinfección VIH/VHC
- Seguimiento en consultas externas del HUMV
- Consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Edad inferior a 18 años
- Negativa del paciente a participar en el estudio
- Pacientes que no han sido tratados de VHC
- Pacientes que han tenido un aclaramiento espontáneo del VHC
- Pérdida de seguimiento del paciente

5. DIVISIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Se dividió a la cohorte en función del último tratamiento recibido para la infección por VHC:

- Tratados con AAD: aquellos tratados con AAD incluyendo aquellos tratados Telaprevir/Boceprevir asociado a IFN/RBV.
- Tratados únicamente con IFN/RBV.

6. DEFINICIONES DEL ESTUDIO

Cirrosis: es la fase final de la enfermedad hepática crónica caracterizada morfológicamente por la presencia de fibrosis difusa, nódulos de regeneración y distorsión tanto del parénquima como vascular (36).

Elastografía: técnica de imagen no invasiva que mide indirectamente el grado de fibrosis hepática. Su unidad de medida es el Kilopascal (Kpa). Los distintos valores de Kpa se corresponden con un grado de fibrosis en la biopsia y se dividen en 4 categorías (F0-F4).

Grado de Fibrosis	Biopsia	Kilopascales
F0 – F1	No cicatrices hepáticas o cicatrices leves	2-7 Kpa
F2	Cicatrices hepáticas moderadas	7-11 Kpa
F3	Cicatrices hepáticas graves	11-14 Kpa
F4	Cicatrices hepáticas avanzadas (Cirrosis)	14 o >14 Kpa

Tabla 3. Correspondencia de los valores de la elastografía con los datos obtenidos en biopsia y grado de fibrosis (37).

Infección por VHC: infección hepática causada por un virus RNA (VHC). El VHC puede causar tanto una hepatitis aguda como crónica.

Su diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos anti-VHC y la presencia de ARN. A nivel analítico la diferencia entre la aguda y la crónica es la persistencia de RNA durante más de 6 meses tras el diagnóstico.

A su vez podemos distinguir entre infección activa, en la que se detectan tanto anti-VHC como RNA viral, e infección pasada en la que no se detecta carga viral, pero persisten los anticuerpos Anti-VHC (38).

Infección por VIH: infección producida por 1 de los 2 retrovirus existentes (HIV-1 y HIV-2) los cuales se replican y destruyen a los linfocitos CD4+, comprometiendo la inmunidad celular, lo que a su vez aumenta el riesgo de ciertas infecciones y cánceres (39).

SIDA: El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es un término que se aplica a los estadios más avanzados de la infección por VIH y se define por la presencia de alguna de las más de 20 infecciones oportunistas o de cánceres relacionados con el VIH (39).

Rango de normalidad de los siguientes parámetros según el laboratorio de HUMV

- **ALT:** 10 - 49 UI/dl.
- **AST:** 14 - 35 UI/dl.
- **Plaquetas:** 150.000 – 450.000 plaquetas/ μ l.

7. VARIABLES DEL ESTUDIO (Anexo 1)

- Datos de filiación: nombre, apellidos y nº de historia clínica.
- Edad
- Sexo

Antecedentes personales (Índice de Comorbilidad):

- IAM
- Insuficiencia Cardíaca

- Enfermedad Arterial Periférica
- Accidente Cerebro Vascular
- Enfermedad Respiratoria Crónica
- Enfermedad por trastorno crónico
- Ulcus
- Hepatopatía crónica
- Demencia
- Insuficiencia Renal Crónica
- DM
- Neoplasia sólida
- Leucemia
- Linfoma
- Hemiplejia
- SIDA

En relación con VIH:

- Fecha de diagnóstico
- Vía de Transmisión
- Carga viral
 - Zenit
 - Última Determinación
- Recuento celular
 - Nadir
 - Última determinación
- Tratamiento inicial y actual
- Enfermedades definitorias de SIDA:
 - Sd. de desgaste
 - TBC
 - Neumonía bacteriana recurrente
 - Sepsis por Salmonella
 - Cryptosporidiasis
 - Esofagitis candidiásica
 - Encefalopatía por VIH
 - Infección por micobacterias atípicas
 - Neumonía por P.Jirovecii
 - Infección por VHS
 - Infección por CMV
 - Isosporidiasis
 - LMP
 - Criptococosis extrapulmonar
 - Coccidioidomicosis diseminada
 - Histoplasmosis
 - Carcinoma de cérvix
 - Sarcoma de Kaposi
 - Linfoma no Hodking

En relación con VHC:

- Fecha de diagnóstico
- Vía de Transmisión
- Otros factores de riesgo: VHB, VHA, OH
- Genotipo
- Determinación ARN
- Grado de fibrosis
- Valoración varices esofágicas
- Índice de CHILD:
 - Bilirrubina
 - Albúmina
 - INR
 - Ascitis
 - Encefalopatía hepática
- Ecografía seguimiento
- Analítica
- Tratamiento

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo empleando el programa IBM SPSS Statistics V26. Las variables cuantitativas se describieron mediante el cálculo de la media y el rango. Para la comparación de variables categóricas entre los dos grupos de estudio, se empleó el test de chi-cuadrado (χ^2) y el test exacto de Fisher en caso de muestras pequeñas ($n < 30$). El test t de Student fue el utilizado para la comparación de variables continuas. Las diferencias entre ambos grupos fueron consideradas como estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

9. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y de acuerdo con la legislación vigente (Real Decreto 223/2004)

IV. RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN COHORTE

Durante el periodo de estudio, se estudiaron 330 pacientes, de los cuales 49 (14,8%) no cumplían criterios de inclusión. Entre los que cumplían criterios, 213 (75,8%) eran hombres. La media de edad fue de 54,73 años (Rango 22-91; DE: 6,763). Once pacientes (3,9%) eran mayores de 65 años. Del total de pacientes incluidos fallecieron 11 (3,9%).

