



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Valoración de Respuesta de la Enfermedad
Hepática Mediante Elastografía ARFI
en Pacientes con VHC Tratados con
Antivirales de Acción Directa**

D^a Elena López Banet

2018



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Valoración de respuesta de la enfermedad hepática mediante elastografía ARFI en pacientes con VHC tratados con antivirales de acción directa

D^a Elena López Banet

Directores:

Juan de Dios Berná Serna

María Dolores Abellán Rivero

Juan de Dios Berná Mestre

2018



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Departamento de Dermatología, Estomatología y
Radiología y Medicina Física

Facultad de Medicina

Juan de Dios Berná Serna

AUTORIZA:

La presentación de la tesis doctoral titulada: **“Valoración de respuesta de la enfermedad hepática mediante elastografía ARFI en pacientes con VHC tratados con antivirales de acción directa”**, realizada por Elena López Banet, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

Y, para que surta los efectos oportunos al interesado, firmo la presente en Murcia, a seis de noviembre de dos mil dieciocho.



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Departamento de Dermatología, Estomatología y
Radiología y Medicina Física

Facultad de Medicina

María Dolores Abellán Rivero

AUTORIZA:

La presentación de la tesis doctoral titulada: **“Valoración de respuesta de la enfermedad hepática mediante elastografía ARFI en pacientes con VHC tratados con antivirales de acción directa”**, realizada por Elena López Banet, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

Y, para que surta los efectos oportunos al interesado, firmo la presente en Murcia, a seis de noviembre de dos mil dieciocho.



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Departamento de Dermatología, Estomatología y
Radiología y Medicina Física

Facultad de Medicina

Juan de Dios Berná Mestre

AUTORIZA:

La presentación de la tesis doctoral titulada: **“Valoración de respuesta de la enfermedad hepática mediante elastografía ARFI en pacientes con VHC tratados con antivirales de acción directa”**, realizada por Elena López Banet, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

Y, para que surta los efectos oportunos al interesado, firmo la presente en Murcia, a seis de noviembre de dos mil dieciocho.

A mi madre...

A mi padre...

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, por confiar en mí e impulsarme a realizar este proyecto. Gracias por despertar en mí la ilusión por la investigación y por vuestro apoyo durante este largo camino; sin vosotros no hubiera sido posible.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Radiología del HCUVA, residentes y adjuntos, por formar parte de una familia especial y compartir conmigo tan buenos momentos. Mención especial a mis compañeros de sección por recibirme con tanto cariño, a Lola y Pepe Abellán, gracias por prestarme vuestras mejores ideas y conocimientos para este trabajo, y a Manu por su colaboración para llevarlas a la práctica.

A mi familia, por su apoyo incondicional.

A mi madre, por quedarte para siempre, por guiarme desde el primer día desde cualquier sitio, por ser mi ejemplo y motor, por no rendirte; te dedico cada día y también este trabajo.

A mi padre, por estar siempre, por tu ejemplo y enseñanzas, por ser tu prioridad y ayudarme en todo. A mi hermana, por enseñarme y acompañarme en lo bueno y lo menos bueno. A Daniel y Eloy, por llenarnos de vida y de sonrisas cada día. Al resto de mi familia que siempre está cerca; Damián, Gabriel, abuelos, tíos y primos.

A mis amigas, por crecer conmigo y apoyarme siempre.

A todos los pacientes, por enseñarnos a no rendirnos y ser el motor de nuestro esfuerzo.

A todos los que han dedicado algo de su tiempo para que este trabajo saliera a la luz.

A ti por tu dedicación y por ser tan especial.

A todos, muchas gracias.

RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública que puede condicionar un daño crónico del parénquima hepático. La enfermedad hepática puede progresar hasta una extensa fibrosis y cirrosis que incrementa el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. La reciente aparición de nuevas terapias antivirales ha revolucionado el manejo clínico de los pacientes. Los fármacos de acción directa han demostrado tener más eficacia que los tratamientos clásicos con menos efectos secundarios. La respuesta viral sostenida verificada tras la terapia indica la curación de la infección, sin embargo, no existen datos concluyentes sobre el impacto del tratamiento en la historia natural de la enfermedad hepática, que constituye el principal factor pronóstico de la infección. Tradicionalmente se ha considerado que la biopsia hepática era la prueba de elección para valorar la fibrosis parenquimatosa secundaria a la infección por VHC. No obstante, esta técnica ya se ha sustituido en la práctica clínica diaria por la combinación de métodos no invasivos capaces de predecir de manera inocua el grado de fibrosis del hígado, entre los que destaca la elastografía ARFI. Esta técnica permite valorar de forma no invasiva y rápida la rigidez del parénquima hepático, que se relaciona con el grado de inflamación y fibrosis. Actualmente se cuestiona su utilidad para monitorizar la enfermedad hepática en pacientes tratados.

El objetivo de nuestro trabajo era analizar la respuesta hepática al tratamiento antiviral mediante el uso de parámetros analíticos, ecográficos y elastográficos. Para ello se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyeron 104 pacientes con VHC a los que se les realizó una evaluación basal y post-tratamiento a los 12 meses de finalizar la terapia.

Los resultados obtenidos demostraron una respuesta viral sostenida en todos los pacientes. Además, se verificó una mejoría de parámetros analíticos de inflamación y fibrosis hepática y una reducción de la alfafetoproteína. Con la ecografía abdominal se detectó una menor presencia de esplenomegalia después de la terapia. Mediante elastografía ARFI se identificó una reducción de la rigidez hepática y una disminución del grado METAVIR, que se atribuyen tanto a una regresión de la fibrosis como a una disminución de la inflamación hepática. Los hallazgos descritos ponen de manifiesto la regresión del daño del parénquima hepático tras el tratamiento antiviral, así como la utilidad de la técnica ARFI en la monitorización de la respuesta a la terapia.

SUMMARY

Hepatitis C virus infection is a public health problem which might cause chronic liver damage. Chronic liver disease can lead to extensive fibrosis and cirrhosis which may increase the risk of developing hepatocellular carcinoma. The recent emergence of new antiviral therapies has revolutionized the clinical management of patients. Direct-acting antivirals have shown more efficacy than classic therapies with less side effects. Sustained virological response after treatment indicates the cure of infection, however, there is no conclusive data about the impact of treatment on natural history of liver disease, which is the main prognostic factor of the infection. Traditionally it has been considered liver biopsy to be the gold standard to assess parenchymal fibrosis secondary to HCV infection. However, this technique has been replaced in clinical practice by the combination of non-invasive methods which are able to safely predict the level of liver fibrosis, among which ARFI elastography stands out. This technique allows to noninvasively assess parenchymal stiffness, which is related to necroinflammation and fibrosis. Nowadays, the usefulness of the technique to monitor liver disease in HCV patients is questioned.

The aim of our study was to analyze treatment liver response by means of the combination of analytical parameters, ultrasound features and elastographic data. A prospective study was conducted with 104 HCV patients who underwent basal and post-treatment evaluation, twelve months after the end of treatment.

Our results showed sustained virological response in every patient. In addition, it was verified a reduction in inflammation and fibrosis-related liver parameters and a decrease of alpha-fetoprotein. There were less patients with splenomegaly assessed with ultrasound after treatment. A reduction of liver stiffness and a decrease in METAVIR score was detected with ARFI elastography, attributed to fibrosis regression and decrease in liver inflammation. These results reveal regression of liver damage after antiviral treatment as well as the usefulness of ARFI technique for monitoring treatment response.

ÍNDICE GENERAL

Índice General

Capítulo I	25
Introducción	27
1. Hepatitis C. Aspectos generales	27
1.1 Epidemiología	27
1.2 Virus de la hepatitis C	30
1.3 Historia natural de la enfermedad	32
1.4 Fisiopatología de la fibrosis hepática	35
2. Diagnóstico de la hepatitis C	39
2.1 Diagnóstico de la infección	39
2.2 Diagnóstico del grado de hepatopatía	42
2.2.1 Biopsia hepática	43
2.2.2 Marcadores serológicos de fibrosis hepática	46
2.2.3 Ecografía	53
2.2.4 Elastosonografía	57
2.2.4.1 Elastosonografía de transición	58
2.2.4.2 Elastosonografía ARFI	60
3. Tratamiento de la hepatitis C	66
3.1 Antivirales de acción directa	66
3.2 Proceso de regresión de la fibrosis hepática	70
3.3 Evaluación de la respuesta al tratamiento	71
3.3.1 Monitorización de la infección	71
3.3.2 Monitorización de la enfermedad hepática	74
3.3.3 Monitorización de la hipertensión portal	77
Planteamiento de hipótesis	79
Objetivos de trabajo	81
Capítulo II. MATERIAL Y MÉTODOS	83
1. Población y protocolo de estudio	85
2. Procedimientos	87
2.1 Datos de laboratorio	87
2.2 Evaluación radiológica: ecografía y elastosonografía hepática	88
3. Recogida de datos	91
4. Análisis estadístico	92
Capítulo III. RESULTADOS	95
1. Resultados generales	97
2. Evolución de los datos de laboratorio	99
3. Evolución de los hallazgos ecográficos	102
4. Evolución de los datos de elastografía ARFI	103
4.1 Monitorización de la velocidad de corte	103
4.2 Evolución del grado de fibrosis METAVIR	108
4.3 Evolución de la velocidad de corte respecto a los marcadores séricos de inflamación (ALT) y fibrosis (FIB-4) hepática	111
Capítulo IV	113
Discusión	115
1. Resultados generales	115
2. Evolución de los datos de laboratorio	116
3. Evolución de los hallazgos ecográficos	119
4. Evolución de los datos de elastografía ARFI	121
Limitaciones del estudio	126
Conclusiones	127
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	129
ANEXOS	149

Índice de figuras

Figura 1.	Ciclo de vida del VHC	31
Figura 2.	Historia natural de la infección por VHC	32
Figura 3.	Tasas de progresión de la infección por VHC	34
Figura 4.	Tasa de cirrosis según el número de años desde la exposición	35
Figura 5.	Proceso de inicio y progresión de la fibrosis hepática	36
Figura 6.	Principales moléculas de las CEH activadas implicadas en la fibrogénesis hepática	37
Figura 7.	Alteración de la arquitectura hepática en la fibrosis	38
Figura 8.	Patrón de cirrosis secundaria al VHC	39
Figura 9.	Algoritmo diagnóstico microbiológico de la infección por el VHC	40
Figura 10.	Cambios histológicos en la fibrosis por VHC según la escala METAVIR	44
Figura 11.	Fórmulas de los índices APRI y FIB-4	50
Figura 12.	Signos de hepatopatía crónica en imágenes de ecografía en modo-B	54
Figura 13.	Esteatosis hepática en imágenes de ecografía en modo-B	54
Figura 14.	Estudio ecográfico del eje portal	55
Figura 15.	Medición ecográfica del diámetro del bazo	56
Figura 16.	Técnicas de elastosonografía	58
Figura 17.	Técnica de medición de la rigidez hepática mediante Fibroscan	59
Figura 18.	Principios físicos de la técnica ARFI	62
Figura 19.	Ejemplos de técnica de elastografía ARFI en el hígado	65
Figura 20.	Evolución del manejo terapéutico de la hepatitis C en la última década	67
Figura 21.	Tasas de eventos adversos graves en pacientes naive con genotipos 1 y 4	68
Figura 22.	Complicaciones esperadas de la infección por VHC	69
Figura 23.	Vías de resolución de la fibrosis	71
Figura 24.	Tasas de RVS en pacientes naive con genotipos 1 y 4	72
Figura 25.	Incidencia de CHC y supervivencia global según RVS	73
Figura 26.	Diagrama de flujo de pacientes	86
Figura 27.	Protocolo del estudio	87
Figura 28.	Monitorización de la rigidez hepática mediante elastografía ARFI	89
Figura 29.	Monitorización de la rigidez hepática mediante elastografía ARFI	90
Figura 30.	Comparación de la esplenomegalia antes y después del tratamiento	103
Figura 31.	Vc basal y después del tratamiento	105
Figura 32.	Cambios en la Vc según el estadio METAVIR basal	106
Figura 33.	Reducción de la Vc en función del sexo en pacientes con cirrosis	108
Figura 34.	Cambios en la escala METAVIR tras la terapia	109
Figura 35.	Distribución del grado de fibrosis hepática antes y después del tratamiento	110
Figura 36.	Evolución del grado de fibrosis en función del estadio METAVIR basal	111

Índice de tablas

Tabla 1.	Escala METAVIR para la estadificación histopatológica de la fibrosis hepática	43
Tabla 2.	Selección de índices serológicos para evaluar la fibrosis hepática	49
Tabla 3.	Precisión diagnóstica de APRI para detectar fibrosis significativa y cirrosis	51
Tabla 4.	Precisión diagnóstica de FIB-4 para detectar fibrosis significativa y cirrosis y para estimar el riesgo de desarrollar CHC	51
Tabla 5.	Puntos de corte de la elastografía ARFI para estadificar la fibrosis hepática	64
Tabla 6.	Valores de corte de los biomarcadores APRI y FIB-4	87
Tabla 7.	Datos y variables recogidos de la muestra	91
Tabla 8.	Características generales de la población	98
Tabla 9.	Distribución poblacional del grado de fibrosis	98
Tabla 10.	Evolución de las variables analíticas después del tratamiento	100
Tabla 11.	Correlación de parámetros analíticos	101
Tabla 12.	Evolución de las variables ecográficas después del tratamiento antiviral	102
Tabla 13.	Evolución de la Vc tras el tratamiento y reducción de la Vc según el grado METAVIR basal	104
Tabla 14.	Reducción de la Vc según sexo y estadio METAVIR basal	107
Tabla 15.	Distribución poblacional de la escala METAVIR antes y después del tratamiento.	109
Tabla 16.	Valores de ARFI según los niveles de ALT y FIB-4	112

Índice de Abreviaturas

<i>AAD</i>	Antivirales de acción directa
<i>ABC</i>	Área bajo la curva
<i>ALEH</i>	Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado
<i>ALT</i>	Alanina aminotransferasa
<i>APRI</i>	AST-to-Platelet Ratio Index
<i>ARFI</i>	Acoustic Radiation Force Impulse
<i>ARN</i>	Ácido ribonucleico
<i>AST</i>	Aspartato aminotransferasa
<i>CEH</i>	Células estrelladas del hígado
<i>CHC</i>	Carcinoma Hepatocelular
<i>CM/S</i>	Centímetros por segundo
<i>DT</i>	Desviación típica
<i>E</i>	Especificidad
<i>EASL</i>	European Association for the Study of the Liver
<i>EHA</i>	Esteatohepatitis alcohólica
<i>EHNA</i>	Esteatohepatitis no alcohólica
<i>EIA</i>	Enzimoinumanoálisis
<i>ET</i>	Elastografía de transición
<i>FA</i>	Fosfatasa alcalina
<i>FDA</i>	Food and Drug Administration
<i>GGT</i>	Gamma glutamil transferasa
<i>GPVH</i>	Gradiente de presión venosa hepática
<i>HR</i>	Hazard ratio
<i>HTP</i>	Hipertensión portal
<i>IQR/M</i>	Rango intercuartílico / Mediana
<i>IMP</i>	Inhibidores de metaloproteinasas
<i>INR</i>	Índice internacional normalizado

Índice de Abreviaturas

<i>KPa</i>	Kilopascales
<i>LHD</i>	Lóbulo hepático derecho
<i>LHI</i>	Lóbulo hepático izquierdo
<i>mmHg</i>	Milímetros de mercurio
<i>Modo-B</i>	Modo-Brillo
<i>M/S</i>	Metros por segundo
<i>MEC</i>	Matriz extracelular
<i>MP</i>	Metaloproteinasas
<i>PEAHC</i>	Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C
<i>PCR</i>	Reacción en cadena de la polimerasa
<i>RDI</i>	Región de Interés
<i>RVS</i>	Respuesta viral sostenida
<i>S</i>	Sensibilidad
<i>TARGA</i>	Terapia Antirretroviral de Gran Actividad
<i>TBC</i>	Tuberculosis
<i>TGF-B</i>	Factor de crecimiento transformante beta
<i>UDIS</i>	Usuarios de drogas inyectadas
<i>UI/L</i>	Unidades internacionales por litro
<i>Vc</i>	Velocidad de corte
<i>VHB</i>	Virus de la hepatitis B
<i>VHC</i>	Virus de la hepatitis C
<i>VPP</i>	Valor predictivo positivo
<i>VPN</i>	Valor predictivo negativo
<i>VIH</i>	Virus de la inmunodeficiencia humana

CAPÍTULO I

Introducción

Planteamiento de hipótesis

Objetivos de Trabajo

Introducción

1. Hepatitis C. Aspectos generales.

El virus de la hepatitis C (VHC) causa una infección de distribución mundial cuya principal consecuencia es la enfermedad hepática crónica¹. El impacto a largo plazo de la infección es muy variable e incluye desde alteraciones histológicas leves hasta una extensa fibrosis y cirrosis hepática, con la posibilidad de desarrollar carcinoma hepatocelular. Afortunadamente, el manejo clínico de estos pacientes ha mejorado considerablemente en las últimas dos décadas gracias a la mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y al desarrollo de procedimientos diagnósticos y nuevas terapias antivirales².

1.1 Epidemiología

La hepatitis C constituye un problema de salud pública que supone la principal causa de cirrosis y carcinoma hepatocelular³⁻⁵, y la principal indicación de trasplante hepático en el mundo occidental⁴⁻⁶. Se estima que afecta a más de 185 millones de personas, lo que equivale a una prevalencia del 2,8%, con una incidencia anual de 3 a 4 millones de casos nuevos a nivel mundial^{3,7}. En Europa la hepatitis C afecta con mayor frecuencia a hombres que a mujeres con un ratio 2:1⁸. Los pacientes con hepatitis C tienen un incremento notable de la morbimortalidad, con tasas de mortalidad tres veces más altas que la población general⁴. La mortalidad anual por enfermedades hepáticas relacionadas con la infección se estima en 700.000 personas al año⁹.

La infección tiene una distribución geográfica muy variable, con mayor prevalencia en Asia central y del Este y en el norte de África/Oriente Medio¹⁰. Se considera una enfermedad infradiagnosticada¹¹, de hecho, se estima que en España la tasa de diagnóstico es sólo del 40%¹², lo que supone un reto para los programas de prevención y diagnóstico precoz de la enfermedad. En nuestro país los datos disponibles de publicaciones recientes muestran cifras de prevalencia de anticuerpos en adultos del 1,5% y una prevalencia de viremia en adultos del 1% lo que correspondería en valores absolutos a un total de 702.000 adultos con anticuerpos y 481.000 adultos con viremia¹³.

CAPÍTULO I. Introducción

Vías de transmisión

El virus de la hepatitis C se transmite fundamentalmente por vía parenteral o por la exposición percutánea o de mucosas a sangre y hemoderivados infectados con el virus. Así, las principales formas de transmisión son¹⁴:

- El consumo de drogas inyectables, mediante el uso compartido de agujas y otros materiales de inyección.
- Transfusiones de sangre, uso de hemoderivados y trasplantes de órganos de donantes infectados realizados antes del año 1992, cuando comenzó la detección sistemática del virus.
- La reutilización o la esterilización inadecuada de equipo médico, especialmente jeringuillas y agujas, en entornos sanitarios.
- Transmisión nosocomial, generalmente debida al incumplimiento de las normas estándar de higiene.
- Accidentes biológicos, especialmente por pinchazos con agujas utilizadas en pacientes infectados.
- Tatuajes y piercings.
- Otras: vía sexual o vertical, consumo de drogas vía intranasal o contactos percutáneos inadvertidos intrafamiliares.

Coinfecciones

La infección por VHC se puede asociar a otros virus con los que comparte vía de transmisión, condiciones ambientales o hábitos del infectado.

- Coinfección de VHC y Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Actualmente, no existen estimaciones reales sobre la prevalencia global de la coinfección VHC-VIH. No obstante, los análisis recientes indican que aproximadamente unas 2,3 millones de personas en el mundo estarían coinfectadas por estos virus¹⁵. Globalmente, se calcula que un 20-25% de los infectados por VIH presentan también infección por VHC¹⁶.

La coinfección con el VIH se ha observado preferentemente en usuarios de drogas

CAPÍTULO I. Introducción

inyectadas (UDIS) y hemofílicos. En los últimos años se han descrito brotes de hepatitis aguda por VHC en hombres que tienen relaciones con hombres con VIH, atribuibles a ciertas prácticas de riesgo¹⁷.

El VHC y el VIH comparten vías de transmisión, aunque tienen una capacidad infectiva diferente, siendo mayor la del VHC por vía parenteral y la del VIH por vía sexual¹⁴.

En EEUU y Europa Occidental se recomienda realizar el cribado de anticuerpos anti VHC en los pacientes con VIH¹⁰. Se ha detectado que más del 80% de los pacientes con infección por VIH y anti VHC positivos presentan ácido ribonucleico (ARN) del VHC detectable en suero, y que un 20% de los pacientes con infección por el VIH y replicación del VHC pueden presentar niveles normales de transaminasas mantenidos en el tiempo ¹⁶.

Esta coinfección supone una complicación añadida a la enfermedad por varias razones. En primer lugar, por su elevada prevalencia y por el impacto negativo que tiene la infección por VIH en la evolución natural de la hepatitis C. En segundo lugar, por la complejidad del manejo terapéutico de pacientes coinfectados debido a las posibles interacciones farmacológicas¹⁴. La hepatitis C presenta una evolución acelerada en pacientes coinfectados por VIH-VHC comparada con la de pacientes mono infectados por VHC, de tal forma que la progresión a cirrosis es más rápida y tienen menor supervivencia tras el primer episodio de descompensación clínica de su hepatopatía. Este hecho deriva del papel del VIH como potenciador de la agresividad del VHC. Otros factores que podrían influir son el consumo de alcohol y cannabis, relativamente frecuente en pacientes con infección por VIH¹⁴, y la posible hepatotoxicidad de algunos fármacos antirretrovirales¹⁸.

Además, debido al aumento de la supervivencia de las personas con infección por VIH tras el inicio de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), las coinfecciones por VHC y por el virus de la hepatitis B (VHB) son una causa frecuente de hospitalización y mortalidad de los pacientes con infección por VIH en los países desarrollados¹⁶.

- Coinfección de VHC y VHB

Esta coinfección se detecta con mayor frecuencia en zonas endémicas de VHB como ciertos países de Asia, África subsahariana y Sudamérica. En algunas áreas más del 25% de las

CAPÍTULO I. Introducción

personas infectadas por el VHC lo están también por el VHB¹⁵. La coinfección VHC-VHB puede acelerar el curso de la enfermedad hepática^{10,19}.

- Coinfección de VHC y Tuberculosis (TBC)

Las personas con mayor riesgo de infección por el VHC coinciden con las que presentan riesgo elevado de desarrollar TBC, por lo que la coinfección es especialmente frecuente en países donde la TBC es endémica, es decir, aquellos donde los hemoderivados no se controlan de manera rutinaria¹⁵.

Los UDIS tienen mayor riesgo de desarrollar TBC y dos de cada tres tienen anticuerpos anti VHC. Las personas internas en instituciones penitenciarias tienen un riesgo elevado de adquirir VHC y coinfección con TBC. El manejo adecuado de los pacientes con infección por VHC requiere descartar la existencia de una TBC activa. En el caso de que exista, debe tenerse especialmente en cuenta la posibilidad de interacciones y efectos adversos derivados de los tratamientos¹⁵.

1.2 Virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C es un virus ARN de la familia Flaviviridae, género Hepacivirus, del que se conocen 7 genotipos y al menos 67 subtipos distintos²⁰. La distribución geográfica de los genotipos es variable, siendo el genotipo 1 el más frecuente en el mundo, responsable del 46,2% de todos los casos³. La prevalencia de los genotipos más frecuentes en España es como sigue: 1b (43,8%), 1a (25,5%) seguido por el genotipo 3 (19,6%) y los genotipos 2 y 4 (3 y 8% respectivamente)²¹.

El ciclo del VHC tiene lugar en el citoplasma de la célula huésped y su genoma no se integra en el núcleo, por ello, la persistencia de la infección depende de la generación continua de nuevas moléculas de ARN viral (fig.1). Las investigaciones de las últimas dos décadas han derivado en un conocimiento más preciso del ciclo del virus, factor clave para el descubrimiento de los nuevos agentes antivirales, los antivirales de acción directa (AAD), cuyo principal mecanismo de actuación es inhibir la replicación viral²².

CAPÍTULO I. Introducción

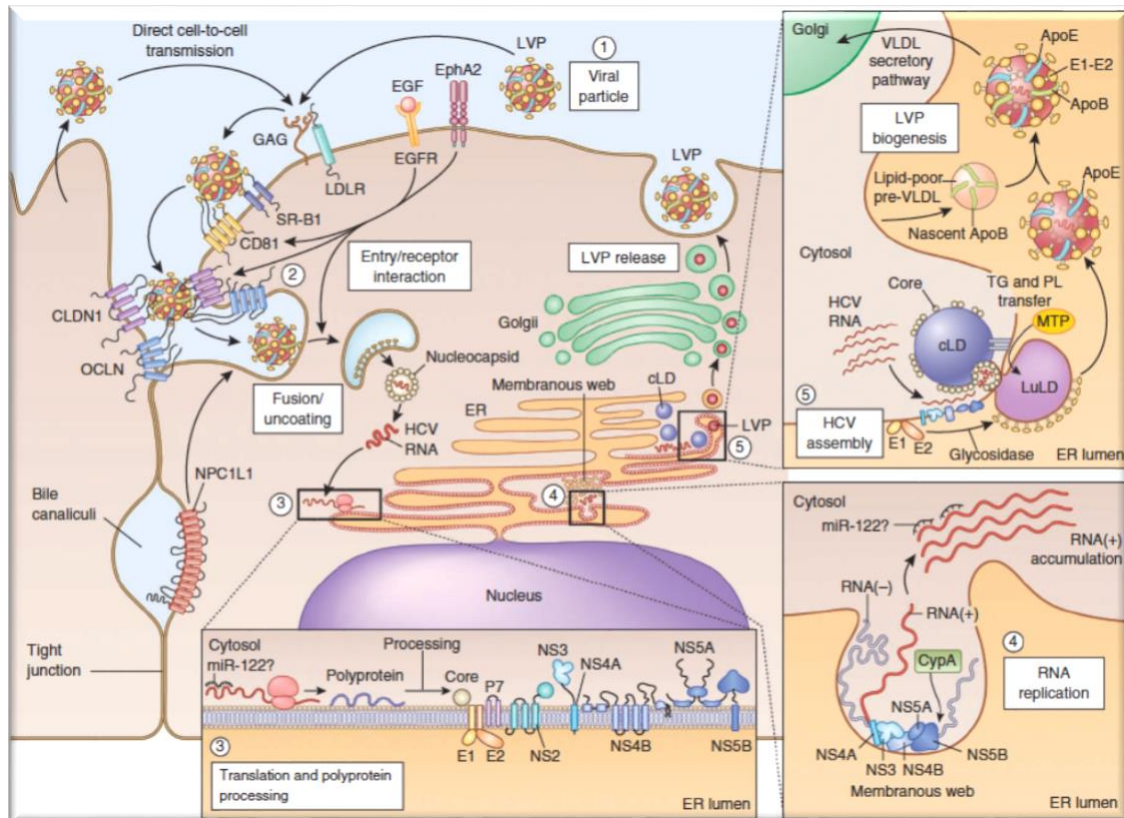


Figura 1. Ciclo de vida del VHC. (1) La partícula viral circula libre o asociada a lipovirionas (LVPs). (2) La entrada a la célula está mediada por la interacción del virus con los receptores de la superficie celular o por transmisión directa de célula a célula. (3) Después de la fusión y la desencapsidación del virus, se libera el ARN y comienza la traducción y procesamiento de poliproteínas. (4) La replicación del ARN viral ocurre en el complejo de replicación, asociado a la red de membranas. (5) A continuación tiene lugar la formación de la cápside y ensamblaje de los nuevos viriones alrededor de las gotas lipídicas citoplásmicas (cLD, cytoplasmic lipid droplets). Por último, las partículas del VHC se asocian a lipoproteínas y son liberadas a través de la vía de secreción celular. Fuente: Scheel et al.²².

Existen distintos tipos de inhibidores que pueden actuar en los principales puntos del ciclo viral²²:

1. Partícula viral: anticuerpos neutralizantes, péptidos virales.
2. Entrada e interacción con el receptor: anticuerpos y moléculas dirigidas a los receptores, inhibidores de quinasas.
3. Traducción viral y procesamiento de poliproteínas: inhibidores de proteasa NS3-NS4A.
4. Replicación del ARN: inhibidores de polimerasas NS5B y NS5A, antagonistas del microARN miR-122, inhibidores de ciclofilina, estatinas, inhibidores de la

CAPÍTULO I. Introducción

fosfatidinositol quinasa III α (PI4KIII α).

5. Ensamblaje y morfogénesis del virión: inhibidores de NS5A, inhibidores de la diacilglicerol aciltransferasa (DGAT1), inhibidores de las glucosidasas, inhibidores de la proteína de transferencia microsomal (MTP).

1.3 Historia natural de la enfermedad

El virus de la hepatitis C puede causar una infección tanto aguda como crónica. La infección aguda suele ser asintomática y aproximadamente un 15-45% de los pacientes eliminan el virus sin necesidad de tratamiento. El 55-85% restante desarrollará infección crónica, que se define por la presencia de ARN del VHC en sangre durante más de 6 meses tras la infección aguda. Entre los pacientes con infección crónica existe un riesgo de desarrollar cirrosis hepática del 15-30% en un plazo de 20 años¹⁵ (fig. 2). Debido al intervalo prolongado entre la infección y la aparición de complicaciones, se estima que la carga de la enfermedad se multiplique en los próximos 20 años⁵.

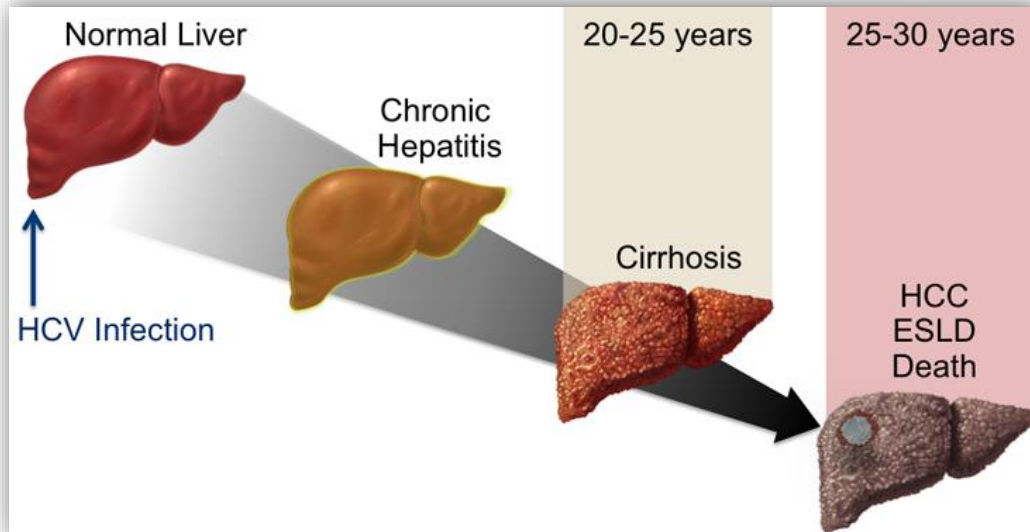


Figura 2. Historia natural de la infección por VHC. Fuente: adaptada de <https://www.hepatitisc.uw.edu>²³.

Los pacientes con cirrosis secundaria al VHC precisan un seguimiento estrecho de las complicaciones, incluyendo el carcinoma hepatocelular (CHC), que se desarrolla en el 2-4% de los pacientes cada año. El estudio de cribado de CHC incluye una ecografía abdominal y

CAPÍTULO I. Introducción

determinación de la alfa-fetoproteína cada 6 meses¹⁵. La AFP se considera un marcador serológico de CHC en pacientes con infección por VHC que complementa a los datos de fibrosis hepática²⁴. No obstante, tiene una sensibilidad diagnóstica bastante baja, encontrándose elevada sólo en el 60% de los pacientes con este tumor²⁵.

Es importante subrayar que los términos fibrosis y cirrosis, que en ocasiones se utilizan indistintamente, corresponden a entidades clínicas diferentes. Un hígado fibrótico es un hígado pre-cirrótico que presumiblemente tiene pocas consecuencias clínicas ya que la reserva hepática todavía no se ha visto comprometida de manera significativa. Sin embargo, la definición de cirrosis debe incorporar al menos otros tres factores importantes: primero, la disrupción de la vasculatura que contribuye al desarrollo de hipertensión portal (HTP); segundo, la alteración de la función hepática que puede condicionar una descompensación hepática; y tercero un incremento del riesgo de transformación neoplásica. Estos factores sí dan lugar a manifestaciones clínicas relevantes que aumentan la morbimortalidad²⁶.

La historia natural de la cirrosis hepática incluye una progresión desde la fase compensada a la descompensada, definida por el desarrollo de hipertensión portal y fallo hepático²⁷. El riesgo de descompensación es del 3,9% por año y su pronóstico es pobre, con una supervivencia del 50% a los 5 años²⁸. La descompensación es consecuencia de los shunts porto-sistémicos y la oclusión venosa, procesos frecuentes en la cirrosis establecida. La HTP constituye la principal complicación de la enfermedad²⁷ y ha demostrado ser el mejor predictor de descompensación en pacientes cirróticos²⁹. Además, condiciona un riesgo de aparición de complicaciones secundarias como ascitis, hemorragia por varices esofágicas o encefalopatía hepática³⁰. El resultado final de la HTP es el fallecimiento o la necesidad de trasplante hepático²⁷.

En función del tiempo de evolución de la fibrosis hepática, se han descrito tres tipos de pacientes; aquellos con progresión lenta (desarrollan cirrosis en >40 años), progresión rápida (la cirrosis aparece en <10 años) o con progresión intermedia³¹ (fig. 3).

CAPÍTULO I. Introducción

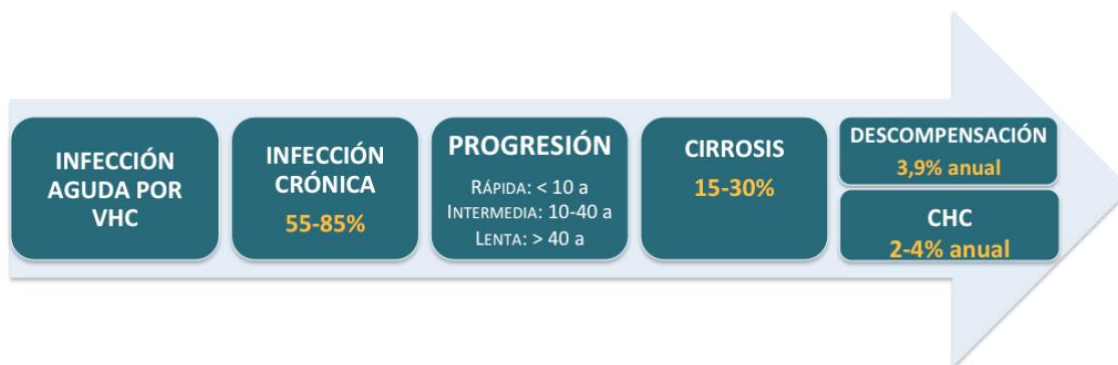


Figura 3. Tasas de progresión de la infección por VHC. Fuente: elaboración propia a partir de “Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud”¹⁴.

La mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica sin fibrosis avanzada están asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos como fatiga. Además de la enfermedad hepática, son frecuentes las manifestaciones extrahepáticas de carácter autoinmune o linfoproliferativo como debilidad, artralgias, púrpura, glomerulonefritis, crioglobulinemia mixta³² o tiroiditis³³. Una proporción significativa de pacientes con VHC crónica, aproximadamente un 25%, tiene niveles normales de transaminasas, aunque la mayoría de ellos ya presentan alteraciones histológicas leves en el parénquima hepático, normalmente sin fibrosis o con mínima fibrosis³⁴.

La respuesta inmune del huésped es determinante para que el virus se elimine espontáneamente o persista. Además, se han descrito numerosos factores asociados al incremento de riesgo de desarrollo de fibrosis hepática, como son la duración de la infección^{5,6}, la edad a la que se adquiere^{5,6,35}, el género masculino^{5,6,35}, la coinfección con otros virus (VHB, VIH)^{5,6,35,36}, el consumo diario de alcohol^{5,6,35,36} y la presencia de niveles elevados de transaminasas³⁵ (fig. 4). La carga viral o el genotipo del virus no han demostrado tener influencia sobre la evolución de la enfermedad³¹.

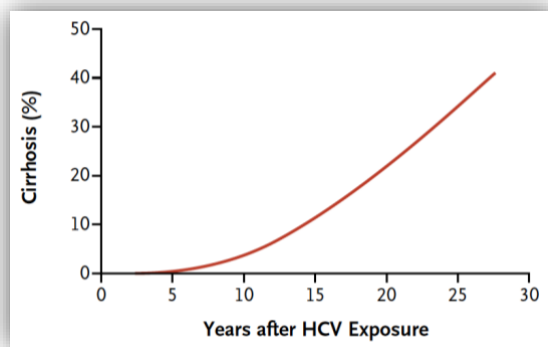


Figura 4. Tasa de cirrosis según el número de años desde la exposición. Fuente: Rosen H.R⁵.

1.4 Fisiopatología de la fibrosis hepática

La fibrosis hepática es un proceso de cicatrización común que ocurre como respuesta a un daño hepático crónico y se caracteriza por un depósito excesivo de matriz extracelular (MEC)^{37,38}. Sus mecanismos fisiopatológicos subyacentes han estado sometidos a una intensa investigación en las últimas dos décadas³⁹.

Para entender la fisiopatología del daño hepático conviene conocer la principal función de las células implicadas en el proceso, las células estrelladas del hígado (CEH). Estas se localizan en el espacio de Disse, ubicado entre los sinusoides y las láminas de hepatocitos, en el que hay una red de fibras reticulares y plasma sanguíneo. Las CEH, también conocidas como células de Ito o células estrelladas perisinusoidales, fueron descritas por Karl-von-Kupffer en 1876 y son las principales células productoras de colágeno en el hígado³⁷. Su citoplasma se caracteriza por presentar múltiples gotas de grasa que representan el principal sitio de almacenamiento de vitamina A (retinol). Más del 90% de la vitamina A hepática (el 80% del organismo) se halla almacenada en las CEH⁴⁰.

Cuando el hígado se daña por procesos inflamatorios o mecánicos, las CEH pueden activarse y producir citoquinas que promuevan la síntesis de colágeno. La respuesta fibrogénica del hígado se relaciona con una transformación fenotípica de las células estrelladas desde un estado quiescente, propio del hígado sano, a un estado de activación, típico del hígado dañado. La activación de las CEH conlleva la pérdida de retinol, un aumento del tamaño celular y la transdiferenciación fenotípica a células proliferativas, fibrogénicas y contráctiles muy similares a los miofibroblastos⁴⁰. Esta transformación condiciona un aumento de la

CAPÍTULO I. Introducción

secreción de proteínas de la matriz extracelular, tales como colágeno, fibronectina, laminina y proteoglicanos, que estimulan procesos de fibrogénesis, proliferación, quimiotaxis, contractilidad y degradación de la MEC (fig. 5). Los mecanismos subyacentes de activación celular son complejos y no del todo conocidos³⁹.

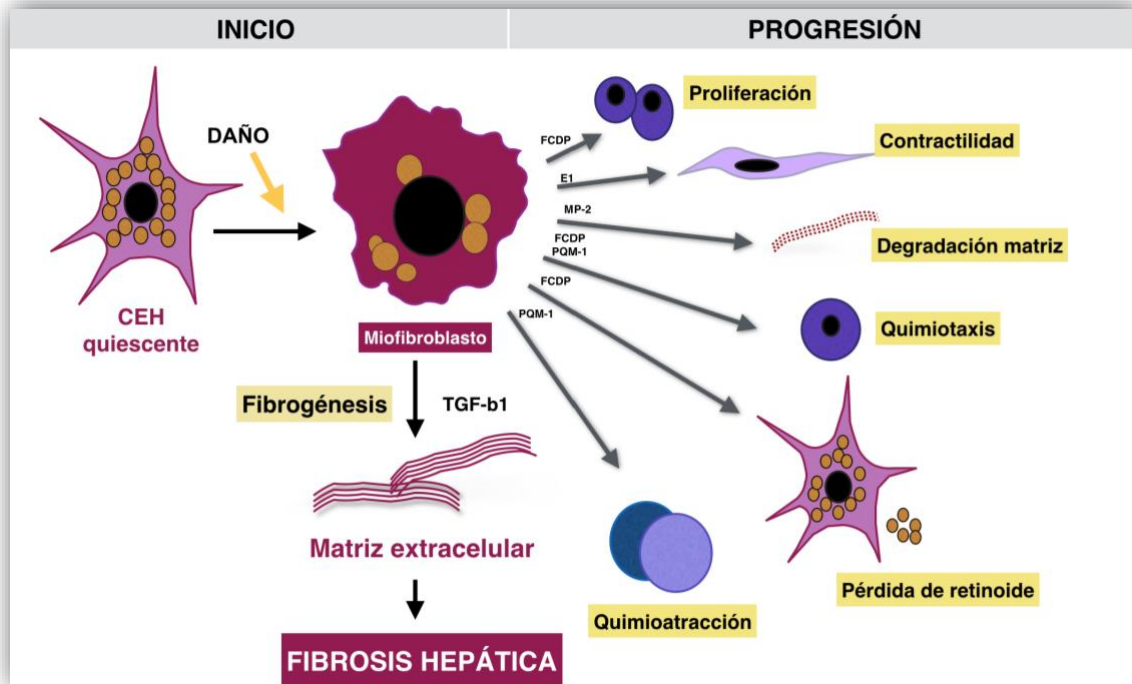


Figura 5. Proceso de inicio y progresión de la fibrosis hepática. La CEH, en respuesta a un daño, se activa para iniciar y perpetuar una serie de eventos que culminan en el desarrollo de un estado profibrótico. Fuente: elaboración propia a partir de McHutchison J. et al.³⁹.

La MEC puede degradarse por múltiples enzimas, principalmente por metaloproteinasas (MP), que son expresadas por una gran variedad de células hepáticas. Las MP activas pueden inhibirse por inhibidores de metaloproteinasas (IMP)³⁷ que, a su vez, tienen un efecto antiapoptótico sobre las CEH activas²⁷. El balance MP-IMP se regula en el hígado sano de tal forma que la matriz extracelular se degrada y no causa fibrosis. Sin embargo, tras la agresión hepática, hay un desequilibrio que condiciona una sobreexpresión de IMP que contribuye al depósito de MEC y desarrollo de fibrosis³⁷.

La evidencia científica sostiene que el mecanismo de activación de las CEH descrito anteriormente también ocurre en la fibrogénesis secundaria al VHC. Existen múltiples factores

CAPÍTULO I. Introducción

de crecimiento y citoquinas implicadas en el proceso de desarrollo de fibrosis que también juegan un papel en la hepatitis C crónica (fig. 6). De hecho, los pacientes con hepatitis C tienen sobreexpresión del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), uno de los principales implicados en la activación de las CEH y síntesis de colágeno. La caracterización de las moléculas involucradas específicamente en la fibrosis inducida por el VHC supone un desafío terapéutico de cara a convertirlas en potenciales dianas de tratamiento³¹.

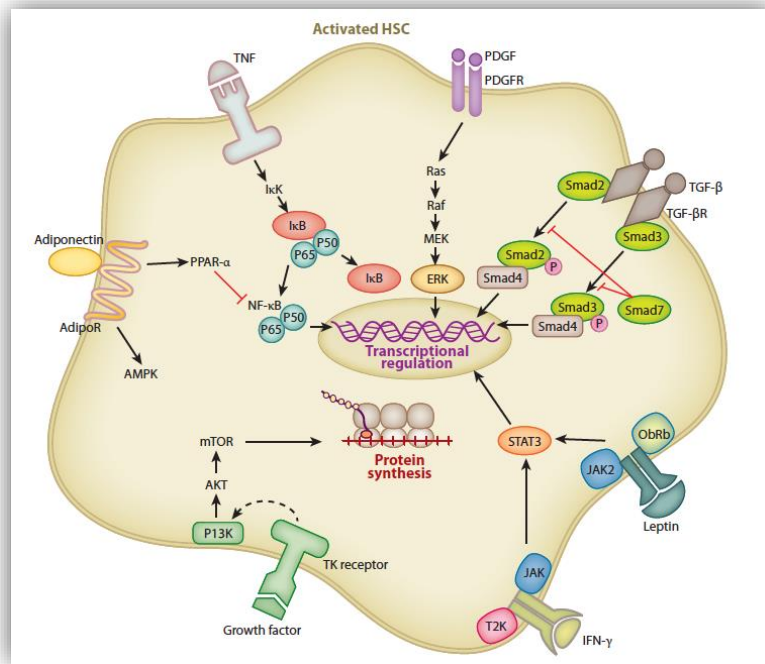


Figura 6. Principales moléculas de las CEH activadas implicadas en la fibrogenesis hepática. Tras el daño hepático se segregan múltiples citoquinas y factores de crecimiento, como el TGF- β , que median en la activación de vías de señalización intracelular cuyo resultado final es la regulación de la transcripción de genes fibrogénicos. Fuente: Hernández-Gea V, Friedman S.L²⁷.

En la hepatitis C, la fibrogenesis comienza alrededor de la triada portal dando lugar a una fibrosis periportal estrellada. Cuando progresa, el tejido fibroso se extiende a estructuras adyacentes formando septos fibrosos que unen las triadas portales con la vena central (septos porto-centrales). Finalmente, cuando la mayor parte de los septos porto-centrales están conectados se desarrolla la cirrosis, caracterizada por una distorsión de la arquitectura parenquimatosa y vascular en la que los tabiques fibrosos rodean los nódulos regenerativos de hepatocitos^{27,31} (figs. 7 y 8). La formación de septos fibrosos está estimulada por la angiogenesis y contribuye al shunt porto-sistémico. El aumento de la resistencia vascular en los sinusoides hepáticos da lugar a HTP²⁷.

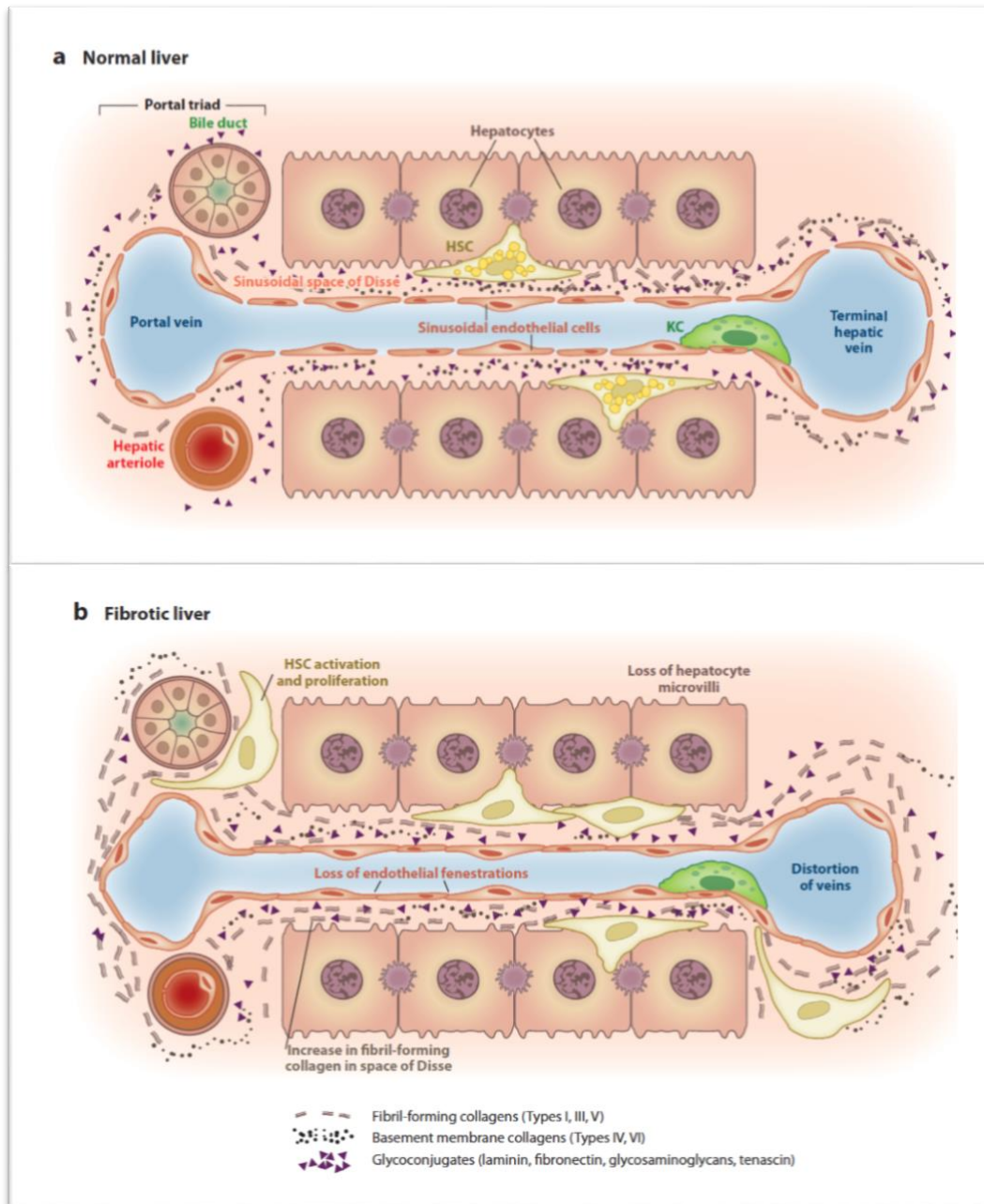


Figura 7. Alteración de la arquitectura hepática en la fibrosis. a) El hígado normal contiene células epiteliales (hepatocitos) y no parenquimatosas: endotelio sinusoidal fenestrado, CEH (HSCs, hepatic stellate cells) y células de Kupfer (KCs, Kupffer cells). Los sinusoides están separados de los hepatocitos por una matriz de baja densidad confinada al espacio de Disse donde tiene lugar el intercambio metabólico. b) Cuando ocurre un daño, las CEH se activan y segregan MEC que da lugar a un engrosamiento progresivo de los septos. La deposición de la MEC en el espacio de Disse origina una pérdida de las fenestraciones endoteliales y de las microvellosidades de los hepatocitos, lo que resulta en un fallo del intercambio metabólico bidireccional entre el flujo venoso portal y los hepatocitos que culmina en el desarrollo de HTP. Fuente: Hernández-Gea V, Friedman S.L²⁷.

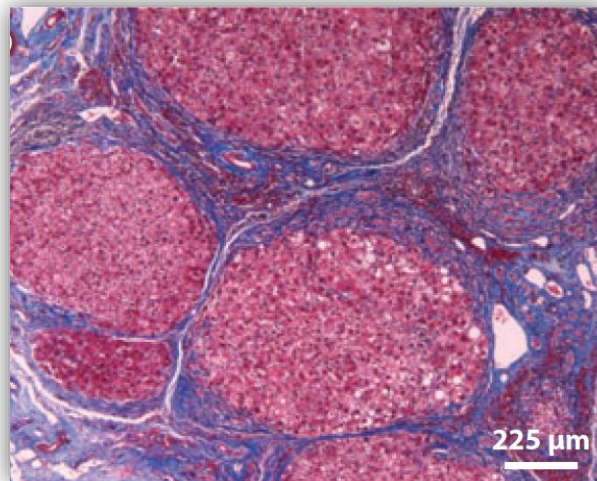


Figura 8. Microfotografía con tricrómico de Masson. Patrón de cirrosis secundaria al VHC en el que se visualizan septos fibrosos porto-centrales que rodean nódulos regenerativos de hepatocitos. Fuente: Hernández-Gea V, Friedman S.L.²⁷.

2. Diagnóstico de la hepatitis C

2.1 Diagnóstico de la infección

La detección de anticuerpos frente al VHC mediante un test serológico supone el primer paso en el diagnóstico de la infección⁴¹. Se realiza fundamentalmente mediante técnicas de enzoinmunoanálisis (EIA)² y su detección no tiene valor pronóstico³⁰. Un resultado positivo del test puede indicar tres posibilidades: la existencia de una infección por VHC activa (aguda o crónica), una infección pasada resuelta o un falso positivo. Por ello, para poder confirmar el diagnóstico de infección activa es necesario detectar la viremia mediante la determinación del ARN viral en suero o plasma⁴¹ (fig. 9).

La detección del ARN del virus se realiza mediante técnicas sensibles de PCR³⁰ que tengan un límite mínimo de detección de ≤ 15 UI/ml². Cuando la carga viral es positiva, es conveniente realizar una nueva determinación pasados 6 meses para confirmar la curación espontánea o la cronificación de la infección³⁰. La detección del ARN viral también es necesaria en personas con anticuerpos negativos que estén inmunodeprimidas o que hayan estado expuestas al virus en los últimos 6 meses, ya que podrían estar en periodo ventana y tener

CAPÍTULO I. Introducción

anticuerpos negativos. Asimismo, la técnica de la PCR es determinante para diagnosticar una reinfección en personas con anticuerpos positivos que hayan eliminado el virus espontáneamente o con tratamiento. Además, en personas en las que hay un alto índice de sospecha de una infección reciente o que permanecen en riesgo de adquirir la infección se puede repetir la detección del ARN viral⁴¹.

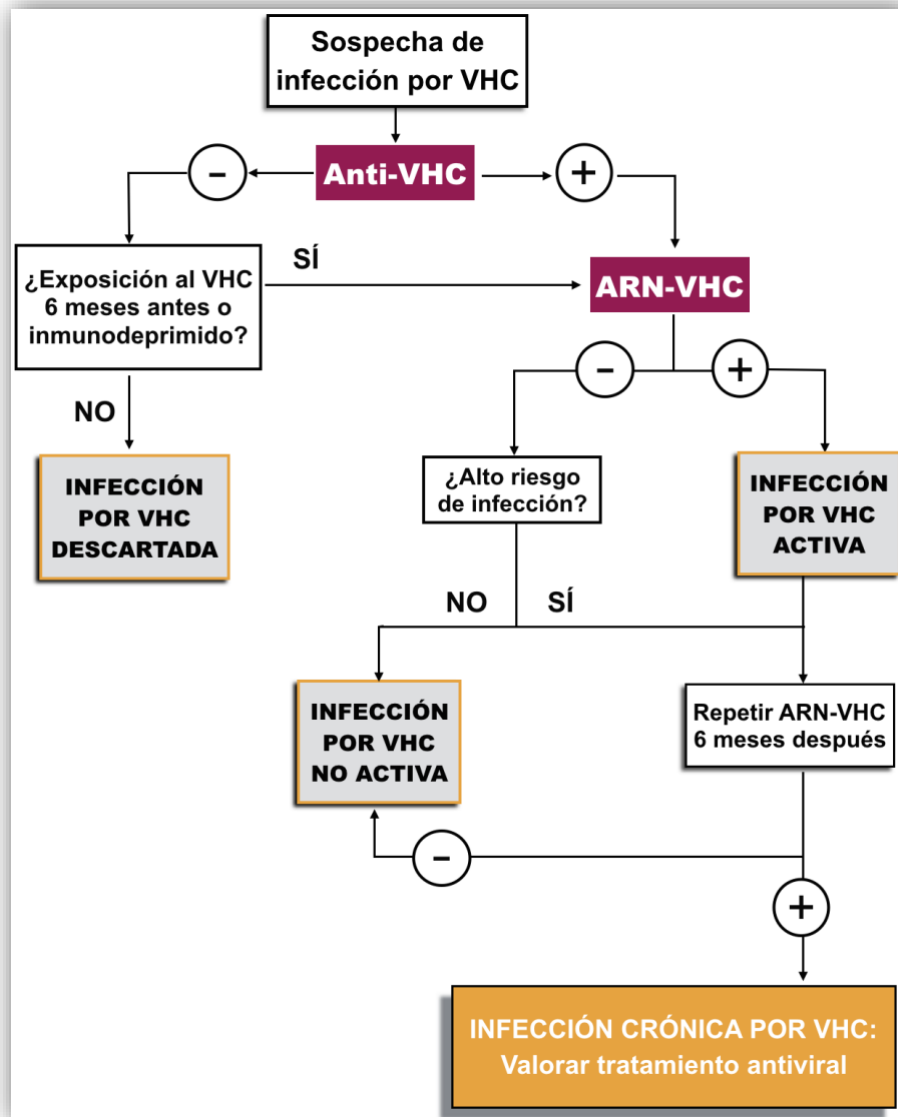


Figura 9. Algoritmo diagnóstico microbiológico de la infección por el VHC. Fuente: elaboración propia a partir de “Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en atención primaria”³⁰.

Los anticuerpos anti-VHC suelen permanecer de por vida después de una infección aguda que cura espontáneamente o con tratamiento en pacientes que tienen el ARN del virus

CAPÍTULO I. Introducción

negativo². En algunos de estos casos, podrían solicitarse serologías adicionales para diferenciar si se trata de una infección pasada o de un falso positivo. La probabilidad de un resultado falso positivo en una persona sin factores de riesgo para el VHC se relaciona con la prevalencia del VHC en la población, siendo más probable en poblaciones con baja prevalencia de infección por VHC⁴¹.

El antígeno core del VHC en suero o plasma es un marcador de la replicación viral y su detección se puede utilizar para diagnosticar una infección aguda o crónica cuando las técnicas de detección del ARN del virus no están disponibles. La prueba de detección del antígeno core es más rápida que la PCR, aunque menos sensible. El diagnóstico de hepatitis C crónica se basa en la detección de anticuerpos anti-VHC y el ARN del virus (o antígeno core). La eliminación espontánea del virus raramente ocurre pasados 4 o 6 meses de la infección aguda por lo que el diagnóstico puede hacerse después de este periodo².

Tras el diagnóstico, el paciente debe ser informado de los comportamientos con riesgo de transmisión anteriormente mencionados. Además debe obtenerse una serología frente a otros virus hepatotropos y frente al VIH¹⁴, así como determinaciones analíticas que incluyan hemograma, índice internacional normalizado (INR), función renal y función hepática: alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina, albúmina, fosfatasa alcalina (FA)¹⁵.

Antes de iniciar la terapia antiviral es fundamental cuantificar el ARN del virus para determinar el nivel basal de viremia (carga viral)⁴¹. Es importante destacar que una carga viral elevada no es un factor predictivo de desarrollo de fibrosis ni de una evolución más rápida de la enfermedad³². El grado de disminución de la carga viral después del tratamiento es menos predictivo de respuesta viral sostenida (RVS) en la era de los AAD comparado con los regímenes previos basados en Interferón⁴¹. Una carga viral alta constituía un factor de mala respuesta a los tratamientos antivirales clásicos. Sin embargo, en el escenario actual de AAD, la probabilidad de curación es independiente de la carga viral basal, aunque una carga baja (<6 millones UI/ml) permite seleccionar a grupos de pacientes aptos para recibir pautas cortas de tratamiento (<8 semanas)³⁰.

Asimismo, la determinación del genotipo del virus antes de la terapia es fundamental para seleccionar el régimen de tratamiento más apropiado³³. Las guías recomiendan determinar también el subtipo en pacientes con genotipo 1 (1a, 1b) porque puede influir en la

CAPÍTULO I. Introducción

elección y duración del tratamiento². La mayoría de los métodos disponibles detecta correctamente los genotipos principales, siendo excepcionales los errores de genotipado (<3%)⁴². En <5% de casos no se puede identificar el genotipo⁴² y en un 10-25% de pacientes no se detecta el subtipo³³. Con los nuevos fármacos pangenotípicos se pueden tratar pacientes sin identificar el genotipo, sobre todo en regiones con baja disponibilidad para estas pruebas².

Existen algunos marcadores que se han utilizado para predecir la respuesta al tratamiento antiviral con las terapias clásicas, como son los polimorfismos del gen de la interleuquina (IL28B). La detección de genotipos favorables se asociaba con mejores respuestas al tratamiento. Sin embargo, esta determinación no ayuda a predecir la respuesta con AAD por lo que ya no se considera parte de la evaluación pre-tratamiento¹⁵.

2.2 Diagnóstico del grado de hepatopatía

La evaluación de la severidad de la enfermedad hepática es fundamental antes de iniciar el tratamiento en pacientes con hepatitis C crónica. Debe hacerse independientemente de los niveles de AST y ALT ya que, como se ha mencionado anteriormente, los pacientes con fibrosis pueden tener niveles normales de transaminasas².

En primer lugar, dentro de la valoración inicial de estos pacientes es necesario descartar otras posibles causas de hepatopatía crónica o factores que puedan influir en la historia natural de la enfermedad. Se debe valorar y cuantificar el consumo del alcohol y evaluar la presencia de enfermedades metabólicas del hígado (hemocromatosis, enfermedad de Wilson, déficit de α -1 antitripsina...) así como la posibilidad de hepatotoxicidad inducida por drogas².

La identificación de pacientes con cirrosis o fibrosis avanzada tiene especial importancia porque el grado de fibrosis influye en la elección del régimen de tratamiento y en el pronóstico a largo plazo de los pacientes². Aunque actualmente el tratamiento de la hepatitis C debe considerarse en todos los infectados, se da prioridad a pacientes con cirrosis debido a su elevado riesgo de CHC y muerte secundaria a fallo hepático. La priorización de pacientes tiene especial interés en países subdesarrollados en los que no hay disponibilidad de fármacos antivirales para todos los infectados¹⁵.

CAPÍTULO I. Introducción

2.2.1 Biopsia hepática

La biopsia hepática se ha considerado tradicionalmente como la técnica de elección para la evaluación del daño parenquimatoso del hígado en pacientes con enfermedad hepática crónica⁴³. Su principal ventaja frente a otras técnicas radica en su capacidad para estadificar no sólo la fibrosis, sino también la esteatosis, necrosis y la actividad necroinflamatoria⁴⁴.

Existen varias escalas histológicas para estadificar la fibrosis hepática. Actualmente, una de las más utilizadas es la escala METAVIR, que incluye el grado de actividad inflamatoria (A) y el estadio de fibrosis (F)⁴⁵ (tabla 1, fig. 10).

ESCALA METAVIR			
A0	Sin actividad	F0	Sin fibrosis
A1	Actividad leve	F1	Fibrosis portal sin septos (mínima fibrosis)
A2	Actividad moderada	F2	Fibrosis portal con pocos septos (moderada)
A3	Actividad severa	F3	Fibrosis en numerosos septos (severa)
		F4	Cirrosis

Tabla 1. Escala METAVIR para la estadificación histopatológica de la fibrosis hepática.

Se considera fibrosis clínicamente significativa un estadio METAVIR $F \geq 2$ y se define cirrosis como METAVIR F4⁴⁶.

Sin embargo, la biopsia hepática es un procedimiento invasivo que, además, tiene varias limitaciones, por lo que la evidencia científica reciente lo considera un estándar de referencia imperfecto^{43,44}.

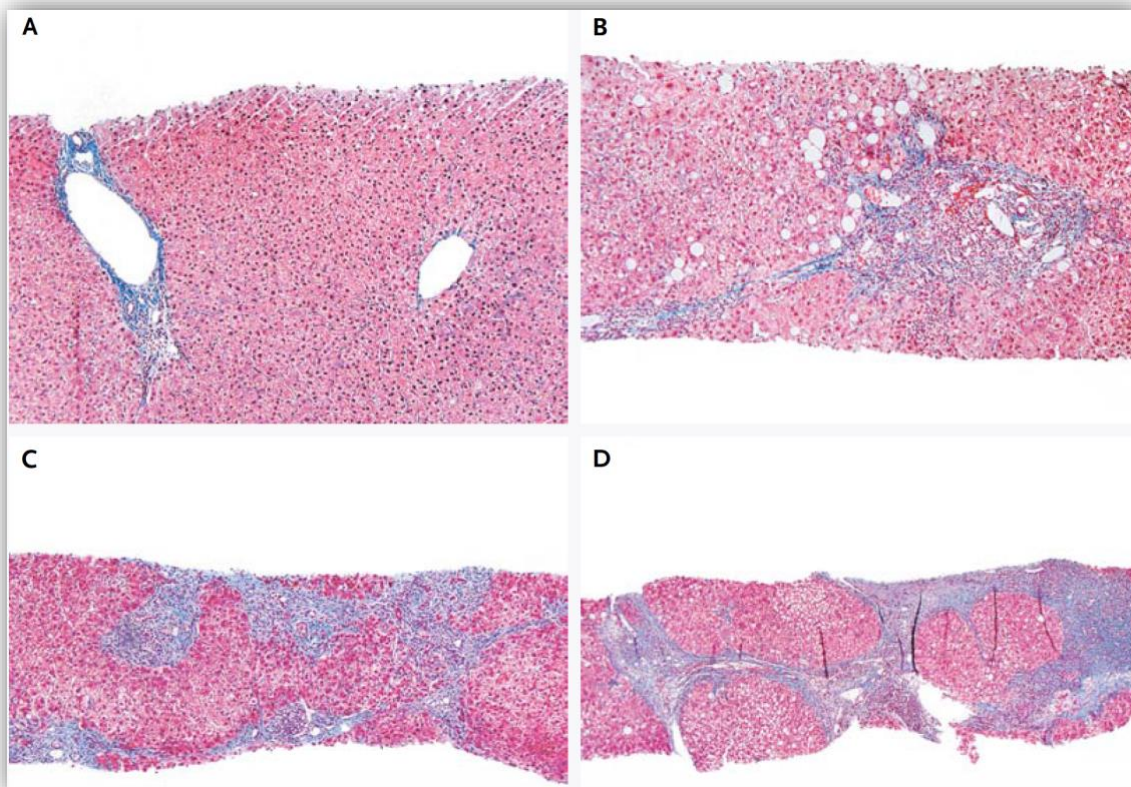


Figura 10. Microfotografías con tricrómico de Masson. Cambios histológicos en la fibrosis por VHC según la escala METAVIR. A) METAVIR 0: triada portal (izquierda) y vena centrolobulillar (derecha) sin fibrosis significativa. B) METAVIR 2: fibrosis portal y periportal con pocos septos. C) METAVIR 3: distorsión de la arquitectura con numerosos puentes fibrosos. D) METAVIR 4: abundantes septos fibrosos que rodean nódulos de regeneración. Fuente: Rosen H.R.⁵.

Una de las limitaciones de la técnica es que aporta una visión estática de la enfermedad hepática, es decir, no refleja los cambios dinámicos que acontecen durante el proceso de fibrogénesis (progresión, estabilidad o regresión)⁴³. De hecho, un tratamiento que promueva la regresión de la fibrosis podría ser efectivo y, sin embargo, parecer ineficaz cuando se realiza el análisis histológico³⁹.

Asimismo, la valoración óptima del daño hepático sólo se puede llevar a cabo si se consigue extraer una muestra de tamaño suficiente para que sea representativa⁴³. La aguja de biopsia adquiere sólo una pequeña parte del parénquima, que representa entre 1/25.000 y 1/50.000 de todo el órgano según los autores^{39,47}, lo que puede resultar en un error de muestreo debido a la distribución heterogénea de la enfermedad⁴⁸. Este hecho puede dar lugar a una estadificación incorrecta del daño hepático en un 10-30% de los pacientes⁴⁸. Por

CAPÍTULO I. Introducción

ello, resulta fundamental disponer de personal lo suficientemente entrenado de cara a optimizar los resultados obtenidos⁴³.

Por otro lado, se han detectado discordancias interobservador en las interpretaciones de las muestras, aunque suelen ser menos pronunciadas cuando la valoración de las mismas se realiza por patólogos especializados^{31,43}.

Además, como ya se ha mencionado, la biopsia hepática es un procedimiento invasivo con potenciales riesgos y morbimortalidad⁴³. Hasta en un 6% de los casos asocia complicaciones, de las cuales aproximadamente un 1-3% requieren hospitalización⁴⁹ y un 0,04–0,11% amenazan la vida del paciente⁴⁷.

Por último, existen importantes limitaciones a la hora de realizar estudios para valorar la respuesta al tratamiento en pacientes con fibrosis hepática mediante biopsias seriadas. Uno de ellos es la escasa información disponible acerca del intervalo óptimo entre biopsias. También existen pocos datos acerca de la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la biopsia para discriminar varios estadios de la enfermedad. Además, debido a su carácter invasivo, se estima que al menos un 10% de los pacientes incluidos en los ensayos no acceden a someterse a una segunda biopsia durante el seguimiento como requieren los protocolos de los estudios³⁹.

Debido a las limitaciones descritas, varios autores han cuestionado si la biopsia debe continuar siendo el estándar de referencia para valorar la fibrosis hepática, sobre todo en ensayos terapéuticos de hepatitis virales⁵⁰. Actualmente no está indicado realizar biopsias a pacientes con VHC de manera rutinaria antes de iniciar el tratamiento antiviral. Existe evidencia científica que apoya el uso de métodos no invasivos, así, las guías europeas para el tratamiento de la hepatitis C de 2018 recomiendan la sustitución de la biopsia por métodos inocuos para estadificar la enfermedad hepática, reservando la biopsia para casos complejos de etiología mixta o pacientes en los que las pruebas no invasivas aporten resultados discordantes².

Ninguno de los métodos no invasivos puede aportar por sí solo la misma información que el estudio histológico, no obstante, la combinación de varias modalidades podría ser clave para diferenciar fibrosis leve de fibrosis significativa o cirrosis y así poder evitar biopsias innecesarias en determinados grupos de pacientes.

CAPÍTULO I. Introducción

2.2.2 Marcadores serológicos de fibrosis hepática

En los últimos años, el interés en la identificación de biomarcadores serológicos como método diagnóstico de fibrosis hepática se ha incrementado notablemente, de hecho, desde 2001 se han validado múltiples marcadores en VHC, VHB, esteatohepatitis alcohólica (EHA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Su naturaleza no invasiva, su alta reproducibilidad y disponibilidad, la práctica ausencia de variabilidad interobservador y la posibilidad de realizar determinaciones repetidas en el tiempo, los convierte en herramientas útiles para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad hepática crónica. Su principal desventaja es su falta de especificidad, ya que reflejan procesos de fibrogénesis y fibrinolisis, y no directamente la presencia de fibrosis.

Estos biomarcadores también se han empleado para desarrollar índices derivados de algoritmos matemáticos que utilizan una combinación de varios parámetros con el objetivo de detectar fibrosis hepática.

❖ Biomarcadores serológicos de fibrosis hepática

Existen dos tipos de biomarcadores de fibrosis: directos o indirectos. Los **biomarcadores directos** reflejan la actividad dinámica de la MEC. Incluyen enzimas implicadas en la biosíntesis o degradación de la MEC, productos derivados de la síntesis o degradación del colágeno, proteoglicanos, glicosaminoglicanos y proteínas de la matriz.

