

UNIVERSIDAD DE ALMERÍA
Escuela Internacional de Doctorado



Doctorado en Ciencias Médicas
TESIS DOCTORAL

Utilidad de la elastografía hepática en el seguimiento de pacientes que viven con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana coinfectados por el Virus de Hepatitis C tratados con antivirales de acción directa.

Usefulness of transient elastography in the follow-up of patients living with the Human Immunodeficiency Virus co-infected with the Hepatitis C Virus treated with direct-acting antivirals.

Doctorando:

Sergio Ferra Murcia.

Director:

Dr. Don Antonio Ramón Collado Romacho.

Almería, marzo de 2023



UNIVERSIDAD
DE ALMERÍA

El doctorando D. Sergio Ferra Murcia y el director de la tesis Dr. D. Antonio R. Collado Romacho,

Garantizan al firmar esta tesis doctoral que, el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección del director de la tesis, que en la realización del trabajo se han respetado los derechos de otros autores a ser citados cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones, que tras la redacción la presente memoria ha sido revisada por ambos, doctorando y director, y la encuentro conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor ante el Tribunal propuesto.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firmamos la presente en


Almería a 25 de enero de 2023

Doctorando

D. Sergio Ferra Murcia

Director de la Tesis

Dr. D. Antonio R. Collado Romacho

 Universidad de Almería
Carretera Sacramento s/n
04120, La Cañada de San
Urbano, Almería

A...mi familia biológica y profesional...

... Decía Robe que “la vida es galopar un camino empedrado de horas, minutos y segundos” (1) y sin duda, el galope de la vida no podría llevarse a cabo sin el apoyo de la familia biológica y profesional. Esta Tesis Doctoral es el reflejo del trabajo humilde y constante de mi padre profesional: **Dr. Antonio Collado**, al cual siempre estaré eternamente agradecido de haberme acompañado en este camino que es la vida, con entereza, paciencia y talento.

... Gracias a mi mujer Lucía por soportar este parto, compaginando el Doctorado con la vida familiar y laboral. Gracias por construir un hogar conmigo y gestar, mientras escribo estas líneas, a nuestra hija Amelia, que ya es una realidad entre nosotros, nos ha cambiado la vida.

... Gracias a mis padres, a mi hermano Raúl y a mis compañeras de la Unidad de Enfermedades Infecciosas por su ayuda impagable diaria. Gracias también a todos aquellos internistas que han contribuido a mi formación, con gran entusiasmo, pasión y generosidad.

... Gracias al Dr. Fernando Reche por su soporte estadístico y matemático, por hacerme ver la clínica con los ojos de las matemáticas... ¡cuánto me has enseñado!

... Gracias al Dr. Tesifón Parrón, Dr. Torrecillas, Dr. Nievas, Dra. Alarcón y profesores/as del Máster de Investigación de la UAL por su impagable paciencia, recomendaciones y aliento en este empedrado camino de la investigación.

... Gracias a los pacientes, pues son la razón de nuestra existencia cada día. Por y para ellos estamos aquí. Gracias por confiar en nosotros.

In memoriam, M.^a Carmen Gálvez Contreras, desde el cielo sé que estarás orgullosa de la semilla que sembraste en nosotros. Te echamos de menos, maestra.

0. ÍNDICE DE CONTENIDOS

<u>0. ÍNDICE DE CONTENIDOS.....</u>	<u>7</u>
<u>1. ÍNDICE DE FIGURAS.....</u>	<u>10</u>
<u>2. ÍNDICE DE TABLAS.....</u>	<u>12</u>
<u>3. ABREVIATURAS.....</u>	<u>13</u>
<u>4. RESUMEN.....</u>	<u>16</u>
<u>5. INTRODUCCIÓN</u>	<u>20</u>
5.1 CONTEXTUALIZACIÓN HEPATITIS C.....	20
5.2 INFECCIÓN POR VHC EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH (PVVIH).	21
5.3 HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC.	24
5.4 PECULIARIDADES DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIH/VHC.	26
5.5 EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO FRENTE A LA HEPATITIS C.....	29
5.6 EFECTOS DEL VHC EN EL METABOLISMO.....	31
5.7 EFECTOS DE LA INFECCIÓN VIH EN EL METABOLISMO.	32
5.8 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL FRENTE AL VIH	33
5.9 ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA (EH).	36
5.9.1 UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.	37
<u>6. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</u>	<u>41</u>
<u>7. OBJETIVOS.....</u>	<u>42</u>
<u>8. PACIENTES Y MÉTODOS.</u>	<u>43</u>
<u>8.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.</u>	<u>43</u>
<u>8.2. POBLACIÓN Y PARTICIPANTES.....</u>	<u>45</u>

<u>8.3. RECOGIDA DE INFORMACIÓN Y ASPECTOS ÉTICOS.....</u>	<u>46</u>
<u>8.3.1. VARIABLES DEL ESTUDIO.</u>	<u>47</u>
<u>8.3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</u>	<u>56</u>
<u>9. RESULTADOS.....</u>	<u>59</u>
<u>9.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.</u>	<u>59</u>
<u>9.2. ANÁLISIS “ANTES-DESPUÉS”.</u>	<u>69</u>
9.2.1 VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.	71
9.2.2 VARIABLES LIPÍDICAS.....	73
9.2.3 VARIABLES HEPÁTICAS.....	75
9.2.4 VARIABLES RENALES.	80
9.2.5 VARIABLES INMUNOLÓGICAS.	81
<u>9.3. ANÁLISIS BIVARIANTE Y MULTIVARIANTE: UNO Y DOS FACTORES.</u>	<u>84</u>
<u>9.4. MODELO PREDICTIVO.....</u>	<u>92</u>
<u>9.4.1. EVALUACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO.....</u>	<u>94</u>
<u>10. DISCUSIÓN.....</u>	<u>96</u>
<u>11. CONCLUSIONES.....</u>	<u>111</u>
<u>12. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.</u>	<u>113</u>
<u>13. PROSPECTIVA INVESTIGADORA.....</u>	<u>116</u>
<u>14. BIBLIOGRAFÍA.....</u>	<u>117</u>
<u>15. DIVULGACIÓN CIENTÍFICA.</u>	<u>134</u>

1. ÍNDICE DE FIGURAS

- **Figura 1:** ciclo replicativo del VIH.
- **Figura 2:** fotografía de la interfaz de usuario con mapas de propagación de ondas transversales. Elastografía hepática.
- **Figura 3:** clasificación del grado de esteatosis en función de la puntuación del CAP.
- **Figura 4:** diagrama de flujo del estudio.
- **Figura 5A y 5B:** gráfico de densidad en relación a la edad y el genotipo del VHC.
- **Figura 6:** gráfico de densidad en relación a la RH basal medida en kPa y el grado de fibrosis.
- **Figura 7:** correlograma de las variables analizadas.
- **Figura 8:** Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación al peso (kg).
- **Figura 9:** Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación al IMC (kg/m^2).
- **Figura 10:** Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación al Colesterol total (mg/dL).
- **Figura 11:** Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación al LDLc (mg/dL).
- **Figura 12:** Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación a bilirrubina (mg/dL).
- **Figura 13:** Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación al índice MELD (puntuación score).
- **Figura 14:** Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación a albúmina (mg/dL).
- **Figura 15:** Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación a ALT (U/L).
- **Figura 16:** Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación a rigidez hepática (RH) (kPa).
- **Figura 17:** diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación a la tasa de filtrado glomerular (FG) calculada mediante la fórmula CKD-EPI y expresada en $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

- **Figura 18:** Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación al recuento de Linfocitos T CD4+ (cél. /mm³).
- **Figura 19:** Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación al recuento de Linfocitos T CD8+ (cél. /mm³).
- **Figura 20:** Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación al cociente de Linfocitos T CD4/CD8+ (puntos).
- **Figura 21:** diagramas de las diferencias (basal vs RVS12) en las variables de interés tras haber recibido tratamiento combinado TAR y AAD.
- **Figura 22:** diagramas de las diferencias (basal vs RVS12) en las variables de interés en función del genotipo (GT3 vs no-GT3).
- **Figura 23:** diagramas de las diferencias (basal vs RVS12) en las variables de interés en función de la situación inmunológica basal del paciente.
- **Figura 24:** modelo predictivo basado en árboles de clasificación. Clasificación de pacientes en RH RVS12.
- **Figura 25:** importancia de las variables a clasificar en el modelo predictivo (árbol de clasificación).
- **Figura 26:** evolución del error del árbol de clasificación mediante validación cruzada.