En cuanto al mecanismo de transmisión, tanto del VHC como del VIH, 230 (81,9%) eran ADVP, 2 (0,7%) pacientes lo habían adquirido por vía sexual, 2 (0,7%) por vía materno-fetal y 47 (16,7%) por mecanismo desconocido.

La población a estudio se dividió en dos grupos en función del tratamiento recibido para la infección por VHC, 224 (79,70%) pacientes recibieron AAD y 57 (20,3%) pacientes recibieron IFN/RBV.

El proceso de selección de pacientes, así como la descripción de la cohorte, se muestra en la **Figura 8**.

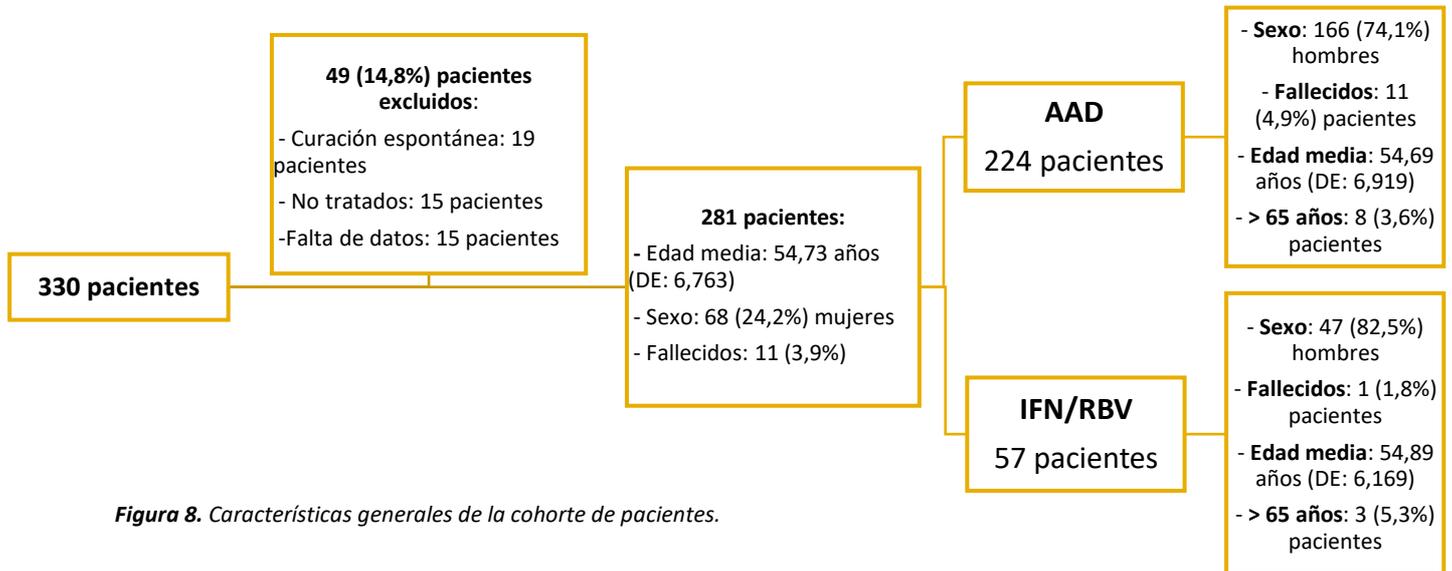


Figura 8. Características generales de la cohorte de pacientes.

2. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN POR VHC: AAD Vs INF/RBV

2.1 COMORBILIDADES GENERALES

Las principales comorbilidades fueron la presencia de enfermedades definitorias de SIDA (34,2%), neoplasias sólidas (8,2%) e infarto agudo de miocardio (5%). La distribución de las comorbilidades en los pacientes a estudio, así como, las enfermedades definitorias de SIDA más frecuentes se muestran en la **Tabla 4**.

	AAD n=224	IFN/RBV n=57	P
COMORBILIDADES GENERALES			
IAM	13 (5,8%)	1 (1,8%)	0,210
IC	2 (0,9%)	0	0,680
Enf. Arterial Periférica	3 (1,3%)	0	0,380
ACVA	6 (2,7%)	0	0,212
Enf. Resp. Crónica	9 (4%)	2 (3,5%)	0,860
IRC	2 (0,9%)	2 (3,5%)	0,137
DM	5 (2,2%)	3 (5,3%)	0,219
Neo Sólida	21 (9,4%)	2 (3,5%)	0,266
Leucemia	1 (0,4%)	0	0,680
SIDA	75 (33,5%)	21 (36,8%)	0,633
ENFERMEDADES DEFINITORIAS DE SIDA			
TBC	47 (21%)	15 (26,3%)	0,613
Neumonía Bacteriana recurrente	12 (5,4%)	1 (1,8%)	0,248
Sepsis por Salmonella	3 (1,3%)	0	0,597
Toxoplasmosis SNC	4 (1,8%)	1 (1,8%)	0,987
Esofagitis candidiásica	15 (6,7%)	2 (3,5%)	0,367
Encefalopatía VIH	1 (0,4%)	0	0,613
Micobacterias atípicas	0	1 (1,8%)	0,047
Infección P. Jirovecii	16 (7,1%)	5 (8,8%)	0,676
VHS	7 (3,1%)	0	0,177
CMV	1 (0,4%)	0	0,613
LMP	0	1 (1,8%)	0,047
Criptococosis extrapulmonar	1 (0,4%)	0	0,613
Ca cérvix	5 (2,2%)	0	0,255
Linfoma no Hodking	1 (0,4%)	0	0,613

Tabla 4. Comorbilidades y enfermedades definitorias de SIDA distribuidos según el grupo de tratamiento. AAD: Antivirales de Acción Directa. IFN/RBV: Interferón/Ribavirina. IAM: Infarto Agudo de Miocardio. Enf: Enfermedad. ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo. IRC: Insuficiencia Renal Crónica. DM: Diabetes Mellitus. Neo: Neoplasia. TBC: Tuberculosis. SNC: Sistema Nervioso Central. VHS: Virus Herpes Simple. CMV: Citomegalovirus. LMP: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Ca: Cáncer.