Los **marcadores indirectos** son parámetros analíticos que reflejan alteraciones de la función hepática. Dentro de este grupo se incluyen la albúmina, aminotransferasas, plaquetas, γ -glutamyltransferasa, colesterol, triglicéridos, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, haptoglobina, α 2-macroglobulina y apolipoproteína A1, entre otros. A continuación, explicaremos algunos de los más relevantes en la práctica clínica.

- ✓ Las *aminotransferasas* (transaminasas), AST y ALT, son indicadores sensibles pero poco específicos del daño de los hepatocitos y son los más útiles para detectar enfermedades hepatocelulares agudas. La ALT se encuentra principalmente en el hígado mientras que la AST tiene múltiples localizaciones (hígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmones...). La

CAPÍTULO I. Introducción

concentración de aminotransferasas en plasma refleja la liberación debida a renovación celular fisiológica o a lesión celular. Los valores séricos normales oscilan entre 5-40 Unidades Internacionales por litro (UI/L). Cualquier tipo de lesión celular puede producir elevaciones ligeras de las aminotransferasas séricas, existiendo poca correlación entre el grado de lesión celular y su concentración en plasma. No obstante, el patrón de elevación de las transaminasas puede ser útil desde el punto de vista diagnóstico. En los trastornos hepáticos crónicos suelen estar elevadas en niveles inferiores a 300 UI/L mientras que en el daño hepático agudo suelen situarse más de ocho veces por encima de los valores de referencia⁵¹.

- ✓ La *fosfatasa alcalina* sérica está formada por muchas isoenzimas procedentes del hígado y de otros órganos. Su valor normal en adultos oscila entre 40-130 U/L. La elevación de esta enzima se produce fundamentalmente debido a trastornos que cursan con colestasis. No obstante, una elevación inferior a tres veces el valor normal puede deberse a casi cualquier tipo de enfermedad hepática⁵¹.

- ✓ La *bilirrubina* es el metabolito más importante del grupo hemo. Su valor normal en adultos es de 0,2-1,2 mg/dl. La mayor parte de ella deriva de la degradación de los glóbulos rojos en las células del sistema mononuclear fagocítico en el bazo. Esta bilirrubina, denominada indirecta o no conjugada, es insoluble y pasa al torrente sanguíneo unida a la albúmina. Cuando llega al hepatocito se conjuga con ácido glucurónico para dar lugar a la bilirrubina directa o conjugada. Esta fracción de bilirrubina es hidrosoluble y puede ser eliminada por el riñón. La hiperbilirrubinemia no conjugada aislada obliga a investigar la presencia de hemólisis y rara vez se debe a una enfermedad hepática. Por el contrario, la hiperbilirrubinemia conjugada casi siempre implica enfermedad hepática o de las vías biliares. En muchas enfermedades se elevan tanto la conjugada como la no conjugada por lo que el fraccionamiento de la bilirrubina rara vez es útil para determinar la causa. Los niveles de bilirrubina pueden ser normales en muchos pacientes con hepatopatía crónica, incluso en fases avanzadas, sin embargo, a medida que progresa la enfermedad, sus valores van ascendiendo de forma gradual⁵¹.

- ✓ La *albúmina* sérica se sintetiza casi exclusivamente en los hepatocitos y su vida media oscila entre los 18 y los 20 días. El rango normal en adultos es de 3,5 a 5 g/dl.

CAPÍTULO I. Introducción

Se localiza en el torrente circulatorio y contribuye a mantener la presión oncótica del plasma. Debido a su lento recambio, la albúmina sérica no es un buen indicador de disfunción hepática aguda o leve. Su principal utilidad es como marcador pronóstico de la función hepática de los pacientes con cirrosis. La hipoalbuminemia es frecuente en los trastornos hepáticos crónicos como la cirrosis y habitualmente refleja lesión hepática grave con descenso de la síntesis de albúmina. La excepción la constituyen los pacientes con ascitis, en quienes la síntesis puede ser normal o incluso estar elevada, pero los valores son bajos a causa del incremento del volumen de distribución. La hipoalbuminemia resulta en un desequilibrio de la presión oncótica intravascular que se manifiesta clínicamente con el desarrollo de edemas periféricos. No es específica de enfermedad hepática y puede producirse en la malnutrición proteínica de cualquier causa, así como en las enteropatías con pérdida de proteínas, síndrome nefrótico...⁵¹.

- ✓ Las *plaquetas* también son indicadoras de la función hepática. El rango normal es de 150-450 x 10³ U/L. La disminución del recuento de plaquetas (trombocitopenia) es una alteración común en los pacientes con hepatopatía crónica, haciéndose más evidente a medida que progresa la enfermedad. Esto se debe tanto a la disminución de la producción de trombopoyetina, citoquina responsable de la formación de plaquetas maduras, como al secuestro esplénico de plaquetas que ocurre en fases avanzadas de la enfermedad⁵².
- ✓ El *tiempo de protrombina* mide los factores de la coagulación II, V, VII y X. Su valor normal es de 10-14 segundos. La biosíntesis de los factores II, VI, IX y X depende de la vitamina K. El tiempo de protrombina puede estar elevado en la hepatitis y en la cirrosis, al igual que en los trastornos que provocan un déficit de la vitamina K⁵¹. De hecho, este parámetro se utiliza en varios modelos pronósticos de la gravedad de la hepatopatía (Child-Pugh, Mayo End-Stage Liver Disease –MELD-)⁵².

❖ Índices séricos derivados de algoritmos matemáticos

Existen dos clases de índices matemáticos en función del tipo de marcadores de fibrosis que utilicen, directos o indirectos. Los que utilizan marcadores indirectos son sistemas sencillos que, además de fiables, son baratos y tienen alta disponibilidad. Por el contrario, varios de los tests que miden marcadores directos de fibrosis están patentados

CAPÍTULO I. Introducción

y sólo se realizan en determinados laboratorios, lo que explica su menor disponibilidad y mayor coste¹⁵. Dentro de los que utilizan marcadores indirectos también hay índices simples, como el ratio AST/ALT, APRI y FIB-4, y otros más específicos y menos disponibles como el FibroTest (tabla 2).

Test	Componentes	Requerimientos
APRI	AST, plaquetas	Test serológicos simples
FIB-4	Edad, AST, ALT plaquetas	Test serológicos simples
FibroTest	GGT, haptoglobina, bilirrubina total, apolipoproteína A1, α 2-macroglobulina, edad, sexo	Test específicos de laboratorios determinados

Tabla 2. Selección de índices serológicos para evaluar la fibrosis hepática. Elaboración propia a partir de “Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. 2016”¹⁵. GGT: Gamma glutamil transferasa.

El *ratio AST/ALT* es un índice sencillo que se ha utilizado clásicamente para determinar si la elevación de las transaminasas era de origen alcohólico. Su uso se basa en el hecho de que estas enzimas no se elevan de la misma manera en las enfermedades hepáticas. En pacientes con enfermedad hepática alcohólica, el ratio AST/ALT suele ser superior a 2. Williams y Hoofnagle⁵³ analizaron un grupo heterogéneo de pacientes con enfermedad hepática no alcohólica y demostraron que conforme progresaba la hepatopatía crónica, los niveles de AST aumentaban más que los de ALT. Así, determinaron que un cociente AST/ALT > 1 era indicativo de cirrosis. Más tarde, otros autores evaluaron este índice en pacientes con infección crónica por VHC y determinaron que el cociente AST/ALT \geq 1 era muy específico y predictivo de cirrosis, con niveles de sensibilidad y especificidad similares (S=46,7-53,2%, E=95,9-100%)^{54,55}. No obstante, la precisión diagnóstica del ratio AST/ALT varía ampliamente entre los diferentes estudios y no ha demostrado ser útil para predecir fibrosis significativa⁵⁶. En una revisión sistemática reciente se estableció un área bajo la curva (ABC) para este índice de 0,59 para fibrosis y 0,72 para cirrosis⁴⁶. En cuanto a la causa del incremento del ratio en pacientes con VHC se han postulado varias razones. Por un lado, podría ser secundario a la reducción de la

CAPÍTULO I. Introducción

eliminación de la AST por las células sinusoidales hepáticas debido a una alteración de su función⁵³ y, por otro lado, al incremento de la liberación de la AST, que se ubica en la mitocondria y en el citoplasma, debido al daño mitocondrial secundario a la infección por VHC⁵⁷.

Los índices *APRI* (*AST-to-Platelet Ratio Index*) y *FIB-4* añaden más variables que pueden influir en pacientes con hepatopatía por VHC. Su principal ventaja es que usan parámetros disponibles en la mayoría de los centros que, además, se determinan de manera rutinaria durante el seguimiento de la enfermedad, por lo que serían fáciles de implementar en la práctica clínica diaria¹⁵ (fig.11).

$$\text{APRI} = \{ \text{AST} / \text{AST (LSN)} \} \times 100 / \text{plaquetas (10}^9\text{/L)}$$
$$\text{FIB-4} = \text{edad} \times \text{AST} / \text{plaquetas (10}^9\text{/L)} \times [\text{ALT}^{1/2}]$$

Figura 11. Fórmulas de los índices APRI y FIB-4. LSN: Límite superior de la normalidad.

Desde que fue desarrollado por primera vez en 2003 por Wai et al.⁵⁶, numerosos estudios han evaluado el test APRI para el diagnóstico de fibrosis hepática, con resultados inconsistentes. En 2011, Lin et al.⁵⁸ publicaron un meta-análisis que incluía 8.739 pacientes con VHC en el que concluyeron que el test APRI tenía una adecuada precisión diagnóstica para detectar tanto fibrosis significativa como cirrosis. Por tanto, sería útil para identificar pacientes con alta morbilidad a los que estaría indicado priorizar el tratamiento¹⁵. Aunque podría considerarse menos fiable en coinfectados con VIH debido a la posible trombocitopenia asociada, no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes mono infectados y coinfectados⁵⁸.

El FIB-4 fue desarrollado en 2006 por Sterling et al.⁵⁹ en un grupo de 832 pacientes coinfectados con VHC-VIH. Pese a que teóricamente este test también podría verse afectado por la trombocitopenia asociada al VIH, demostró tener una adecuada capacidad para diferenciar pacientes con fibrosis media-moderada de pacientes con cirrosis. Posteriormente, también ha demostrado buenos resultados en pacientes mono infectados^{60,61}.

CAPÍTULO I. Introducción

Existe cierta controversia en cuanto a la precisión diagnóstica del índice APRI, para el que se han descrito medianas de ABC que oscilan entre 0,77 y 0,89 para predecir fibrosis significativa y 0,83 a 0,95 para predecir cirrosis^{46,56}. En el caso del FIB-4 se establecen ABC de 0,74 para predecir fibrosis significativa y de 0,87 para cirrosis⁴⁶. Existen multitud de publicaciones que analizan la sensibilidad y especificidad de varios puntos de corte para predecir fibrosis significativa o cirrosis con estos índices. En una revisión sistemática reciente que incluyó 172 estudios⁴⁶ se establecieron valores de corte que también se incluyen en las guías de práctica clínica de la evaluación no invasiva de la enfermedad hepática⁴³. Otros estudios han descrito valores de corte adicionales^{58,62}, por ejemplo, para relacionar el nivel de FIB-4 con el riesgo de desarrollar CHC⁶². La precisión diagnóstica de estos índices se resume en las tablas 3 y 4:

ÍNDICE APRI			
Fibrosis significativa		Cirrosis	
≥ 0,5	S=81% E=55% ⁴⁶	> 1	S=77% E=75% ⁴⁶
> 0,7	S=77% E=72% ⁵⁸	> 2	S=48% E=94% ⁴⁶
≥ 1,5	S=37% E=95% ⁴⁶		

Tabla 3. Precisión diagnóstica de APRI para detectar fibrosis significativa y cirrosis.

ÍNDICE FIB-4					
Fibrosis significativa		Cirrosis		CHC	
≥ 1,45	S=64% E=68% ⁴⁶	> 1,45	S=90% E=58% ⁴⁶	≥ 2*	HR = 7,69 ⁶²
> 3.25	S=50% E=79% ⁴⁶	> 3,25	S=55% E=92% ⁴⁶		

* En pacientes con niveles de ALT normales

Tabla 4. Precisión diagnóstica de FIB-4 para detectar fibrosis significativa y cirrosis y para estimar el riesgo de desarrollar CHC.

En relación a los sistemas que combinan marcadores específicos de determinarlos laboratorios, existen varios tests patentados y comercializados, como el FibroTest®, FibroMeter®, FibroSpectil®, ELF® (Enhanced Liver Fibrosis Test) o HepaScore®. El primer algoritmo diagnóstico desarrollado a partir de la combinación de varios parámetros séricos fue el FibroTest® en el año 2001. Imbert-Bismut et al.⁶³ observaron que la fibrosis se relacionaba con un aumento de la α 2-macroglobulina, GGT, apolipoproteína A1 y bilirrubina, y con una disminución de la haptoglobina. Así, determinaron que la

CAPÍTULO I. Introducción

combinación de estos seis marcadores bioquímicos tenía alto VPP y VPN para diagnosticar fibrosis clínicamente significativa, incluso en estadios precoces, lo que permitiría reducir el número de biopsias hepáticas hasta en un 46%.

En una reciente revisión que analizaba la capacidad diagnóstica de distintos test serológicos en pacientes con VHC, se determinó que el test APRI sólo era discretamente inferior al FibroTest para detectar fibrosis. APRI y FIB-4 fueron similares a FibroTest para detectar cirrosis y fibrosis respectivamente. Además, APRI fue significativamente mejor que el ratio AST/ALT para diagnosticar fibrosis y cirrosis. Las diferencias entre APRI y otros test serológicos fueron mínimas, sobre todo para cirrosis⁴⁶, lo que sugiere que índices simples como el APRI tienen una capacidad similar a otros tests más complejos. Este hecho, junto a su mayor disponibilidad y menor coste, lo convierte en una herramienta de primera línea para estimar la fibrosis^{58,64}. También se ha postulado que la combinación de varios índices aumenta la precisión diagnóstica en comparación con un único test⁴⁶.

En general, los índices serológicos han demostrado buenos resultados en la identificación de pacientes con cirrosis o sin fibrosis, pero son menos fiables en los grados intermedios de fibrosis^{2,42}.

Una limitación de los biomarcadores es que no pueden compararse fácilmente con tests alternativos, algo que según McHutchison et al.³⁹ es fundamental para que un marcador sea clínicamente útil. En este sentido, un factor importante a considerar es que en los estudios realizados para validar los índices serológicos existe un factor de confusión significativo, debido a que el estándar de referencia es la biopsia hepática, una técnica que en sí misma puede llevar a errores de estadificación. Además, al no incluir parámetros específicos del hígado, los resultados de los biomarcadores pueden verse influenciados por distintas variables, por ejemplo, las diferencias en la excreción de cada individuo. Por ello, la interpretación de cada test requiere un análisis crítico del clínico para evitar falsos positivos o negativos. Así, en el FibroTest® la existencia de hemólisis o de un síndrome de Gilbert puede dar lugar a falsos positivos debido a que incluye la bilirrubina total. Las hepatitis agudas también pueden producir falsos positivos en los tests que incluyen niveles de transaminasas en sus fórmulas, como el índice APRI, FIB-4 o FibroMeter⁴³.

CAPÍTULO I. Introducción

2.2.3 Ecografía

La ecografía es una herramienta fundamental en el screening de cirrosis hepática y de sus complicaciones. La exploración se inicia mediante un estudio en escala de grises o modo brillo (modo-B) en el que se valora el parénquima hepático y la presencia de signos ecográficos de HTP. Con ayuda del Doppler color se debe constatar la permeabilidad de los vasos del eje esplenoportal. Finalmente, se ha de incluir la medición de la velocidad portal con el Doppler pulsado. La mayoría de los signos ecográficos de HTP presentan una elevada especificidad pero escasa sensibilidad. Por ello, mientras la presencia de un signo o de una combinación de signos permite establecer el diagnóstico con seguridad, su ausencia no la descarta⁶⁵. La sistemática de la exploración ecográfica debe incluir los siguientes pasos:

- ❖ **Valoración ecográfica del parénquima hepático:** los hallazgos morfológicos del hígado cirrótico incluyen un aumento de tamaño del órgano al inicio y una redistribución de volumen en fases avanzadas, con atrofia del lóbulo derecho y un aumento relativo del lóbulo caudado y de los segmentos II y III del lóbulo hepático izquierdo. Además, es frecuente identificar una ecoestructura hepática con textura rugosa y granular así como nodularidad de la superficie hepática por la presencia de nódulos de regeneración y fibrosis^{66,67} (fig. 12).

Además, es importante valorar la ecogenicidad del parénquima para detectar la presencia esteatosis (fig. 13). La ecogenicidad normal del hígado es homogénea, contiene ecos de bajo nivel y/o es mínimamente hiperecoico o isoecoico en comparación con la corteza renal normal. Se considera esteatosis hepática leve cuando existe un aumento mínimo y difuso de la ecogenicidad del hígado con respecto a la cortical del riñón derecho; esteatosis moderada cuando aumenta la hiperecogenicidad y existe mala visualización de los vasos intrahepáticos y del diafragma; y esteatosis severa cuando hay marcada hiperecogenicidad con escasa o nula visualización de los vasos y del diafragma⁶⁶.

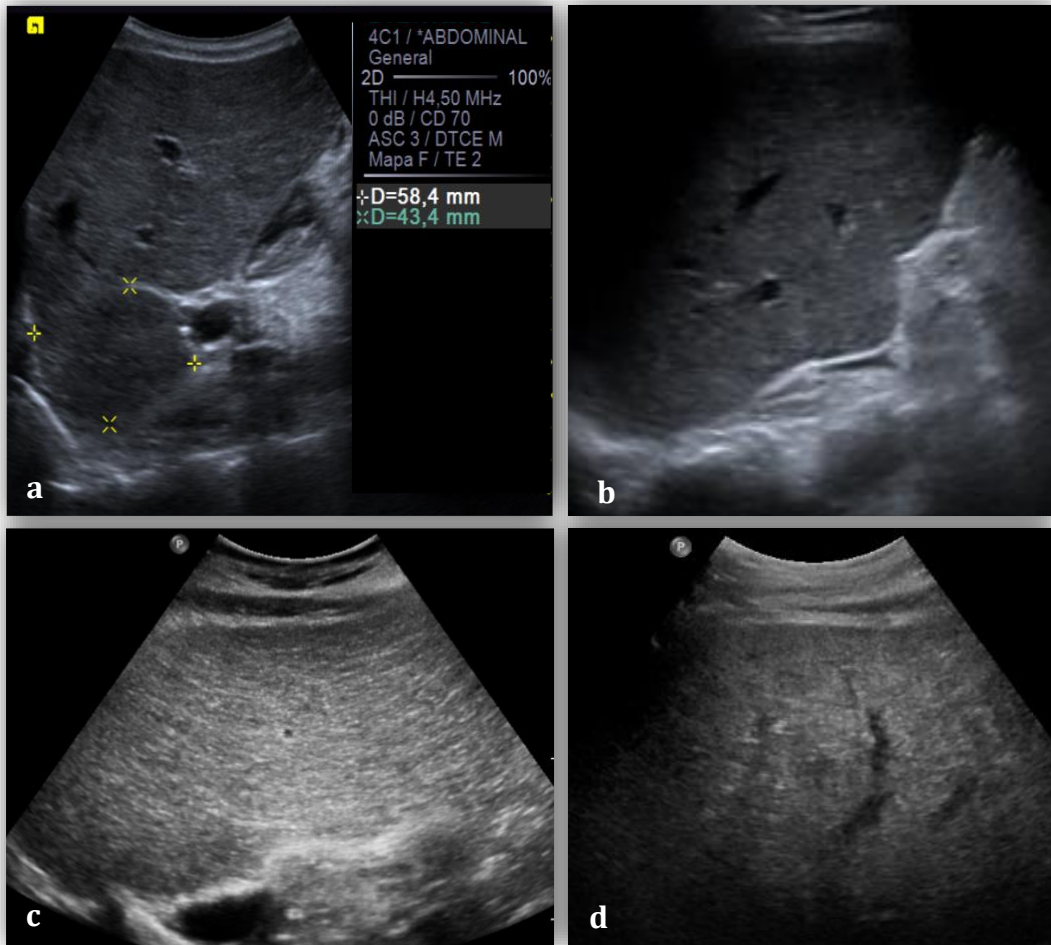


Figura 12. Signos de hepatopatía crónica en imágenes de ecografía en modo-B.

a) Hipertrofia del caudado, b) superficie hepática nodular, c y d) ecoestructura granular difusa.

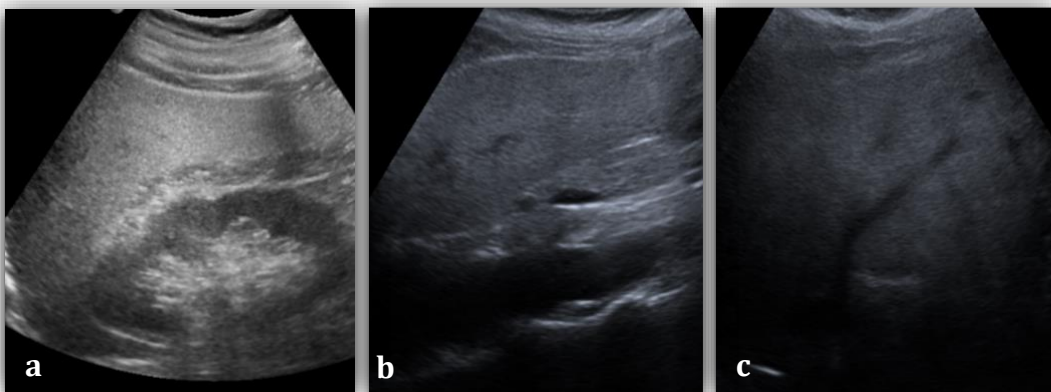


Figura 13. Esteatosis hepática en imágenes de ecografía en modo-B. a) y b): aumento de la ecogenicidad del hígado en grado moderado, c): marcada hiperecogenicidad del parénquima hepático con escasa visualización de los vasos y del diafragma.

CAPÍTULO I. Introducción

❖ Estudio del eje esplenoportal⁶⁵

- Calibre de la porta: se debe medir la vena porta principal en el hilio (fig. 14). Un diámetro >13 mm indica HTP.
- Permeabilidad de la vena porta: se debe constatar la permeabilidad en todo su trayecto extrahepático y en las ramas portales intrahepáticas principales. La trombosis portal puede ser tanto causa como complicación de una HTP. La incidencia de trombosis “de novo” en el seguimiento de la HTP no se conoce con exactitud, no obstante, es máxima en los pacientes con mayor deterioro de la función hepática y en aquellos que han sangrado por varices esofágicas.
- Dirección del flujo portal (hepatopetal o hepatofugal). El flujo portal hepatófugo es poco frecuente (<5%) pero indica HTP severa.
- Velocidad media portal (media de las velocidades máximas). El registro se ha de tomar en la porta principal (antes de su bifurcación en ramas intrahepáticas) con el paciente respirando suavemente, evitando apneas o inspiraciones profundas que pueden modificar el flujo. La velocidad Doppler < 12-15 centímetros por segundo (cm/s) es un signo de HTP. En pacientes con reperfusión de venas paraumbilicales la velocidad portal puede ser normal o incluso estar aumentada.
- Presencia de colaterales en el hilio hepático (cavernomatosis portal). Hay que determinar la extensión de la cavernomatosis, si afecta a la porta intrahepática y si se extiende a la vena esplénica y vena mesentérica superior. Si existe cavernomatosis es necesario valorar la vía biliar para excluir colangiopatía portal.

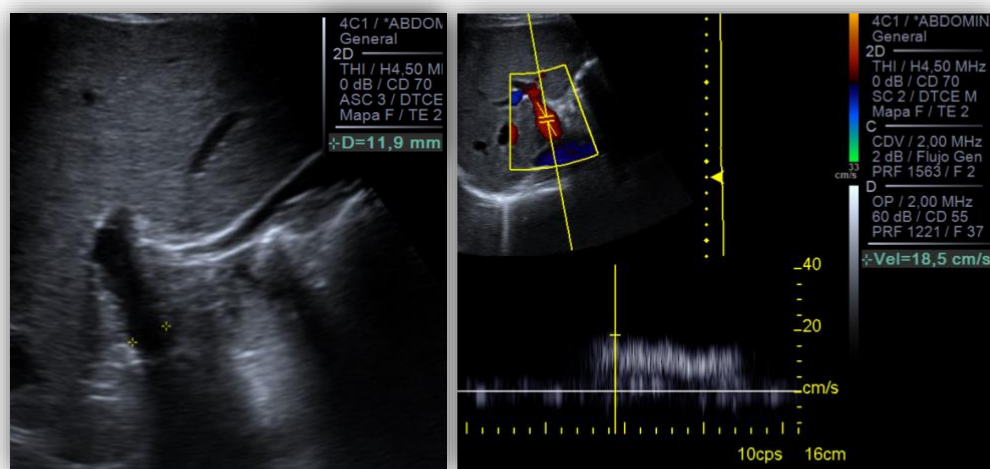


Figura 14. Estudio ecográfico del eje portal. Izquierda: medición del calibre de la vena porta en modo-B. Derecha: comprobación de la permeabilidad de la porta que muestra flujo hepatopeto con velocidad media normal.

CAPÍTULO I. Introducción

- ❖ **Circulación venosa colateral extrahepática:** la detección de colaterales tiene una especificidad del 100% para el diagnóstico de HTP. Se han de explorar los territorios de las colaterales portosistémicas (repermeabilización de vena paraumbilical con flujo hepatófugo, territorio de la vena gástrica izquierda, colaterales perivesiculares o cercanas al hilio esplénico)⁶⁵.
- ❖ **Bazo:** la esplenomegalia es un signo muy sensible aunque poco específico para el diagnóstico de HTP. Tiene interés cuantificar la esplenomegalia mediante la medición del diámetro bipolar del bazo (diámetro longitudinal en el eje mayor del bazo). Se considera esplenomegalia un bazo con un diámetro bipolar > 12-13 cm (fig. 15). El tamaño del bazo predice de forma independiente la presencia de varices esofágicas. Su crecimiento a lo largo del seguimiento es indicativo de empeoramiento de la HTP⁶⁵.



Figura 15. Medición ecográfica del diámetro del bazo compatible con esplenomegalia.

- ❖ **Presencia de ascitis:** indica descompensación de la HTP⁶⁵.

A pesar de la notable cantidad de parámetros ecográficos que se relacionan con la presión portal, sólo el aumento del **diámetro del bazo** y de la **vena porta**, la **inversión del flujo portal** y la presencia de **colaterales porto-sistémicas** se han asociado de forma consistente con la presencia de varices. Por lo tanto, estos parámetros tendrían que reportarse de forma rutinaria en los informes de pacientes con sospecha clínica de HTP.

CAPÍTULO I. Introducción

2.2.4 Elastasonografía

La elastasonografía es una técnica capaz de evaluar objetivamente la elasticidad de los tejidos. Fue descrita por Ophir y colaboradores a principios de los años noventa y hasta la actualidad se han descrito múltiples aplicaciones en diferentes órganos como el hígado, mama, tiroides, próstata y sistema musculoesquelético⁶⁸. Esta modalidad añade información estructural a las propiedades morfológicas que nos muestra la ecografía, aumentando la sensibilidad y especificidad diagnóstica. Se basa en su capacidad para medir propiedades mecánicas de los tejidos en función de la recuperación elástica de los mismos en respuesta a fuerzas de cizallamiento⁶⁹. Su utilidad en pacientes con enfermedad hepática se basa en la relación existente entre la rigidez del hígado y el grado de fibrosis hepática. Según el método de cuantificación y el tipo de excitación extrínseca, la elastasonografía se puede clasificar en dos tipos: semicuantitativa y cuantitativa^{70,71} (fig. 16).

La **elastografía semicuantitativa** (strain elastography) adquiere en primer lugar los datos anatómicos del tejido a estudio. Posteriormente, mediante un compresor externo (transductor ecográfico) o una función fisiológica (respiración, latido cardíaco) se aplica una pequeña presión y se obtiene otro mapa de la anatomía del tejido post-compresión. Finalmente, mediante la comparación de los dos mapas anatómicos se calcula el desplazamiento del tejido deformado y se refleja en un mapa de colores. Su uso para evaluar la fibrosis hepática no se ha descrito.

La **elastografía cuantitativa** (shear-wave elastography -SWE-) se basa en el envío de microimpulsos acústicos con niveles de energía mínimos que inducen desplazamientos del tejido independientemente de la presión aplicada. A continuación, el transductor emite pulsos de rastreo que miden la velocidad a la que los microimpulsos iniciales han atravesado el tejido. En esta modalidad no es necesaria la compresión tisular con un transductor, por lo que disminuye la variabilidad inter e intraobservador y aumenta la reproducibilidad; principales ventajas frente al tipo semicuantitativo.

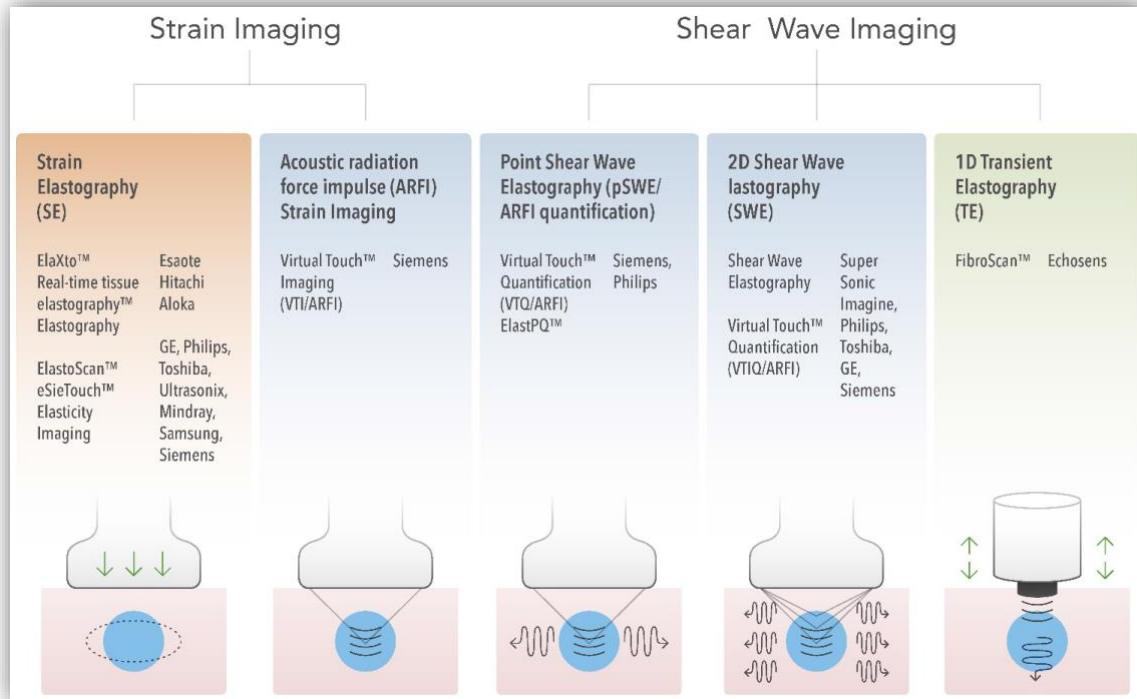


Figura 16. Técnicas de elastosonografía. Los métodos de elastosonografía se clasifican según el método de cuantificación: 1) semicuantitativo [strain imaging] (izquierda) o cuantitativo [shear wave imaging] (derecha). Los métodos de excitación incluyen tres modalidades: la inducción de un desplazamiento por vía activa [compresión extrínseca] o pasiva [movimiento fisiológico] (naranja), el desplazamiento tisular inducido por ultrasonidos mediante la excitación con impulsos de radiación acústica (azul) y la compresión inducida mecánicamente con el transductor en la superficie del tejido para generar ondas de corte (verde). Fuente: Sigrist R. et al.⁷².

Dentro de la elastosonografía cuantitativa hepática destacan dos modalidades principalmente:

2.2.4.1 Elastosonografía de transición

La elastosonografía de transición (ET), comercializada con el nombre de FibroScan® por la empresa Echosens (París, Francia), apareció descrita por primera vez en una publicación científica en el año 2003 como nueva técnica diagnóstica de fibrosis hepática⁷³.

CAPÍTULO I. Introducción

El FibroScan® consta de un transductor de ultrasonidos acoplado sobre el eje de un vibrador. El estudio se realiza con el paciente en decúbito supino con el brazo en máxima abducción (fig. 17). La sonda del transductor se coloca sobre la piel en un espacio intercostal a la altura del lóbulo hepático derecho y genera una vibración que induce una onda elástica que se propagará a través del tejido. Esta propagación se analiza mediante la adquisición de señales de ultrasonido con las que se genera un mapa de rastreo en el que se puede determinar la velocidad de propagación de la onda elástica. Los resultados se expresan en kilopascales (KPa) y su valor se relaciona de manera inversa con la elasticidad tisular hepática; a menor elasticidad, mayor velocidad de propagación de la onda y mayores valores de FibroScan®⁷³.

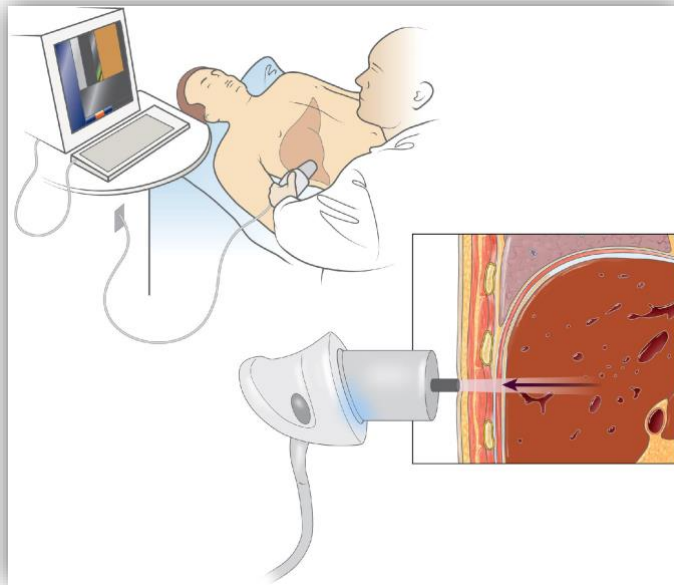


Figura 17. Técnica de medición de la rigidez hepática mediante Fibroscan.

Fuente: Rockey DC⁷⁴.

Esta técnica mide la elasticidad de un cilindro de parénquima hepático de aproximadamente 2 cm de diámetro y 2-4 cm de longitud. Esto representa un volumen cien veces mayor que el explorado por la biopsia por lo que se considera más representativo de la totalidad del parénquima^{44,49}.

Entre las ventajas de esta modalidad destacan una curva de aprendizaje corta, la breve duración del procedimiento y la posibilidad de realizarla a pie de cama o de manera

CAPÍTULO I. Introducción

ambulatoria⁴³. Sin embargo, no es una técnica exenta de limitaciones, entre ellas la presencia de espacios intercostales estrechos o ascitis. También se han encontrado dificultades técnicas al examinar pacientes con obesidad mórbida, para lo que se han comercializado sondas de tamaño XL con el objetivo de posibilitar una mayor profundidad de penetración de la señal⁷³. Pese a ello, la aplicabilidad de la técnica sigue siendo una limitación importante actualmente. En una de las series más grandes que se han publicado (13.369 pacientes), se determinaron fallos en la obtención de las medidas en un 3,1% y en un 15,8% se obtuvieron resultados poco fiables⁴³. Otro de los inconvenientes a destacar es que esta modalidad de elastografía no permite al explorador seleccionar la región concreta del parénquima que se va a analizar (región de interés), ni realizar medidas en distintas áreas del parénquima.