2. ÍNDICE DE TABLAS

- **Tabla 1:** comparativa de las técnicas no invasivas para el diagnóstico de fibrosis hepática validadas en la coinfección VIH/VHC.
- **Tabla 2:** Características basales de la cohorte basadas en edad, sexo, vía de transmisión, terapia de sustitución de opiáceos, TAR, AAD, SIDA y genotipo VHC.
- **Tabla 3A:** características antropométricas basales.
- **Tabla 3B:** características lipídicas basales.
- **Tabla 3C:** características hepáticas basales.
- **Tabla 3D:** características renales basales.
- **Tabla 3E:** características inmunológicas basales.
- **Tabla 4:** distribución de tratamiento antiviral de acción directa (AAD) agrupado en 2 grupos principales en función de la diana terapéutica. IP NS3/NS4A, inhibidores de proteasa frente proteína no estructural 3 y 4A. NS5A y NS5B, inhibidores de la proteína no estructural 5A y 5B.
- **Tabla 5:** distribución de tratamiento antirretroviral (TAR) agrupado en 4 grupos principales: IP, inhibidores de proteasa, INI, inhibidores de integrasa, NNRTI, inhibidores de la retrotranscriptasa no análogos de nucleósidos y libre de análogos de nucleósidos.
- **Tabla 6:** comparativa de las variables objetivo antes-después representado como medias y DE.
- **Tabla 7:** tabla de contingencia con frecuencias n (%) de los TAR y AAD empleados.
- **Tabla 8:** tabla de contingencia con frecuencias n (%) de los GT del VHC y TAR empleados.
- **Tabla 9:** tabla de contingencia con frecuencias n (%) de los GT del VHC y AAD empleados.
- **Tabla 10:** estadísticos por clase en relación al modelo predictivo.

3. ABREVIATURAS

2D: paritaprevir/r y ombitasvir
3D: paritaprevir/r, ombitasvir y dasabuvir
3TC: lamivudina
AAD: antivirales de acción directa
ABC: abacavir
ALT: alanina aminotransferasa
ATV: atazanavir
BIC: bictegravir
CAB: cabotegravir
CAP: *controlled attenuation parameter*
Col.T.: colesterol total
CTP: Child-Turcotte-Pugh
CV: coeficiente de variación
DAP: desviación absoluta promedio
DCV: daclatasvir
DE: desviación estándar
DOR: doravirina
DRV/p: darunavir potenciado (cobicistat o ritonavir)
DRV: darunavir
DTG: dolutegravir
DNA: ácido desoxirribonucleico
EFV: efavirenz
ELB: elbasvir
EH: elastografía hepática
ETR: etravirina
EVG: elvitegravir
FDA: *food and drug administration*
FTC: emtricitabina,
G/P: glecaprevir coformulado con pibrentasvir
GT: genotipo
GZP: grazoprevir
HSH: hombres que tienen sexo con hombres

HTX: heterosexual

INI: inhibidores de integrasa

IP: inhibidores de proteasa

IQR: rango intercuartílico

ITS: infecciones de transmisión sexual

kPa: kiloPascal

LEDV: ledipasvir

LDLc: *low density lipoprotein cholesterol*

MVC: maraviroc

NNPI: inhibidores de la polimerasa no nucleósidos

NNRTI: *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*

NRTI: *nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors*

NVR: nevirapina

PEG: interferón pegilado

PVVIH: personas que viven con VIH

Q1: primer cuartil

Q3: tercer cuartil

RAL: raltegravir

RBV: ribavirina

RE: relación del efecto

RH: rigidez hepática

RI: rango intercuartílico

RNA: ácido ribonucleico

RPV: rilpivirina

RT: retrotranscriptasa

RVS12: respuesta viral sostenida a las 12 semanas de fin de tratamiento frente al virus de la hepatitis C.

SIDA: síndrome inmunodeficiencia humana adquirida

SMV: simeprevir

SOF: sofosbuvir

TAR: tratamiento antirretroviral

TDF: tenofovir dimetil fumarato

UDVP: usuario de drogas por vía parenteral

VHB: virus hepatitis B

VHC: virus hepatitis C

VIH: virus inmunodeficiencia humana

4. RESUMEN

FUNDAMENTO: el tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) sin interferón es el estándar de oro para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), tanto en pacientes monoinfectados como en personas que viven con VIH (PVVIH) e infectados por VHC. Se dispone de poca información sobre el impacto en vida real de lograr la curación del VHC en pacientes coinfectados VIH/VHC.

OBJETIVO principal: predecir a corto plazo la variación en el grado de rigidez hepática (RH) mediante elastografía hepática (EH) en pacientes coinfectados VIH/VHC que reciben AAD. *Secundarios:* valorar qué factores influyen en la predicción de los cambios en la rigidez hepática (RH) y analizar el impacto acontecido en cada paciente.

MÉTODO: estudio descriptivo antes-después en vida real donde se analizan retrospectivamente todos los episodios de tratamiento (128) desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2019 en 125 pacientes que viven con VIH, coinfectados con VHC, tratados en el Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería). Se recogieron datos demográficos, virales, antropométricos, lipídicos, hepáticos, renales e inmunológicos de forma basal y en el momento en el que cada paciente alcanzó una respuesta virológica sostenida a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (RVS12). Se realizaron análisis descriptivos y no paramétricos, finalmente un modelo predictivo con apoyo de árboles de clasificación.

RESULTADOS: se objetivaron cambios significativos precoces en el perfil lipídico (LDLc y Colesterol total; $p < 0,01$); en variables hepáticas (bilirrubina, albúmina, Child-Turcotte-Pugh (CTP), alanina aminotransferasa (ALT) y RH; $p < 0,05$); en variables renales (creatinina, filtrado glomerular; $p < 0,01$); e inmunológicas (CD4, CD8; $p < 0,01$). Se obtuvo un modelo predictivo de probabilidad de cambio en la RH con una precisión del 78% con los datos basales de EH, ALT, CD4 y el empleo de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI).

CONCLUSIONES: el tratamiento frente a la hepatopatía VHC en pacientes coinfectados VIH/VHC supone un impacto metabólico con relevancia clínica. La EH es un elemento útil en la predicción de cambios hepáticos precoces tras la RVS12 en

pacientes coinfectados VIH/VHC, siendo más favorables en aquellos pacientes con un grado de fibrosis inicial F0-F3 y ALT basal < 61 U/L. Los pacientes con CD4 >739/mm³ basal podrían beneficiarse de un régimen basado en NNRTI.

Palabras clave: Coinfección VIH/VHC. Antivirales de Acción Directa. Comorbilidad VIH. Impacto metabólico. Tratamiento con AAD antes-después.

ABSTRACT

BACKGROUND: interferon-free direct-acting antivirals (DAA) therapy is the gold standard for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection, both in mono-infected patients and in people living with HIV (PLHIV) and infected with HCV. Little information is available on the real-life impact of achieving HCV cure in HIV/HCV co-infected patients.

MAIN OBJECTIVE: predict short-term variation in the degree of liver stiffness (LS) by transient elastography (TE) in HIV/HCV co-infected patients receiving DAAs. Secondary: assess factors influence the prediction of changes in liver stiffness (LS) and analyze the impact that occurred in each patient.