2.2 CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR VIH

La media de la CV Zénit era de 274914,02 copias/ml (DE:721867,61 copias/ml) y la media del RC Nadir 232,76 cel/ μ l (DE:192,7cel/ μ l). En el momento del estudio estaban recibiendo tratamiento antirretroviral 276 (98,2%) pacientes, no lo recibían los 4 pacientes controladores de élite y un paciente que rechazó el tratamiento. El 15,7% presentaban carga viral (CV) detectable y se debía, principalmente, a una falta de adherencia al tratamiento. La carga viral media, teniendo en cuenta solo las que eran detectables, era de 8644,352 copias/ml (DE: 26877,2681 copias/ml; Rango: 20,2-119000 copias/ml). La media del recuento celular (RC) actual era de 711,45 cel/ μ l (DE: 821,779). Vemos la distribución de estos parámetros en función del tratamiento en la **Tabla 5**.

	AAD n=224	IFN/RBV n=57	P
CV indetectable actual	178 (79,5%)	52 (91,2%)	0,115
>200 CD4+/μml nadir	102 (45,5%)	30 (52,6%)	0,623
> 200 CD4+/μml actual	206 (92%)	55 (96,5%)	0,440
Controlador élite	2 (0,9%)	2 (3,5%)	0,137
TAR	221(98,7%)	55 (96,5%)	0,269

Tabla 5. Parámetros relacionados con la infección por VIH. AAD: Antivirales de Acción Directa. IFN/RBV: Interferón/Ribavirina. TAR: Terapia Antirretroviral. CV: Carga Viral.

2.3 SITUACIÓN HEPÁTICA ANTES DEL TRATAMIENTO

Los factores de riesgo más prevalentes en nuestra población fueron el VHB, que mostró diferencias significativas en su distribución y estaba presente en 114 (40,6%) pacientes, y el consumo de alcohol presente en 86 (30,6%) pacientes. En cuanto al genotipo, el predominante fue el genotipo 1 (55,5%), seguido por el 3 (25,3%) y el 4 (14,2%). Se mostraron alteraciones significativas en la presentación de cada genotipo en función del grupo de tratamiento. Otras características se exponen en la **Tabla 6**.

	AAD n=224	IFN/RBV n=57	P
Factores de riesgo de hepatopatía	122 (54,5%)	45 (78,9%)	0,001
VHA	2 (0,9%)	1 (1,8%)	0,572
VHB	78 (34,8%)	36 (63,2%)	0,00
VHD	2 (0,9%)	0	0,474
Alcohol	67 (29,9%)	19 (33,3%)	0,617
GENOTIPO			
1	138 (61,6%)	18 (31,6%)	0,00
2	4 (1,8%)	2 (3,5%)	
3	42 (18,8%)	29 (50,9%)	
4	39 (17,4%)	1 (1,8%)	
NC	1 (0,4%)	7 (12,3%)	
Pacientes cirróticos	52 (23,2%)	6 (10,5%)	0,00
Evolución > 15 años	135 (60,3%)	11 (19,3%)	0,00
TTO previo de VHC	37 (16,5%)	1 (1,8%)	0,004

Tabla 6. Características hepáticas previas al tratamiento que influyen en la evolución de la infección por VHC en pacientes coinfectados por VIH/VHC. AAD: Antivirales de Acción Directa. IFN/RBV: Interferón/Ribavirina. VHA: Virus Hepatitis A. VHB: Virus Hepatitis B. VHD: Virus Hepatitis D. TTO: Tratamiento. NC: No conocido.

3. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Se analizaron parámetros relacionados con la evolución de la enfermedad tras recibir el tratamiento (RVS, complicaciones y fallecimientos). No se vieron diferencias significativas en la distribución de los parámetros relacionados con la evolución de la hepatopatía por virus C entre los dos grupos de tratamiento. Estos resultados podemos verlos en la **Tabla 7**.

	AAD n=224	IFN/RBV n=57	P
RVS	220 (98,2%)	54 (94,7%)	0,066
COMPLICACIONES	10 (4,5%)	2 (3,5%)	0,750
Varices esofágicas	7 (3,1%)	2 (3,5%)	0,883
Hemorragia digestiva alta	2 (0,9%)	0	0,474
Ascitis	1 (0,4%)	0	0,613
Encefalopatía hepática	2 (0,9%)	0	0,474
Hepatocarcinoma	2 (0,9%)	0	0,395
FALLECIDOS	10 (4,5%)	1 (1,8%)	0,346

Tabla 7. Parámetros indicadores de la evolución de la infección por VHC. AAD: Antivirales de Acción directa. IFN/RBV: Interferón/Ribavirina. RVS: Respuesta Viroológica Sostenida.

En la **Figura 9** se muestran las causas de fallecimiento y su distribución en función del grupo de tratamiento.