Por otro lado, se han encontrado varios factores que afectan a los valores de rigidez hepática obtenidos con ET como son los niveles de transaminasas, la congestión hepática de origen cardiaco y la colestasis extrahepática⁷⁵, aunque esta limitación también se ha descrito en otras modalidades de elastografía.

Diversos estudios que compararon la exactitud diagnóstica de la ET con la de la biopsia, avalan la capacidad del FibroScan® para el diagnóstico de fibrosis hepática en hepatitis C^{73,76}, así como en hepatitis B⁷⁷ y coinfectados VHC-VHI⁷⁸. La ET es mejor para excluir cirrosis⁷⁹ (VPN del 96%, VPP del 74%) y es superior para detectar cirrosis que fibrosis significativa⁸⁰.

En un estudio prospectivo de 183 pacientes con infección crónica por VHC en el que se comparaba la efectividad de varios métodos no invasivos, se determinó que las áreas bajo la curva del FibroScan, FibroTest y APRI eran elevadas de manera similar en las tres modalidades. La combinación del FibroScan con marcadores serológicos de fibrosis puede aumentar la precisión diagnóstica⁷⁶.

2.2.4.2 Elastosonografía ARFI

La elastosonografía ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) es una modalidad integrada en un aparato de ultrasonidos que permite cuantificar la rigidez del parénquima hepático. Está disponible en aparatos ecográficos convencionales de última generación.

El primer paso de la técnica es adquirir una imagen de referencia en modo-B que

CAPÍTULO I. Introducción

permita al operador seleccionar la región de interés (RDI), cuyas dimensiones son constantes (1x0,5 cm). A continuación, se envían pulsos acústicos que se propagan a través del tejido junto al haz de ultrasonidos principal para estimular la región seleccionada. Estos pulsos inducen fuerzas transversales o de cizallamiento que se alejan de la región de excitación con trayecto perpendicular al eje del haz de ultrasonidos principal. En un teórico tejido perfectamente homogéneo e isotrópico, la velocidad de propagación de estas ondas sería directamente proporcional a la densidad y al módulo elástico del tejido estudiado, cuyo valor describe matemáticamente la tendencia a la deformación elástica de un objeto⁴⁷. Así, si la densidad no varía, un material más rígido tendrá un módulo de elasticidad más alto⁷⁵.

Junto a las ondas acústicas pulsadas, se emiten haces de ultrasonidos trazadores de baja intensidad paralelos al haz ultrasónico principal, con el objetivo de monitorizar el desplazamiento tisular. Los haces trazadores interceptan las ondas de cizallamiento generadas, a diferentes distancias predefinidas y en distintos intervalos de tiempo, para obtener datos acerca de la respuesta tisular tras su estimulación. A través de estos datos se puede calcular de forma cuantitativa la velocidad de propagación de las ondas de cizallamiento o velocidad de corte (V_c), que se expresa en metros por segundo (m/s)⁴⁷ (fig. 18). Esta velocidad es directamente proporcional a la rigidez del tejido; cuanto mayor es la velocidad de la onda, mayor es la rigidez hepática y, por tanto, la fibrosis. El cálculo de esta velocidad nos permite predecir el grado de fibrosis hepática mediante el uso de valores de corte que simulan la escala histológica METAVIR⁷².

Los pacientes deben permanecer en ayunas un mínimo de 2 horas antes de la exploración y en reposo durante los 10 minutos previos. La exploración debe realizarse con el sujeto en decúbito supino con el brazo derecho en máxima extensión para colocar el transductor en un espacio intercostal derecho. Es importante que el paciente suavice los movimientos de respiración durante la exploración ya que podrían producir artefactos y dar lugar a un valor de V_c nulo. Para realizar medidas óptimas la RDI tiene que situarse en el lóbulo hepático derecho (LHD), entre 1 y 6 cm por debajo de la cápsula hepática. Las medidas en el lóbulo hepático izquierdo (LHI) muestran más variabilidad y deben evitarse. Las guías recomiendan obtener al menos 10 medidas⁶⁹. Actualmente, se considera que el principal criterio de fiabilidad de los resultados es obtener una relación rango intercuartílico/mediana (IQR/M) ≤ 30 %⁸¹. Según múltiples estudios publicados, en más del 90-95% de los pacientes se obtienen medidas fiables, con una excelente reproducibilidad interobservador⁸²⁻⁸⁶.

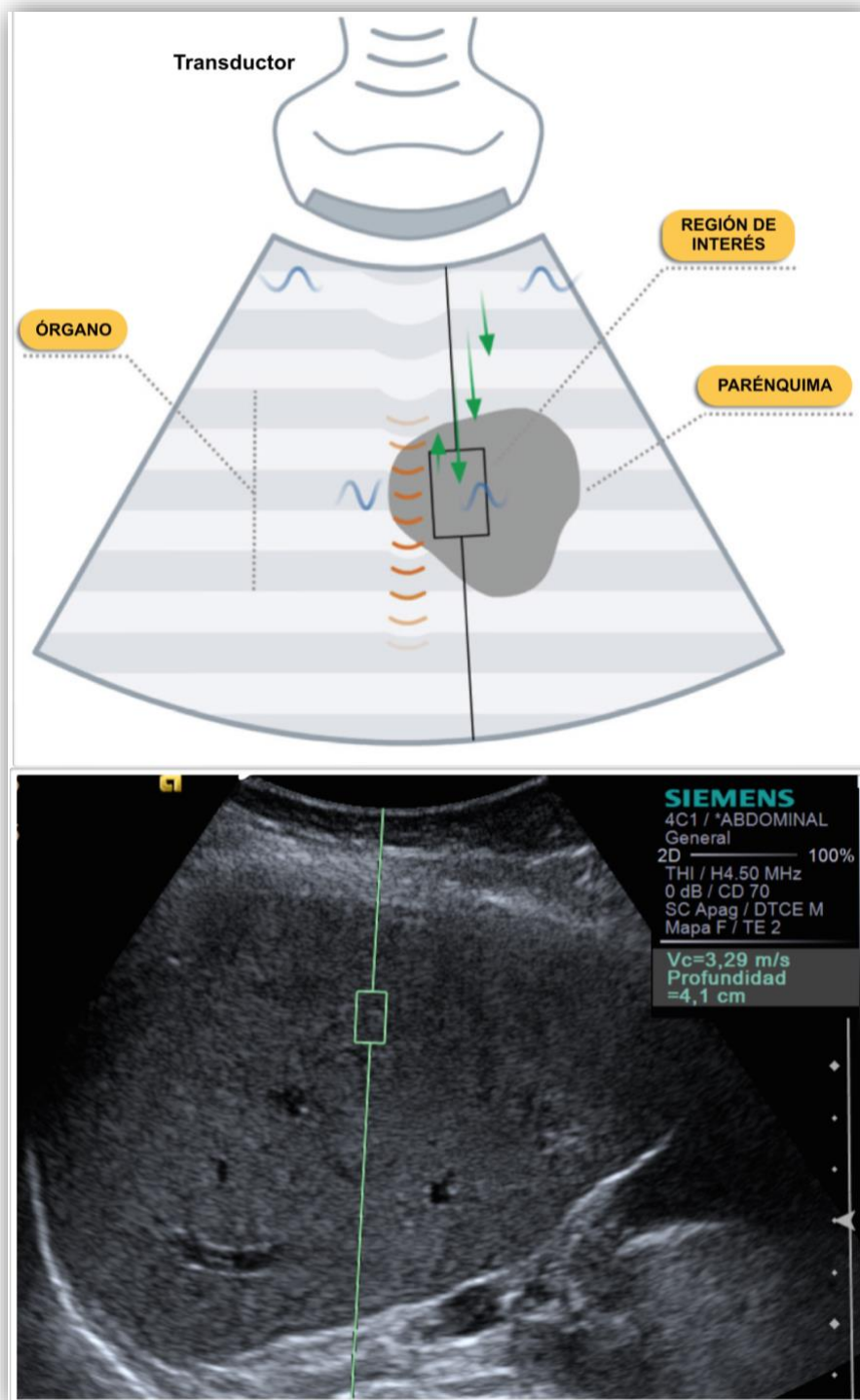


Figura 18. Principios físicos de la técnica ARFI (imagen superior). Las ondas acústicas (naranjas) emitidas por el transductor estimulan el tejido incluido en la región de interés. De esta forma, se producen ondas transversales o de cizallamiento (ondas azules) que son detectadas mediante ondas trazadoras (flechas verdes) que permiten calcular su velocidad de propagación. Fuente: Sporea I et al.⁷⁵. Imagen inferior: ejemplo de elastografía ARFI en el hígado. En la esquina superior derecha aparece el valor de V_c .

CAPÍTULO I. Introducción

Con la técnica ARFI existen posibles factores de confusión que deben excluirse para evitar la sobreestimación de la fibrosis y/o tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados, como son: la elevación de transaminasas 5 veces por encima del valor normal^{87,88}, la colestasis obstructiva, congestión hepática, hepatitis agudas o enfermedades infiltrativas⁶⁹. En pacientes con inflamación hepática activa, la velocidad de propagación de las ondas puede incrementarse debido al aumento de la viscosidad tisular que se produce como consecuencia del exudado inflamatorio y de la infiltración celular hacia el intersticio^{89,90}. En relación a la influencia de la esteatosis hepática en la rigidez del parénquima, actualmente no se conoce con exactitud el efecto que puede tener sobre la medición de la rigidez hepática y existe controversia en la literatura⁹¹⁻⁹⁴. Otros factores que se han estudiado por su posible influencia sobre la Vc han sido la edad y el IMC, aunque en la mayoría de estudios no se ha encontrado relación aparente⁶⁹.

Como se ha descrito, la técnica ARFI es un tipo de elastografía incluida en un aparato de ultrasonidos convencional por lo que puede realizarse al mismo tiempo que una ecografía abdominal, sin alargar significativamente el tiempo de exploración. Este hecho también permite al explorador elegir la RDI guiado por la imagen ecográfica, una de las principales ventajas de la técnica con respecto a la ET. De esta forma, se pueden estudiar distintas áreas del parénquima, evitando la interposición de vasos, vesícula biliar o cápsula hepática, que podrían dar lugar a resultados falseados. Además, permite al explorador realizar un análisis ecográfico completo al inicio para detectar signos de hepatopatía crónica y de hipertensión portal, así como hallazgos indicativos de colestasis o fallo cardíaco o la presencia de ascitis⁶⁹. Otras ventajas de la técnica en relación al FibroScan es que se puede realizar en pacientes con ascitis y en obesos⁹⁵.

Desde su aparición hasta nuestros días, son muchos los estudios que han demostrado la eficacia de la elastografía ARFI para la evaluación no invasiva de la rigidez hepática, convirtiéndola en una alternativa a la ET⁹⁶ y, en casos seleccionados, a la biopsia⁴⁴.

Debido a que la ET se introdujo en la práctica clínica hace más de una década, la aplicación clínica de la elastografía ARFI ha sido validada normalmente a través de una comparación con el rendimiento conocido del FibroScan⁴⁷. La evidencia científica determina que la técnica ARFI muestra una precisión similar a la ET para la valoración de la rigidez hepática, con una aplicabilidad superior⁹⁷. Su utilidad fue reconocida por la *Asociación Europea para el Estudio del Hígado y Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (EASL-*

CAPÍTULO I. Introducción

ALEH) incluyéndola en sus guías como herramienta no invasiva para evaluar la fibrosis hepática en pacientes con VHC⁴³. Asimismo, la última actualización de las guías y recomendaciones sobre el uso clínico de la elastografía hepática de la *Federación Europea de Sociedades de Ultrasonidos en Medicina y Biología (EFSUMB)*⁶⁹, recomienda utilizar la elastografía ARFI como técnica de primera línea para la valoración de la severidad de la fibrosis hepática en pacientes con VHC.

En un estudio multicéntrico con 914 pacientes en el que se evaluó la capacidad de la técnica ARFI para estadificar la fibrosis por VHC⁹⁸, se determinó una sensibilidad y especificidad de 0,69 y 0,80 para el diagnóstico de fibrosis significativa y de 0,84 y 0,76 para diagnosticar cirrosis. Varios meta-análisis han confirmado la mayor precisión de la técnica para detectar cirrosis que fibrosis^{96,99} y describen áreas bajo la curva de 0,84 y 0,87 para detectar fibrosis significativa y de 0,91 y 0,93 para detectar cirrosis.

En referencia a los valores elastográficos considerados normales en el hígado sano, se han publicado pocas series, siendo la de Popescu et al.¹⁰⁰ una de las más referenciadas, en la que se concluye una Vc media de $1,15 \pm 0,21$ (DT) m/s. Las características elastográficas de un hígado patológico varían en función del agente etiológico causante. Las Vc obtenidas en los distintos tipos de hepatopatías guardan relación con la matriz hepática que conforma la enfermedad. Se ha demostrado que en hepatopatías virales o alcohólicas las Vc obtenidas son directamente proporcionales a la gravedad de la lesión, apareciendo los valores más elevados en los hígados cirróticos (fig. 19). Una de las hipótesis que trata de explicar esta diferencia de velocidad está en relación con el aumento de la celularidad en el hígado con actividad inflamatoria, como ya se ha comentado anteriormente, y con el depósito de matriz extracelular en el hígado fibrótico, lo que confiere mayor densidad al tejido^{89,101}. En el meta-análisis publicado por Nierhoff et al.⁹⁶ en 2013, en el que se incluyeron 36 estudios (3.951 pacientes), se establecieron los siguientes puntos de corte para estadificar la fibrosis mediante ARFI en pacientes con hepatopatía crónica (tabla 5).

Fibrosis no significativa		(F<2)	Vc < 1,35 m/s
Fibrosis significativa	Moderada	(F=2)	1,35 m/s ≤ Vc < 1,61 m/s
	Severa	(F=3)	1,61 m/s ≤ Vc < 1,87 m/s
	Cirrosis	(F=4)	Vc ≥ 1,87 m/s

Tabla 5. Puntos de corte de la elastografía ARFI para estadificar la fibrosis hepática.

CAPÍTULO I. Introducción

En el año 2015 Bota et al.¹⁰² evaluaron la utilidad de estos puntos de corte en 132 pacientes con VHC, comparando la técnica ARFI con la biopsia hepática. Así, determinaron que en aquellos pacientes con un grado de fibrosis F=2 con ARFI, sólo un 6,8% tenían un grado F<2 en la biopsia, lo que significa que la técnica tiene un VPP del 93,2% para predecir fibrosis significativa. De los pacientes que tenían un grado de fibrosis F=3 con ARFI, sólo un 2,2% presentó cirrosis en el estudio histológico, lo que traduce un VPN de ARFI del 97,8% para excluir cirrosis. La técnica demostró peores resultados en estadios leves de fibrosis y en la predicción de cirrosis.

Desde el punto de vista clínico, se considera fibrosis significativa un grado por encima o igual a F2 ($F \geq 2$), es decir, a aquellos valores de velocidad iguales o superiores a 1.35 m/s. Estos pacientes requieren un seguimiento más estrecho que aquellos con un grado inferior ($F < 2$).

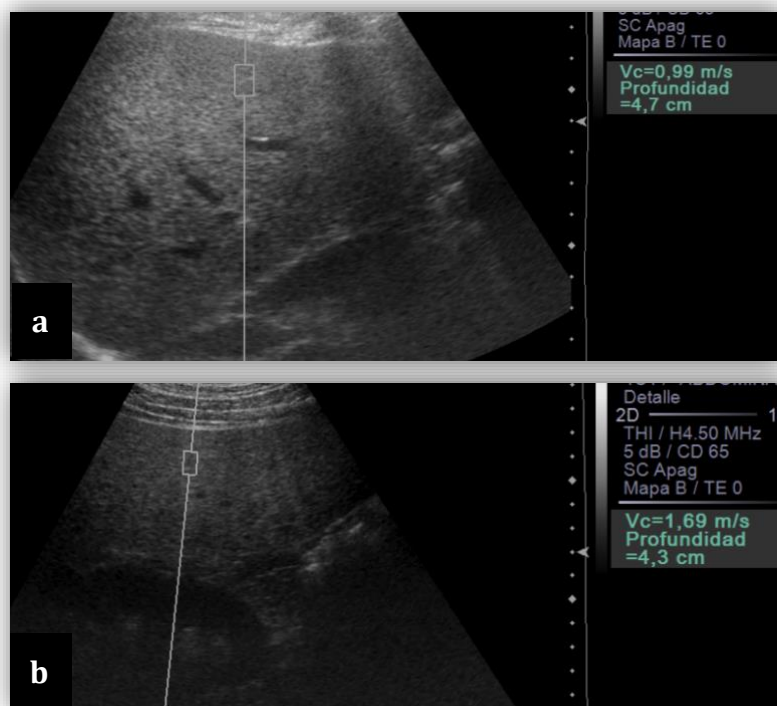


Figura 19. Ejemplos de técnica de elastografía ARFI en el hígado. a) Hígado de un paciente sano que muestra una velocidad de corte dentro de los límites normales (0,99 m/s), compatible con ausencia de fibrosis significativa. b) Paciente con hepatopatía secundaria a VHC en el que se cuantifica una velocidad de corte aumentada (1,69 m/s), compatible con fibrosis severa (F=3).

CAPÍTULO I. Introducción

En conclusión, el binomio ecografía-elastografía hepática, mediante la combinación de parámetros morfológicos y estructurales de los tejidos, junto a los marcadores serológicos de fibrosis ha demostrado aportar excelente información diagnóstica en pacientes con VHC. De hecho, los métodos no invasivos se han convertido en herramientas fundamentales para la valoración indirecta de la fibrosis parenquimatosa en la práctica clínica diaria. Las última actualización de las guías de la EASL apoyan el uso de métodos de medida de la rigidez hepática junto a un test sanguíneo de cara a mejorar la precisión diagnóstica².

3. Tratamiento de la hepatitis C

3.1 Antivirales de acción directa

El tratamiento de la hepatitis C ha sufrido un cambio radical en la última década gracias a la aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento y de la *Food and Drug Administration* (FDA) de nuevas terapias farmacológicas (fig. 20). Estas se basan en el uso de antivirales de acción directa mediante regímenes libres de Interferón que han demostrado más eficacia virológica con pautas más cortas y menos tóxicas, tanto en pacientes naive como en pacientes ya tratados¹⁵. Su utilización simplifica el tratamiento, reduce las necesidades de seguimiento, aumenta las tasas de curación de la infección y retrasa la aparición de las complicaciones tardías y severas de la enfermedad¹⁰³. Este avance posibilita una ventana terapéutica a pacientes cirróticos en los que era difícil conseguir la eliminación del virus con las terapias clásicas basadas en Interferón^{104,105}.

El principal objetivo de la terapia antiviral es curar la infección para prevenir las complicaciones, mejorar la calidad de vida y prevenir la transmisión de la enfermedad. La curación de la infección equivale a conseguir una RVS, definida como carga viral indetectable a las 12 o 24 semanas (RVS12 o RVS24) después de completar el tratamiento. Ambas semanas han sido aceptadas como objetivo de la terapia en Europa y EEUU ya que tienen una concordancia superior al 99%².

CAPÍTULO I. Introducción

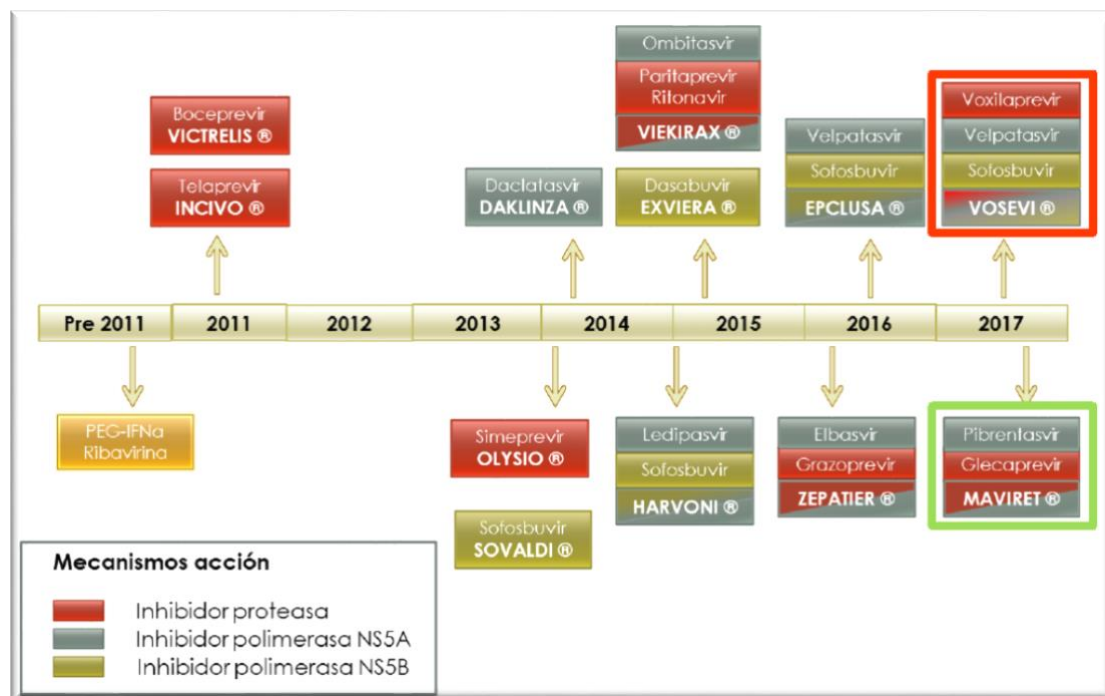


Figura 20. Evolución del manejo terapéutico de la hepatitis C en la última década. Fuente: Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud, 2018¹⁰³.

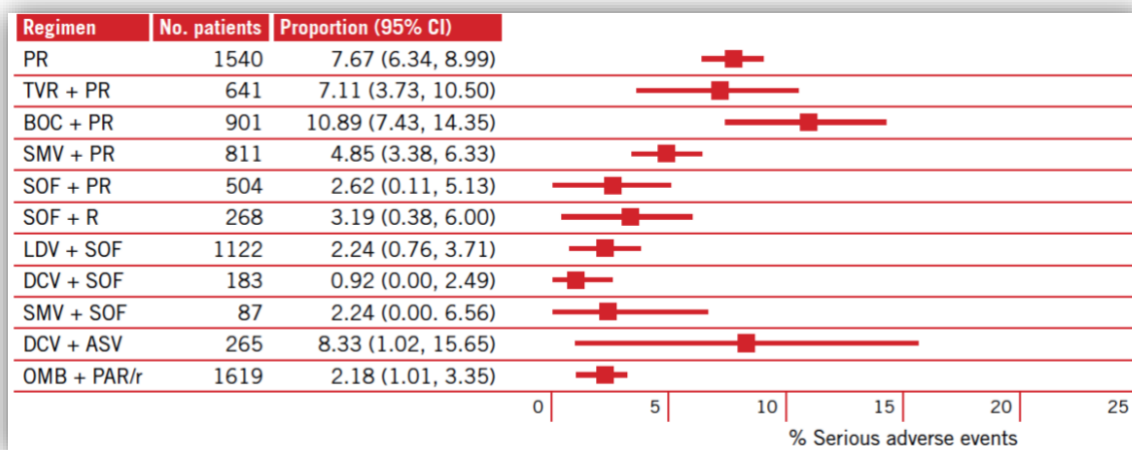
El tratamiento debe considerarse en todos los pacientes con infección por VHC, incluyendo pacientes naive y pacientes que no han alcanzado RVS con tratamientos previos, siempre que no tengan contraindicaciones. Son muy pocas las contraindicaciones descritas a la terapia con AAD, entre ellas el uso de agentes inductores de la citocromo P450, el uso de inhibidores de la proteasa en pacientes con cirrosis descompensada o la toma de Sofosbuvir en pacientes con deterioro de la función renal². Acorde a los datos recogidos por el «Sistema de información de monitorización terapéutica de pacientes con Hepatitis C crónica (SITHepaC)», creado en el año 2015 por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, un total 113.147 pacientes han recibido tratamiento con las nuevas terapias en nuestro país desde el 1 de Enero de 2015 hasta el 30 de Junio de 2018¹⁰³.

Desde la aparición de las nuevas terapias, múltiples publicaciones han avalado su eficacia en pacientes con infección por VHC, con o sin cirrosis¹⁰⁶⁻¹¹¹. Las indicaciones de los distintos regímenes terapéuticos disponibles dependen del genotipo y subtipo del virus así como de la severidad de la enfermedad hepática y de los resultados de las terapias previas. Estas aparecen detalladas en las guías de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C de la *European Association for the Study of the Liver* del presente año². Es importante destacar

CAPÍTULO I. Introducción

que existen varias situaciones en las que el tratamiento antiviral no debe retrasarse, como son: pacientes con fibrosis significativa (METAVIR F2 o F3) o cirrosis (METAVIR F4), incluyendo cirrosis descompensada, sujetos con manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas, recurrencias después del trasplante hepático, pacientes con riesgo de progresión rápida de la enfermedad hepática debido a otras comorbilidades o individuos con riesgo de transmitir el virus. Los pacientes con cirrosis descompensada en espera de trasplante hepático se beneficiarán primero del trasplante y después de la terapia, salvo aquellos en los que se espere que pase un tiempo superior a los 6 meses para realizar el trasplante. No se recomienda tratar a pacientes con una esperanza de vida limitada por otras causas².

Como ya se ha descrito, una de las ventajas de las nuevas terapias frente a los tratamientos clásicos es el menor porcentaje de efectos adversos que ocasionan. La tasa de efectos adversos serios calculada con regímenes basados en Interferón en pacientes naive oscila entre un 2,6-10,9%, frente al 0,9-2,2% de los AAD, con la excepción de asunaprevir/daclatasvir (8.3%) (fig. 21). Estos resultados fueron similares en pacientes que ya habían sido tratados con anterioridad¹⁵.



PR: pegylated interferon/ribavirin
 TVR + PR: telaprevir/pegylated interferon/ribavirin
 BOC + PR: boceprevir/pegylated interferon/ribavirin
 SMV + PR: simeprevir/pegylated interferon/ribavirin
 SOF + PR: sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin
 SOF + R: sofosbuvir/ribavirin

LDV + SOF: ledipasvir/sofosbuvir
 DCV + SOF: daclatasvir/sofosbuvir
 SMV + SOF: simeprevir/sofosbuvir
 ASV + DCV: asunaprevir/daclatasvir
 OMB + PAR/r: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin

Figura 21. Tasas de eventos adversos graves en pacientes naive con genotipos 1 y 4 en función del régimen de tratamiento recibido. Fuente: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, 2016¹⁵.

CAPÍTULO I. Introducción

Se ha demostrado que los pacientes que no han respondido a las terapias clásicas alcanzan tasas de RVS comparables a pacientes naive cuando se tratan con AAD¹⁵. Asimismo, a diferencia de los resultados de los regímenes de Interferón, los AAD han demostrado tener una eficacia similar en pacientes mono infectados que en coinfectados por VHC/VIH. Además, estos fármacos han simplificado el tratamiento de los coinfectados, disminuyendo los efectos adversos y aumentando la eficacia virológica, por lo que ya no se consideran una población especial difícil de tratar. No obstante, es necesario tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas o ajustes de dosis que pueden ser necesarios en este grupo de pacientes^{2,15}.

Se espera que en los próximos años las complicaciones debidas a la hepatitis C se reduzcan sustancialmente en comparación con las de las etapas previas ¹¹ (fig. 22).

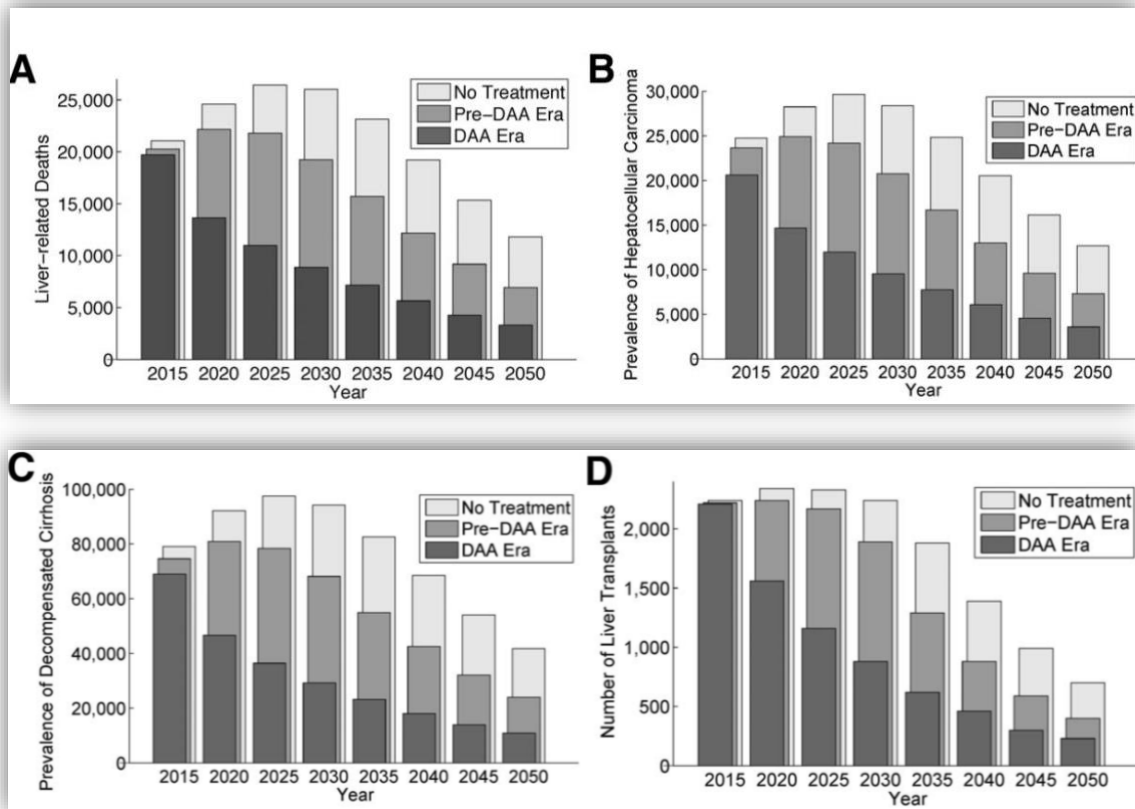


Figura 22. Complicaciones esperadas por la infección por VHC desde 2015 en Estados Unidos; en la era de los AAD, en la era previa a los AAD y en la etapa sin tratamiento antiviral. Fuente: Chhatwal J. et al.¹¹.

CAPÍTULO I. Introducción

3.2 Proceso de regresión de la fibrosis hepática

Clásicamente se ha considerado que el estadio final de las hepatopatías (fibrosis o cirrosis hepática) era un proceso irreversible. El trabajo de Perez-Tamayo¹¹² de 1979 en el que se describió regresión de fibrosis y cirrosis en modelos animales y humanos fue un referente en este campo y posteriormente multitud de estudios han apoyado su teoría. Investigaciones recientes con modelos experimentales y humanos, refieren que la afectación parenquimatosa del hígado puede ser reversible si la causa de la misma se debilita o desaparece. No obstante, se desconoce si se puede llegar a conseguir la recuperación total de la arquitectura del hígado sano. Desafortunadamente, pocos de estos estudios distinguen entre el tipo de regresión que se obtiene en estadios precoces y la que se produce en pacientes con fibrosis establecida³⁷.

Los dos eventos principales que acontecen durante la resolución de la fibrosis hepática son la degradación de la MEC y la disminución de las CEH activadas (fig. 23). Como se ha comentado anteriormente, la degradación de la matriz extracelular se realiza fundamentalmente por las MP, cuya actividad está modulada por las IMP. Las IMP tienen un papel crucial en la acumulación de la MEC durante la enfermedad hepática debido a que pueden bloquear las actividades catalíticas de las MP. Los macrófagos también regulan el remodelado de la MEC y tienen un papel decisivo en la degradación de la misma mediante el aumento de la producción de MP durante el proceso de regresión de la fibrosis²⁷.

Por otro lado, el número de células estrelladas activadas disminuye, bien por apoptosis o bien por conversión a su estado de reposo (conversión fenotípica)³⁷. También se ha determinado que el sistema inmune (células natural killer, linfocitos T) y la senescencia celular (cese de la proliferación celular) juegan un papel fundamental en la eliminación de CEH activadas³⁸. Por lo tanto, el proceso de fibrogénesis podría revertirse estimulando mecanismos que tengan como resultado final la disminución de las CEH, ya sea mediante la prevención de su activación o por la estimulación de su eliminación, apoptosis o senescencia celular³⁷.

Además del desarrollo de fármacos antivirales, se están realizando esfuerzos para desarrollar estrategias terapéuticas que actúen inhibiendo el proceso de fibrogénesis hepática³¹. Las investigaciones de las últimas décadas han mejorado la comprensión de la base patogénica de la enfermedad, gracias a lo cual ya existen múltiples agentes antifibróticos experimentales que podrían prevenir o revertir el proceso. Sin embargo, la falta de selectividad celular *in vivo* de estos fármacos hace que puedan producir efectos secundarios que

CAPÍTULO I. Introducción

determinan un riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes o neoplásicas. Este hecho, junto a la falta de estudios que evalúen su eficacia y seguridad, limitan su aprobación en la práctica clínica actualmente^{39,40}.

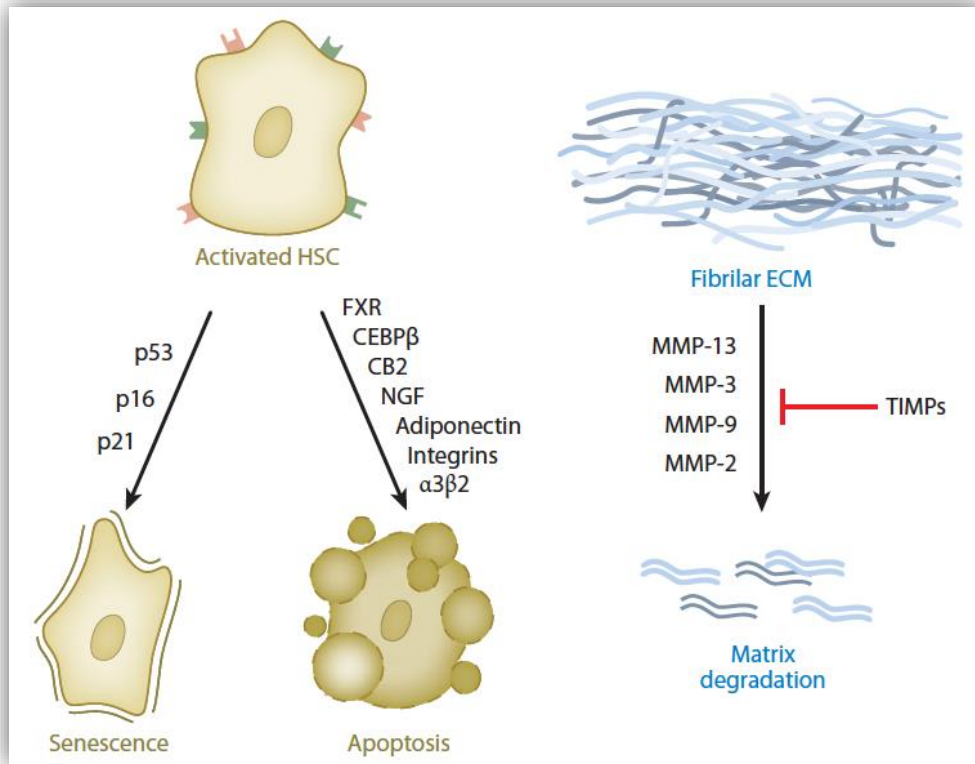


Figura 23. Vías de resolución de la fibrosis. Dos eventos clave en el proceso de regresión de la fibrosis son la degradación de la matriz extracelular y la reducción de las CEH activadas (HSC). Los IMP (TIMPs, inhibitors of metalloproteinase) evitan la degradación de la MEC (ECM, extracellular matrix) mediante la inhibición de las MP (MMPs, matrix metalloproteinase) y la promoción de la supervivencia de las CEH activadas. Al contrario, múltiples mediadores están implicados en la inducción de la apoptosis, senescencia y eliminación de las CEH activadas. Fuente: Hernández-Gea V, Friedman S.L.²⁷.