METHOD: descriptive before-after study in real life where all treatment episodes (128) are retrospectively analyzed from January 1, 2015 to December 31, 2019 in 125 PLHIV, coinfecting with HCV, treated in Torrecárdenas University Hospital (Almería). Demographic, viral, anthropometric, lipid, hepatic, renal, and immunological data were collected at baseline and at the moment in which each patient achieved a sustained virological response 12 weeks after finishing treatment (SVR12). Descriptive and non-parametric analyzes were carried out, finally a predictive model supported by classification trees.

RESULTS: early significant changes were observed in the lipid profile (LDLc and total cholesterol; $p < 0.01$); in liver variables (bilirubin, albumin, Child-Turcotte-Pugh (CTP), alanine aminotransferase (ALT) and LS; $p < 0.05$); in renal variables (creatinine, glomerular filtration; $p < 0.01$); and immunological (CD4, CD8; $p < 0.01$). A predictive model of the probability of change in LS was obtained with an accuracy of 78% using baseline TE, ALT, CD4 data and the use of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs).

CONCLUSIONS: treatment against HCV liver disease in HIV/HCV coinfecting patients has a clinically relevant metabolic impact. TE is a useful element in the prediction of early liver changes after SVR12 in HIV/HCV coinfecting patients, being more favorable

in those patients with an initial fibrosis grade F0-F3 and baseline ALT < 61 U/L. Patients with baseline CD4 count >739/mm³ might benefit from an NNRTI-based regimen.

Key words: HIV / HCV co-infection. Direct Acting Antivirals. HIV comorbidity. Metabolic impact. Before-after DAA therapy.

5. INTRODUCCIÓN

5.1 Contextualización Hepatitis C.

La infección por el VHC es una enfermedad ubicua con una prevalencia variable según las diferentes áreas geográficas. Dicha infección es, a menudo, asintomática, siendo por tanto necesario realizar una determinación analítica que se basa en detección de anticuerpos frente al VHC (serología) y el ARN viral (técnica de reacción en cadena de la polimerasa: PCR-VHC o detección de ácido nucleico: NAAT) (2).

La mayoría de los pacientes infectados con el VHC en Europa y Estados Unidos adquirieron la enfermedad a través del uso de sustancias de abuso por vía parenteral o mediante transfusiones de hemoderivados. Esta última vía cada vez es menos frecuente desde que se incluyeron determinaciones analíticas frente al VHC de forma rutinaria a partir de 1990 en los donantes de sangre. En regiones del Mundo menos desarrolladas aún siguen siendo importantes otros tipos de exposiciones parenterales (3).

Por tanto, la exposición parenteral sigue siendo el medio de transmisión más prevalente. Diversos estudios han tratado de establecer la viabilidad del virus en el interior de las jeringas, documentándose VHC viable hasta 9 semanas después de producirse la contaminación (4).

En cuanto a la transmisión en torno a relaciones sexuales, ha experimentado un aumento en los últimos 15 años. La eliminación rectal del VHC en individuos infectados y ciertas prácticas sexuales pueden conllevar a un mayor riesgo de transmisión, sobre todo en hombres que tienen sexo con hombres (HSH), especialmente en aquellos que mantienen sexo anal receptivo sin protección con más de una pareja sexual (5). El aumento de casos de transmisión sexual de hepatitis C se observó primero en algunos países europeos como Reino Unido, Francia, Alemania y Países Bajos. Posteriormente en Australia, Estados Unidos y Canadá (6).

En España, se ha descrito también este hecho en grandes núcleos urbanos como Madrid y Barcelona, sobre todo relacionado con el fenómeno del “*ChemSex*” (7).

Se define *ChemSex* como el uso intencionado, desadaptativo e intensivo de algunas sustancias de abuso ilegales en contextos sexuales (7). Se trata de un fenómeno emergente descrito desde principios de la década de los 2000. Se emplean sustancias que pueden causar elevado nivel de dependencia como la *Metanfetamina*, e intoxicación como la producida por *Gamma-hidroxi-butirato* o *GHB*. Es común su administración por vía intravenosa (“*Slamming*”) así como una alta exposición temporal mantenida en cada sesión (*varias horas-varios días*) con lo cual aumenta el riesgo de daños relacionados a través de heridas, irritación o sangrado de las mucosas, aumentando también, por tanto, el riesgo de transmisibilidad del VIH y otras infecciones de transmisión sexual (ITS) (8,9).

5.2 Infección por VHC en personas que viven con VIH (PVVIH).

El **Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)**, agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es un virus RNA, genéticamente relacionado con *lentivirus* de la familia *retroviridae* que infecta selectivamente a células que expresan en su superficie el receptor *CD4*, en las que se replica con una cinética muy agresiva excepcional en los *lentivirus*. Tiene la peculiaridad de codificar una enzima crucial para su replicación en el ser humano, la retrotranscriptasa o “transcriptasa inversa” que le hace posible sintetizar una molécula de DNA a partir del RNA viral. Empleando otra serie de enzimas virales como la integrasa y la maquinaria enzimática de la célula infectada que expresa en su superficie el receptor *CD4*, completa su ciclo vital, causando la destrucción de dicha célula y en consecuencia el deterioro inmunológico progresivo que caracteriza a esta infección y por ello, una mayor vulnerabilidad del huésped a infecciones oportunistas (9,10).

Según los últimos datos oficiales de la organización mundial de la salud (OMS), el VIH continúa siendo uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial, atribuyéndole históricamente la pérdida de más de 32 millones de vidas. A finales de 2018 había declarados 37,9 millones de personas viviendo con VIH (10).

Con la llegada de los fármacos antirretrovirales en 1987 y sobre todo con la llegada de la terapia antirretroviral (TAR) de gran actividad o combinada en 1996, a pesar

de la ausencia de una cura completa, la historia natural de la enfermedad cambió radicalmente.

Como resultado de los esfuerzos internacionales frente al VIH, la cobertura mundial ha ido aumentando, aunque aún queda un largo camino por recorrer, pues solo el 62% de los adultos y el 54% de los niños infectados por VIH en países subdesarrollados realizan/reciben TAR. Los objetivos propuestos por *ONUSIDA* para 2020 eran que el 90% de todas las personas que viven con VIH conozcan su estado serológico, el 90% de todas las personas con infección VIH diagnosticada reciban TAR y el 90% de los que reciban tratamiento antirretroviral (TAR) mantengan supresión virológica (11).

Posteriormente, con el desarrollo de un nuevo informe de *ONUSIDA* se han propuesto objetivos aún más ambiciosos para 2030, denominados como de acción acelerada o de respuesta rápida, proponiéndose un objetivo 95-95-95 en lugar del 90-90-90 e incluso luchar por el fin de la epidemia de SIDA para 2030 con lo que se podrían evitar unos 28 millones de primoinfecciones VIH, que conllevaría evitar unos 21 millones de muertes directamente relacionadas con VIH/SIDA (12).

Actualmente, las personas que viven con VIH (PVVIH) y que siguen tratamiento antirretroviral sin otras comorbilidades significativas y habiéndose iniciado un TAR precoz sin llegar a un estado de inmunosupresión significativa tienen una esperanza de vida similar a la población general (13).

La tasa de progresión de la infección VIH muestra una intensa variabilidad individual sin tratamiento. Las PVVIH y no toman TAR, experimentan una pérdida lenta y progresiva de Linfocitos T CD4 durante 5-10 años, aumentando por tanto el riesgo de adquirir infecciones oportunistas, más significativa, con niveles inferiores a 200 células CD4 / microlitro. Algunos pacientes progresan de forma rápida incluso en 1 ó 2 años tras adquirir el VIH. Es por esto que las recomendaciones actuales radican en el tratamiento universal y precoz. No obstante, una muy pequeña proporción de pacientes mantienen cargas virales por debajo del nivel de detección y recuentos de Linfocitos T CD4 normales durante años sin tratamiento, a este grupo de pacientes se les ha denominado “controladores de élite” (14,15).