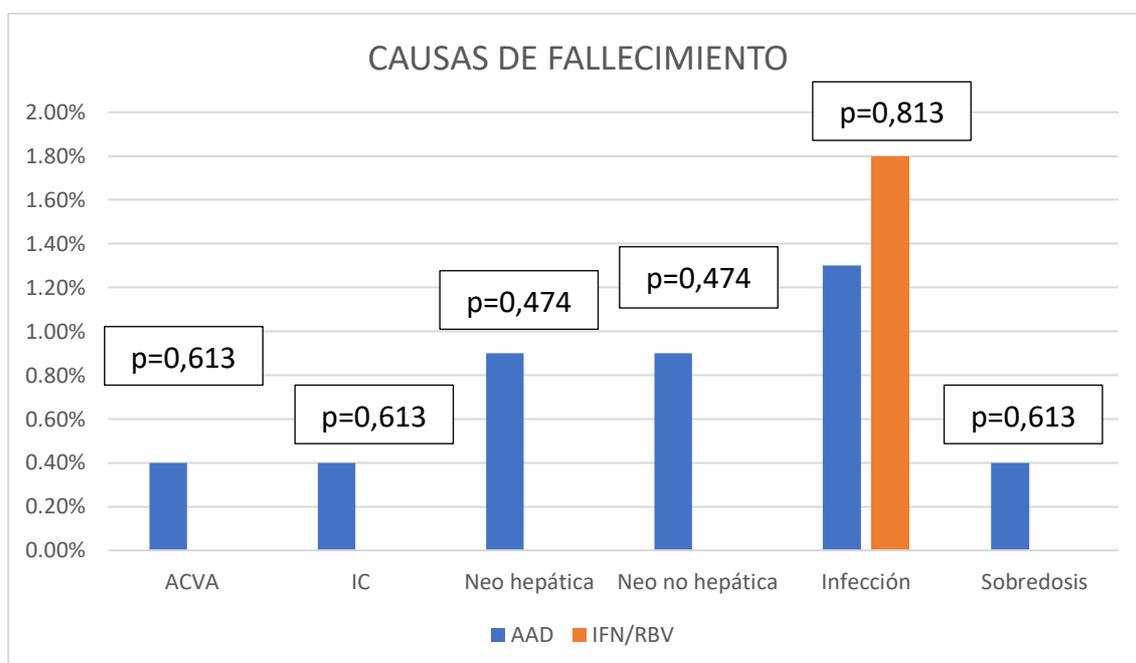


Figura 9. Distribución de las causas de fallecimiento en función del tratamiento recibido para la infección por VHC. ACVA: accidente cerebrovascular agudo. IC: Insuficiencia cardiaca. Neo: Neoplasia.

Se compararon las alteraciones de la última analítica entre los dos grupos de tratamiento y no se vieron diferencias significativas, como se muestra en la **Figura 10**.

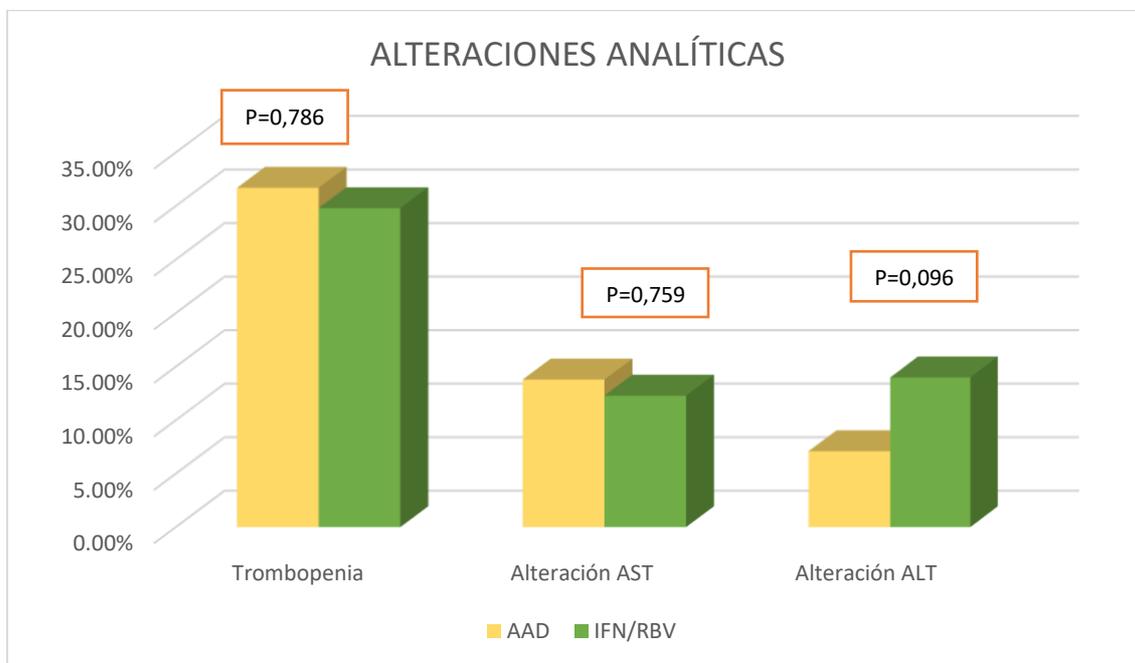


Figura 10. Alteraciones analíticas según el tratamiento para la infección de VHC. AST: aspartato aminotransferasa. ALT: aspartato alaninotransferasa. AAD: Antivirales de Acción Directa. IFN/RBV: Interferón/Ribavirina.

Por último, se comparó, según el tratamiento recibido, el grado de fibrosis pretratamiento y postratamiento. Se encontraron diferencias significativas en el grado de fibrosis tanto antes como después del tratamiento (**Tabla 8**).

	AAD n=224	IFN/RBV n=57	P
ESTADIO DE FIBROSIS ANTES DEL TRATAMIENTO			
F0	1 (0,4%)	0	0,00
F1	56 (25%)	3 (5,3%)	
F2	68 (30,4%)	8 (14%)	
F3	35 (15,6%)	0	
F4	52 (23,2%)	6 (10,5%)	
NC	12 (5,4%)	40 (70,2%)	
ESTADIO DE FIBROSIS DESPUÉS DEL TRATAMIENTO			
F0	13 (5,8%)	7 (12,3%)	0,00
F1	31 (13,8%)	26 (45,6%)	
F2	45 (20,1%)	9 (15,8%)	
F3	21 (9,4%)	3 (5,3%)	
F4	14 (6,3%)	4 (7%)	
NC	100 (44,6%)	8 (2,8%)	

Tabla 8. Distribución de los grados de fibrosis en función del grupo de tratamiento y comparación de la mejoría de la fibrosis por estadios. AAD: Antivirales de Acción Directa. IFN/RBV: Interferón/Ribavirina. F: Estadio de Fibrosis. NC: No conocido

Se analizó la mejoría del grado de fibrosis por estadios en ambos grupos de tratamiento. Para ello se calculó la diferencia entre el estadio inicial y final de cada paciente, no obteniéndose diferencias en la regresión de la fibrosis en ninguno de los dos grupos de tratamiento (0,70 (DE:1,044) en AAD Vs 0,93 (DE:0,917) en IFN/RBV; p= 0,286).