3.3 Evaluación de la respuesta al tratamiento

3.3.1 Monitorización de la infección

A diferencia de la estrecha monitorización de la carga viral que requerían los tratamientos clásicos, con las nuevas terapias antivirales sólo es necesario realizar una

CAPÍTULO I. Introducción

determinación del ARN viral en suero o plasma en uno de los plazos establecidos (12 o 24 semanas tras completar tratamiento) para comprobar si existe RVS. De hecho, en la mayoría de personas tratadas con AAD la carga viral es indetectable a las 4 semanas de iniciar el tratamiento. Esto traduce una reducción de la frecuencia de seguimiento de laboratorio que conlleva una disminución de los costes, lo que podría facilitar la expansión del tratamiento a países subdesarrollados¹⁵. Lo ideal es que la determinación de la carga viral se realice con la misma prueba y en el mismo laboratorio en cada paciente para así asegurar la fiabilidad de los resultados¹¹³.

Recientemente se ha analizado la tasa de RVS en función del tipo de tratamiento antiviral recibido en pacientes con VHC con genotipos 1 y 4. La tasa de RVS en pacientes naive tratados con Interferón/Ribavirina fue del 46,9%. En pacientes tratados con regímenes que combinaban Interferón/Ribavirina y AAD, la RVS oscilaba entre 66,4-90,2%, y en sujetos tratados con AAD/Ribavirina fue del 77,3%. Cuando se utilizaban regímenes basados sólo en AAD, la RVS fue superior al 96%, con la excepción de asunaprevir/daclatasvir (83,1%) (fig. 24). Se obtuvieron resultados similares en pacientes que ya habían recibido tratamiento antiviral con anterioridad¹⁵.

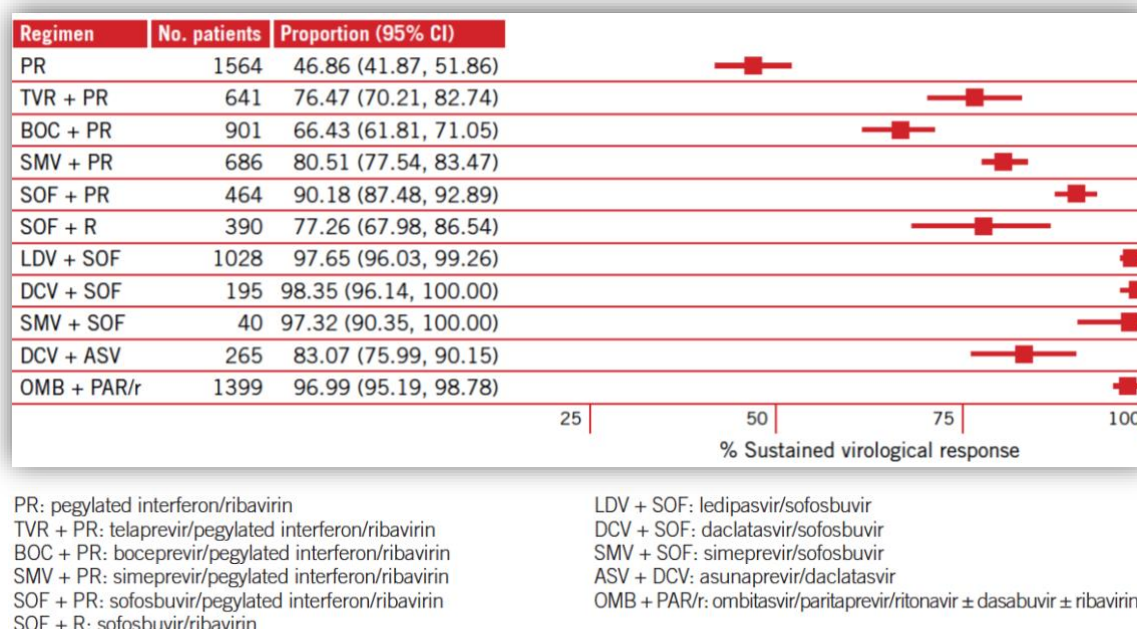


Figura 24. Tasas de RVS en pacientes naive con genotipos 1 y 4 en función del régimen de tratamiento recibido. Fuente: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, 2016¹⁵.

CAPÍTULO I. Introducción

La RVS corresponde con la curación de la infección, con una probabilidad muy baja de recaída tardía. Se asocia normalmente con una normalización de las enzimas hepáticas y mejora o desaparición de la necroinflamación y fibrosis hepática en pacientes sin cirrosis. Los pacientes sin cirrosis que alcanzan RVS se pueden considerar curados definitivamente, aunque aquellos que tienen factores de riesgo para enfermedad hepática (consumo de alcohol, obesidad, diabetes tipo 2) deben someterse a una valoración clínica exhaustiva periódicamente².

La RVS se considera el factor predictor de regresión de la cirrosis más importante²⁹. En pacientes con fibrosis avanzada (METAVIR F3) o cirrosis (F4) y RVS, la fibrosis hepática puede regresar y el riesgo de complicaciones como fallo hepático e hipertensión portal se reduce, aunque continúan en riesgo de complicaciones graves. De hecho, estos pacientes deben someterse al cribado de CHC cada 6 meses de manera indefinida². La mayor parte de los datos publicados a este respecto provienen de estudios longitudinales de seguimiento de la era de las terapias clásicas. La evidencia sugiere que el riesgo de desarrollar CHC y la mortalidad relacionada con la enfermedad hepática y con causas extrahepáticas se reduce significativamente, pero no desaparece, en pacientes que eliminan el virus en comparación con pacientes que no alcanzan RVS (fig. 25). Este riesgo persiste especialmente en presencia de cofactores de morbilidad hepática como el síndrome metabólico, el consumo de alcohol y/o la coinfección con VHB¹¹⁴⁻¹¹⁷.

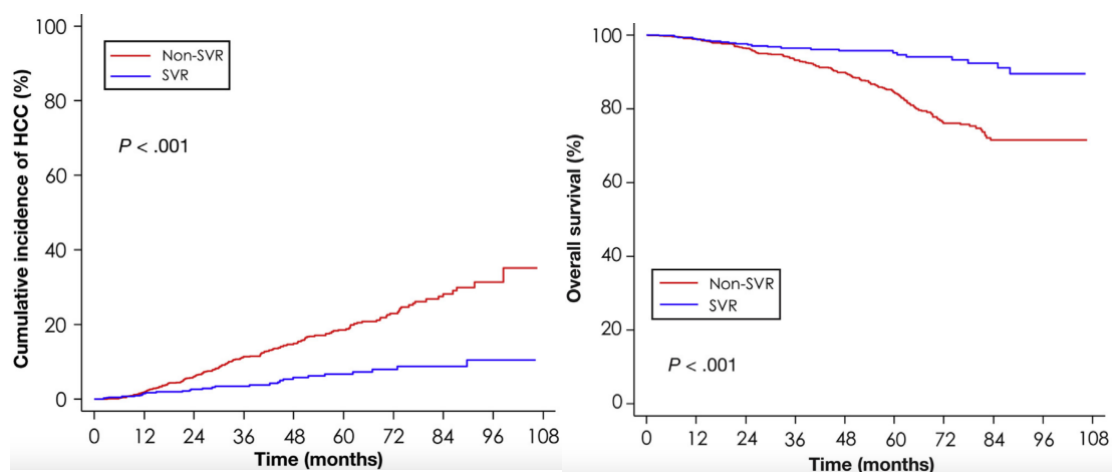


Figura 25. Incidencia de CHC y supervivencia global según RVS. Fuente: Nahon P. et al.¹¹⁵.

CAPÍTULO I. Introducción

3.3.2 Monitorización de la enfermedad hepática

La principal cuestión que ha emergido en los últimos años tras la aprobación de las nuevas terapias y la extensión del tratamiento a todos los grados de fibrosis es el impacto que tienen los AAD sobre la historia natural de la enfermedad hepática. Conocer si la terapia antiviral consigue, además de curar la infección, revertir el daño parenquimatoso del hígado, es clave para obtener datos más precisos sobre el pronóstico a largo plazo de los pacientes y, por tanto, sobre posibles cambios en el manejo clínico-terapéutico.

La mayoría de los datos acerca de la reversibilidad de la cirrosis en la hepatitis C se han generado en la era de las terapias clásicas. No obstante, debido a las limitaciones éticas y técnicas que tienen las biopsias seriadas en estos pacientes, existen pocos estudios en la literatura acerca de la dinámica histológica de la fibrosis a largo plazo^{26,118-125}. El estudio más grande fue publicado por Poynard et al.¹²⁰ en 2002, quienes analizaron retrospectivamente datos de cuatro ensayos clínicos. Incluyeron 3010 pacientes con hepatopatía por VHC que se sometieron a biopsias pre y post-tratamiento con un intervalo entre ambas de 20 meses. La respuesta histológica global fue una mejoría en el estadio de fibrosis en el 20% de los pacientes y empeoramiento en el 15%. Se determinó una mayor regresión de la fibrosis y tasas de progresión más bajas en pacientes con RVS en comparación con los no respondedores. En un meta-análisis que incluyó 443 pacientes con cirrosis por VHC, se determinó regresión histológica de la cirrosis en el 53% de los que alcanzaron RVS (31%)¹¹⁸. Otro hallazgo interesante que reveló este estudio es que la proporción de pacientes con regresión de cirrosis dependía del intervalo de tiempo entre las biopsias, registrándose más tasas de regresión cuando la segunda biopsia se hacía pasados los 36 meses. Este dato sugiere que la fibrosis es un proceso lento que requiere un tiempo de seguimiento largo. En otro trabajo publicado por Poynard et al.¹²³ sobre 933 pacientes con VHC, se calcularon las tasas de regresión y progresión de la fibrosis tras la terapia. Debido a los nuevos casos de cirrosis que se observaron durante el seguimiento, la reducción neta del desarrollo de la cirrosis fue de sólo un 5%.

Las limitaciones de la biopsias seriadas para la monitorización de la efectividad terapéutica han impulsado el desarrollo de trabajos que analicen la utilidad de los métodos no invasivos para reevaluar el grado de fibrosis hepática después del tratamiento. Existen múltiples estudios que sugieren que el FibroScan puede utilizarse para la evaluación de la respuesta a la terapia en pacientes con VHC, tanto con los tratamientos clásicos^{119,126,127}, como con los nuevos antivirales^{104,128-134}. El meta-análisis de Poynard et al.¹¹⁹ compara el FibroScan

CAPÍTULO I. Introducción

con la biopsia para estimar el efecto de los tratamientos clásicos sobre el grado de fibrosis y apoya el uso de este método como herramienta alternativa a la biopsia. Concluye que existe una mejoría del grado de fibrosis en pacientes respondedores comparado con el de los no respondedores. Bachofner et al.¹²⁸ detectaron una disminución de los valores del Fibroscan después de la terapia con AAD, sugestivo de regresión de la fibrosis. Pineda et al.¹²⁹ observaron resolución de la cirrosis mediante FibroScan en pacientes con RVS12. Un meta-análisis reciente que analizó el uso de la ET para estimar la mejoría de la enfermedad hepática después del tratamiento determinó una disminución significativa de la rigidez hepática en pacientes con RVS frente a aquellos que no alcanzaron RVS. Además, observaron una disminución mayor en pacientes tratados con AAD que con terapias basadas en Interferón, así como en aquellos que tenían una elevación basal de la ALT y rigidez hepática elevada antes del tratamiento¹³⁵.

Sin embargo, hay evidencia científica que refiere que la medición de la rigidez hepática con FibroScan no ha demostrado ser lo suficientemente fiable para definir el estadio de fibrosis después del tratamiento antiviral. En el trabajo realizado por D'Ambrosio et al.¹³⁶ se monitorizaron pacientes con cirrosis secundaria a VHC tratados con terapias clásicas. A aquellos que alcanzaron RVS se les realizó una biopsia hepática y ET 5 años después. Se observó regresión histológica en el 61% de pacientes, aunque el FibroScan descartó cirrosis en un 73%. De los pacientes en los que se obtuvieron velocidades que descartaban cirrosis, un 21% tenía datos de cirrosis en el estudio histológico. Asimismo, un grupo de autores americanos analizó 10 pacientes tratados con AAD en los que la biopsia reveló una sobreestimación de la regresión de la fibrosis mediante ET en el 44% de los pacientes¹³⁷.

En referencia al uso de la elastografía ARFI para la monitorización de la respuesta al tratamiento, existe información escasa y limitada que impide validar esta modalidad e incluirla en las guías de práctica clínica actualmente. No obstante, esta técnica ya se utiliza en varios centros, incluido el nuestro, para la evaluación de la rigidez hepática post-tratamiento en pacientes con VHC, debido a su disponibilidad, inocuidad y a los buenos resultados que ha demostrado en la valoración pre-tratamiento. En los últimos dos años se han publicado pocos trabajos que utilizan la elastografía ARFI para valorar la respuesta al tratamiento con AAD^{90,104,138-140}. También existen publicaciones en pacientes tratados con terapias clásicas^{141,142} así como pacientes con VHB¹⁴³. Todos ellos concluyen que existe una disminución de la Vc del hígado después de la terapia que atribuyen a una mejoría de la enfermedad parenquimatosa.

Por otro lado, existen múltiples trabajos en la literatura que analizan los cambios en los

CAPÍTULO I. Introducción

marcadores serológicos después de la terapia antiviral. En este sentido, se ha determinado una disminución tanto de biomarcadores inflamatorios¹⁴⁴ como de marcadores serológicos de fibrosis. Varios estudios describen una mejoría de biomarcadores indirectos de fibrosis como la albúmina, bilirrubina, ALT^{104,139,145}, AST, plaquetas^{52,133,145} y de índices serológicos como el test APRI, FIB-4^{128,139} y FibroTest¹¹⁹. También se ha referido una disminución de la AFP¹⁴⁵.

Actualmente, existe controversia en la literatura acerca de la utilidad de los métodos no invasivos para la monitorización terapéutica. En la evaluación post-tratamiento con estos métodos todavía quedan cuestiones por resolver, como los puntos de corte que deben aplicarse para graduar la fibrosis o el momento preciso en el que debería realizarse la evaluación. Por ello, son necesarios estudios longitudinales que aborden estos problemas para validarlos como herramientas útiles. La regresión de la cirrosis tiene importantes consecuencias que pueden cambiar el pronóstico a largo plazo de los pacientes con VHC por lo que actualmente se recomienda que los cambios en la rigidez hepática detectados con técnicas no invasivas no se utilicen para alterar el manejo clínico-terapéutico del paciente^{2,69}.

El Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, dentro de la línea estratégica 4 del «Estudio de monitorización de la efectividad terapéutica» aprobado en 2015¹⁰³, tiene como objetivo evaluar el impacto de los nuevos fármacos sobre la historia natural de la cirrosis por VHC en nuestro país. Así, pretende evaluar de forma invasiva y no invasiva la regresión de la fibrosis y cirrosis en pacientes que alcancen RVS. Se espera que en los próximos años se publiquen resultados que aportarán sin duda información muy útil acerca de la efectividad de estos tratamientos.

Por último, en los últimos 2 años también se han llevado a cabo estudios para conocer el impacto de los AAD sobre el desarrollo del CHC. El trabajo de Reig et al.¹⁴⁶, que sugirió que el tratamiento con AAD podría aumentar el riesgo de recurrencia del CHC, creó cierta incertidumbre al respecto. Sin embargo, posteriormente varios estudios rechazaron esta hipótesis^{147,148}. En un meta-análisis reciente no se encontró evidencia que apoye una asociación entre las nuevas terapias y el incremento del desarrollo de CHC¹⁴⁹. De hecho, se determinó que existe una reducción del riesgo de CHC después del tratamiento con AAD, de manera similar a la que hay con los regímenes de Interferón. En el trabajo de Masetti et al.²⁵ se monitorizaron 1045 pacientes tratados con AAD y se observó que la falta de disminución de AFP durante el tratamiento, los niveles bajos de plaquetas basales y la historia previa de CHC eran predictores independientes del desarrollo de este tumor.

CAPÍTULO I. Introducción

3.3.3 Monitorización de la hipertensión portal

Como ya se ha descrito, el desarrollo de HTP es una consecuencia común de la hepatopatía por VHC que conlleva la formación de varices y asocia complicaciones graves con altas tasas de mortalidad. Por ello, la medición del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) y la endoscopia digestiva alta se consideran exploraciones fundamentales en la valoración de la HTP en pacientes con cirrosis. No obstante, ambas son pruebas invasivas que se intentan sustituir por métodos inocuos capaces de predecir la progresión de la HTP y la presencia de varices esofágicas¹⁵⁰.

La ecografía abdominal permite detectar de manera sencilla y no invasiva signos ecográficos de HTP (esplenomegalia, presencia de varices, aumento del calibre portal, ascitis) y se utiliza en la práctica clínica diaria en la valoración de pacientes con VHC. Aunque la esplenomegalia juega un papel importante en la patofisiología de la HTP y es un hallazgo frecuente en pacientes con cirrosis e HTP, existe controversia sobre la relación entre el tamaño del bazo y el grado de HTP^{151,152}. Van der Meer et al.¹⁵³ observaron una disminución del tamaño esplénico que se correlacionó con un aumento del nivel de plaquetas en pacientes con VHC tratados con terapias clásicas, resultados que atribuyeron a una regresión de la HTP.

La medición de la rigidez hepática, además de su utilidad conocida para predecir fibrosis, ha demostrado buena correlación con el GPVH y con la presencia de varices esofágicas, por lo que se ha sugerido como herramienta para la evaluación indirecta de la HTP¹⁵⁰. No obstante, se han descrito limitaciones de la técnica debido a que los mecanismos de HTP se vuelven menos dependientes de la fibrosis hepática y más dependientes de factores extrahepáticos con la progresión de la cirrosis⁴³. Por otro lado, existen estudios que subrayan la potencial utilidad de la cuantificación de la rigidez del bazo mediante ET y elastografía ARFI para predecir el grado de HTP en pacientes cirróticos^{95,154}. También se sugiere el uso de estas técnicas para monitorizar la presión portal y valorar la respuesta al tratamiento antiviral, no obstante, son necesarios estudios adicionales para validar los resultados obtenidos hasta el momento⁷².

Debido a la reciente introducción de las nuevas terapias, los datos sobre el efecto de estos fármacos en la HTP son escasos. En los últimos años, se han llevado a cabo varios estudios que analizaron la rigidez esplénica en pacientes tratados con AAD, con resultados inconsistentes. Pons et al.¹³³ observaron una reducción de la rigidez del bazo después del

CAPÍTULO I. Introducción

tratamiento mientras que Knop et al.¹⁰⁴ no encontraron diferencias significativas. Mandorfer et al.¹⁵⁵ analizaron el efecto de los AAD sobre la HTP medida GPVH y detectaron una normalización de la HTP en pacientes que presentaban HTP subclínica antes de la terapia. Otros estudios obtuvieron resultados similares^{156,157}. Sin embargo, la evidencia científica acumulada indica que el GPVH y la endoscopia digestiva alta no pueden ser reemplazados por métodos no invasivos, aunque estos sí podrían tener un papel en la selección de pacientes graves que se beneficiarían de un diagnóstico preferente⁴³.

Planteamiento de hipótesis

Tradicionalmente se presumía que la progresión hacia el estadio final de las hepatopatías suponía alcanzar un punto de no retorno en el que la desaparición de la causa primaria no revertiría el daño hepático. Actualmente se cuestiona la reversibilidad de la hepatopatía por VHC después del tratamiento antiviral. La aprobación de las nuevas terapias antivirales para el tratamiento de esta infección ha cambiado radicalmente el pronóstico y el manejo clínico-terapéutico de los pacientes. Investigaciones recientes sugieren que las nuevas estrategias terapéuticas podrían condicionar no sólo una respuesta viral sostenida sino también la regresión de la inflamación y fibrosis parenquimatosa.

La biopsia hepática sigue siendo el estándar de referencia para el diagnóstico y estadiaje de la fibrosis hepática. Sin embargo, se trata de un procedimiento invasivo que se intenta sustituir por métodos inocuos que permitan cuantificar la fibrosis, como es el caso de la técnica ARFI. El Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) fue pionero en la validación de la elastografía ARFI y cuenta con más de diez años de experiencia en la evaluación de la patología hepática con esta técnica. Además, la evidencia científica avala la utilidad de la misma para el diagnóstico de fibrosis hepática.

En los últimos años se han llevado a cabo varios estudios para evaluar la respuesta a las nuevas terapias antivirales en pacientes con VHC en los que se ha demostrado una mejoría clínica y analítica significativa, con altas tasas de RVS. Sin embargo, no disponemos de datos concluyentes sobre el impacto de las terapias libres de Interferón sobre la enfermedad hepática. Por ello, las publicaciones más novedosas se centran en estudiar si la fibrosis hepática podría revertir tras el tratamiento. Se han publicado muy pocos trabajos al respecto que utilicen la elastografía ARFI e incluyen tamaños muestrales pequeños. Así, la evidencia sobre la utilidad de esta técnica en la monitorización de la respuesta a la terapia es todavía limitada. Por ello, las guías actuales no la incluyen dentro de la evaluación post-tratamiento, como tampoco otras modalidades de elastografía ni marcadores serológicos de fibrosis hepática. No obstante, la elastografía ARFI, junto a la ecografía y los parámetros serológicos, podría jugar un papel fundamental en la monitorización de la enfermedad hepática por VHC, lo que evitaría biopsias innecesarias y ayudaría a predecir el pronóstico y a decidir el manejo clínico-terapéutico.

CAPÍTULO I. Planteamiento de hipótesis

Hipótesis

La hepatopatía crónica causada por el VHC podría ser reversible en un grado clínicamente significativo tras la terapia con antivirales de acción directa. La elastografía ARFI, combinada con biomarcadores analíticos y ecografía abdominal, podría ser una herramienta útil para evaluar de forma no invasiva el impacto de los nuevos tratamientos sobre la enfermedad hepática.

Objetivos de trabajo

- 1) Analizar la modificación de los parámetros de laboratorio en pacientes con VHC tras recibir tratamiento con antivirales de acción directa (AAD).
- 2) Evaluar la evolución de los signos ecográficos de hepatopatía crónica e hipertensión portal tras la terapia con AAD.
- 3) Analizar la evolución de la velocidad de corte y el grado METAVIR del hígado mediante elastografía ARFI tras el tratamiento con AAD.

CAPÍTULO II

Material y métodos

Material y métodos

1. Población y protocolo de estudio

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Todos los pacientes fueron informados de los detalles del estudio y firmaron el consentimiento informado. Los datos obtenidos son confidenciales conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.

Se realizó un estudio prospectivo en el HCUVA desde Julio de 2014 hasta Septiembre de 2017. Se admitieron todos los casos de nuestro hospital con VHC susceptibles de tratamiento con AAD (n=310), y tras aplicar los criterios de exclusión que se detallan a continuación, los pacientes seleccionados se incluyeron de forma consecutiva (fig. 26). Se registraron los resultados de los procedimientos diagnósticos realizados antes del inicio del tratamiento (analítica, ecografía y ARFI).

Criterios de exclusión

1. Coinfección con otros tipos de virus hepatotropos (VHB, VHA) o con VIH.
2. Pacientes trasplantados o con cualquier enfermedad hepática conocida: CHC, déficit de alfa-1 antitripsina, cirrosis biliar primaria, enfermedades de depósito de metales (enfermedad de Wilson, hemocromatosis).
3. Hábito enólico.
4. Registro en la historia clínica de la toma de medicación que pudiera tener efectos adversos sobre el hígado (hepatotoxicidad).
5. Tiempo entre la elastografía basal y el inicio del tratamiento superior a 6 meses.
6. No completar el régimen de tratamiento o no acudir a las revisiones.
7. Tiempo desde el final del tratamiento y la elastografía post-tratamiento superior a 16 meses.

CAPÍTULO II. Material y métodos

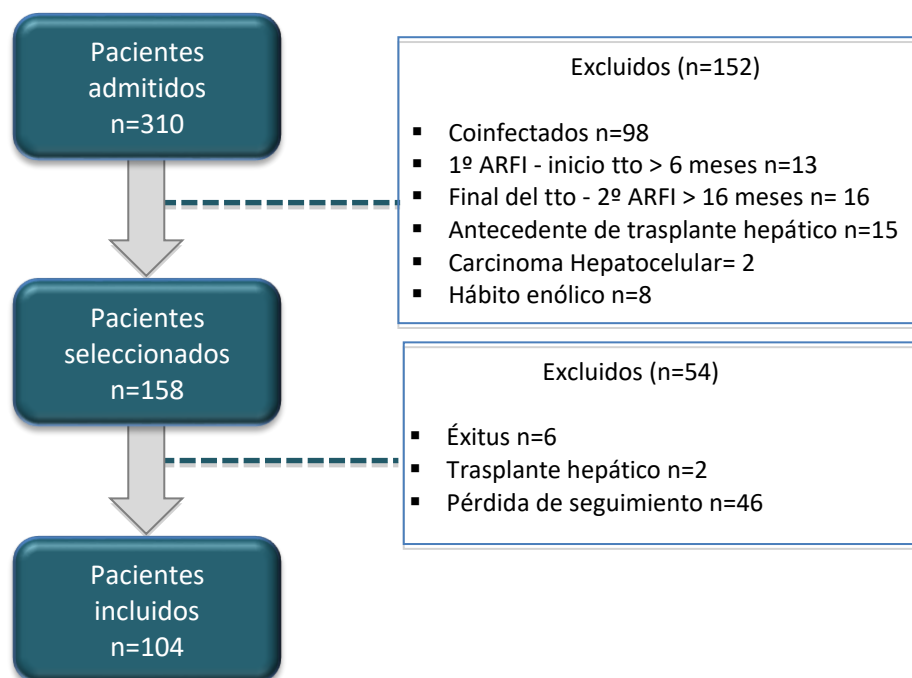


Figura 26. Diagrama de flujo de pacientes.

Los pacientes siguieron la práctica clínica habitual de la población infectada con VHC en las consultas de Digestivo del HCUVA. Según las indicaciones de tratamiento con AAD en ese momento, el especialista seleccionaba el régimen de tratamiento más apropiado para cada paciente. Antes de iniciar la terapia, el especialista solicitaba la determinación de la carga viral y una evaluación analítica y radiológica que incluía ecografía y elastosonografía ARFI hepática. Se realizó cuantificación de la carga viral a los 3-6 meses de finalizar el tratamiento para valorar la existencia de respuesta viral sostenida. Asimismo, el facultativo solicitaba una reevaluación clínico-radiológica 12 meses después de finalizar la terapia. En esa reevaluación se repetían las mismas exploraciones a las que se habían sometido los pacientes antes de iniciar tratamiento: analítica sanguínea, ecografía abdominal y elastosonografía ARFI hepática (fig. 27). Estas exploraciones se realizaron en el mismo centro y con los mismos equipos que se utilizaron para llevar a cabo el estudio basal pre-tratamiento.



Figura 27. Protocolo del estudio.

2. Procedimientos

2.1 Datos de laboratorio

Las muestras de sangre venosa de cada sujeto fueron obtenidas por personal de enfermería cualificado, mediante punción venosa y tras 12 horas de ayuno. El procesamiento analítico de las muestras se realizó en los Servicios de Análisis Clínicos y Microbiología e Inmunología del HCUVA. Se determinó la carga viral mediante la cuantificación del ARN del virus con la técnica PCR (reacción en cadena de la polimerasa), así como los niveles de transaminasas (AST y ALT), plaquetas, bilirrubina, albúmina, AFP y FA. Se escogieron como valores de referencia los reseñados por el laboratorio de nuestro centro en los informes analíticos.

Se calcularon los índices APRI y FIB-4 mediante el uso de las correspondientes calculadoras disponibles en la web: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/>. Para la interpretación de los resultados se adoptaron los puntos de corte descritos la literatura con mejores niveles de sensibilidad y especificidad^{46,58}. Estos valores se resumen en la tabla 6:

	Fibrosis significativa	Cirrosis
APRI	> 0,7	> 1
FIB-4	> 1,45	> 3,25

Tabla 6. Valores de corte de los biomarcadores APRI y FIB-4.

CAPÍTULO II. Material y métodos

Por último, se realizó una clasificación de los pacientes en función de la presencia o no de actividad inflamatoria en el hígado y de fibrosis hepática en base a los datos de laboratorio. Para valorar la presencia de inflamación hepática se utilizaron los niveles de ALT. Se estableció como punto de corte el límite superior de la normalidad que se utiliza en el laboratorio de nuestro centro (41 UI/L) y se realizaron dos grupos de pacientes (ALT < 41 o \geq 41 UI/L). Para detectar fibrosis hepática se utilizó el índice FIB-4 categorizado como FIB-4 < 2 o \geq 2 como se ha utilizado en estudios previos^{62,138}. Así, se establecieron cuatro grupos de pacientes:

- ALT < 41 y FIB-4 < 2: baja inflamación y baja fibrosis
- ALT < 41 y FIB-4 \geq 2: baja inflamación y alta fibrosis
- ALT \geq 41 y FIB-4 < 2: alta inflamación y baja fibrosis
- ALT \geq 41 y FIB-4 \geq 2: alta inflamación y alta fibrosis

2.2 Evaluación radiológica: ecografía y elastosonografía hepática

Tanto para la realización del examen ecográfico en modo-B como para la elastosonografía ARFI se utilizó un equipo Acuson S2000 (Siemens, Erlangen, Alemania), y una sonda convex multifrecuencia (1-4 MHz). La valoración ecográfica se realizó por dos radiólogos con más de 10 años de experiencia en ecografía y elastografía hepática (D.A.R., M.S.G.). Los pacientes estaban en ayuno un mínimo de 2 horas antes de la exploración. La técnica se llevaba a cabo con el paciente en decúbito supino, el brazo derecho en abducción y la sonda situada sobre la piel en un espacio intercostal derecho, ligeramente por delante de la línea media axilar. Se obtenían imágenes en modo-B para valorar cambios morfológicos en el parénquima hepático (hepatomegalia, hipertrofia del caudado, superficie nodular), alteraciones de la ecoestructura, ecogenicidad (esteatosis) o signos de hipertensión portal (esplenomegalia, aumento del calibre portal). La valoración de estos signos se realizaba de manera subjetiva por el operador, a excepción de la esplenomegalia (diámetro > 12-13 cm) y el aumento del calibre portal (> 13 mm). La determinación de esteatosis se realizó en base a la presencia de un parénquima hepático hiperecogénico con respecto a la cortical del riñón derecho, sin tener en cuenta el grado de esteatosis.

Para el estudio elastográfico se seleccionaba la RDI en el lóbulo hepático derecho a una profundidad aproximada de 3-6 cm, evitando estructuras vasculares (figs. 28 y 29). Se tomaban 10 medidas con éxito de la Vc y se obtenía la media de los valores, aplicando un máximo de

CAPÍTULO II. Material y métodos

DT=30% como criterio de calidad¹⁵⁸. Se consideraban erróneas las medidas con valor indeterminado (XXX). Los radiólogos que realizaron la exploración ecográfica y ARFI antes y después del tratamiento no tuvieron conocimiento de los resultados clínicos ni analíticos y, al realizar las evaluaciones post-tratamiento, no accedieron a los informes basales de ecografía y elastografía.

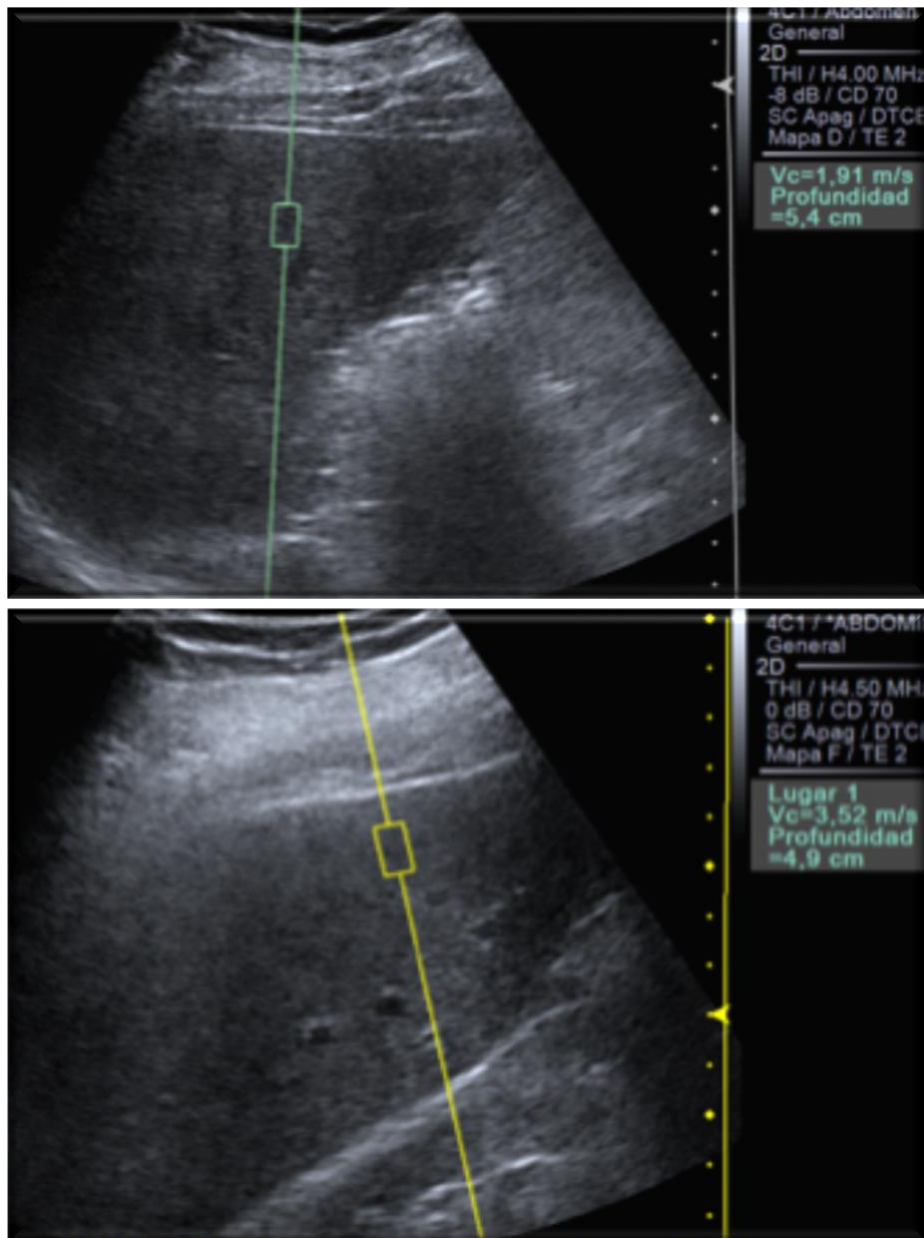


Figura 28. Monitorización de la rigidez hepática mediante elastografía ARFI. Estudio basal (imagen superior) y post-tratamiento (imagen inferior). La Vc pre-tratamiento fue de 1,91 m/s y un año después de completar la terapia ascendió a 3,52 m/s.