Los primeros estudios sugirieron que la carga viral era el principal determinante de la disminución de estos linfocitos CD4, sin embargo, no es el único factor. En 2006, Rodríguez B, Sethi AK y colaboradores, en un estudio con más de 2700 pacientes *naïve* (sin haber recibido nunca tratamiento antirretroviral), expusieron que hay otros factores no medidos que contribuyen a la pérdida de CD4, siendo causas potenciales la activación inmunológica persistente y la presencia de virus residual en reservorios-santuarios. Es por ello, por lo que cobra vital importancia mantener una correcta adherencia al TAR (16).

Actualmente, encontramos 2 tipos de VIH: VIH-1 y VIH-2. El más extendido a nivel mundial y el agente principal del SIDA es el VIH-1. Por su parte, el VIH-2 se estima responsable de tan sólo el 5% de las infecciones por VIH a nivel global, encontrándose más limitado a algunas regiones del Oeste y Centro de África, aunque también podemos encontrarlo en nuestro medio, con muy baja prevalencia y mayoritariamente de forma importada (17).

En general, el VIH-1 conduce a una progresión de la enfermedad más rápida que el VIH-2. La historia natural de ambos es similar, es decir: infección aguda seguida de infección crónica asintomática prolongada e inmunosupresión final con mayor riesgo de infecciones oportunistas y otras comorbilidades. Por su parte, el VIH-2 se caracteriza por mantener unos niveles de viremia más bajos, disminuciones más lentas de CD4 y un periodo asintomático más prolongado de infección crónica (18).

Algunas combinaciones actuales de TAR son activas frente a ambos tipos de virus, con algunas peculiaridades en el tratamiento. El VIH-1 engloba a su vez cuatro grupos virales, siendo el “M” el que se considera la cepa pandémica o principal (*Main*). Este grupo se divide a su vez en 9 subtipos (A-D, F-H, J-K) sin relevante trascendencia clínica, salvo el subtipo D, con evidencia creciente que sugiere que puede ser más virulento que otros subtipos (19).

La infección VIH en la actualidad se adquiere de forma preferente mediante contacto sexual no protegido, aunque la transmisión parenteral sigue existiendo y la vertical es casi exclusiva de países en vías de desarrollo y/o subdesarrollados. El riesgo de adquirir el VIH varía según el tipo de exposición (20).

Con respecto al TAR, la recomendación actual de las autoridades sanitarias es el tratamiento universal a todos los pacientes con infección VIH independientemente de su estado inmunológico, siendo muy importante un inicio en fases precoces para minimizar el riesgo de una rápida progresión. Los beneficios potenciales para el individuo y para la Salud Pública superan los posibles inconvenientes. Los tratamientos antirretrovirales más modernos son generalmente, bien tolerados, de administración oral, algunos de ellos en regímenes combinados en un sólo comprimido a tomar una sola vez al día. Una vez iniciado, debe mantenerse indefinidamente (21).

El objetivo principal del TAR es conseguir una supresión virológica mantenida lo que además reduce a cero la posibilidad de transmisión del VIH (proyecto ONUSIDA: indetectable = intransmisible) (22).

En cuanto al **Virus de la Hepatitis C**, se trata de un virus RNA que pertenece a la familia de los *Flavivirus*. Es un virus hepatotropo, esto es, su diana natural son los hepatocitos. En este caso, la replicación viral ocurre a través de una ARN polimerasa sin control de lo que traduce. Esta es la razón por la que encontramos una rápida evolución de las “cuasiespecies” de un mismo virus en la persona infectada, suponiendo un importante desafío al control inmunomediado del VHC (23).

La infección por el VHC rara vez es diagnosticada durante la fase aguda, siendo el curso fulminante muy poco frecuente. En caso de presentar síntomas de infección aguda, los más frecuentes son ictericia, mialgias y náuseas (24).

5.3 Historia natural de la infección crónica por VHC.

La mayoría de los pacientes que adquieren el VHC no lo “aclaran”, es decir, no eliminan espontáneamente el virus; por lo tanto, desarrollarán una infección crónica por VHC que podrá producir fibrosis hepática y en última instancia cirrosis tras años de evolución. La tasa de progresión de la enfermedad es variable (25).

Tan sólo el 25% de las personas “monoinfectadas” por VHC, aclaran la infección por VHC sin tratamiento. Este porcentaje disminuye en el caso de personas coinfectadas

también por el VIH (VIH/VHC). La mayoría de los infectados (55-85%) tienen una enfermedad crónica a lo largo de los años, muchos de los cuales desarrollan cirrosis y/o carcinoma hepatocelular. Se estima que 400.000 personas morirán anualmente en relación con una enfermedad hepática terminal. Alrededor de 71 millones de personas están actualmente infectadas en todo el mundo, muchas de las cuales desconocen su estado serológico. Indudablemente, esto supone un importantísimo problema de salud pública (26).

Actualmente, el estándar de atención para la terapia contra la infección por el VHC incluye regímenes de tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) libres de Interferón (27).

Se logra la curación de más del 95% de los pacientes tratados y se puede detener o retrasar la progresión de la fibrosis hepática, reduciendo el riesgo de muerte por cirrosis y hepatocarcinoma. Esto conduce a una mayor supervivencia en pacientes sin cirrosis hepática. Estos tratamientos también son fáciles de realizar, totalmente orales, con una duración limitada en el tiempo, generalmente son muy bien tolerados y principalmente, en los últimos años, con "actividad pangenotípica"(28).

La cura de la infección por VHC o respuesta viral sostenida (RVS) se define como la negativización de la viremia (PCR-VHC) en la semana 12 después del tratamiento (RVS12). Esto se considera un criterio universal para definir la curación del VHC tanto en pacientes mono infectados por VHC como en pacientes coinfectados por VIH y VHC (29,30).

Esta RVS12 está asociada con una normalización de las pruebas de función hepática y una mejoría o desaparición de la necroinflamación en el hígado de pacientes sin cirrosis. En pacientes con cirrosis, la curación se asocia con una disminución, pero no con la eliminación del riesgo de eventos clínicos relacionados con la enfermedad hepática crónica (31,32).

5.4 Peculiaridades del tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes que viven con VIH/VHC.

Las consecuencias de la infección crónica por VHC en PVVIH son significativas. Encontramos una progresión acelerada, mayores tasas de enfermedad hepática terminal y menor supervivencia tras un episodio de descompensación hepática, aún más relevante en aquellos pacientes con un grado de inmunodepresión avanzado (33).

En este sentido, es fundamental tener en cuenta dos objetivos bien definidos. Por un lado, el **tratamiento antirretroviral para el VIH** (TAR), con intención de mantener una supresión virológica del VIH y como consecuencia de ello la estabilidad clínica, inmunológica y virológica, valorando los regímenes previos, la historia clínica del paciente en cuanto a fracasos virológicos o intolerancias y sobre todo la compatibilidad en cuanto a interacciones farmacológicas del régimen de TAR con los AAD frente al VHC (34). Por otro lado, el **tratamiento de la hepatitis C**, cuyo objetivo es **curar** la infección por el VHC. Esto se refleja con una RVS12, con reducción de la morbilidad y mortalidad. El punto de referencia de RVS a las 12 semanas después de finalizar el tratamiento (RVS12) representa la erradicación viral inducida por el tratamiento y por tanto una cura efectiva (35).

Además de los beneficios referidos en cuanto a progresión, necroinflamación y menor incidencia de carcinoma hepatocelular; otro beneficio potencial de la eliminación del VHC en pacientes coinfectados con VIH, puede ser una reducción del riesgo de daño hepático inducido por fármacos antirretrovirales (36).