V. DISCUSIÓN

1. DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA COHORTE

La aparición de los AAD ha supuesto un drástico cambio en el tratamiento de la hepatitis C y aun más en los casos de coinfección con VIH. Este grupo de pacientes ha pasado de ser un “grupo difícil de tratar” a obtener unos resultados de curación muy similares a los que tienen los pacientes que solo están infectados por VHC (24), con una RVS superior al 95% (40).

En este estudio hemos analizado una cohorte de pacientes coinfectados por VIH/VHC, con el fin de ver el impacto de los AAD frente al régimen de IFN/RBV en la evolución de la enfermedad hepática.

Dividimos a la población en dos grupos en función del último tratamiento recibido. Por un lado, un grupo tratado con AAD, en el que se incluyeron también los pacientes tratados con Telaprevir/Boceprevir y, por otro lado, un grupo tratado con IFN/RBV. Los tratados con Telaprevir/Boceprevir se incluyeron en el grupo de AAD debido a que había pocos pacientes con esta pauta de tratamiento, principalmente por dos motivos, fue un medicamento que solo se aprobó para su uso en estadio F4 (cirrosis) y, además, porque en nuestro estudio hemos dividido a los pacientes en función del último tratamiento recibido que ha resultado ser, en su mayoría, pautas libres de interferón por su buena respuesta terapéutica.

A la hora de interpretar los resultados hay que tener en cuenta que algunos de los pacientes ya habían recibido tratamientos previos para la infección por VHC. Las pautas libres de Interferón fueron posteriores al régimen de IFN/RBV, por lo que algunos de los pacientes que se han incluido en el grupo de AAD, habían sido tratados anteriormente con IFN/RBV. El haber escogido la última pauta de tratamiento hace que la población dentro del grupo de AAD sea mayor que en el grupo tratado con IFN/RBV.

En ambos grupos predominaba el sexo masculino, al igual que en otros estudios similares (40,41), y la edad media era muy parecida en los dos grupos, entorno a los 54 años, algo más alta que en otros estudios (40,41)

Las principales comorbilidades que encontramos fueron haber desarrollado Enfermedades Definitivas de SIDA, haber sufrido un IAM y tener una neoplasia sólida, como se ha visto en otras series (2,17). No se encontraron diferencias significativas en la presencia de comorbilidades entre los dos grupos.

2. PARÁMETROS RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN POR VIH

La mayoría de los pacientes estaban recibiendo tratamiento antirretroviral en el momento que se hizo el estudio, al igual que en otros estudios similares (40).

En la última determinación, casi un cuarto de los pacientes tenía carga viral detectable, lo que se debe principalmente a que a pesar de estar en tratamiento no están teniendo un buen cumplimiento terapéutico. Dentro del grupo de AAD, 8 de cada 10 tenían CV

indetectable, mientras que en el grupo de IFN/RBV era indetectable en 9 de cada 10, no habiendo diferencia significativa entre ambos grupos.

En cuanto al recuento celular, tanto el nadir como el actual, la proporción de pacientes con un recuento de linfocitos CD4+ superior a 200 era mayor en el grupo tratado con IFN/RBV, aunque los resultados no eran estadísticamente significativos.

3. FACTORES INFLUYENTES EN LA EVOLUCIÓN HEPÁTICA PRE-TRATAMIENTO

Uno de los parámetros analizados fueron los factores de riesgo. Vimos que en el grupo de pacientes tratados con IFN/RBV había una prevalencia de factores de riesgo casi 1,5 veces mayor que en el grupo tratado con AAD, siendo esta diferencia significativa. Los factores de riesgo con mayor prevalencia fueron la infección por VHB y el consumo de alcohol. Entre los pacientes tratados con AAD algo más de 1/3 tenían coinfección con VHB, mientras que en el grupo tratado con IFN/RBV estaban infectados alrededor de 2/3, siendo estos resultados estadísticamente significativos.

En cuanto a los tratamientos previos, casi 1 de cada 6 pacientes tratados con AAD habían recibido previamente un tratamiento para la infección por VHC, mientras que dentro del grupo de IFN/RBV lo habían recibido 1 de cada 50. Estos resultados fueron estadísticamente significativos. Los debemos entender en un contexto en el que, como ya hemos dicho, los AAD fueron una pauta de tratamiento posterior al IFN/RBV. Por ello los pacientes tratados con AAD tienen mayor probabilidad de haber recibido otros tratamientos antes.

El genotipo predominante en ambos grupos fue el 1, siendo 2 veces más frecuente en pacientes con AAD que con IFN/RBV. Los siguientes genotipos en frecuencia fueron el 3, seguido del 4, al igual que en otros estudios (25,40). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de todos los genotipos, habiendo más prevalencia del genotipo 1 y 4 en el grupo de AAD y predominando el genotipo 2 y 3 en el grupo de IFN/RBV.

Antes del tratamiento, en el grupo tratado con AAD había el doble de casos de pacientes cirróticos que en el grupo tratado con IFN/RBV, mostrándose diferencias significativas. Este resultado se entiende en el contexto en el que los pacientes tratados con AAD, en general, tienen un tiempo de evolución de la hepatopatía mayor, ya que para haber sido tratados con estos fármacos han tenido que recibir la pauta más recientemente que el otro grupo y, por tanto, han tenido más tiempo de progresión.