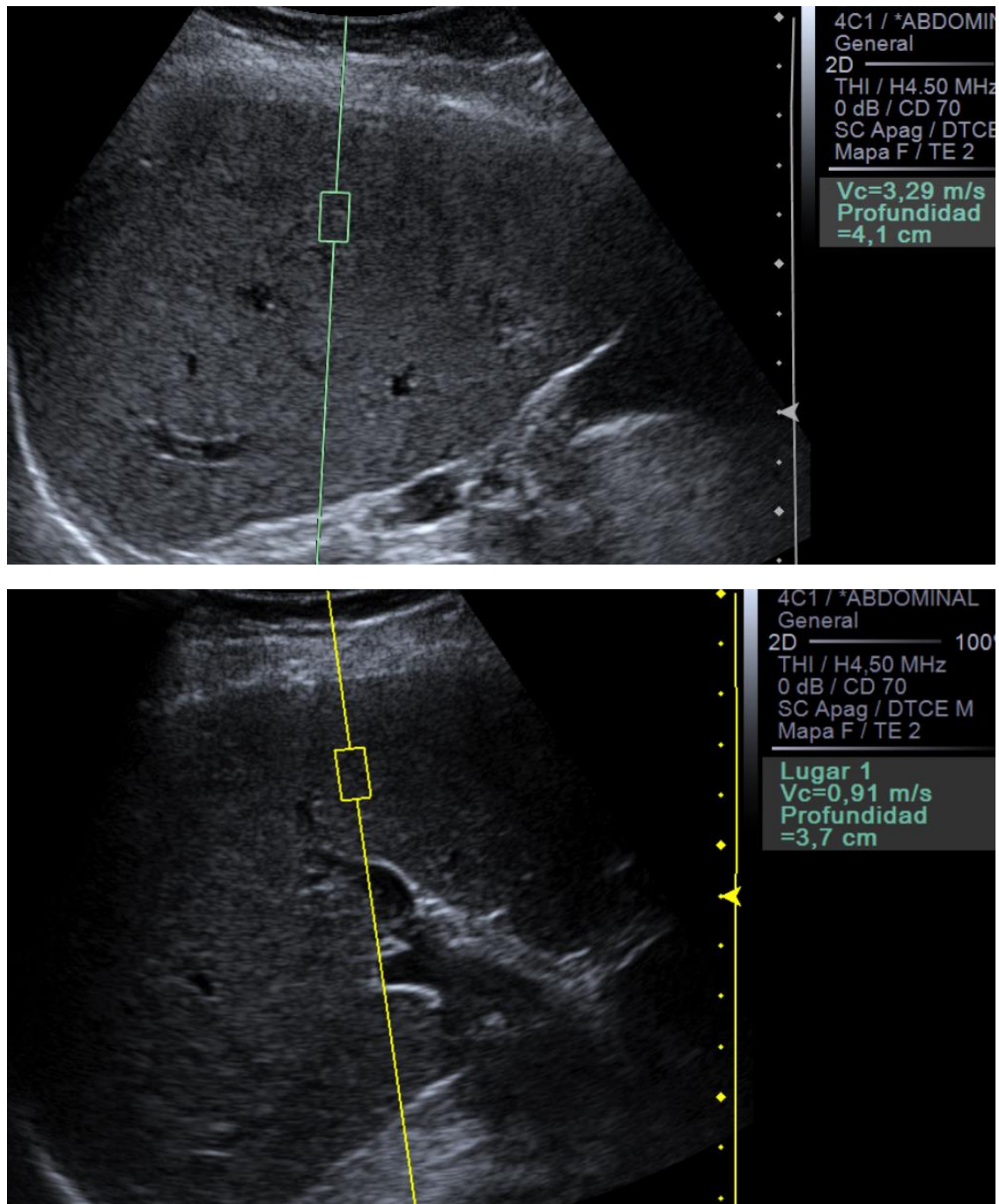


Figura 29. Monitorización de la rigidez hepática mediante elastografía ARFI. Estudio basal (imagen superior) y post-tratamiento (imagen inferior). La Vc pre-tratamiento fue de 3,29 m/s y un año después de completar la terapia descendió a 0,91 m/s.

CAPÍTULO II. Material y métodos

3. Recogida de datos

Todos los datos fueron recogidos por la coordinadora del estudio (E.L.B.) (tabla 7).

1. Datos generales

- Sexo
- Edad
- Genotipo y subtipo
- Régimen de tratamiento
- Fecha inicio y final de tratamiento

2. Variables de laboratorio pre y post-tratamiento

- Carga viral
- AST, ALT
- Plaquetas
- Bilirrubina
- Albúmina
- Fosfatasa alcalina
- Alfa-fetoproteína
- Índice APRI
- Índice FIB-4

3. Variables ecográficas pre y post-tratamiento

Signos de hepatopatía crónica	Signos de hipertensión portal	Esteatosis
-------------------------------	-------------------------------	------------

- Hepatomegalia
- Hipertrofia del caudado
- Superficie nodular
- Ecoestructura granular
- Calibre portal
- Esplenomegalia

4. Variables elastográficas pre y post-tratamiento

- Fecha de realización
- Velocidad media de corte en el hígado (m/s)
- Grado de fibrosis METAVIR:

Fibrosis no significativa	(F<2)	Vc < 1,35 m/s
Fibrosis significativa	Moderada (F=2)	1,35 m/s ≤ Vc < 1,61 m/s
	Severa (F=3)	1,61 m/s ≤ Vc < 1,87 m/s
	Cirrosis (F=4)	Vc ≥ 1,87 m/s

- Mejoría Vc post-tratamiento (m/s)

Tabla 7. Datos y variables recogidos de la muestra.

CAPÍTULO II. Material y métodos

4. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete de cálculo SPSS Statistics for Windows, versión 17.0 (Chicago: SPSS Inc).

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables para determinar la distribución de las frecuencias y se calcularon los parámetros de las variables cuantitativas (media, desviación estándar, mediana, rango intercuartílico, mínimo y máximo). Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas.

Se hizo un contraste de igualdad de medias con datos relacionados (apareados) mediante el test de la t de Student para datos apareados. De esta forma se analizaron las variables cuantitativas antes y después del tratamiento: carga viral, velocidad ARFI y datos analíticos (ALT, AST, plaquetas, bilirrubina, albúmina, AFP, FA, índice APRI y FIB-4).

Se utilizó el Test de McNemar para datos apareados para analizar las variables cualitativas antes y después del tratamiento: esteatosis, datos de hepatopatía crónica (hepatomegalia, hipertrofia del caudado, superficie y ecoestructura hepática) y de hipertensión portal (calibre portal y esplenomegalia), presencia o no de fibrosis significativa y escala METAVIR.

Se realizó el test de la chi-cuadrado de Pearson complementado con el análisis de residuos para analizar la relación entre variables cualitativas. De esta forma se analizó la relación entre el estadio METAVIR basal y la mejora o no de la velocidad ARFI.

Mediante el Test de correlación de Pearson se evaluó la relación entre las variables cuantitativas.

Se realizó un contraste de igualdad de dos medias con el test de la t de Student para datos independientes para analizar la relación entre los resultados pre y post-tratamiento de las variables cuantitativas y las variables cualitativas dicotómicas (sexo, antecedente o no de tratamiento previo, presencia o no esplenomegalia, nivel de ALT $< 0 \geq 41$ y nivel de FIB-4 $< 0 \geq 2$).

CAPÍTULO II. Material y métodos

Se hizo un contraste de igualdad de varias medias con el test ANOVA para analizar la relación de los resultados pre y post-tratamiento de las variables cuantitativas con variables cualitativas no dicotómicas (genotipo del virus, régimen de tratamiento pautado, estadio METAVIR basal y cuatro grupos de pacientes: ALT<41 y FIB-4<2, ALT<41 y FIB-4≥2, ALT≥41 y FIB-4<2 y ALT≥41 y FIB-4≥2).

Se consideró una $p < 0,05$ para indicar diferencias estadísticamente significativas.

CAPÍTULO III

Resultados

Resultados

1. Resultados generales

En nuestro estudio se incluyeron 104 pacientes de los que 62 eran hombres (59,6%) y 42 mujeres (40,4%), con una edad media de 54 ± 10 (DT) años (rango de 28 a 75 años). El 48,1% de los pacientes ya había recibido tratamiento para el VHC previamente con terapias clásicas. El genotipo del virus más frecuente fue el subtipo 1b (46,6%). La mayoría de los pacientes fueron tratados con una combinación de fármacos que incluía Sofosbuvir, siendo el régimen más utilizado Sofosbuvir + Ledipasvir \pm ribavirina (40,8%). La mediana de tiempo desde la elastografía ARFI basal hasta el inicio del tratamiento fue de 1 mes [0-4] y desde la finalización del tratamiento hasta la segunda elastografía de 12 meses [12-15] (tabla 8).

El 90,4% de los pacientes presentó fibrosis significativa antes de iniciar el tratamiento y un 48,1% tenía una Vc compatible con cirrosis. La distribución basal del grado de fibrosis METAVIR según el sexo se refleja en la tabla 9.

CAPÍTULO III. Resultados

Características	Pacientes (n=104)
Edad (años)	54 ± 10
Sexo (femenino/masculino)	42 (40,4) / 62 (59,6)
Tratamiento previo	50 (48,1)
Genotipo	
1a	35 (34)
1b	48 (46,6)
2	2 (1,9)
3	13 (12,6)
4	5 (4,9)
Tipo de tratamiento	
Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirina	12 (11,7)
Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirina	42 (40,8)
Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirina	35 (34)
Sofosbuvir ± ribavirina	6 (5,8)
Otros	8 (7,7)
Tiempo ARFI - TTO	
Tiempo 1º ARFI – inicio TTO (meses)	1 [0-4]
Tiempo fin TTO - 2º ARFI (meses)	12 [12-15]

Datos expresados con media ± desviación típica,
mediana [rango intercuartílico] o n (%)

Tabla 8. Características generales de la población.

METAVIR	Hombres	Mujeres	TOTAL
F < 2	6 (60)	4 (40)	10 (9,6)
F = 2	12 (52,2)	11 (47,8)	23 (22,1)
F = 3	15 (71,4)	6 (28,6)	21 (20,2)
F = 4	29 (58)	21 (42)	50 (48,1)

Datos expresados con n (%)

Tabla 9. Distribución poblacional del grado de fibrosis.

2. Evolución de los datos de laboratorio

Todos los pacientes tenían carga viral detectable antes del inicio del tratamiento. Se verificó respuesta viral sostenida en el 100% de los pacientes tras la finalización de la terapia ($p < 0,0001$).

La población presentó niveles medios de transaminasas (AST y ALT) elevados antes del tratamiento. La media del resto de parámetros analíticos estaba dentro del rango de la normalidad. En relación a los índices serológicos de fibrosis, la media del índice APRI basal fue de $1,2 \pm 1,2$ (DT) y la del FIB-4 de $2,6 \pm 2,2$ (DT), valores compatibles con cirrosis y fibrosis significativa respectivamente. Tras la terapia se detectó una mejoría significativa de todos los parámetros analíticos, con normalización de los niveles de transaminasas ($p < 0,0001$), disminución de la bilirrubina, FA y AFP ($p < 0,0001$), así como aumento de la albúmina ($p < 0,0001$) y de las plaquetas ($p = 0,003$). Los índices APRI y FIB-4 también disminuyeron significativamente después de la terapia, a valores $0,3 \pm 0,3$ (DT) y $1,6 \pm 1,2$ (DT) respectivamente ($p < 0,0001$) (tabla 10).

CAPÍTULO III. Resultados

VARIABLES ^a	VALORES DE REFERENCIA	BASAL	POST-TTO	p
Carga viral (copias/ml)	-	3.483.811,9 ± 6.248.304,6 2.189.477 [585.096-4.330.375] (16-55.360.000)	Indetectable	< 0,0001
AST (UI/L)	5-40	64,7 ± 42,4 52 [35,7-78,5] (17-239)	22,5 ± 15,1 20 [16-23] (8-146)	< 0,0001
ALT (UI/L)	4-41	84,4 ± 72,2 63,5 [40-97,2] (14-350)	17 [12-24] 20,1 ± 12,9 (6-106)	< 0,0001
Bilirrubina (mg/dl)	0,2-1,2	0,6 ± 0,4 0,5 [0,4-0,7] (0,2-2,7)	0,5 ± 0,2 0,4 [0,3-0,6] (0,2-1,6)	< 0,0001
Albúmina (g/dl)	3,5-5	4,4 ± 0,4 4,4 [4,2-4,6] (2,7-5,2)	4,6 ± 0,3 4,6 [4,4-4,8] (3,7-5,1)	< 0,0001
FA (UI/L)	40-130	86,4 ± 32,7 78 [67-97] (35-192)	74,1 ± 22,8 69 [57-88] (29-143)	< 0,0001
AFP (ng/ml)	0-11	7,7 ± 8,1 4,5 [3-10] (1-52)	3,8 ± 2,6 3 [2-5] (1-32)	< 0,0001
Índice APRI	< 0,5	1,2 ± 1,2 0,8 [0,5-1,3] (0,14-8,5)	0,3 ± 0,3 0,2 [0,2-0,4] (0,1-1,9)	< 0,0001
Índice FIB-4	< 1,45	2,6 ± 2,2 1,9 [1,3-2,9] (0,3-12,3)	1,6 ± 1,2 1,4 [1-1,8] (0,4-8)	< 0,0001
Plaquetas (x10 ³ U/L)	150-450	188 ± 65 188 [146-234] (51-323)	202 ± 72 205 [154-243] (22-498)	0,003

^a Las variables se ordenan respecto a valores crecientes de p

Datos expresados con medias ± desviación estándar, mediana [rango intercuartílico] y rango (mínimo-máximo)

Tabla 10. Evolución de las variables analíticas después del tratamiento.

CAPÍTULO III. Resultados

No se detectaron diferencias significativas en la evolución de las variables analíticas en función del sexo de los pacientes o del genotipo del virus. Tampoco hubo diferencias entre los pacientes que ya habían sido tratados y los que no recibieron tratamiento previo.

Se realizó una correlación entre las diferencias de los valores antes y después del tratamiento de todos los parámetros analíticos. Se obtuvo una correlación significativa entre las diferencias de FIB-4 y el resto de parámetros, siendo positiva (relación directa) con todos, excepto con la albumina y plaquetas (correlación negativa). Además, entre las diferencias de APRI y el resto de parámetros, se encontró una correlación positiva con las diferencias de AST, ALT y FA, mientras que con las diferencias de albúmina la correlación fue negativa. Por último, destacar que las diferencias de AST se correlacionaron de forma positiva con las diferencias de ALT, AFP y FA (tabla 11).

	AST	ALT	Albúmina	Plaquetas	AFP	FA	Bil	APRI
AST	-	r=0,885 p=0,0001	<u>r=-0,16</u> p=0,144	r=0,075 p=0,458	r=0,222 p=0,043	r=0,218 p=0,042	r=0,16 p=0,119	r=0,750 p=0,0001
ALT	r=0,885 p=0,0001	-	r=0,032 p=0,773	r=0,006 p=0,956	r=0,066 p=0,549	r=0,08 p=0,458	r=0,044 p=0,670	r=0,579 p=0,0001
Albúmina	<u>r=-0,160</u> p=0,144	r=0,032 p=0,773	-	r=0,122 p=0,268	<u>r=-0,334</u> p=0,004	<u>r=-0,410</u> p=0,0001	<u>r=-0,019</u> p=0,865	<u>r=-0,333</u> p=0,002
Plaquetas	r=0,075 p=0,458	r=0,006 p=0,956	r=0,122 p=0,268	-	<u>r=-0,130</u> p=0,241	<u>r=-0,183</u> p=0,091	<u>r=-0,40</u> p=0,701	<u>r=-0,140</u> p=0,163
AFP	r=0,222 p=0,043	r=0,066 p=0,549	<u>r=-0,334</u> p=0,004	<u>r=-0,130</u> p=0,241	-	r=0,224 p=0,052	r=0,072 p=0,527	r=0,216 p=0,05
FA	r=0,218 p=0,042	r=0,080 p=0,458	<u>r=-0,410</u> p=0,0001	<u>r=-0,183</u> p=0,091	r=0,224 p=0,052	-	r=0,146 p=0,189	r=0,368 p=0,0001
Bil	r=0,160 p=0,119	r=0,044 p=0,670	<u>r=-0,019</u> p=0,865	<u>r=-0,040</u> p=0,701	r=0,072 p=0,527	r=0,146 p=0,189	-	r=0,188 p=0,067
APRI	r=0,750 p=0,0001	r=0,579 p=0,0001	<u>r=-0,333</u> p=0,002	<u>r=-0,140</u> p=0,163	r=0,216 p=0,05	r=0,368 p=0,0001	r=0,188 p=0,067	-
FIB-4	r=0,533 p=0,0001	r=0,297 p=0,003	<u>r=-0,391</u> p=0,0001	<u>r=-0,268</u> p=0,008	r=0,275 p=0,014	r=0,478 p=0,0001	r=0,259 p=0,013	r=0,885 p=0,0001

Tabla 11. Correlación de parámetros analíticos. Se subrayan los valores que mostraron correlación negativa (relación inversa).

3. Evolución de los hallazgos ecográficos

Entre las diferentes variables de alteración morfológica del hígado en el estudio ecográfico basal, la más frecuente fue la superficie hepática nodular (30,8%). Se observó ecoestructura granular del parénquima hepático en el 20,2% de los casos y esteatosis hepática en un 10,6%. La esplenomegalia fue el signo de HTP más frecuente entre la población (12,5%) (tabla 12).

VARIABLES ECOGRÁFICAS ^a	Basal	Post-tto	p
Esplenomegalia	13 (12,5)	7 (6,7)	0,031
Hipertrofia caudado	14 (13,6)	8 (7,7)	0,146
Esteatosis	11 (10,6)	17 (16,3)	0,286
Superficie nodular	32 (30,8)	27 (26)	0,383
Ecoestructura granular	21 (20,2)	25 (24)	0,503
Hepatomegalia	12 (11,5)	10 (9,6)	0,804
Aumento calibre portal	3 (2,9)	3 (2,9)	1

^a Las variables se ordenan respecto a valores crecientes de p

Datos expresados con n (%)

Tabla 12. Evolución de las variables ecográficas después del tratamiento antiviral.

Se determinó una disminución significativa del porcentaje de pacientes con esplenomegalia detectada con ecografía en modo-B después de completar el tratamiento antiviral, con un descenso del 12,5% al 6,7%, ($p=0,031$) (fig 30). No se detectaron cambios significativos en el resto de hallazgos morfológicos secundarios a hepatopatía crónica o a hipertensión portal.

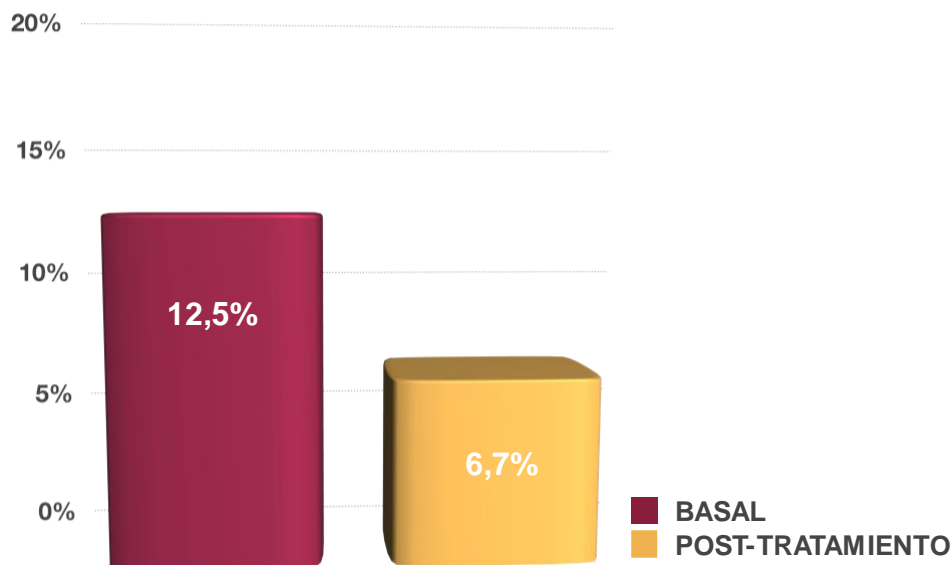


Figura 30. Comparación de la esplenomegalia antes y después del tratamiento.

Además, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la mejoría de los niveles de FIB-4 en función de la presencia o no de esplenomegalia antes del tratamiento. En pacientes con esplenomegalia basal se observó una reducción media del FIB-4 de $2,8 \pm 1,9$ (DT) mientras que en pacientes sin esplenomegalia la reducción media fue de $0,97 \pm 1,4$ (DT) ($p= 0,013$).

4. Evolución de los datos de elastografía ARFI

4.1 Monitorización de la velocidad de corte

Se observó una reducción significativa de la velocidad de corte del hígado después del tratamiento ($p<0,001$) (tabla 13).

METAVIR	n	ARFI: Vc (m/s)		p	MEJORA ARFI (m/s)	p
		PRE-TTO	POST-TTO			
F < 2	10	1,1 ± 0,2 1,2 [0,9-1,3] (0,6-1,3)	1,1 ± 0,2 1,1 [1-1,2] (0,8-1,4)	1	0 ± 0,2 0,1 [-0,1-0,2] (-0,6 a 0,3)	
F = 2	23	1,5 ± 0,1 1,5 [1,4-1,6] (1,4-1,6)	1,2 ± 0,2 1,2 [1-1,3] (0,8-1,7)	0,0001	0,3 ± 0,2 0,2 [0,2-0,5] (-0,1-0,6)	
F = 3	21	1,7 ± 0,1 1,7 [1,6-1,8] (1,4-1,8)	1,3 ± 0,4 1,3 [1,1-1,4] (0,8-2,6)	0,02	0,4 ± 0,3 0,4 [0,3-0,6] (-0,8-0,8)	0,21
F = 4	50	2,4 ± 0,4 2,3 [2-2,5] (1,9-3,7)	1,9 ± 0,8 1,7 [1,4-2,5] (0,9-3,8)	0,001	0,4 ± 0,7 0,5 [-0,1-0,7] (-1,3-2,7)	
TOTAL	104	1,9 ± 0,5 1,8 [1,5-2,3] (0,6-3,7)	1,6 ± 0,7 1,3 [1,2-1,8] (0,8-3,8)	0,0001	0,3 ± 0,5 0,4 [0,1-0,6] (-1,3-2,7)	

Datos expresados con medias ± desviación estándar, mediana [rango intercuartílico] y rango (mínimo-máximo)

Tabla 13. Evolución de la Vc tras el tratamiento y reducción de la Vc según el grado METAVIR basal.

La media de la Vc del hígado descendió después de la terapia desde 1,9 ± 0,5 (DT) a 1,6 ± 0,7 (DT) m/s (p<0,0001) (fig. 31). La Vc descendió significativamente en todos los estadios METAVIR después del tratamiento excepto en el grado de fibrosis no significativa (F<2) (fig. 32). El descenso de velocidad fue más evidente en los estadios F=3 y F=4, aunque no se obtuvieron diferencias significativas en la reducción de la Vc entre los distintos estadios METAVIR (p=0,21).

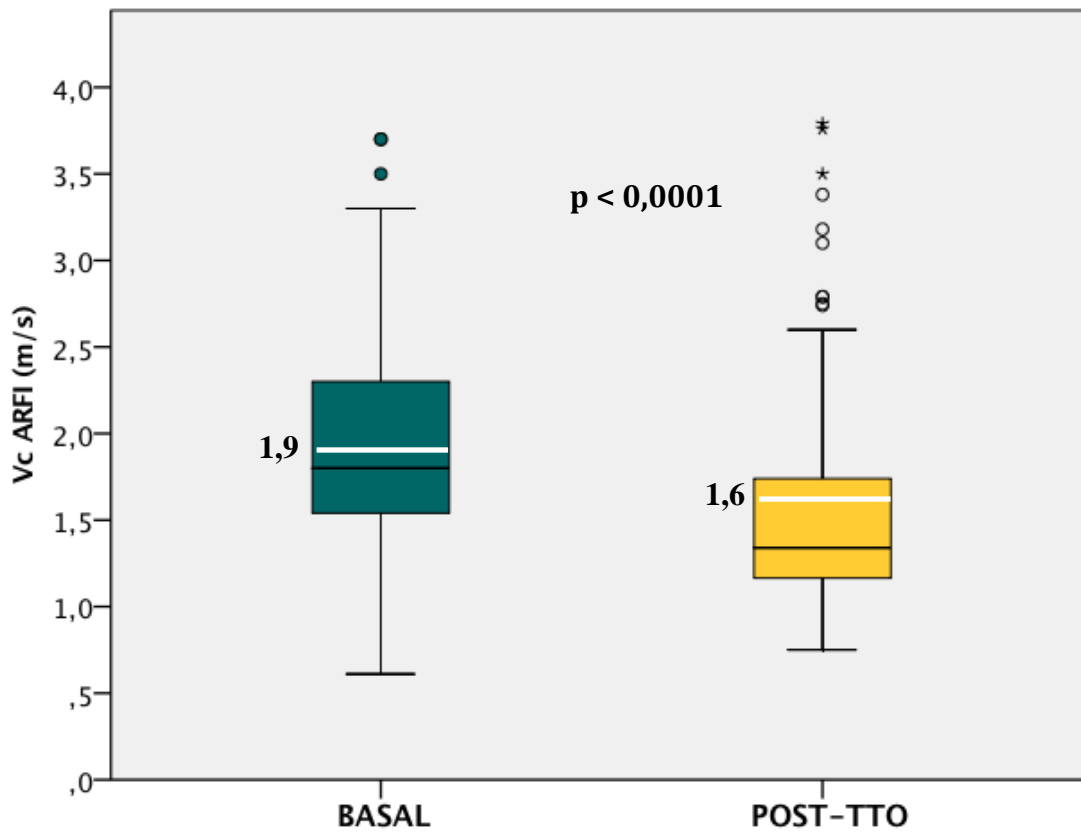


Figura 31. Vc basal y después del tratamiento. Los bordes superior e inferior de la caja representan los percentiles 25 y 75 respectivamente. La longitud de la caja refleja el rango intercuartílico y la línea negra del interior de la caja es la mediana (percentil 50). La línea blanca y valor numérico adyacente equivalen a la media.

El 80,7% de los pacientes presentó un descenso de la Vc, el 15,3% experimentó un incremento de la velocidad y el resto (4%) no presentó cambios. El porcentaje de pacientes que mejoraron la Vc en cada grupo METAVIR fue: F<2: 60%, F=2: 95,7%, F=3: 95,2% y F=4: 70%.

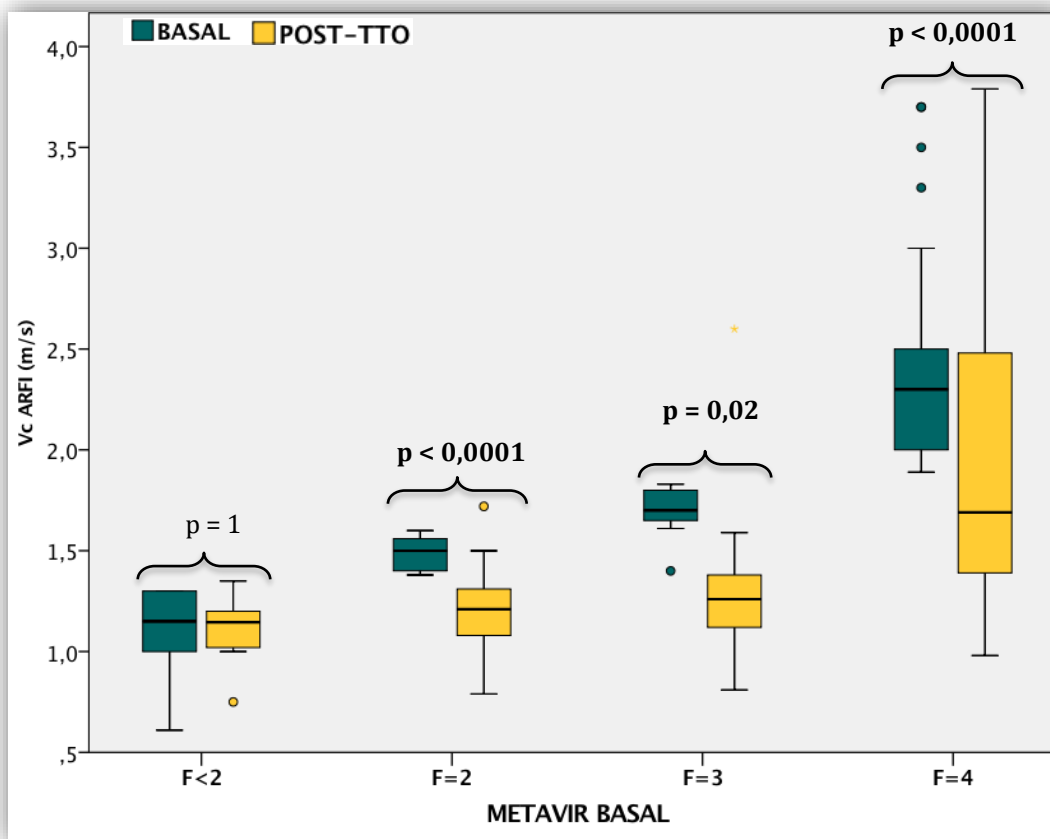


Figura 32. Cambios en la Vc según el estadio METAVIR basal. Los bordes superior e inferior de la caja representan los percentiles 25 y 75 respectivamente. La longitud de la caja refleja el rango intercuartílico y la línea negra del interior de la caja es la mediana (percentil 50).

La Vc basal no demostró diferencias significativas entre hombres y mujeres (Vc media hombres: $1,9 \pm 0,6$ (DT) m/s, mujeres: $1,9 \pm 0,5$ m/s) ($p=0,493$). Se analizó el grado de mejoría ARFI en función del sexo de los pacientes y se observó una mejoría de la Vc media más pronunciada en varones ($p=0,009$) (tabla 14). En el análisis por subgrupos según el estadio METAVIR, las diferencias sólo fueron significativas en el grupo con cirrosis (F=4), en el que la reducción media fue de $0,6 \pm 0,6$ m/s en hombres frente al $0,1 \pm 0,7$ m/s de las mujeres ($p=0,029$) (fig. 33).

No se detectaron diferencias significativas en la evolución de la velocidad ARFI según el genotipo del virus o el régimen de tratamiento pautado. Tampoco se encontraron diferencias entre pacientes ya tratados y los que no recibieron tratamiento

CAPÍTULO III. Resultados

previo. No se detectó correlación estadísticamente significativa entre la evolución de los valores de elastografía ARFI y la de los parámetros analíticos.

METAVIR	MEJORÍA ARFI (m/s)		p
	HOMBRES	MUJERES	
F < 2	- 0,1 ± 0,3 0 [-0,2-0,1] (-0,6-0,2)	0,1 ± 0,1 0,1 [0-0,2] (0,-0,2)	0,265
F = 2	0,3 ± 0,2 0,2 [0,1-0,6] (-0,1-0,6)	0,3 ± 0,1 0,2 [0,2-0,4] (0-0,5)	0,878
F = 3	0,5 ± 0,2 0,5 [0,4-0,6] (0-0,1)	0,2 ± 0,5 0,3 [0-0,5] (-0,8-0,8)	0,079
F = 4	0,6 ± 0,6 0,6 [0,2-0,9] (-0,6-2,7)	0,1 ± 0,7 0,1 [0,5-0,6] (-1,3-1,5)	0,029
TOTAL	0,4 ± 0,5 0,4 [0,1-0,6] (-0,6-2,7)	0,2 ± 0,5 0,2 [0-0,4] (-1,2-1,5)	0,009

Datos expresados con medias ± desviación estándar, mediana [rango intercuartílico] y rango (mínimo-máximo)

Tabla 14. Reducción de la Vc según sexo y estadio METAVIR basal.

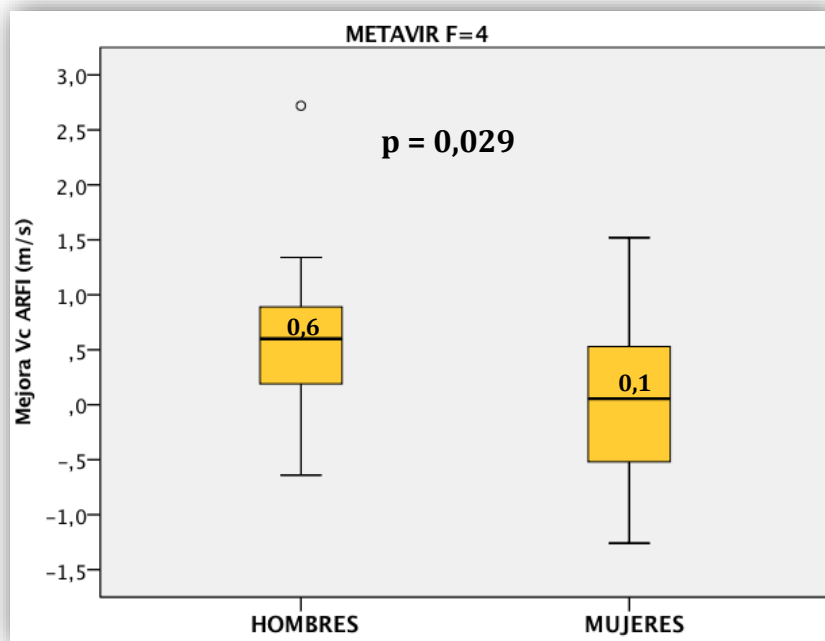


Figura 33. Reducción de la Vc en función del sexo en pacientes con cirrosis (F=4). Los bordes superior e inferior de la caja representan los percentiles 25 y 75 respectivamente. La longitud de la caja refleja el rango intercuartílico y la línea negra del interior de la caja es la mediana (percentil 50), que coincide con la media.

4.2 Evolución del grado de fibrosis METAVIR

Se observaron cambios significativos en la escala METAVIR después del tratamiento ($p < 0,0001$) que se detallan en la tabla 15.

El 64,4% de los pacientes ($n=67$) mejoraron su estadio METAVIR después de la terapia. Sólo tres pacientes progresaron de estadio, uno desde F<2 a F=2 (Vc basal:1,30 m/s; Vc post-tratamiento: 1,35 m/s), otro desde F=2 a F=3, (Vc basal:1,60 m/s; Vc post-tratamiento: 1,72 m/s), y otro desde F=3 a F=4, (Vc basal:1,8 m/s; Vc post-tratamiento: 2,6 m/s).

METAVIR	N=104		p
	PRE-TTO	POS-TTO	
F < 2	10 (9,6)	53 (51)	<0,0001
F = 2	23 (22,1)	20 (19,2)	
F = 3	21 (20,2)	8 (7,7)	
F = 4	50 (48,1)	23 (22,1)	

Datos expresados en n (%)

Tabla 15. Distribución poblacional de la escala METAVIR antes y después del tratamiento.

Después de la terapia se apreció un aumento de pacientes sin fibrosis significativa (F<2) y una marcada disminución de pacientes cirróticos (F=4), cuyo porcentaje descendió desde el 48,1 al 22,1% de la población (p<0,0001) (fig. 34).