Tradicionalmente, los pacientes coinfectados VIH/VHC presentaban tasas de respuesta más bajas al tratamiento con Interferón Pegilado (PEG) y Ribavirina (RBV) en comparación con pacientes mono infectados con VHC. Esto varía en función del genotipo del VHC y las características individuales de cada caso. Sin embargo, los AAD con regímenes libres de Interferón han demostrado altas tasas de eficacia en pacientes coinfectados, comparables a la observada en pacientes mono infectados por el VHC (37).

Por tanto, para la elección de un régimen de AAD u otro se siguen recomendaciones similares que en pacientes mono infectados, variando según el genotipo,

el historial de tratamiento previo frente al VHC, la progresión-rigidez hepática (RH), medible mediante elastografía hepática (EH) en kiloPascales (kPa) y en algunos casos, teniendo en cuenta resistencias asociadas al inhibidor NS5A basal. Como hándicap añadido, las potenciales interacciones con el TAR pueden hacer plantear una modificación del régimen o guiar la elección del tratamiento hacia otro AAD (38).

Los AAD disponibles en el momento de la redacción de esta Tesis, tienen actividad específica sobre diferentes proteínas no estructurales del VHC, interfiriendo o inhibiendo su actividad enzimática.

Estas moléculas pertenecen a cuatro familias principales: *inhibidores de la proteasa (NS3/4A)*, *inhibidores de la polimerasa (NS5B)*, *inhibidores de la proteína NS5A* e *inhibidores de la polimerasa no nucleósidos (NNPI)* (39).

Actuando farmacológicamente sobre estas cuatro dianas, se puede incidir en 4 fases diferentes del proceso de replicación viral del VHC. Es clave combinar varios AAD para minimizar el riesgo de selección de cuasiespecies resistentes y conseguir un tratamiento efectivo. Actualmente, están disponibles regímenes terapéuticos combinados en un comprimido único, de administración oral.

Durante años, la terapia frente al VHC se ha ido ajustando a la disponibilidad y aprobación frente a diferentes genotipos. Sin embargo, recientemente, los fármacos más empleados tienen actividad frente a todos los genotipos del VHC, se denominan pangentotípicos (40).

Dentro de los *inhibidores de la proteasa (NS3/NS4A)* encontramos varias moléculas y dos generaciones de desarrollo. Los primeros empleados fueron telaprevir y boceprevir que se empleaban combinados con PEG y RBV en genotipo 1. Otras moléculas de este grupo son asunaprevir (uso en Japón), simeprevir (primer fármaco de segunda generación disponible), faldaprevir, grazoprevir, glecaprevir, voxilaprevir. La potencia de clase es alta, con una baja barrera genética para seleccionar mutaciones de resistencia. Su principal inconveniente son las numerosas interacciones potenciales con otros fármacos, hecho que se ha minimizado con algunas moléculas de este grupo de segunda generación. Los efectos secundarios más frecuentes son el *rash cutáneo* (sobre

todo con simeprevir, debiendo indicar a los pacientes que limiten la exposición solar), la anemia y la hiperbilirrubinemia. La posología es variable de 1 vez a 3 veces al día (40).

En el grupo de los *inhibidores de la polimerasa (NS5B)* destacamos un componente: sofosbuvir. De moderada-alta potencia sobre todos los genotipos y alta barrera genética frente a selección de resistencias. Buen perfil de interacciones salvo con *inductores de la glicoproteína P* que pueden disminuir sus niveles como rifampicina, carbamazepina, fenitoína o hierba de San Juan. Debe evitarse su uso con amiodarona. Posología variable de 1 a 2 veces al día (41).

Por otro lado, en el grupo de los *inhibidores de la proteína NS5A*, destacar a daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, pibrentasvir y velpatasvir. Presentan una alta potencia pangénotípica, aunque tienen una barrera genética baja frente a selección de resistencias. Perfil de interacciones leve a moderado ya que se metabolizan por el *CYP3A4* y con ello, hay que extremar precauciones con inductores potentes de esta enzima (fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan). Destacar interacciones potenciales con algunos TAR no análogos de nucleósidos como efavirenz, etravirina o TAR inhibidores de proteasa como atazanavir potenciado con ritonavir. Generalmente bien tolerados, los síntomas más frecuentes son cefalea y náuseas (42).

Por último, comentar los *inhibidores de la polimerasa no nucleósidos (NNPI)* cuyo máximo exponente es dasabuvir. Presentan una menor potencia, de uso combinado en genotipo 1 con baja-moderada barrera de resistencia (43).

Cabe destacar que el uso de estos fármacos es combinado, generalmente coformulados en un solo comprimido a dosis fijas. Basaremos la elección de una u otra terapia en función del genotipo. No obstante, combinaciones pangénotípicas como sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas o glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas podrían ser empleadas como régimen preferente en pacientes *naïve* (no sometidos a tratamiento previo) sin cirrosis (39).

A modo de resumen, las combinaciones más empleadas en función del genotipo son:

- **Genotipo 1:** ledipasvir-sofosbuvir, sofosbuvir-velpatasvir, glecaprevir-pibrentasvir, elbasvir-grazoprevir, ombitasvir-paritaprevir-ritonavir + dasabuvir con RBV (genotipo 1a) o sin RBV (genotipo 1b), simeprevir + sofosbuvir y combinaciones basadas en daclatasvir.
- **Genotipo 2:** sofosbuvir-velpatasvir, glecaprevir-pibrentasvir. Por otro lado, sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir se reserva generalmente para pacientes que han fallado previamente con ciertos regímenes de AAD.
- **Genotipo 3:** sofosbuvir-velpatasvir con o sin RBV y glecaprevir-pibrentasvir. Del mismo modo, sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir se reserva generalmente para pacientes que han fallado previamente con ciertos regímenes de AAD.
- **Genotipo 4:** sofosbuvir-ledipasvir, sofosbuvir-velpatasvir, glecaprevir-pibrentasvir, elbasvir-grazoprevir, ombitasvir-paritaprevir-ritonavir + RBV y sofosbuvir + RBV.
- **Genotipo 5:** sofosbuvir-ledipasvir, sofosbuvir-velpatasvir, glecaprevir-pibrentasvir.
- **Genotipo 6:** sofosbuvir-ledipasvir, sofosbuvir-velpatasvir, glecaprevir-pibrentasvir (44,45).

5.5 Evolución del tratamiento frente a la hepatitis C

El tratamiento de la hepatitis C se ha ido adaptando a las nuevas evidencias disponibles y guías de práctica clínica según estándares internacionales. De tal manera que en el año 2011 se establece una nueva era para el tratamiento de la hepatitis C. Desde 2011 y por primera vez desde 1998, la “*U.S. Food and Drug Administration*” (FDA) americana aprobó el uso de dos nuevos antivirales de acción directa frente al genotipo 1 del VHC. Desde el año 2011, por tanto, surge un nuevo paradigma en el tratamiento de esta enfermedad viral, quedando a un lado el tratamiento estándar que había imperado hasta la fecha (interferón pegilado (PEG) y ribavirina (RBV) exclusivos).

De tal manera que entran en juego los inhibidores de la proteasa viral activos frente al genotipo 1 del VHC (boceprevir y telaprevir), denominados AAD, que en combinación con el estándar conocido (PEG \pm RBV) duplicarían las posibilidades de respuesta al tratamiento (46). Con esta nueva estrategia de tratamiento, se conseguían mejores tasas de respuesta, pero manteniendo aún una toxicidad relevante.

Con el paso del tiempo, surgieron nuevas familias de AAD y nuevas estrategias conformadas por regímenes libres de interferón. Fue en el año 2013 cuando se logra un avance mayor, con el desarrollo de nuevos AAD con menor toxicidad y acción pangénotípica que permitía trazar nuevas estrategias reales de tratamiento libres de PEG \pm RBV (47).