4. EVOLUCIÓN HEPÁTICA TRAS TRATAMIENTO

Tras recibir el tratamiento, contemplamos una serie de parámetros con el fin de ver la evolución de la enfermedad hepática. Valoramos si los pacientes habían obtenido o no RVS, la aparición de complicaciones entre las que incluimos el desarrollo de varices esofágicas, la hemorragia digestiva alta, aparición de ascitis y desarrollo de encefalopatía. También estudiamos la evolución de la hepatopatía hacia hepatocarcinoma. No encontramos diferencias significativas en la prevalencia de RVS ni en el desarrollo de complicaciones, ni en el número de fallecidos, a diferencia de otras series similares (41,42,43).

El desarrollo de hepatocarcinoma tuvo lugar en dos pacientes cuyo último tratamiento había sido un AAD, sin embargo, ambos previamente habían recibido pauta con IFN/RBV. Este hallazgo lo tenemos que entender como dos casos de larga evolución y, por tanto, progresión de la hepatopatía, en los que ya había habido una mala respuesta a tratamientos previos.

Por otra parte analizamos los fallecimientos en función de la causa en ambos grupos de tratamiento. Teníamos entre las causas la presentación de un ACVA, el desarrollo de IC, evolución a shock séptico de infecciones gastrointestinales o respiratorias, muerte por sobredosis y la presentación de una neoplasia hepática o no hepática, causas similares a las observadas en otras series (44). Ninguna de las causas de muerte mostró diferencias en su distribución entre los dos grupos de tratamiento.

En cuanto a la analítica, se contemplaron las alteraciones del nivel de transaminasas y del recuento de plaquetas, parámetros que están relacionados con la evolución de la enfermedad hepática, pero no se vio significación estadística en los resultados.

Analizamos el grado de fibrosis antes del tratamiento. Había una proporción significativamente mayor de pacientes en todos los estadios en el grupo tratado con AAD, excepto de los que no se conoce el grado de fibrosis debido a que cuando recibieron el tratamiento con IFN/RBV todavía no estaba estandarizada la realización de una elastografía previa al tratamiento. Posteriormente al tratamiento, había un número significativamente mayor de pacientes tratados con AAD, excepto pacientes con un grado de fibrosis F1, a diferencia de lo encontrado en otros estudios (43). Esta diferencia con otras series es, principalmente, porque el IFN/RBV es un tratamiento anterior a los AAD y, por tanto, los pacientes con esta pauta se habían infectado antes y tenían una edad avanzada lo que propicia que fallecieran antes de comenzar el estudio; y también debido a que en nuestro estudio solo nos hemos basado en la última pauta de tratamiento, por lo que hay que tener en cuenta que algunos pacientes pertenecientes al grupo de tratamiento con AAD son hepatopatías con tratamientos previos y de larga evolución. Finalmente, se comparó la regresión de la fibrosis hepática estadio a estadio en ambos grupos y no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.

Entre las limitaciones al estudio encontramos la falta de realización de elastografía a todos los pacientes antes y después del tratamiento, lo que no nos ha permitido evaluar bien la evolución de la fibrosis. Además, existía un menor número de pacientes en el grupo tratado con IFN/RBV por no ser el tratamiento de elección actualmente, así como,

por haber elegido el último tratamiento recibido por los pacientes a pesar de que algunos habían sido tratados anteriormente con la pauta de IFN/RBV.

A pesar de no haber obtenido resultados significativos en la mejora de la evolución hepática tras el tratamiento, hay que destacar el gran avance que ha supuesto el uso de los Antivirales de Acción Directa en la cura de la infección hepática por VHC. Siendo unos medicamentos que han reducido notablemente el número de efectos secundarios, a pesar de las interacciones con algunos antirretrovirales, y que ha conseguido obtener una RVS muy superior a la que se había conseguido hasta antes de su aparición.

VI. CONCLUSIONES

1. Las características epidemiológicas y comorbilidad de los pacientes en seguimiento con coinfección por VIH/VHC no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento.
2. El grupo tratado con AAD presentaban mayor número de pacientes con carga viral detectable que los tratados con el régimen IFN/RBV.
3. Los pacientes tratados con IFN/RBV tenían mayor prevalencia de factores de riesgo de hepatopatía (especialmente de VHB) que el grupo tratado con AAD.
4. Al comparar los pacientes coinfectados de ambos grupos de tratamiento no se vieron diferencias significativas en cuanto a RVS, desarrollo de complicaciones, presencia de hepatocarcinoma o fallecimiento.
5. No se observaron diferencias en el grado de fibrosis tras el tratamiento al comparar los pacientes tratados con IFN/RBV respecto a los tratados con AAD.

VII. ANEXOS



RECOGIDA DE DATOS

Nombre: _____

NHC: _____

SEXO: HOMBRE(1) MUJER(2)

Edad _____ ¿≥65 años?: SI (1) NO(2)

1.- SITUACIÓN BASAL DEL PACIENTE:

ÍNDICE DE COMORBILIDAD:		DM (2): SI (1) <input type="checkbox"/> NO(2) <input type="checkbox"/>
IAM (1): SI (1) <input type="checkbox"/> NO(2) <input type="checkbox"/>	Enf. t.Con. (1): SI (1) <input type="checkbox"/> NO(2) <input type="checkbox"/>	Neo sólido (2): SI (1) <input type="checkbox"/> NO(2) <input type="checkbox"/>
Insuf. Cardíaca (1): SI (1) <input type="checkbox"/> NO(2) <input type="checkbox"/>	Úlcus GD (1): SI (1) <input type="checkbox"/> NO(2) <input type="checkbox"/>	Leucemia (2): SI (1) <input type="checkbox"/> NO(2) <input type="checkbox"/>
Enf. art. perif. (1): SI (1) <input type="checkbox"/> NO(2) <input type="checkbox"/>	Hepat. Crón (1): SI (1) <input type="checkbox"/> NO(2) <input type="checkbox"/>	Linfoma (2): SI (1) <input type="checkbox"/> NO(2) <input type="checkbox"/>
ACVA (1): SI (1) <input type="checkbox"/> NO(2) <input type="checkbox"/>	Demencia(1): SI (1) <input type="checkbox"/> NO(2) <input type="checkbox"/>	Hemiplej. (2): SI (1) <input type="checkbox"/> NO(2) <input type="checkbox"/>
Enf. resp. Cr. (1): SI (1) <input type="checkbox"/> NO(2) <input type="checkbox"/>	I.renal Cr (2): SI (1) <input type="checkbox"/> NO(2) <input type="checkbox"/>	SIDA (6): SI (1) <input type="checkbox"/> NO(2) <input type="checkbox"/>

2.- VIH

- Fecha de diagnóstico:
- Via de transmisión: ADVP Vía sexual Vía materno-fetal
- CARGA VIRAL
 - CV ZENIT:
 - CV ÚLTIMA DETERMINACIÓN
- RECUENTO CELULAR
 - RC NADIR
 - RC ÚLTIMA DETERMINACIÓN
- TRATAMIENTO: SI (1) / NO (2)
 - Tratamiento inicial:
Monoterapia / Biterapia / Basados en II ; IP ; NN
 - Tratamiento actual:
Monoterapia / Biterapia / Basados en II ; IP ; NN
 - Categoría de este régimen: Pauta inicio / Fracaso / Toxicidad
- ENFERMEDADES DEFINITORIAS DE SIDA: SI / NO

Sd. de desgaste <input type="checkbox"/>	Encefalopatía por VIH <input type="checkbox"/>	Cryptococosis extrapulmonar <input type="checkbox"/>
TBC <input type="checkbox"/>	Infección por micobacterias atípicas <input type="checkbox"/>	Coccidioidomicosis diseminada <input type="checkbox"/>
Neumonía bacteriana recurrente <input type="checkbox"/>	Neumonía por P. jirovecii <input type="checkbox"/>	Histoplasmosis <input type="checkbox"/>
Sepsis por salmonella <input type="checkbox"/>	Infección por VHS <input type="checkbox"/>	Carcinoma de cérvix <input type="checkbox"/>
Cryptosporidiasis <input type="checkbox"/>	Infección por CMV <input type="checkbox"/>	Sarcoma de Kaposi <input type="checkbox"/>
Toxoplasmosis SNC <input type="checkbox"/>	Isosporidiasis <input type="checkbox"/>	Linfoma no Hodking <input type="checkbox"/>
Esofagitis candidiásica <input type="checkbox"/>	LMP <input type="checkbox"/>	

- **NEOPLASIAS NO DEFINITORIAS DE SIDA:** SI (1) / NO (2)

3.- VHC

- **Fecha de diagnóstico:**
- **Vía de transmisión:** ADVP Vía sexual Vía materno-fetal
- **Otros factores de riesgo:** SI (1) / NO (2)
 - **VHB** / **VHA**
 - **OH:** SI (1) / NO (2)
- **Genotipo:**
- **ARN actual positivo:** SI (1) / NO (2)
- **Situación hepática:**
 - **Al inicio del tratamiento:** ; F1-3 / F4
 - **Actual:** ; F1-3 / F4
 - **Valoración VE:** SI (1) / NO (2) ¿Cuándo?
 - Grado: 1 / 2 / 3
 - **CHILD:**

PUNTUACIÓN TOTAL:	PUNTOS		
	1	2	3
Bilirrubina total, mg/dl ($\mu\text{mol/l}$)	< 2 (< 34) <input type="checkbox"/>	2-3 (34-50) <input type="checkbox"/>	> 3 (> 50) <input type="checkbox"/>
Albúmina sérica, g/l ($\mu\text{mol/l}$)	> 35 (> 507) <input type="checkbox"/>	28-35 (406-507) <input type="checkbox"/>	< 28 (< 406) <input type="checkbox"/>
INR	< 1,7 <input type="checkbox"/>	1,71-2,20 <input type="checkbox"/>	> 2,20 <input type="checkbox"/>
Ascitis	NO <input type="checkbox"/>	Leve/Moderada (responde a diuréticos) <input type="checkbox"/>	Grave (refractaria a trat. diurético) <input type="checkbox"/>
Encefalopatía hepática	NO <input type="checkbox"/>	Grado I-II (o eliminada con medicación) <input type="checkbox"/>	Grado III-IV (o refractaria) <input type="checkbox"/>

- **Ecografía seguimiento:** SI (1) / NO (2) ¿Cuándo?
- **Hepatocarcinoma:** SI (1) / NO (2)
- **Análisis actuales:**
 - **Plaquetas:**
 - **AST:**
 - **ALT:**
 - **Creatinina:**
- **TRATAMIENTO**
 - **IFN/RBV**
 - **TELA/ BOCE**
 - **AAD**