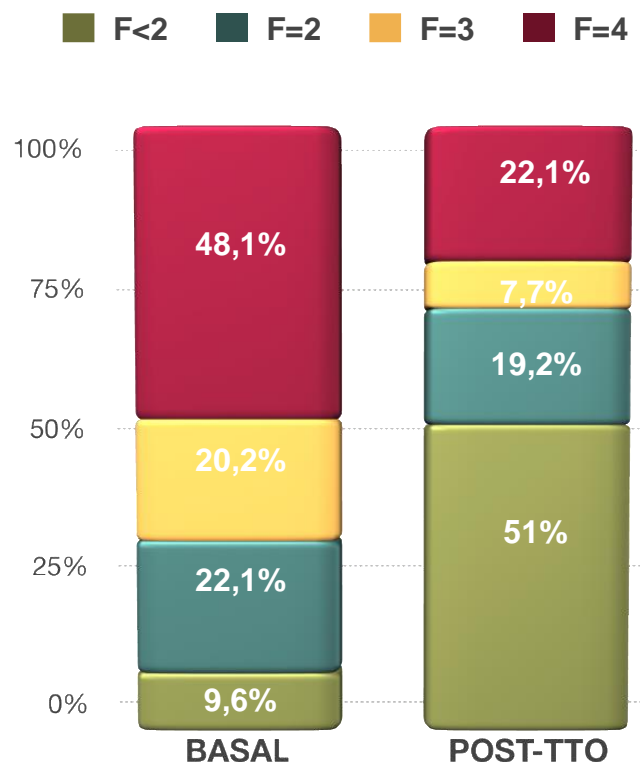


Figura 34. Cambios en la escala METAVIR tras la terapia.

CAPÍTULO III. Resultados

Asimismo, se demostró una marcada disminución del porcentaje de pacientes con fibrosis significativa ($F \geq 2$) después de la terapia, que pasó del 90,4 al 49% ($p=0,017$) (fig. 35).

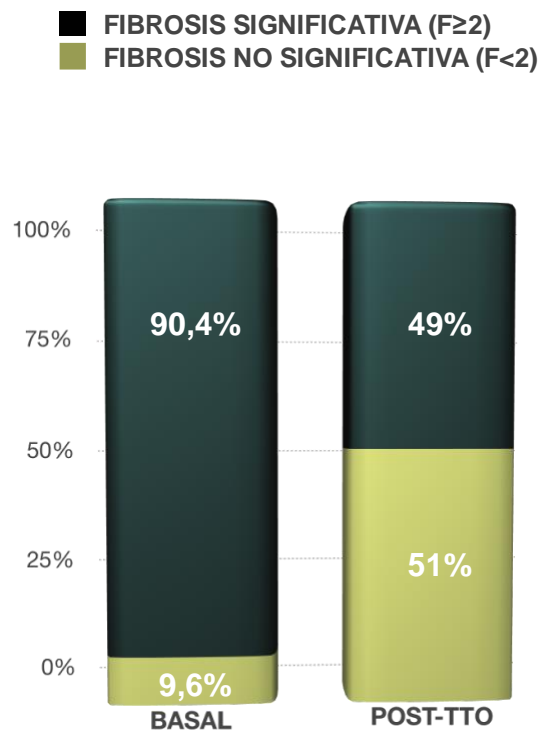


Figura 35. Distribución del grado de fibrosis hepática antes y después del tratamiento.

Además, se verificó regresión del estadio METAVIR en todos los grados de fibrosis ($p < 0,0001$) (fig. 36). De los pacientes que tenían un METAVIR basal $F=2$ y $F=3$, se observó una mejoría del grado de fibrosis en el 82,6% y 90,5% de los casos respectivamente. De los pacientes sin fibrosis significativa antes del tratamiento ($F < 2$), un 1% ($n=1$) progresó a fibrosis significativa ($F=2$). De los 50 pacientes que tenían METAVIR $F=4$ antes del tratamiento, el 56% ($n=28$) demostró una regresión de la cirrosis.

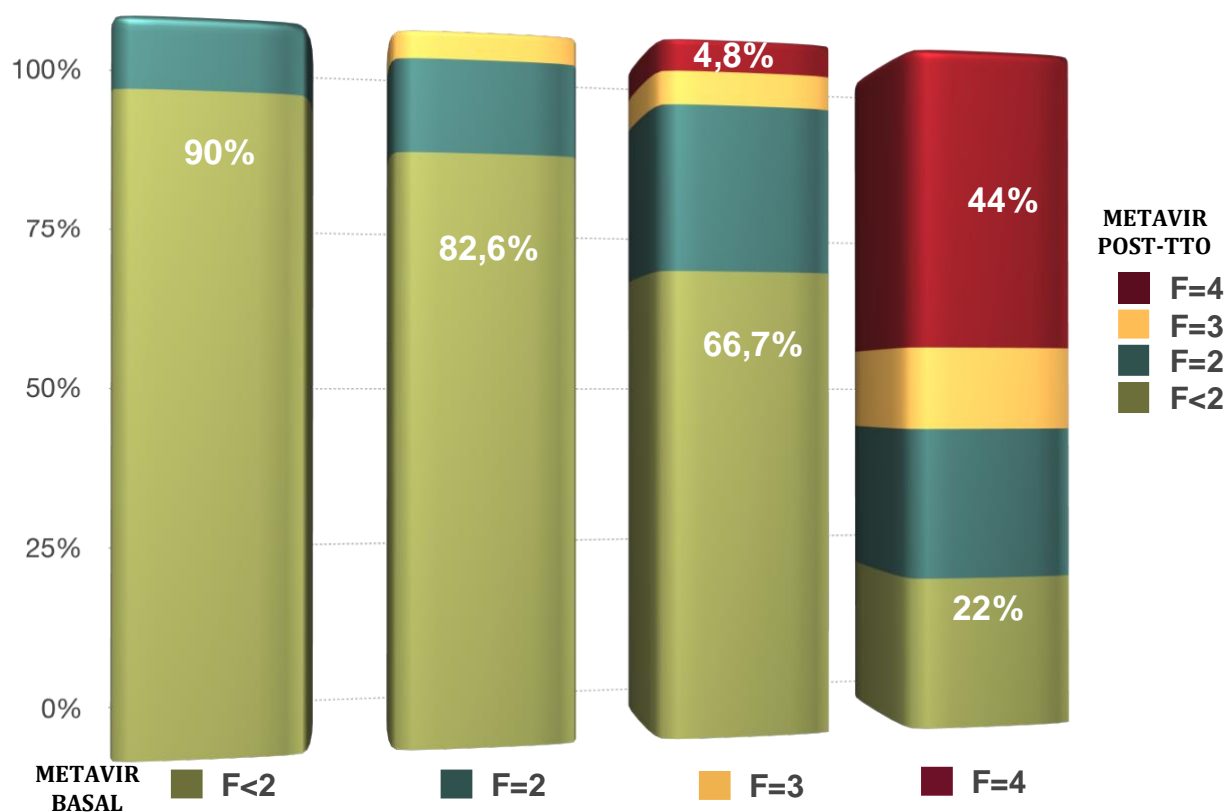


Figura 36. Evolución del grado de fibrosis en función del estadio METAVIR basal.

4.3 Evolución de la velocidad de corte respecto a los marcadores séricos de inflamación (ALT) y fibrosis (FIB-4) hepática.

En 102 pacientes se registraron los niveles de ALT antes del tratamiento y se separaron en dos grupos: uno con ALT < 41 (n=28) y otro con ALT ≥ 41 (n=74). La Vc pre-tratamiento no presentó diferencias significativas entre los pacientes con ALT < 41 (Vc media: 1,8 ± 0,6 [DT] m/s) y ALT ≥ 41 (Vc media: 1,9 ± 0,5 [DT] m/s) (p=0,594). La reducción media de la Vc después del tratamiento tampoco presentó diferencias significativas entre ambos grupos: ALT < 41 (reducción media Vc: 0,2 ± 0,6 [DT] m/s) y ALT ≥ 41 (reducción media Vc: 0,4 ± 0,5 [DT] m/s) (p=0,290).

En 101 pacientes se registró el nivel de FIB-4 antes del tratamiento y se crearon dos grupos: uno con FIB-4 < 2 (n=51) y otro con FIB-4 ≥ 2 (n=50). La Vc media basal fue superior en aquellos pacientes con FIB-4 ≥ 2 (Vc media: 2,1 ± 0,57 [DT] m/s) que en aquellos con FIB-

CAPÍTULO III. Resultados

4 < 2 (Vc: 1,71 ± 0,45 [DT] m/s) (p<0,0001). La reducción media de la Vc después del tratamiento no presentó diferencias significativas entre ambos grupos: FIB-4 < 2 (reducción media Vc: 0,3 ± 0,4 [DT] m/s) y FIB-4 ≥ 2 (reducción media Vc: 0,4 ± 0,6 [DT] m/s) (p=0,4).

Al combinar los resultados basales de ALT y FIB-4 y comparar la evolución de la Vc media entre los 4 grupos resultantes (tabla 16), se encontraron diferencias significativas entre la Vc media pre y post-tratamiento en los dos grupos con ALT ≥ 41, al margen del valor FIB-4 (p<0.0001). No se detectaron diferencias en la reducción de la Vc entre los cuatro grupos (p=0,765).

GRUPOS	n=101 (%)	ARFI (m/s)				
		PRE-TTO	POST-TTO	p	MEJORA	p
ALT < 41 FIB-4 < 2	20 (19,8)	1,7 ± 0,4 1,5 [1,4-2] (1,1-2,6)	1,5 ± 0,7 1,2 [1-1,4] (0,8-3,7)	0,053	0,2 ± 0,5 0,2 [0,1-0,5] (-1,2-1,5)	0,765
ALT < 41 FIB-4 ≥ 2	7 (6,9)	2,4 ± 0,6 2,1 [2-3] (1,6-3,5)	2,2 ± 1 2,4 [1,4-3,3] (0,8-3,5)	0,597	0,3 ± 0,7 0,5 [0,6-0,7] (-1-0,8)	
ALT ≥ 41 FIB-4 < 2	31 (30,6)	1,7 ± 0,4 1,6 [1,4-1,9] (0,9-3,3)	1,4 ± 0,5 1,3 [1,2-1,5] (0,9-3,8)	<0,0001	0,3 ± 0,3 0,2 [0-0,5] (-0,5-1,3)	
ALT ≥ 41 FIB-4 ≥ 2	43 (42,5)	2,1 ± 0,5 2,1 [1,7-2,4] (0,6-3,7)	1,7 ± 0,6 1,5 [1,2-2,4] (0,8-3,1)	<0,0001	0,4 ± 0,6 0,4 [0,1-0,7] (-0,8-2,7)	

Tabla 16. Valores de ARFI según los niveles de ALT y FIB-4.

CAPÍTULO IV

Discusión

Limitaciones del estudio

Conclusiones

Discusión

La infección por el VHC es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en el mundo. En la última década, la aparición de los nuevos fármacos antivirales ha supuesto un cambio de paradigma en el manejo clínico de los pacientes infectados. La alta eficacia virológica de las terapias libres de Interferón ha condicionado un aumento significativo del porcentaje de pacientes que consiguen eliminar el virus. Los excelentes resultados verificados con estos fármacos han contribuido a que actualmente se cuestione su impacto sobre la historia natural de la enfermedad hepática secundaria al VHC. Así, las publicaciones más recientes y numerosas investigaciones en desarrollo, pretenden conocer si la hepatopatía crónica puede ser reversible con las nuevas terapias antivirales.

Existen varios estudios en la literatura que han demostrado regresión histológica de la fibrosis hepática con los tratamientos antivirales clásicos^{26,118-125}. Actualmente, disponemos de una batería de pruebas analíticas y radiológicas que han sustituido a los procedimientos invasivos en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad por VHC. En la era actual de los AAD, la elastografía ARFI aporta información de la rigidez hepática que tiene implicación directa en la decisión terapéutica y en la valoración pronóstica de los pacientes. Del mismo modo, consideramos que la técnica ARFI también podría tener un papel esencial en la monitorización no invasiva de la enfermedad después del tratamiento antiviral. Por ello, en el presente estudio se analizó la utilidad de la combinación de pruebas analíticas, ecográficas y elastográficas en la evaluación de la respuesta a los nuevos tratamientos para la infección por VHC.

1. Resultados generales

En nuestro trabajo se incluyó una población de 104 pacientes con VHC pertenecientes a un centro de tercer nivel. Según nuestro conocimiento, son escasos los estudios prospectivos en los que se ha utilizado la técnica ARFI para valorar la respuesta a las nuevas terapias antivirales^{104,139,140}. Además, estos trabajos incluyeron un tamaño muestral no demasiado grande, entre 54 y 132 pacientes, y un tiempo de seguimiento relativamente corto, de 6 meses. En dos de ellos también se incluyó una evaluación en el momento de la finalización del tratamiento. Por el contrario, sí existen varios estudios con elastografía de transición en los que se estableció un periodo de seguimiento mayor, de 12 o 18 meses^{128,131,133,159}.

En relación a las características generales de nuestra muestra, la mayoría de los pacientes eran hombres (59,6%) y la edad media fue de 54 años. Acorde a los datos publicados recientemente por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en el *Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C (PEAHC)*, nuestra población es muy similar al conjunto de pacientes tratados hasta ahora en nuestro país (113.147), de los cuales el 62% son hombres y la edad media es de 57 años. Casi la mitad de nuestros pacientes (48,1%) habían recibido tratamiento previo con fármacos clásicos, frente al 27,6% registrado por el ministerio. Asimismo, la distribución de genotipos en nuestra población coincidió con la descrita en la literatura en nuestro país²¹. Esta distribución era muy similar a la que se detalla en el PEAHC, siendo en ambos casos el genotipo 1b el más prevalente, con porcentajes muy similares (46,6% en nuestra muestra y 45,6% en la del PEAHC). En ambas poblaciones los genotipos 1a y 3 fueron los siguientes en frecuencia. En relación a la distribución de los pacientes tratados según el grado de fibrosis, en ambos estudios se observó que la mayoría tenían METAVIR F=4 (48,1% en nuestra muestra y 34,8% en la del PEAHC), mientras que el porcentaje de pacientes sin fibrosis significativa fue del 9,6% en nuestra población y del 20% en la del PEAHC¹⁰³, lo que traduce la priorización del tratamiento en estadios más avanzados de la enfermedad.

2. Evolución de los datos de laboratorio

Como se ha descrito anteriormente, las tasas de curación de la infección por VHC han aumentado con la introducción de las terapias libres de Interferón. En nuestro trabajo se verificó una tasa de RVS del 100% ($p < 0,0001$). De manera similar, existen multitud de publicaciones que han demostrado tasas de RVS superiores al 90%^{15,106-109,111,159}. El registro del PEAHC acerca de los 29.076 pacientes de los que se han obtenido datos después de finalizar el tratamiento en nuestro país, informa de una tasa de RVS12 del 95,52%. El mayor porcentaje de RVS obtenido en nuestra población se podría deber a la homogeneidad de nuestra muestra frente a la de otros estudios en los que se incluyeron pacientes coinfectados o trasplantados, entre otros.

El hecho de que todos los pacientes de nuestro estudio alcanzaran RVS no hizo posible analizar las diferencias en la tasa de RVS entre los distintos genotipos o grados de fibrosis hepática. No obstante, en el PEAHC se describen tasas de RVS muy similares para todos los genotipos: > 95% para los genotipos 1a y 1b, 94% para el 1c y 2 y en torno al 93% para el 3 y el 4¹⁰³. Del mismo modo, las tasas de RVS que se detallan en las guías de la EASL son muy

CAPÍTULO IV. Discusión

elevadas en todos los genotipos, con un rango entre 87-100%, siendo en la mayoría de los estudios superiores a 95%². En cuanto a las tasas de RVS en los distintos grados de fibrosis, tampoco se reflejan diferencias significativas en el PEAHC, con un 95% de RVS en el grado F0, 96% en los grados F1, F2 y F3 y 94% en el F4¹⁰³.

Además, en el presente estudio se demostraron variaciones significativas en múltiples parámetros analíticos de función hepática y marcadores de fibrosis después del tratamiento antiviral. En primer lugar, se determinó una normalización de los niveles de transaminasas que se atribuye a la disminución de la necroinflamación hepática asociada a la RVS. Asimismo, se observó una disminución significativa de la bilirrubina y FA y un aumento de la albúmina y plaquetas, lo que sugiere una mejoría del daño hepático. Estos resultados son consistentes con la literatura^{104,133,138,139,145,160} y apoyan la hipótesis de que la inflamación del hígado conllevaría una reducción de su capacidad de síntesis, por lo que la resolución de la misma podría reestablecer la función hepática. Miyaki et al.¹⁴⁵ investigaron el impacto de los AAD en los parámetros de función hepática y marcadores directos de fibrosis en 30 pacientes con infección crónica por VHC, con un periodo medio de seguimiento de 27 meses. Determinaron una mejoría de los marcadores directos de fibrosis hepática y de los niveles de ALT, albúmina y plaquetas, sólo en aquellos pacientes que alcanzaron RVS. Tada et al.¹³⁸ analizaron 210 pacientes con VHC y RVS en los que realizaron determinaciones antes de la terapia, al finalizar el tratamiento y a las 24 semanas post-tratamiento. Observaron una disminución significativa de ALT, AST y bilirrubina y un ascenso de albúmina y plaquetas. Curiosamente, el nivel de transaminasas disminuyó tanto al final del tratamiento como en la RVS24, sin embargo, las plaquetas no experimentaron cambios relevantes hasta la RVS24, momento en el que se detectó un ascenso significativo. Debido a que las transaminasas se relacionan con la actividad necroinflamatoria y las plaquetas con la fibrosis hepática, los autores atribuyeron los cambios analíticos a la existencia de dos fases de respuesta al tratamiento. La primera correspondería con la disminución de la actividad necroinflamatoria y la segunda con la regresión de la fibrosis hepática. Creemos que los resultados del presente estudio también reflejan la existencia de dos periodos de respuesta al tratamiento, debido a la normalización de las transaminasas y al ascenso, aunque discreto, de las plaquetas (de 188 ± 65 (DT) a 202 ± 72 (DT) $\times 10^3$ U/L). La mejoría observada en este trabajo en los parámetros de inflamación y fibrosis un año después de la terapia añade información a los resultados de estudios previos, en los que el menor tiempo de seguimiento limitaba la interpretación de los mismos.

Asimismo, en este trabajo se identificó una disminución de la AFP después de la

CAPÍTULO IV. Discusión

terapia, hallazgo que también reflejaron otros autores^{25,138,145}. Los niveles medios de AFP descendieron de $7,1 \pm 8,1$ (DT) a $3,8 \pm 2,6$ (DT) ng/ml ($p < 0,001$). Miyaki et al.¹⁴⁵ publicaron resultados similares en pacientes con RVS tras tratamiento con AAD, con un descenso de $8,9 \pm 10$ (DT) a $3,7 \pm 0,37$ (DT) ng/ml. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en los niveles de AFP en pacientes no respondedores. Masetti et al.²⁵ determinaron que los pacientes que mantenían niveles de AFP > 6 tras la terapia tenían una incidencia elevada de CHC comparado con aquellos con niveles iguales o inferiores a 6 ng/ml ($p = 0,0002$). La relación conocida entre los niveles de AFP y la hepatocarcinogénesis y el hecho de que varios estudios hayan descrito una disminución de la AFP después del tratamiento antiviral, sugiere que la medición de este marcador podría tener valor en la predicción del riesgo de CHC en pacientes tratados. No obstante, debido a la reciente introducción de las nuevas terapias, todavía son pocas las publicaciones que estudian su impacto a largo plazo, por lo que son necesarios grandes estudios prospectivos con seguimientos de larga duración que permitan conocer de manera más precisa la incidencia y recurrencia del CHC después de la terapia.

En relación a los índices serológicos de fibrosis hepática, se objetivó una mejoría de APRI y FIB-4 después del tratamiento, cuya mediana descendió de 0,8 [0,45-1,31] a 0,2 [0,2-0,4] y de 1,9 [1,3-2,9] a 1,4 [1-1,8], respectivamente ($p < 0,0001$). La mediana post-tratamiento del índice APRI descendió por debajo del valor correspondiente a fibrosis significativa. La mediana del índice FIB-4 pasó a situarse en el límite entre fibrosis significativa y no significativa, y descendió por debajo de 2, valor por encima del cual Ito et al.⁶² identificaron un mayor riesgo de CHC en pacientes con niveles de ALT normales. La mejoría de estos índices concuerda con lo descrito en otras publicaciones^{104,128,134,138,139}. Bachofner et al.¹²⁸ observaron una disminución de APRI desde 1,1 [0,6-2,4] a 0,4 [0,3-0,8], y de FIB-4 desde 2,5 [1,6-4,4] a 1,8 [1,2-2,8] en la RVS12. Chen et al.¹³⁹ también objetivaron una disminución de estos índices en la RVS24. Además, describieron una mejoría más pronunciada en estadios avanzados de fibrosis, tanto en pacientes con RVS como en no respondedores, aunque el mecanismo subyacente de este descenso no quedó claro. Tada et al.¹³⁸ determinaron una disminución de APRI y FIB-4, tanto en el momento de finalización del tratamiento como en la RVS24. Estos índices constituyen herramientas accesibles, sencillas y baratas que se han validado para predecir fibrosis hepática utilizando la biopsia como técnica de referencia^{56,60}, por lo que su descenso después del tratamiento podría indicar una regresión de la misma. No obstante, existe controversia en la literatura a este respecto debido a que ambos índices se calculan combinando parámetros de inflamación (AST, ALT) y de fibrosis (plaquetas). Poynard et al.¹¹⁹ apuntaron que una de las limitaciones de los biomarcadores que incluyen transaminasas en su

cálculo es la posible sobreestimación del efecto antifibrótico del tratamiento debido a la disminución de la actividad inflamatoria, en comparación con otros índices serológicos que no incluyen estos parámetros. La cuestión que se debate es la explicación de la disminución precoz de APRI y FIB-4 que se ha descrito en algunos trabajos (al finalizar el tratamiento y en la RVS12)^{128,138}, ya que en teoría los índices reflejan la presencia de fibrosis, cuya regresión es un proceso lento que probablemente requiera más tiempo de evolución. En nuestro estudio la mejoría de estos índices se mantuvo al menos un año después de finalizar la terapia, lo que apoya que esta disminución se deba, en parte, a una regresión de la fibrosis, como también han sugerido recientemente Chen et al.¹³⁹. No obstante, son pocas las investigaciones realizadas con este fin por lo que de momento no se dispone de resultados concluyentes para verificar la causa de esta mejoría. Consideramos que son necesarios más estudios prospectivos que analicen la variación de estos marcadores mediante determinaciones seriadas en el tiempo, con un periodo de seguimiento mayor.

3. Evolución de los hallazgos ecográficos

En relación a los hallazgos ecográficos analizados en este trabajo, se observó una reducción de pacientes con esplenomegalia después del tratamiento. El porcentaje de pacientes con aumento del tamaño esplénico descendió casi a la mitad después de la terapia, de un 12,5% a un 6,7% ($p=0,031$). Este hallazgo concuerda con el ascenso de las plaquetas que describimos previamente, que podría traducir, entre otros, una disminución del secuestro esplénico. Los resultados observados se podrían atribuir a una mejoría de la HTP después del tratamiento, teoría que ya han apoyado otros autores. Van der Meer et al.¹⁵³ analizaron una cohorte de 464 pacientes tratados con fármacos clásicos y observaron una disminución del tamaño esplénico en pacientes respondedores que se correlacionó con el incremento del nivel de plaquetas. Los resultados se atribuyeron a una disminución de la presión portal secundaria a una terapia antiviral satisfactoria. No obstante, parece necesario utilizar herramientas más precisas para medir la presión portal con el objeto de poder obtener resultados concluyentes. En la era de los AAD varios autores han estudiado el impacto de las nuevas terapias sobre la HTP mediante la cuantificación del GPVH¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Lens et al.¹⁵⁷ analizaron en un estudio prospectivo multicéntrico los cambios hemodinámicos inducidos por la RVS asociada a los AAD. Observaron una reducción media de la presión portal de $1,3 \pm 3$ milímetros de mercurio (mmHg). Se detectó una reducción clínicamente significativa de la presión portal en el 54% de los pacientes. Sin embargo, el 86% permaneció con HTP clínicamente significativa, es decir, en

riesgo de descompensación. Mandorfer et al.¹⁵⁵ analizaron el efecto de las nuevas terapias en 104 pacientes con VHC. El 96% de pacientes alcanzó RVS y 60 de ellos fueron reevaluados mediante el GPVH. Se identificó un descenso en el GPVH post-tratamiento. En un 63% de los pacientes que tenía HTP subclínica pre-tratamiento se normalizó la presión portal, mientras que en el 76% de pacientes con HTP clínicamente significativa antes del tratamiento persistió la HTP. Estos datos sugieren un efecto beneficioso de las nuevas terapias sobre la HTP, aunque reflejan la importancia de tratar pacientes en estadios precoces de enfermedad hepática para obtener beneficio.

En los últimos años, se ha descrito la utilidad de la elastografía esplénica como método no invasivo para detectar y monitorizar la HTP en pacientes con VHC^{95,154}. Recientemente se han publicado trabajos que la utilizaron para evaluar la respuesta al tratamiento con AAD con resultados discordantes^{104,133}. Knop et al.¹⁰⁴ analizaron la rigidez esplénica medida con ARFI en 54 pacientes tratados y no encontraron diferencias significativas entre los valores al inicio, al final del tratamiento y en la RVS24. Pons et al.¹³³ cuantificaron la rigidez del bazo con ET en 32 pacientes y observaron una reducción significativa de la velocidad durante el tratamiento (semana 4), sin variaciones relevantes al finalizar el tratamiento ni a las 24 o 48 semanas de RVS. Actualmente, la evidencia científica sobre la utilidad de la elastografía esplénica para valorar el impacto de los AAD sobre la HTP es limitada y no permite sustituir a los métodos invasivos de referencia. Futuras investigaciones son necesarias para obtener resultados concluyentes.

Para finalizar, en nuestro estudio no se identificaron cambios significativos en el resto de parámetros ecográficos de HTP ni de hepatopatía crónica. Esto puede deberse a que los cambios morfológicos del hígado que podemos detectar ecográficamente no desaparecen después del tratamiento, al menos en los primeros 12 meses. Probablemente, en aquellos pacientes en los que se haya verificado resolución de la cirrosis hepática y/o regresión de la HTP, se podría detectar una mejoría de las alteraciones ecográficas en un periodo más largo de tiempo. Por otro lado, el hecho de que sólo se detectaran alteraciones ecográficas pre-tratamiento en un pequeño porcentaje de pacientes limita posiblemente la detección de variaciones significativas. Además, la detección de la mayoría de los hallazgos ecográficos incluidos se realiza de manera subjetiva por el explorador, lo que los convierte en herramientas menos precisas y reproducibles que la medición del tamaño esplénico. A excepción del diámetro del bazo, no hemos encontrado trabajos en los que se utilicen parámetros ecográficos morfológicos para valorar la respuesta al tratamiento antiviral.

4. Evolución de los datos de elastografía ARFI

Desde que se comercializaron las nuevas terapias antivirales para la hepatitis C ha habido un interés creciente en conocer el impacto de los fármacos sobre la historia natural de la enfermedad hepática. Concretamente, en los últimos dos años se han publicado varios trabajos que analizaron la variación de la rigidez hepática medida con elastografía (ET o ARFI) en pacientes tratados con AAD, sin embargo, no existen estudios con tamaños muestrales grandes que muestren sus efectos histológicos. Debido a la capacidad de la técnica ARFI para detectar fibrosis hepática, avalada por la evidencia científica⁹⁹, esta técnica supone una herramienta prometedora para monitorizar la enfermedad hepática en pacientes tratados. De hecho, es una exploración que forma parte de la práctica clínica habitual durante el seguimiento de los pacientes tratados en nuestro centro.

En el presente estudio se observó una disminución de la Vc después de la terapia, coincidiendo con la literatura. En todas las publicaciones consultadas se demostró una reducción de la velocidad ARFI en el hígado compatible con una disminución de la rigidez hepática. Debido a que la elasticidad del hígado se ve influida no sólo por la fibrosis sino también por la presencia de actividad inflamatoria^{89,90}, la disminución de la rigidez post-tratamiento se ha atribuido tanto a una disminución de la inflamación como a una regresión de la fibrosis parenquimatosa asociada a la RVS.

En nuestro trabajo se detectó una mejoría de la Vc en el 80,7% de los pacientes. Otros autores observaron resultados similares, con porcentajes que oscilaron entre el 75 y el 81%^{134,139,140}. Varias publicaciones han demostrado que los pacientes con RVS tienen velocidades ARFI más bajas que los no respondedores^{90,141,142}. En la presente tesis se verificó un descenso de la Vc media desde $1,9 \pm 0,5$ (DT) m/s a $1,6 \pm 0,7$ (DT) m/s (reducción media de 0,3 m/s). Tachi et al.¹⁴⁰ analizaron los cambios de la Vc en 176 pacientes tratados, de los cuales 132 recibieron AAD. Para ello, se les realizó biopsia y ARFI pre-tratamiento y ARFI al finalizar el tratamiento y a las 24 semanas post-tratamiento. La velocidad descendió de $1,6 \pm 0,6$ (DT) m/s a $1,5 \pm 0,6$ (DT) m/s y a $1,37 \pm 0,6$ (DT) m/s respectivamente, es decir se obtuvo una mejoría global de 0,23 m/s, similar a nuestro estudio. Además, mediante estudio histológico pre-tratamiento clasificaron a los pacientes en función de la escala METAVIR basal, y observaron una mejoría significativa de la Vc en los cuatro grupos de fibrosis. Nuestros resultados reflejaron una mejoría en los grupos F=2, F=3 y F=4, sin embargo, no detectamos diferencias

CAPÍTULO IV. Discusión

en los pacientes sin fibrosis significativa ($F < 2$), probablemente por la presencia de una velocidad basal baja y por el pequeño tamaño muestral de este grupo ($n=10$). Cabe destacar que los valores de velocidad ARFI pre-tratamiento que calcularon Tachi et al.¹⁴⁰ para cada grado histológico de fibrosis, son equivalentes a los que observamos en nuestros pacientes en los estadios $F < 2$ ($V_c: 1,1$ m/s en ambos estudios), y $F=2$ ($V_c: 1,5$ m/s en ambos estudios). Existieron discretas diferencias en el grupo $F=3$ ($V_c: 1,9$ m/s en su estudio vs $1,7$ m/s en el nuestro) y $F=4$ ($V_c: 2,1$ m/s en su estudio vs $2,4$ m/s en el nuestro). Chen et al.¹³⁹ analizaron la evolución del daño hepático con ARFI en 256 pacientes tratados, de los que sólo el 17,6% ($n=45$) recibió terapia con AAD. Los pacientes se sometieron a una biopsia pre-tratamiento y a una elastografía ARFI basal y en la RVS24. La mediana de V_c descendió desde $1,48$ [0,89] m/s a $1,22$ [0,47], con una mediana de mejoría de $0,22$ [0,41]. Identificaron que la velocidad ARFI basal era un factor predictor independiente del descenso de la V_c , observando una mejoría más pronunciada en pacientes con METAVIR $F=3$ y $F=4$. En nuestro trabajo también se detectó una mejoría superior en estos dos grupos con respecto al resto, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

A pesar de que el sexo masculino se ha relacionado con un incremento del riesgo de progresión de la fibrosis hepática^{5,6,35}, no se ha descrito su asociación con la falta de respuesta al tratamiento con AAD^{134,161}. En nuestro trabajo, al analizar la evolución de la V_c según el sexo objetivamos una disminución más pronunciada de la velocidad ARFI en hombres que en mujeres, con diferencias estadísticamente significativas en el grupo $F=4$ (mejoría en hombres: $0,6 \pm 0,6$ (DT) m/s vs mejoría en mujeres: $0,1 \pm 0,7$ (DT) m/s) ($p=0,029$). Según nuestro conocimiento, no existe evidencia científica hasta el momento que explique las diferencias entre hombres y mujeres en la respuesta al tratamiento con AAD.

Con respecto a los pacientes con METAVIR $F=4$, en nuestro trabajo se verificó una regresión de la cirrosis en el 56%, resultado similar al de Chen et al.¹³⁹ (52,4%). En estudios previos en los que se analizó la evolución de la fibrosis mediante biopsias seriadas, se determinaron tasas de regresión de cirrosis de entre el 46 y el 53%^{120,124}. Tachi et al.¹⁴⁰ no identificaron regresión de la enfermedad a los 5 años de seguimiento en 24 pacientes cirróticos tratados con terapias clásicas. No obstante, estos autores sí observaron una disminución de la V_c a las 24 semanas del tratamiento en 37 pacientes con cirrosis. Sin embargo, los pacientes se mantuvieron con velocidades elevadas después de la terapia (de $2,1$ a $1,9$ m/s), lo que atribuyeron a una probable persistencia de la cirrosis a pesar de la RVS. Con respecto a los resultados de estos autores, en nuestro trabajo objetivamos una mejoría de la

CAPÍTULO IV. Discusión

Vc más pronunciada en cirróticos, desde $2,4 \pm 0,4$ (DT) m/s a $1,9 \pm 0,8$ (DT) m/s, en probable relación con el mayor tiempo de seguimiento de los pacientes. No obstante, la velocidad media post-tratamiento en este grupo también se mantuvo elevada. Sería interesante realizar una segunda evaluación en 6-12 meses para comprobar si continúa descendiendo la velocidad hasta el rango de no cirrosis. Cabe mencionar que los datos elastográficos que obtuvimos en cirróticos después de la terapia fueron muy asimétricos, con una mediana [rango intercuartílico] de 1,7 [1,4-2,5] y un rango (mínimo-máximo) de 0,8-3,8, lo que traduce respuestas al tratamiento más dispares en estos pacientes que en el resto de estadios. En futuros trabajos se podrían estudiar los posibles factores asociados a la magnitud y velocidad de respuesta al tratamiento, sobre todo en las fases más avanzadas de la enfermedad.

En nuestro estudio no se detectó correlación significativa entre la mejoría de la rigidez hepática y la de los parámetros de inflamación o fibrosis, y tampoco se observó en otros trabajos^{104,159}, datos que sugieren que no existe una relación lineal entre el cambio de los parámetros analíticos y elastográficos. Suda et al.⁹⁰ observaron una correlación más fuerte entre la Vc y los niveles de ALT en pacientes no tratados que en pacientes con RVS. Concluyeron que la velocidad ARFI en pacientes no tratados podría reflejar inflamación y fibrosis, mientras que en pacientes con RVS reflejaría fundamentalmente fibrosis.

Una de las cuestiones que se debate actualmente en la literatura es determinar la causa de la disminución de la rigidez del hígado observada después del tratamiento. Debido a la escasez de estudios que utilizan biopsias seriadas en pacientes con VHC, tanto por su carácter invasivo como por las limitaciones técnicas y el rechazo de los pacientes, no existen datos concluyentes al respecto. En este sentido, una de las observaciones que resultó clave en el trabajo de Tachi et al.¹⁴⁰ se relaciona con la influencia de los hallazgos histológicos pre-tratamiento en el descenso de la Vc. Los autores detectaron relación entre la elevada actividad inflamatoria basal del hígado y el descenso precoz de la rigidez parenquimatosa (al finalizar el tratamiento) (Odds ratio=1,9), así como entre la presencia de fibrosis hepática y la mejoría de la rigidez a las 24 semanas de la terapia (Odds ratio=2,6). Otros autores también apoyan la existencia de dos periodos de mejoría después del tratamiento, una primera fase influenciada por la reducción de la actividad necroinflamatoria y una segunda fase asociada a la regresión de la fibrosis^{104,135,138}. Además, los resultados de varias publicaciones apoyan que la disminución de la ALT se asocia con la disminución de la Vc al finalizar el tratamiento^{138,140}, teoría que se corroboró en un meta-análisis reciente¹³⁵. Knop et al.¹⁰⁴ no encontraron disminución significativa de la Vc ARFI en pacientes cirróticos al completar el tratamiento, lo

CAPÍTULO IV. Discusión

que apoyaría el hecho de que el proceso de regresión de la cirrosis se inicie más tarde. Sin embargo, estos autores sí identificaron cambios significativos en este grupo cuando utilizaban FibroScan. Habría que descartar que estos hallazgos se relacionen con la sobreestimación de la regresión de la fibrosis mediante ET descrita en varios estudios^{136,137}.