Todos los pacientes con hepatitis crónica por VHC son candidatos potenciales a recibir tratamiento antiviral. Independientemente del régimen recibido previamente y de la respuesta o no a tratamientos previos. No obstante, se elegirá un régimen terapéutico adecuado, en función de su experiencia previa a otros tratamientos. Desde el punto de vista de la enfermedad hepática es preciso evaluar su situación basal (previa al tratamiento) conociendo para ello el grado de RH con ayuda de instrumentos como la EH, fibrotest o biopsia hepática. Si el paciente se encontrara en un estadio de cirrosis, será necesario discriminar si se encuentra (o no) en una situación de enfermedad compensada, junto con la presencia de manifestaciones extrahepáticas. Desde el punto de vista viral, será preciso conocer el genotipo y subtipo viral junto con una determinación de viremia. En determinadas situaciones es importante también conocer el polimorfismo IL28B o la mutación Q80K (47,48).

Los pacientes que presentan genotipo CC (dos alelos C) en la región reguladora del gen de la IL-28b (rs12979860), son potencialmente mejor respondedores al tratamiento frente al VHC que los pacientes con genotipo TT. Un subgrupo de pacientes, logrará “aclorar” el VHC de forma espontánea, siendo esto más frecuente en los pacientes que presentan un alelo C. Los menos respondedores al tratamiento frente al VHC serían aquellos individuos que porten el genotipo TT o CT en dicha región (48–50).

Desde el año 2015 se ha ido priorizando el tratamiento a los pacientes con un grado de fibrosis avanzada (F2-F4), aquellos en lista de espera de trasplante, pacientes

con recidiva de la infección en órgano trasplantado o aquellos no respondedores a triple terapia o con manifestaciones extrahepáticas del VHC. Como recomendación fuerte, se consideraba el tratamiento en aquellos pacientes con alto riesgo de transmisión en situaciones vulnerables o mujeres en edad fértil.

En un primer momento, no se priorizaba el tratamiento en pacientes con grados leves de fibrosis (F0-F1), pero progresivamente se ha ido adaptando la recomendación hacia una estrategia de tratamiento universal de testar y tratar (“*test and treat*”) (51,52).

En la actualidad (año 2022) disponemos de tratamientos pangenotípicos como sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) y glecaprevir/pibrentasvir (GPB/PIB) que permiten llevar a cabo esta estrategia de una forma segura y eficaz (45).

5.6 Efectos del VHC en el metabolismo.

El ciclo replicativo del VHC está fuertemente unido o relacionado con el metabolismo lipídico del huésped y con ello, con las lipoproteínas. Muchos de los pasos acontecidos en su dinámica de replicación viral pasan por una estrecha interacción con dianas metabólicas lipídicas. Esta característica hace al VHC un virus único, hasta el punto de ser secretado desde el hígado conformando unas partículas virales ricas en grasas que se denominan “lipoviropartículas” (53). Estas mismas lipoviropartículas serán fundamentales como agentes facilitadores de la entrada viral en el hepatocito (53). Otros factores que ayudan a estabilizar la estructura lipoproteica son las apolipoproteínas, las cuales también se expresan en la superficie de las lipoviropartículas. En definitiva, hay una interacción VHC-lipoproteínas que se basa en tres mecanismos esenciales: incremento de la lipogénesis, reducción de la secreción lipídica libre y reducción de la degradación. Esta interacción motiva que la infección crónica por VHC se asocie a menores niveles séricos de ApoB, LDLc y niveles de colesterol total plasmáticos por el mero hecho de discurrir en el marco de una infección crónica por VHC con dinámica de replicación viral activa (54,55).

Se distinguen clínicamente dos grandes grupos que engloban las alteraciones metabólicas inducidas por el VHC. Por un lado, las alteraciones **propiaamente hepáticas**

cuyos máximos exponentes son la esteatosis (infiltración grasa del parénquima hepático), la cirrosis hepática y finalmente el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Por otro lado, encontramos las **manifestaciones extrahepáticas** donde destacan la hipolipidemia por las consideraciones referidas en el párrafo previo, el advenimiento de una resistencia a la insulina con el consiguiente riesgo de desarrollo de diabetes mellitus y por último el acontecimiento de eventos cardiovasculares. Por todo ello, nos referimos a la infección crónica por VHC como una enfermedad sistémica condicionada por un proceso viral y no una mera infección viral con afectación hepática (56–58).

5.7 Efectos de la infección VIH en el metabolismo.

La infección crónica por VIH implica un proceso inflamatorio subyacente e inherente al mismo que persiste a pesar del TAR. Pues, si bien, el TAR consigue una supresión virológica, hasta la fecha, no hay un tratamiento universal eficaz que permita su erradicación y por tanto una cura efectiva. El VIH precisa de una interacción dinámica con las células del huésped CD4+ presentes en los linfocitos T CD4+ y también en macrófagos, determinando un inmunometabolismo que condiciona las respuestas inmunitarias del huésped con la consiguiente formación de productos metabólicos celulares que subyacen a un proceso inflamatorio crónico (59). Acontece por tanto, una activación inmunitaria aberrante, considerando al estado pro-inflamatorio como un acelerador de “eventos no-SIDA”, propiciando a su vez un agotamiento de las células T *helper* CD4+ (60).

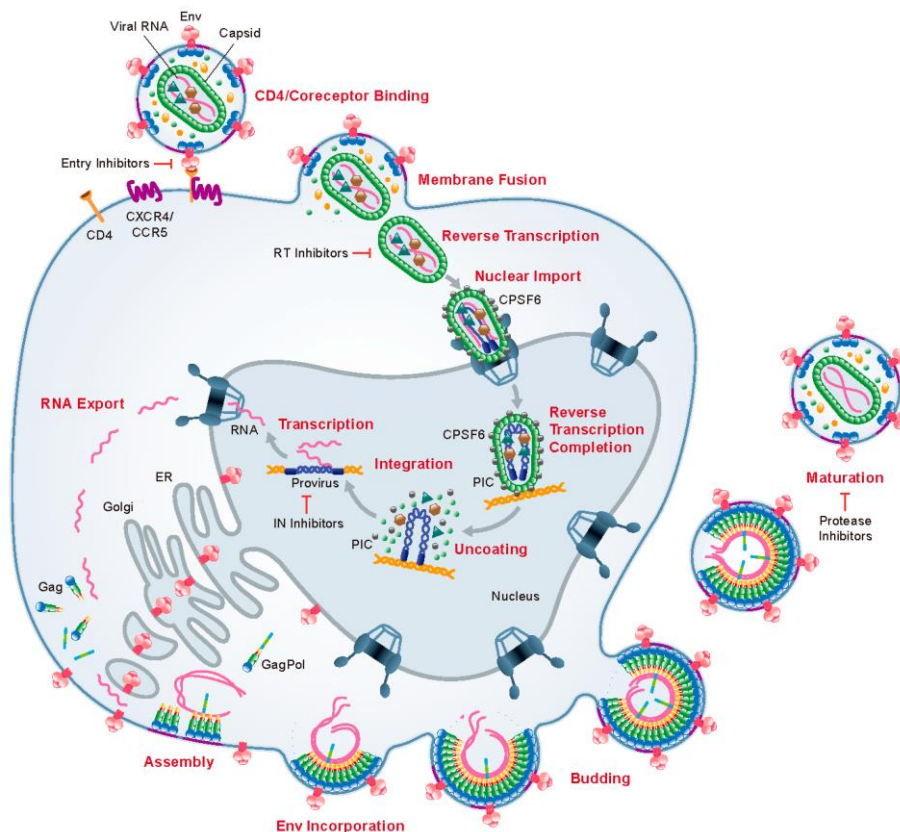
Gracias al desarrollo del TAR efectivo con formulaciones cada vez mejor toleradas, la infección crónica por el VIH ha pasado a considerarse una condición crónica. Hasta el punto que desde organismos internacionales como ONUSIDA, proponen el término de “pacientes que viven con VIH” en lugar de pacientes con infección crónica por VIH, lo que traduce cómo gradualmente los pacientes con un alto recuento celular CD4+ inmunológico que mantienen supresión virológica, se aproximan muy de cerca a mantener una esperanza de vida igual que la población general (60,61).