VIII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoja informativa - Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida [Internet]. Unaid.org. 2020 [Acceso 27 Enero 2020]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
2. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1(October).
3. Kagaayi J, Serwadda D. The history of the HIV/AIDS epidemic in Africa. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2016;13(4):187–93.
4. Prabhu S, Harwell JI, Kumarasamy N. Advanced HIV: diagnosis, treatment, and prevention. *Lancet HIV* [Internet]. 2019;6(8):e540–51.
5. Beloukas A, Psarris A, Giannelou P, Kostaki E, Hatzakis A, Paraskevis D. Molecular epidemiology of HIV-1 infection in Europe: An overview. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2016;46:180–9.
6. Fauci A, Hauser S, Jameson J, Kasper D, Longo D, Loscalzo J. *Harrison's Manual of Medicine, 19e.* Madrid: McGraw-Hill Education LLC.; 2016.
7. De Goede, A. L., Vulto, A. G., Osterhaus, A. D. M. E., & Gruters, R. A. (2015). 1. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 73(2), 87–99.
8. Lucas S, Nelson AM. HIV and the spectrum of human disease. *J Pathol.* 2015;235(2):229–41.
9. Kariuki SM, Selhorst P, Ariën KK, Dorfman JR. The HIV-1 transmission bottleneck. *Retrovirology.* 2017;14(1):22.
10. Henn A, Fleteau C, Gallien S. Primary HIV Infection: Clinical Presentation, Testing, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19(10).
11. Hoja Prevención del VIH | Información básica | VIH/SIDA | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2020 [cited 19 December 2019]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/prevention.html>
12. Desai M, Field N, Grant R, McCormack S. State of the art review: Recent advances in PrEP for HIV. *BMJ.* 2017;359:j5011.
13. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. Seminar HIV. *Lancet* [Internet]. 2018;6736(18).
14. Guías [Internet]. Who.int. 2020 [Acceso 26 enero 2020]. Disponible en: https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/chile_art.pdf
15. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults [Internet]. Cdc.gov. 2020

[Acceso 20 diciembre 2019]. Disponible en:
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>

16. Yoshimura K. Current status of HIV/AIDS in the ART era. *J Infect Chemother* [Internet]. 2017;23(1):12–6.
17. Althoff KN, Gebo KA, Moore RD, Boyd CM, Justice AC, Wong C, et al. Contributions of traditional and HIV-related risk factors on non-AIDS-defining cancer, myocardial infarction, and end-stage liver and renal diseases in adults with HIV in the USA and Canada: a collaboration of cohort studies. *Lancet HIV* [Internet]. 2019;6(2):e93–104.
18. Franzetti M, Ricci E, Bonfanti P. The Pattern of Non-AIDS-defining Cancers in the HIV Population: Epidemiology, Risk Factors and Prognosis. A Review. *Curr HIV Res*. 2019;17(1):1–12.
19. Panel de expertos de GeSIDA. Guía de práctica clínica sobre los tumores no definitorios de SIDA e infecciones por el VIH. (Actualización marzo 2019). 2019;
20. Corrigan KL, Wall KC, Bartlett JA, Suneja G. Cancer disparities in people with HIV: A systematic review of screening for non-AIDS-defining malignancies. *Cancer*. 2019;125(6):843–53.
21. [Internet]. Eacsociety.org. 2020 [Acceso 22 Diciembre 2019]. Disponible en:
<https://www.eacsociety.org/files/guidlines-9.0-spanish.pdf>
22. Respecto S, Tratamiento AL. GeSIDA / PLAN NACIONAL SOBRE EL INMUNODEFICIENCIA HUMANA. 2019;
23. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet*. 2015;385(9973):1124–35.
24. Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky JM, Razavi H, Terrault N, et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3.
25. Harandi TF, Taghinasab MM, Nayeri TD. Epidemiology, transmission, diagnosis and outcome of Hepatitis C virus infection. *Electronic Physician* (ISSN : 2008-5842). *Electron physician* [Internet]. 2017;9(9):1–17.
26. Pol S, Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes Immun* [Internet]. 2019;20(5):436–46.
27. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol*. 2018;10(2):186–212.
28. Directrices Para La Prevención, La Atención Y El Tratamiento De La Infección Crónica Por El Virus De La Hepatitis B. Julio 2018.
29. Polo ML, Laufer N. Extrahepatic manifestations of HCV: the role of direct acting antivirals. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2017;15(8):737–46.

30. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2019;86(6):707–13.
31. AEEH y SEIMC. Guías AEEH / SEIMC de manejo de la Hepatitis C (marzo 2017). 2017;80.
32. Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ, Matthews G V. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;15(7):412–24.
33. Sohrab SS, Suhail M, Ali A, Qadri I, Harakeh S, Azhar EI. Consequence of HIV and HCV co-infection on host immune response, persistence and current treatment options. *VirusDisease* [Internet]. 2018;29(1):19–26.
34. Noubissi EC, Katte JC, Sobngwi E. Diabetes and HIV. *Curr Diab Rep.* 2018;18(11).
35. AEEH y SEIMC. Guías AEEH / SEIMC de tratamiento por el virus de la Hepatitis C (Julio 2018).
36. Zhan Y tao. Pathogenesis of liver fibrosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2007;15(10):776–7.
37. Información sobre sus resultados de FibroScan® [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 [Acceso 25 abril 2020]. Disponible en: <https://www.mskcc.org/es/cancer-care/patient-education/understanding-your-fibroscan-results>
38. Hepatitis C [Internet]. Who.int. 2020 [Acceso 27 abril 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
39. IH/SIDA [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020 [Acceso 27 abril 2020]. Disponible en: https://www.who.int/topics/hiv_aids/es/
40. Chromy D, Schwabl P, Bucsecs T, Scheiner B, Strassl R, Mayer F, et al. Non-invasive liver fibrosis assessment and HCV treatment initiation within a systematic screening program in HIV/HCV coinfecting patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2018;130(3–4):105–14.
41. Cotte L, Pugliese P, Valantin MA, Cuzin L, Billaud E, Duvivier C, et al. Hepatitis C treatment initiation in HIV-HCV coinfecting patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016;16(1):1–9.
42. Munteanu DI, Rockstroh JK. New agents for the treatment of hepatitis C in patients co-infected with HIV. *Ther Adv Infect Dis.* 2013;1(2):71–80.
43. Carmona I, Cordero P, Ampuero J, Rojas A, Romero-Gómez M. Role of assessing liver fibrosis in management of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016;22(10):839–45.

44. Dold L, Schwarze-Zander C, Boesecke C, Mohr R, Langhans B, Wasmuth JC, et al. Survival of HIV/HCV co-infected patients before introduction of HCV direct acting antivirals (DAA). *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):1–9.