Con el objeto de conocer la influencia de la inflamación y fibrosis basal en la evolución de la enfermedad hepática, clasificamos a nuestros pacientes en cuatro grupos combinando los niveles de ALT y FIB-4 pre-tratamiento. Esta combinación ya se había utilizado por otros autores¹³⁸. Se observó una disminución de la Vc en todos los grupos, tanto en los pacientes con marcadores elevados de inflamación como de fibrosis. Sin embargo, esta diferencia sólo fue estadísticamente significativa en pacientes con elevación basal de la ALT, independientemente del valor de FIB-4. Los hallazgos descritos reflejan que la elevación basal de la ALT se asocia con una reducción de la Vc hepática post-tratamiento, coincidiendo con la literatura. No obstante, existieron diferencias en el tamaño muestral entre los grupos, con menos pacientes en los grupos con niveles bajos de ALT y FIB-4 < 2 (n=20) o FIB-4 > 2 (n=7), en los que no se obtuvo significación estadística. Probablemente se podrían obtener resultados concluyentes si se aumentara el tamaño muestral. Tada et al.¹³⁸ analizaron la evolución de la Vc con ARFI en 100 pacientes tratados que tenían niveles de ALT ≤ 30, considerados como pacientes con baja actividad inflamatoria. Estos se dividieron en dos grupos, uno con FIB-4 ≤ 2 (n=25) y otro con FIB-4 > 2 (n=75). En los pacientes del primer grupo observaron una reducción significativa de la rigidez hepática al final del tratamiento, mientras que en el segundo grupo la velocidad se redujo tanto al final del tratamiento como a las 24 semanas (p<0,0001). No obstante, el menor tamaño muestral del primer grupo podría haber influido en los resultados. Los autores concluyeron que la mejora de la rigidez hepática comienza durante el tratamiento y su efecto es más pronunciado en pacientes con fibrosis. Además, describieron la regresión de la fibrosis hepática como un proceso gradual y lento que comienza al finalizar el tratamiento.

Existen estudios que han demostrado mediante Fibroscan que la rigidez hepática continúa descendiendo a los 12 y 18 meses del tratamiento con AAD^{131,159}. Chan et al.¹⁵⁹ observaron un descenso de la velocidad hepática al final del tratamiento y a los 12 meses de la terapia. Estos autores refirieron que el hecho de realizar una evaluación al año del tratamiento atenúa el posible efecto de confusión de la inflamación sobre las mediciones de rigidez hepática y concluyeron que los resultados indicaban una posible regresión de la fibrosis añadida a la disminución de la actividad inflamatoria. De manera similar, los resultados elastográficos de nuestro estudio a los 12 meses de finalizar el tratamiento, junto a la mejoría

de biomarcadores analíticos de inflamación y fibrosis, apoyan la teoría de estos autores. No obstante, la ausencia de una evaluación con elastografía al finalizar el tratamiento limita la interpretación de nuestros resultados. Sería interesante continuar la monitorización de los pacientes para valorar si la rigidez hepática continúa descendiendo más allá de 1 año post-tratamiento, en ausencia de signos analíticos de inflamación parenquimatosa. Consideramos que son necesarios estudios prospectivos multicéntricos que incluyan grandes cohortes y un tiempo de seguimiento más largo, con varias evaluaciones intermedias para conocer con precisión el impacto de las terapias sobre la enfermedad hepática. Además, el hecho de incluir biopsias seriadas pre y post-tratamiento permitiría conocer las distintas fases que probablemente existan en la evolución del daño parenquimatoso del hígado.

Por último, conviene destacar que pese a los resultados emergentes de estudios recientes, todavía no existen datos concluyentes sobre la utilidad de los métodos no invasivos en la monitorización de la enfermedad hepática en pacientes con RVS. Las guías de práctica clínica de la EASL-ALEH⁴³ cuestionan su uso en pacientes tratados argumentando que los cambios que acontecen en el parénquima hepático por la disminución de la inflamación podrían alterar los resultados de las pruebas. Además, cuestionan la aplicabilidad de los puntos de corte establecidos para el diagnóstico de fibrosis pre-tratamiento en pacientes con RVS. Por ello, en la actualidad no se incluyen los métodos no invasivos en las recomendaciones para monitorizar la fibrosis en pacientes tratados. Son necesarias futuras investigaciones para optimizar los puntos de corte y adaptarlos, si fuese necesario, a pacientes tratados. Actualmente, resulta esencial combinar biomarcadores séricos de fibrosis con medidas de rigidez hepática para aumentar la precisión diagnóstica².

Para concluir, según nuestros resultados y los de varios estudios recientes, la elastografía ARFI hepática demuestra ser una herramienta útil para diagnosticar el grado de fibrosis hepática en pacientes con hepatopatía por VHC y para monitorizar la evolución de la fibrosis tras el tratamiento antiviral, lo que evitaría la realización de biopsia hepática en el seguimiento de la enfermedad. Además, en los resultados se objetivó una regresión de la inflamación y fibrosis hepática tras emplear AAD y lograr RVS, lo que demuestra la reversibilidad de la hepatopatía.

Limitaciones del estudio

Una limitación del presente estudio es la ausencia de evaluación histológica pre y post-tratamiento. La biopsia hepática habría aportado información fundamental sobre la evolución del daño del parénquima hepático después de la terapia y, probablemente, determinaría la causa del descenso de la rigidez parenquimatosa. No obstante, la naturaleza invasiva de la técnica y sus limitaciones la han convertido en un estándar de referencia imperfecto cuya realización no parece justificada desde el punto de vista ético.

Otra limitación de este trabajo fue no realizar más evaluaciones con elastografía antes de los 12 meses de seguimiento, por ejemplo al finalizar el tratamiento. Esta evaluación añadiría datos que resultarían muy útiles para conocer si existen diferencias en la evolución de los parámetros analíticos y elastográficos entre las dos fechas, lo que ayudaría a profundizar en el conocimiento de las fases de respuesta al tratamiento.

Además, el tamaño muestral podría haber limitado la obtención de resultados significativos en el análisis de la respuesta de la enfermedad hepática por subgrupos.

Por otro lado, no se analizó la variabilidad intra ni interobservador en las evaluaciones con ecografía y elastografía ARFI y no se controló el régimen de tratamiento ni la fecha exacta de realización de las evaluaciones analíticas y radiológicas.

Por último, no se incluyeron pacientes coinfectados, no se estudió la inclusión en lista de espera de trasplante hepático y no se tuvieron en cuenta parámetros clínicos (escala MELD, Child-Pugh) ni marcadores séricos directos de fibrosis hepática. Además, el tiempo de seguimiento podría suponer una limitación para conocer la evolución de la enfermedad en estadios avanzados, ya que probablemente requieran un tiempo de seguimiento mayor.

Conclusiones

1. Se registró una respuesta viral sostenida en todos los pacientes con VHC tratados con antivirales de acción directa (AAD). Asimismo, se objetivó una mejoría de todos los parámetros de laboratorio analizados y una reducción de los biomarcadores séricos de fibrosis, lo que orienta hacia una regresión de la enfermedad hepática.
2. No se observaron cambios significativos en los signos ecográficos de hepatopatía crónica tras el tratamiento. Entre los signos de hipertensión portal, sólo se observó una reducción del número de casos con esplenomegalia, por lo que la ecografía tiene un papel limitado en la monitorización de la respuesta al tratamiento con AAD.
3. Se detectó una reducción de la velocidad de corte y el grado METAVIR del hígado mediante elastografía ARFI después de la terapia con AAD, que traduce una disminución de la rigidez hepática, lo que se atribuye a disminución de la actividad necroinflamatoria y regresión de la fibrosis hepática. Estos hallazgos ponen de manifiesto la utilidad de la elastografía ARFI para monitorizar la respuesta al tratamiento antiviral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias bibliográficas

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(2):107–15.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461-511.
3. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology*. 2014;61(1):77–87.
4. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot–Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):593–608.
5. Rosen HR. Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2429–38.
6. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage–specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta–analysis and meta–regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418–31.
7. Muñoz-Gómez JA, Salmerón J. Prevalence of hepatitis B and C in Spain – further data are needed. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(5):245-8.
8. Duffel E, Amato-Gauci, AJ. Hepatitis B and C surveillance in Europe 2012. European Centre for Disease Prevention and Control. 2014.
9. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic Hepatitis C Infection. Policy brief. World Health Organization. [Internet]. 2016 [citado Ago 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-policy/en/>
10. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. World Health Organization. [Internet]. 2014 [citado Ago 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines/en/>
11. Chhatwal J, Wang X, Ayer T, Kabiri M, Chung RT, Hur C, et al. Hepatitis C Disease Burden in the United States in the era of oral direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2016;64(5):1442–50.
12. Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Ward). *J Viral Hepat*. 2014;21:1–4.

Referencias bibliográficas

13. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus ALH, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014;21:5–33.
14. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de salud [Internet]. 2015 [actualizado Mayo 2015, citado Ago 2018]. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/gl/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
15. World Health Organization. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection. World Health Organization. [Internet]. 2016 [citado Ago 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>
16. Soriano V, Martín-Carbonero L, Vispo E, Labarga P, Barreiro P. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis víricas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(9):691–701.
17. Martínez-Rebollar M, Mallolas J, Pérez I, González-Cordón A, Loncà M, Torres B, et al. Brote epidémico de hepatitis aguda C en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(1):3–8.
18. Rafael-Valdivia L, Miró JM, Rimola A. Trasplante hepático en pacientes con infección por VIH. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(9):660–9.
19. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. ANRS. AFEF. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014. 2014.
20. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318–27.
21. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*.

Referencias bibliográficas

- 2014;61(1):S45–57.
22. Scheel TKH, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nature Medicine*. 2013;19(7):349–837.
 23. Thornton, K. Evaluation, Staging and Monitoring of Chronic Hepatitis C. Natural History of Hepatitis C Infection. [Internet] 2018 [actualizado 31 Mayo 2018, citado 5 Ago 2018]. Disponible en: <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/natural-history/core-concept/all>.
 24. Tateyama M, Yatsunami H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, et al. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol*. 2011;46(1):92–100.
 25. Masetti C, Lionetti R, Lupo M, Siciliano M, Giannelli V, Ponziani FR, et al. Lack of reduction of serum alphafetoprotein during treatment with direct antiviral agents predicts hepatocellular carcinoma development in a large cohort of patients with hcv-related cirrhosis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2018,1-8.
 26. Ellis EL, Mann DA. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol*. 2012;56(5):1171–80.
 27. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of Liver Fibrosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2011;6:425–56.
 28. Planas R, Ballesté B, Álvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004;40(5):823–30.
 29. Grgurevic I, Bozin T, Madir A. Hepatitis C is now curable, but what happens with cirrhosis and portal hypertension afterwards? *Clin Exp Hepatol*. 2017;3(4):181–6.
 30. Albillos Martínez A, Cañada Merino J, Molero García J, Pérez Cachafeiro S, Pérez Escanilla F, Simón Marco M, et al. AEEH, SEMERGEN, semFYC, SEMG. Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la Hepatitis C en Atención Primaria. Madrid: Luzán 5; 2017.
 31. Bedossa P, Paradis V. Approaches for treatment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2003;7(1):195–210.

Referencias bibliográficas

32. Lauer G, Walker B. Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2001;345(1):41–52.
33. Aguilera Guirao A, Alonso Fernández R, Córdoba Cortijo J, Fuertes Ortiz de Urbina A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. 50. Alonso Fernández R (coordinador). *Procedimientos en microbiología clínica*. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2014.
34. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham BN, Gervais A, Breton V Le, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology*. 2001;34(5):1000–5.
35. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2001;34(4):809–16.
36. Bruno S, Boccaccio V, Russo ML, Maisonneuve P. Is the benefit of treating patients with cirrhosis proven? *Liver Int*. 2016;36:21–7.
37. Huang Y, Deng X, Liang J. Modulation of hepatic stellate cells and reversibility of hepatic fibrosis. *Exp Cell Res*. 2017; 352(2):420-426.
38. Kong D, Zhang F, Zhang Z, Lu Y, Zheng S. Clearance of activated stellate cells for hepatic fibrosis regression: Molecular basis and translational potential. *Biomed Pharmacother*. 2013;67(3):246–50.
39. McHutchison J, Poynard T, Afdhal N. Fibrosis as an End Point for Clinical Trials in Liver Disease: A Report of the International Fibrosis Group. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(10):1214–20.
40. Sarem M, Znaidak R, Macías M, Rey R. Las células estrelladas del hígado: Su importancia en condiciones normales y patológicas. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29(2):93–101.
41. The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance : recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C. [Internet]. 2018 [actualizado Mayo 2018,

Referencias bibliográficas

- citado Sep 2018]. Disponible en: <https://www.hcvguidelines.org>
42. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335–74.
 43. European Association for the Study of the Liver. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237–64.
 44. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2015;276(3):845–861.
 45. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24(2):289–93.
 46. Chou R, Wasson N. Blood Tests to Diagnose Fibrosis or Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):807–20.
 47. Bruno C, Minniti S, Bucci A, Pozzi Mucelli R. ARFI: from basic principles to clinical applications in diffuse chronic disease—a review. *Insights Imaging*. 2016;7(5):735–46.
 48. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2614–8.
 49. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495–500.
 50. Bedossa P, Darg D. Sampling Variability of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449–57.
 51. Pratt DS, Kaplan MM. Estudio de la función hepática. En: Fauci AS. *Harrison principios de medicina interna*. Vol 2. 17ªed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p1923-1926.
 52. Téllez-ávila FI, Chávez-tapia NC, Torre-delgadillo A. Trastornos de coagulación en el cirrótico. *Rev Investig Clínica*. 2007;59(2):153–60.
 53. Williams ALB, Hoofnagle JH. Ratio of Serum Aspartate to Alanine Aminotransferase in Chronic Hepatitis Relationship to Cirrhosis.

Referencias bibliográficas

- Gastroenterology. 1988;95(3):734–9.
54. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT Ratio Predicts Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(1):44–8.
 55. Park GJ, Lin BP, Ngu MC, Jones DB, Katelaris PH. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(4):386–90.
 56. Wai C, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:518–26.
 57. Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA, Scholle F, Lemon SM, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*. 2002;122(2):366–75.
 58. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726–36.
 59. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–25.
 60. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and FibroTest. *Hepatology*. 2007;46(1):32–6.
 61. Adler M, Gulbis B, Moreno C, Evrard S, Verset G, Golstein P, et al. The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases. *Hepatology*. 2008;47(2):762–3.
 62. Ito T, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, et al. Utility of the FIB-4 Index for hepatocarcinogenesis in hepatitis C virus carriers with normal alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat*. 2015;22(10):777–83.
 63. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a

Referencias bibliográficas

- prospective study. *Lancet*. 2001;357(9262):1069–75.
64. Shaheen AAM, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: A systematic review. *Hepatology*. 2007;46(3):912–21.
65. García Criado A, Gilabert Solé RM, Fontanilla Echeveste T, Puig Domingo J, Ripollés González T. Guías de práctica clínica SEUS. Estudio ecográfico de la Hipertensión Portal. [Internet]. 2012 [actualizado Mar 2012, citado Sep 2018]. Disponible en: <http://www.seus.org/publicaciones-guias-clinicas.html>
66. Wilson SR, Withers CE. Hígado. En: Rumack CM. Diagnóstico por ecografía. Vol 1. 4ªed. Madrid: Marbán; 2014. p85-97.
67. Marin-Serrano E, Segura-Cabral JM. Utilidad de la ultrasonografía en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas difusas. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;1035(11):227–31.
68. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, Gilja OH, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications. *Ultraschall Med*. 2013;34(3):238–53.
69. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version) EFSUMB-Leitlinien und Empfehlungen zur klinischen Anwendung der Leberelastographie, Update 2017. *Ultraschall Med*. 2017;38(4)e16-e47.
70. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 1: Basic Principles and Terminology. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1126–47.
71. Guzmán Aroca F, Abellán Rivero D, Reus Pintado M. La elastografía: una nueva aplicación de la ecografía. ¿Cuál es su utilidad clínica? *Radiología*. 2014;56(4):290-294.
72. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303–29.
73. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient

Referencias bibliográficas

- elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(12):1705–13.
74. Rockey DC. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis and Portal Hypertension With Transient Elastography. *Gastroenterology.* 2008;134(1):8–14.
75. Sporea I, Şirli R. Hepatic elastography using ultrasound waves. *Ultraschall Med.* 2012;33(6):550-8.
76. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128(2):343–50.
77. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: A multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol.* 2010;53(6):1013–21.
78. Vergara S, Macías J, Rivero A, Gutiérrez-Valencia A, González-Serrano M, Merino D, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis.* 2007;45(8):969–74.
79. Ganne-Carrié N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology.* 2006;44(6):1511–7.
80. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis: *Gastroenterology.* 2008;134(4):960–74.
81. Ferraioli G, Maiocchi L, Lissandrin R, Tinelli C, De Silvestri A, Filice C. Accuracy of the ElastPQ Technique for the Assessment of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: a “Real Life” Single Center Study. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2016;25(3):331–5.
82. Guzmán-Aroca F, Reus M, Berná-Serna JD, Serrano L, Serrano C, Gilabert A et al. Reproducibility of Shear Wave Velocity Measurements by Acoustic Radiation Force Impulse Imaging of the Liver. *J Ultrasound Med.* 2011;30(7):975–9.
83. Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, Alessi N, Attanasio M, Petta S, et al. Comparison of Transient Elastography and Acoustic Radiation Force Impulse for

Referencias bibliográficas

- Non-Invasive Staging of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(2):2112–20.
84. Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, Oberti F, Dib N, Lebigot J, et al. Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(9):1074–84.
85. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F. Liver Fibrosis in Viral Hepatitis: noninvasive assessment with Acoustic Radiation Force Impulse Imaging versus Transient Elastography. *Radiology.* 2009;252(2):595–604.
86. Piscaglia F, Salvatore V, Di Donato R, D’Onofrio M, Gualandi S, Galloti A. Accuracy of VirtualTouch Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging for the Diagnosis of Cirrhosis during Liver Ultrasonography. *Ultraschall Med.* 2011;32:167–75.
87. Bota S, Sporea I, Peck-radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, et al. The influence of aminotransferase levels on liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography: a retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2013;45(9):762–8.
88. Yoon KT, Lim SM, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography and effect of necroinflammation. *Dig Dis Sci.* 2012;57(6):1682-91.
89. Guzmán-Aroca F, Frutos-Bernal MD, Bas A, Luján-Mompeán JA, Reus M, Berná-Serna JdeD, et al. Detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with morbid obesity before bariatric surgery: Preliminary evaluation with acoustic radiation force impulse imaging. *Eur Radiol.* 2012;22(11):2525–32.
90. Suda T, Okawa O, Masaoka R, Gyotoku Y, Tokutomi N, Katayama Y. Shear wave elastography in hepatitis C patients before and after antiviral therapy. *World J Gastroenterol.* 2017;9(1):64–8.
91. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2015;62(4):1101–10.
92. Macaluso FS, Maida M, Cammà C, Cabibbo G, Cabibi D, Alduino R, et al. Steatosis affects the performance of liver stiffness measurement for fibrosis

Referencias bibliográficas

- assessment in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61(3):523–9.
93. Wong VW, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan HLY, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(2):454–62.
94. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis.* 2008;40(5):371–8.
95. Grgurevic I, Cikara I, Horvat J, Lukic IK, Heinzl R, Banic M, et al. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis with Acoustic Radiation Force Impulse Imaging : Increased Liver and Splenic Stiffness in Patients with Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Ultraschall Med.* 2011;32(2):160–6.
96. Nierhoff J, Angelina A, Ortiz C, Herrmann E, Zeuzem S, Friedrich-rust M. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis : a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2013;23(11):3040-53.
97. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int.* 2013;33(8):1138–47.
98. Sporea I, Bota S, Peck-radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, et al. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C : An international multicenter study. *Eur J Radiol.* 2012;81(12):4112–8.
99. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2012;19(2):212–9.
100. Popescu A, Sporea I, Sirli R, Bota S, Focşa M, Dănilă M, et al. The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects. *Med Ultrason.* 2011;13(1):33–7.
101. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology.* 2010;256(2):640–7.

Referencias bibliográficas

102. Bota S, Sporea I, Şirli R, Popescu A, Gradinaru-Taşcău O. How useful are ARFI elastography cut-off values proposed by metaanalysis for predicting the significant fibrosis and compensated liver cirrhosis? *Med Ultrason*. 2015; 17(2):200-205.
103. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis c en el sistema nacional de salud (PEAHC). [Internet]. 2017 [actualizado Jul 2018, citado Ago 2018]. Disponible en: [http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/Plan_Estrategico_Abordaje_Hepatitis_C_\(PEAHC\).pdf](http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/Plan_Estrategico_Abordaje_Hepatitis_C_(PEAHC).pdf)
104. Knop V, Hoppe D, Welzel T, Vermehren J, Herrmann E, Vermehren A, et al. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *J Viral Hepat*. 2016; 23(12):994-1002.
105. Lee YA, Friedman SL. Reversal, maintenance or progression: What happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C? *Antivir Res*. 2014;107:23–30.
106. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889–98.
107. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 2016;63(5):1493-505.
108. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2618-2628.
109. Kowdley K V., Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(20):1879–88.
110. Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, Kuo A, Reddy KR, Lim JK, et al. Effectiveness of Simeprevir Plus Sofosbuvir, with or Without Ribavirin, in Real-

Referencias bibliográficas

- World Patients with HCV Genotype 1 Infection. *Gastroenterology*. 2016;150(2):419–29.
111. Terrault, Norah A., Zeuzem, S, Di Bisceglie Adrian M. et al. Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated With Sustained Virologic Response. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1131–1140.
112. Pérez-Tamayo R. Cirrhosis of the liver: a reversible disease? *Pathol Annu*. 1979;14:183–213.
113. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky J-M. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology*. 2007;46(1):22–31.
114. Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: Systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):46.
115. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology*. 2017;152(1):142–156.
116. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H. Association Between Sustained Virological Response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308(24):2584–93.
117. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-ytter Y. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158(5_part 1_):329–37.
118. Akhtar E, Manne V, Saab S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis. *Liver Int*. 2015;35(1):30–6.
119. Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, Thabut D, Massard J, Moussalli J, et al. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antivir Ther*. 2010;15(4):617–31.
120. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients

Referencias bibliográficas

- with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1303–13.
121. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffman J, Di Bisceglie AM, et al. Clinical, Virologic, Histologic, and Biochemical Outcomes After Successful HCV Therapy: A 5-Year Follow-up of 150 Patients. *Hepatology*. 2009;49(3):729–38.
 122. D’Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(2):532–43.
 123. Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, Thabut D, Lebray P, Rudler M, et al. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013;59(4):675–83.
 124. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, et al. Histologic Improvement of Fibrosis in Patients with Hepatitis C Who Have Sustained Response to Interferon Therapy. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):517–24.
 125. Cammà C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote J, Zeuzem S, Pockros PJ, et al. Effect of Peginterferon Alfa-2a on Liver Histology in Chronic Hepatitis C: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *Hepatology*. 2004;39(2):333–42.
 126. Hézode C, Castéra L, Roudot-Thoraval F, Bouvier-Alias M, Rosa I, Roulot D, et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(6):656.63.
 127. Facciorusso A, Del Prete V, Turco A, Buccino RV, Nacchiero MC, Muscatiello N. Long-term liver stiffness assessment in hepatitis C virus patients undergoing antiviral therapy: Results from a 5-year cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(4):942–9.
 128. Bachofner JA, Valli P V., Kröger A, Bergamin I, Künzler P, Baserga A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int*. 2017;37(3):369–76.
 129. Pineda JA, Merchante N, Mancebo M, Neukam K, Rincón P, Álvarez-Ossorio M, et al. Short-term effect of DAA IFN-free regimens on liver stiffness. *J Hepatol*.

Referencias bibliográficas

- 2017;66(1):S525.
130. Sporea I, Lupusoru R, Mare R, Popescu A, Iacob S, Gheorghe L, et al. Dynamics of liver stiffness values by means of Transient Elastography in patients with HCV liver cirrhosis undergoing Interferon free treatment. *J Gastrointest Liver Dis.* 2017;26(2):145–50.
131. Ogasawara N, Kobayashi M, Akuta N, Kominami Y, Fujiyama S, Kawamura Y, et al. Serial changes in liver stiffness and controlled attenuation parameter following direct-acting antiviral therapy against hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol.* 2017;90(2):313–9.
132. Tag-Adeen M, Sabra AM, Akazawa Y, Ohnita K, Nakao K. Impact of hepatitis C virus genotype-4 eradication following direct acting antivirals on liver stiffness measurement. *Hepat Med.* 2017;9:45–53.
133. Pons M, Santos B, Simón-Talero M, Ventura-Cots M, Riveiro-Barciela M, Esteban R, et al. Rapid liver and spleen stiffness improvement in compensated advanced chronic liver disease patients treated with oral antivirals. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017;10(8):619–29.
134. Elsharkawy A, Alem SA, Fouad R, El Raziky M, El Akel W, Abdo M, et al. Changes in liver stiffness measurements and fibrosis scores following sofosbuvir based treatment regimens without interferon. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(9):1624–30.
135. Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):27–38.
136. D’Ambrosio RD, Aghemo A, Fraquelli M, Rumi MG, Donato MF, Paradis V, et al. The diagnostic accuracy of Fibroscan® for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol.* 2013;59(2):251–6.
137. Pockros P, Crissien-Martinez AM, Frenette C, Skillin C, Bao F, Du E, et al. Degree of liver fibrosis regression predicted by transient elastography after cure of chronic hepatitis C with direct acting antivirals is overestimated but confirmed by liver biopsy. *J Hepatol.* 2017;66(1):S108.

Referencias bibliográficas

138. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Mizuno K, Sone Y, Kataoka S, et al. Improvement of liver stiffness in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(12):1982–8.
139. Chen S-H, Lai H-C, Chiang I-P, Su W-P, Lin C-H, Kao J-T, et al. Changes in liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography after antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190455.
140. Tachi Y, Hirai T, Kojima Y, Ishizu Y, Honda T, Kuzuya T, et al. Liver stiffness reduction correlates with histological characteristics of hepatitis C patients with sustained virological response. *Liver Int*. 2018;38:59–67.
141. Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, Shibata A, et al. Changes of shear-wave velocity by interferon-based therapy in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2015;21(35):10215–23.
142. Forestier N, Gaus A, Herrmann E, Sarrazin C, Bojunga J, Poynard T, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of antiviral treatment response in chronic hepatitis C. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21(4):367–73.
143. Wu S-D, Ding H, Liu L-L, Zhuang Y, Liu Y, Cheng L-S, et al. Longitudinal monitoring of liver stiffness by acoustic radiation force impulse imaging in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(3):227-236.
144. Mascia C, Vita S, Zuccalà P, Marocco R, Tieghi T, Savinelli S et al. Changes in inflammatory biomarkers in HCV-infected patients undergoing direct acting antiviral-containing regimens with or without interferon. *PLoS One*. 2017;12(6): e0179400.
145. Miyaki E, Imamura M, Hiraga N, Murakami E, Kawaoka T, Tsuge M, et al. Daclatasvir and asunaprevir treatment improves liver function parameters and reduces liver fibrosis markers in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res*. 2016;46(8):758-764.
146. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol*. 2016;65(4):719–26.

Referencias bibliográficas

147. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUIPILT cohorts). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol.* 2016;65(4):734–40.
148. Zeng QL, Li ZQ, Liang HX, Xu GH, Li CX, Zhang DW, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in the era of DAAs: Too alarming? *J Hepatol.* 2016;65(5):1068–9.
149. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol.* 2017;67(6):1204–12.
150. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol.* 2012;56(3):696–703.
151. Berzigotti A, Zappoli P, Magalotti D, Tiani C, Rossi V, Zoli M. Spleen Enlargement on Follow-Up Evaluation: A Noninvasive Predictor of Complications of Portal Hypertension in Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(10):1129–34.
152. Schepis F, Cammà C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology.* 2001;33(2):333–8.
153. Van Der Meer AJ, Maan R, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J, et al. Improvement of platelets after SVR among patients with chronic HCV infection and advanced hepatic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(6):1168–76.
154. Colecchia A, Montrone L, Scaiola E, Bacchireggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology.* 2012;143(3):646–54.
155. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, Freissmuth C, Schwarzer R, Stern R, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-Induced portal hypertension. *J Hepatol.* 2016;65(4):692–699.
156. Afdhal N, Everson GT, Calleja JL, McCaughan GW, Bosch J, Brainard DM, et al. Effect of long term viral suppression with Sofosbuvir + Ribavirin on hepatic venous pressure gradient in HCV-infected patients with cirrhosis and portal

Referencias bibliográficas

- hypertension. *J Hepatol.* 2015;(62):263–864.
157. Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, Londoño M-C, Llop E, González JM, et al. Impact of all-oral antiviral therapy on portal pressure and hemodynamics on HCV-infected cirrhotic patients. *Hepatology.* 2016;64:30A-31A.
158. Goertz RS, Sturm J, Pfeifer L, Wildner D, Wachter DL, Neurath MF, et al. ARFI cut-off values and significance of standard deviation for liver fibrosis staging in patients with chronic liver disease. *Ann Hepatol.* 2013;12(6):935–41.
159. Chan J, Gogela N, Zheng H, Lammert S, Ajayi T, Fricker Z, et al. Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic HCV Infection Results in Liver Stiffness Regression Over 12 Months Post-treatment. *Dig Dis Sci.* 2018;63(2):486–92.
160. Deterding K, Höner Zu Siederdisen C, Port K, Solbach P, Sollik L, Kirschner J, et al. Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):889–901.
161. Kowdley K., Sundaram V, Jeon C., Qureshi K, Latt N., Sahota A, et al. Eight Weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir Is Effective for Selected Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2017;65(4):1094–103.

ANEXOS

ANEXO 1 - HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE



TÍTULO DEL ESTUDIO: Valoración de la respuesta de la enfermedad hepática mediante elastografía en pacientes con VHC tratados con antivirales de acción directa

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Por qué se hace el estudio:

El virus de la hepatitis c (VHC) causa una infección de distribución mundial cuya principal consecuencia es la enfermedad hepática crónica. Constituye un problema de salud pública que supone la principal indicación de trasplante hepático en Europa. El impacto de la infección es muy variable, y puede ocasionar desde alteraciones histológicas sutiles hasta una extensa fibrosis y cirrosis hepática, con o sin desarrollo de carcinoma hepatocelular.

Afortunadamente, el manejo clínico de los pacientes con VHC ha mejorado considerablemente debido a la reciente aprobación de nuevas terapias farmacológicas basadas en el uso de antivirales de acción directa mediante regímenes libres de Interferón. Estos fármacos han demostrado una alta eficacia con tasas de respuesta viral superiores al 95% y muy buena tolerancia. Actualmente, interesa conocer si además de curar la infección, estas terapias condicionan una regresión de la enfermedad hepática, ya que es el principal factor pronóstico de la infección por VHC. Para intentar dilucidar esta cuestión se están llevando a cabo numerosas investigaciones en todo el mundo, sin existir de momento datos suficientes acerca del impacto que tienen estos fármacos sobre la historia natural de la cirrosis hepática. Este estudio, para el que solicitamos su colaboración, se hace para conocer el efecto de estos tratamientos sobre la enfermedad hepática secundaria al VHC, con el objeto de

saber si se produce una regresión de la hepatopatía tras el tratamiento antiviral, lo que tiene implicaciones pronósticas e influye en el manejo clínico-terapéutico a corto y largo plazo.

En qué consiste el estudio:

- Se van a recopilar los datos relativos a las pruebas médicas que se le realicen durante el seguimiento de su enfermedad (análisis de sangre, ecografías y elastografías hepáticas), solicitadas por su médico cuando las considere oportunas.
- Se utilizarán los datos de las pruebas realizadas antes y después de haber recibido tratamiento antiviral para realizar análisis comparativos con fines de investigación.

Implicaciones para el paciente:

- La participación es totalmente voluntaria.
- El participante puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el paciente/sujeto sano voluntario:

Este estudio no implica ningún riesgo.

ANEXO 2 - CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE



Título del estudio: **Valoración de la respuesta de la enfermedad hepática mediante elastografía en pacientes con VHC tratados con antivirales de acción directa**

Yo (Nombre y apellidos):

.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Hoja de información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio que me ha sido propuesto
- He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con el investigador informador: Nombre y apellidos):
- Comprendo que mi participación es voluntaria, altruista (no recibo compensación económica ninguna) y que soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la información obtenida solo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera
 - Sin tener que dar explicaciones
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio

Firma del paciente
(o de su representante legal en su caso)

Nombre y apellidos:.....

Fecha:

Firma del investigador informador

Nombre y apellidos:

Fecha:

ANEXO 3 – HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Registro basal (primera consulta)

Datos generales

- Código paciente (CIP Autonómico)
- Sexo
- Año nacimiento

Datos analíticos y radiológicos

- Genotipo y subtipo del virus
- Carga viral (copias/ml)
- ALT (UI/L)
- AST (UI/L)
- Albúmina (g/dl)
- Bilirrubina (mg/dl)
- AFP (ng/ml)
- Plaquetas ($\times 10^3$ U/L)
- FA (UI/L)
- APRI
- FIB-4
- Hepatomegalia SI / NO
- Hipertrofia del caudado SI / NO
- Contorno hepático lobulado SI / NO
- Ecoestructura heterogénea SI / NO
- Esteatosis SI / NO
- Aumento del calibre portal SI / NO
- Esplenomegalia SI / NO
- Elastografía ARFI:
 - Fecha de realización
 - Vc hepática (m/s)
 - Grado METAVIR con ARFI (F<2, F=2, F=3, F=4)

Datos terapéuticos

- Tratamientos previos SI / NO
- Régimen de tratamiento indicado
- Tratamiento iniciado con fecha

Revisiones (visitas sucesivas)

Datos analíticos

- Respuesta viral sostenida (a las 12 o 24 semanas)

Datos analíticos (al año)

- ALT (UI/L)
- AST (UI/L)
- Albúmina (g/dl)
- Bilirrubina (mg/dl)
- AFP (ng/ml)
- Plaquetas ($\times 10^3$ U/L)
- FA (UI/L)
- APRI
- FIB-4

Datos radiológicos (al año)

- Hepatomegalia SI / NO
- Hipertrofia del caudado SI / NO
- Contorno hepático lobulado SI / NO
- Ecoestructura heterogénea SI / NO
- Esteatosis SI / NO
- Aumento del calibre portal SI / NO
- Esplenomegalia SI / NO
- Elastografía ARFI
 - Fecha de realización
 - Vc hepática (m/s)
 - Grado METAVIR con ARFI (F<2, F=2, F=3, F=4)
 - Grado de mejoría de la Vc (m/s)

- Mejora de la Vc SI/NO
- Mejora del grado METAVIR SI/NO

Datos terapéuticos

- Continúa con tratamiento SI / NO
- Fecha y motivo de interrupción del tratamiento
- Fecha de finalización de tratamiento