Algunos autores como So-Armah y colaboradores, han tratado de responder qué parámetros o biomarcadores de inflamación podrían explicar un exceso de mortalidad en

pacientes infectados por el VIH, estableciendo una relación directa con la replicación viral. Esto es: altas cargas virales plasmáticas de ARN del VIH se asocian a niveles incrementados de biomarcadores considerados como inflamatorios: interleucina 6, factor de activación monocitario sCD14 y elevación del dímero D. La elevación persistente de estos marcadores se relacionan con un aumento de mortalidad en toda la población general (infectados o no por el VIH) lo que podría explicar parcialmente el exceso de mortalidad presente en pacientes con infección VIH que mantiene replicación viral, es decir sin un TAR completamente efectivo, como postulan So-Armah y colaboradores (62).

5.8 Tratamiento antirretroviral frente al VIH

Figura 1: ciclo replicativo del VIH.



Leyenda: Extraído de (63)

El tratamiento frente al VIH implica la combinación de diferentes moléculas con actividad antirretroviral, inhibiendo o interfiriendo en el ciclo replicativo del VIH en las células con expresión de receptores en su superficie CD4+. El empleo de regímenes combinados reduce la progresión a SIDA y con ello la disminución de infecciones

oportunistas, con el consiguiente aumento en paralelo de la esperanza de vida y menor presencia de comorbilidades (64–66).

La construcción de un régimen de TAR adecuado conlleva la actuación sobre las diferentes dianas del ciclo replicativo (**figura 1**), pudiendo encontrar 4 grandes familias principales de antirretrovirales, con actuación frente a 3 grandes dianas principales: *retrotranscriptasa (RT)*, *proteasa* e *integrasa* (67).

Estas grandes familias se clasifican en:

- **Inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de nucleósidos/nucleótidos** con sus siglas internacionales identificados como “*nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors*” (**NRTI**). En este grupo se encuentran abacavir (ABC), emtricitabina (FTC), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), tenofovir disoproxil fumarato (TDF), tenofovir alafenamida (TAF) y zidovudina (AZT).
- **Inhibidores de la retrotranscriptasa no-nucleósidos** con sus siglas internacionales procedentes de “*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*” (**NNRTI**). Compuesto por 5 moléculas principales: rilpivirina (RPV), nevirapina (NVR), etravirina (ETR), efavirenz (EFV) y la más reciente comercializada: doravirina (DOR).
- **Inhibidores de proteasa** (IP) con la nómina internacional de “*protease inhibitors*” (**PI**). Este grupo tiene la peculiaridad de emplearse con algunos potenciadores como un mismo IP que habitualmente es ritonavir (r) y en otras ocasiones con cobicistat (cobi). Los componentes principales de este grupo son: atazanavir (ATV) o ATV/cobi, darunavir (DRV) o DRV/cobi, fosamprenavir (FPV), indinavir (IDV), lopinavir (LPV) o LPV/r, nelfinavir (NFV), saquinavir (SQV) y tipranavir (TPV).
- **Inhibidores de integrasa (INI)** o su equivalente internacional: “*integrase strand transfer inhibitors*” (**INSTI**) cuyos máximos representantes son: raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG), dolutegravir (DTG), bictegravir (BIC) y cabotegravir (CAB) (67,68).

- **Otros:** con el desarrollo de la investigación básica muy asociada a la investigación clínica, en los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos que actúan sobre nuevas dianas como son los inhibidores de la fusión: enfuvirtide (T-20); inhibidores de la unión: fostemsavir, inhibidores post-unión: ibalizumab. También encontramos otros cuyo empleo discurre en situaciones especiales de resistencia antirretroviral como los antagonistas del correceptor CCR5: maraviroc (MVC) e inhibidores de la cápside como lenacapavir (69,70).

Las guías de práctica clínica recomiendan el empleo de regímenes que contengan 2 ó 3 fármacos activos frente al VIH, con pautas recomendadas en las que habitualmente se emplean formulaciones a “dosis fijas”, si bien esto no siempre es posible o en determinadas situaciones clínicas se considera “subóptimo” por lo que la construcción del TAR varía de una forma individualizada en cada paciente. La presencia de coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) obliga a mantener fármacos NRTI activos como TDF o TAF (71) .

El TAR se adaptará en situaciones especiales como la coexistencia de un embarazo, con especial precaución en pacientes polimedicados o en aquellos que precisen terapia inmunosupresora, quimioterápica intercurrente, pues la piedra angular del TAR es la presencia de numerosas interacciones con algunos fármacos que obligarán a realizar ajustes y mantener un seguimiento estrecho del paciente en consulta especializada (71).

5.9 Elastografía hepática (EH).

Figura 2: fotografía de la interfaz de usuario con mapas de propagación de ondas transversales. Elastografía hepática.



Leyenda: *Extraída de (72).*

La EH es un método no invasivo para evaluar la fibrosis hepática mediante la medición de la rigidez del hígado. Es factible tanto su realización “a pie de cama” como en la consulta, siendo los resultados inmediatos y reproducibles. La técnica cuenta con apoyo de ultrasonidos que mide la rigidez hepática (RH) tras emitir una onda vibratoria que se propaga a través del parénquima hepático. El software integrado es capaz de medir la velocidad de propagación de la misma.

Para ello, un observador entrenado identifica mediante la sonda ecográfica del dispositivo, una adecuada ventana ultrasónica en un espacio intercostal, identificándose parénquima hepático. El dispositivo revela la RH con un intervalo de detección entre 2,5 y 75 kPa. Para aumentar la fiabilidad de la prueba, se deben realizar 10 mediciones, identificándose la mediana con el rango intercuartílico que se define como “*IQR*” debiendo aportarse también el número de medidas válidas en tanto por ciento (%). Si el

IQR es superior o igual al 30% y/o se obtiene un valor menor del 60% de medidas exitosas, la medición será considerada como nula o no fiable. Un IQR mayor o igual al 30% puede relacionarse con discrepancias con una biopsia hepática (considerado como *Gold Standard*) (73,74).

La técnica, no obstante, no está exenta de limitaciones. Siendo las más relevantes las derivadas del observador (se precisan al menos 60 observaciones válidas como curva de aprendizaje previa) y las derivadas del propio paciente como la obesidad, espacio intercostal estrecho o presencia de ascitis que deberá ser tenido en cuenta a la hora de obtener un resultado fiable (73).

En la actualidad, la técnica cuenta con la validación y reconocimiento de las distintas sociedades científicas implicadas para el diagnóstico de fibrosis significativa, incluyendo cirrosis en infecciones crónicas por VHC, recurrencias de hepatitis C post-trasplante hepático, enfermedades colestásicas crónicas y la indicación que nos atañe en la presente Tesis Doctoral: pacientes coinfectados VHC/VIH (74). Esta herramienta además, cuenta con la ventaja de implicar en sí misma valor pronóstico, potenciando su validez tras una valoración conjunta de acuerdo con datos clínicos y bioquímicos (74).

5.9.1 Utilidad de la elastografía hepática en la práctica clínica.

El pronóstico de cada paciente, vendrá determinado por la gravedad de la enfermedad hepática, siendo un dato objetivo y, por tanto, comparable, estandarizable y apropiado, la cuantificación de la fibrosis presente en el parénquima hepático.

Clásicamente, se ha empleado a la biopsia hepática como *Gold Standard* para ello. Sin embargo, su principal limitación radica en el hecho de ser una prueba invasiva, no exenta de riesgos (hemorragia, shock, sobreinfección...) estando condicionada por la disponibilidad técnica tanto del espacio donde se realice como de la formación avanzada del facultativo especialista encargado de llevarla a cabo. Además, una limitación significativa de la biopsia hepática es el hecho de que la aceptabilidad del paciente para su realización es menor que cuando se plantean técnicas no invasivas en la práctica clínica habitual (75).

La principal utilidad clínica de la EH es su reproductibilidad, siendo una técnica no invasiva, de fácil realización tras un entrenamiento adecuado, dinámica y con una gran aceptabilidad por parte del paciente. Una ventaja adicional de la EH es el hecho de poder obtener información a gran escala en estudios epidemiológicos, esto es, que un gran número de pacientes con enfermedad hepática estable y/o leve que no tendrían indicación de biopsia hepática, pueden ser subsidiarios de esta técnica no invasiva, suponiendo, por tanto, un adelanto (diagnóstico precoz) de situaciones que generen un grado de fibrosis significativo (75).

La consideración de fibrosis significativa, varía en función de la enfermedad hepática subyacente. En este sentido, la EH permite estimar el grado de fibrosis de una forma válida, pero el nivel de significación varía para cada indicación. Las indicaciones para las que la EH cuenta con validez son:

- Hepatitis crónica por VHC.
- Hepatitis crónica por VHB.
- **Coinfección VIH/VHC.**
- Enfermedad de hígado graso no alcohólico.
- Enfermedad hepática alcohólica.
- Cirrosis biliar primaria.
- Colangitis esclerosante primaria.
- Valoración post-trasplante hepático.

Estas indicaciones cuentan con estudios bien diseñados que comparan la EH con el *Gold Standard* (biopsia hepática). Los distintos puntos de corte son importantes para establecer los grados de fibrosis en relación a cada etiología (75). En cuanto a la

coinfección VHC/VIH, además, hay otros test no invasivos, también validados en población coinfectada VIH/VHC:

Tabla 1: comparativa de las técnicas no invasivas para el diagnóstico de fibrosis hepática validadas en la coinfección VIH/VHC.

<i>Técnica</i>	<i>Estadios</i>	<i>Punto de corte</i>	<i>VPP (%)</i>	<i>VPN (%)</i>
<i>Elastografía hepática (EH)</i>	F0-F1	≤ 6 kPa		
	F2-F4	≥ 9 kPa		
	F4	≥ 14.6 kPa		
<i>APRI</i>	F2-F4	≥ 1.5	87	57
<i>Índice de Forns</i>	F2-F4	≥ 6.9	94	55
<i>Fibrotest®</i>	F0-F1	< 0.2	-	93
	F2-F4	> 0.6	86	77
<i>FIB-4</i>	F3-F4	≥ 3.25	64.5	82.6
<i>MAPI</i>	F0-F1	≤ 1.5	71	88
	F2-F4	≥ 3.5	87	42
	F4	≥ 4.28	83	92

Leyenda: Adaptada de: (73)

La gran limitación de la EH es la presencia de un panículo adiposo interpuesto en la ventana ecográfica. Esto sucede en pacientes obesos, donde la grasa puede implicar mediciones anormalmente elevadas en la RH.

Progresivamente y gracias al desarrollo cada vez más depurado de la técnica, se dispone de sondas de tamaño “*extra large o XL*” para solventar este inconveniente.

Además, los aparatos más modernos, de última generación, incorporan en los últimos años, en el software informático propio del aparato ultrasónico, la medición del

CAP (*controlled attenuation parameter*). Esta aplicación permite la medición del grado de atenuación en dB/m (con un rango de 100-400 dB/m) de la onda ultrasónica a su paso por el hígado, siendo proporcional a la cantidad de grasa hepática, siendo capaz de identificar diferentes estadios en función de dicho grado de atenuación en dB/m. Este valor tiene un alto grado de correlación con el grado de esteatosis ($r = 0.81$) (76–78).

Figura 3: clasificación del grado de esteatosis en función de la puntuación del CAP.

Puntuación del CAP (dB/m)	Grado de esteatosis	Cantidad de cambios grasos del hígado (%)
150 a 248	S0	0 a 10
248 a 260	S1	11 a 33
260 a 280	S2	34 a 66
> 280	S3	> 67

Leyenda: Figura adaptada de (79).

6. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Con el desarrollo de los AAD, a partir de 2014, miles de personas veían cómo había opciones reales de curación de su infección crónica por VHC en España, logrando mantener una supresión virológica de forma sostenida, pues estos presentan tasas de curación superiores al 90%, con tratamientos con una duración entre 12 y 24 semanas (28,31,80). Si bien, en los albores de su disponibilidad, en abril de 2015 (1 de abril entró en vigor el “plan Nacional de Hepatitis C”) tan sólo los pacientes con un grado de fibrosis avanzada, eran subsidiarios de recibirlos, siguiendo guías de práctica clínica, que así lo recomendaban (80) .

Surge en este contexto, el desarrollo de la presente Tesis Doctoral, ante la hipótesis de si presenta alguna ventaja evolutiva el tratamiento universal frente al VHC, independientemente del grado de fibrosis y valorar si se objetivan cambios precoces a nivel hepático, lipídico, antropométrico, metabólico e inmunológico, que son las distintas esferas del Ser Humano recogidas en el ámbito de nuestra práctica clínica habitual. En el día a día de nuestras consultas, poniendo en valor la utilidad en el seguimiento de estos pacientes de la herramienta no invasiva basada en ultrasonidos: EH y, sobre todo, un objetivo principal: valorar mediante un modelo predictivo si es posible predecir cambios precoces en la RH apoyándonos en otros datos clínicos basales, pudiendo predecirlo en la primera visita con el paciente coinfectado VHC/VIH.

La erradicación del VHC en pacientes coinfectados por el VIH/VHC supone un impacto metabólico derivado de la curación del mismo. Históricamente, los estudios publicados hasta la fecha, han basado dicho análisis en el escenario de pacientes monoinfectados por el VHC y coinfectados VIH/VHC tras haber sido tratados con regímenes basados en interferón (PEG/RBV), existiendo datos limitados en población coinfectada VIH/VHC tras haber recibido tratamientos basados en AAD (9,46,51,81). Es por ello por lo que proponemos analizar, en vida real, una cohorte de pacientes coinfectados con VIH/VHC, tratados de su infección crónica por VHC en el contexto de una coinfección por VIH bajo TAR, según los estándares científicos internacionales.

7. OBJETIVOS.

- **OBJETIVO PRINCIPAL:** predecir a corto plazo (12 semanas tras finalizar el tratamiento y alcanzar la RVS12) la variación en el grado de RH medida en kiloPascal (kPa) mediante EH, antes-después de recibir tratamiento con AAD en pacientes coinfectados VHC/VIH en vida real.

- **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**
 - Valorar los factores que influyen en la predicción de los cambios en la RH antes-después del tratamiento con AAD y alcanzar la RVS12 en pacientes coinfectados VIH/VHC.

 - Cartografiar las diferencias antes-después de recibir AAD y alcanzar la RVS12 en parámetros antropométricos, lipídicos, hepáticos, renales e inmunológicos en pacientes coinfectados VIH/VHC.

 - Analizar las diferencias antes-después de recibir AAD y alcanzar la RVS12 en parámetros antropométricos, lipídicos, hepáticos, renales e inmunológicos en pacientes coinfectados VIH/VHC en función del genotipo del VHC, grado de fibrosis y tratamientos empleados (AAD y TAR de base).

 - Evaluar si se producen sinergias o diferencias en la magnitud de las diferencias antes-después de recibir AAD y alcanzar la RVS12 en parámetros antropométricos, lipídicos, hepáticos, renales e inmunológicos en pacientes coinfectados VIH/VHC en función del genotipo del VHC, estado inmunológico, grado de fibrosis y tratamientos empleados (AAD y TAR de base).

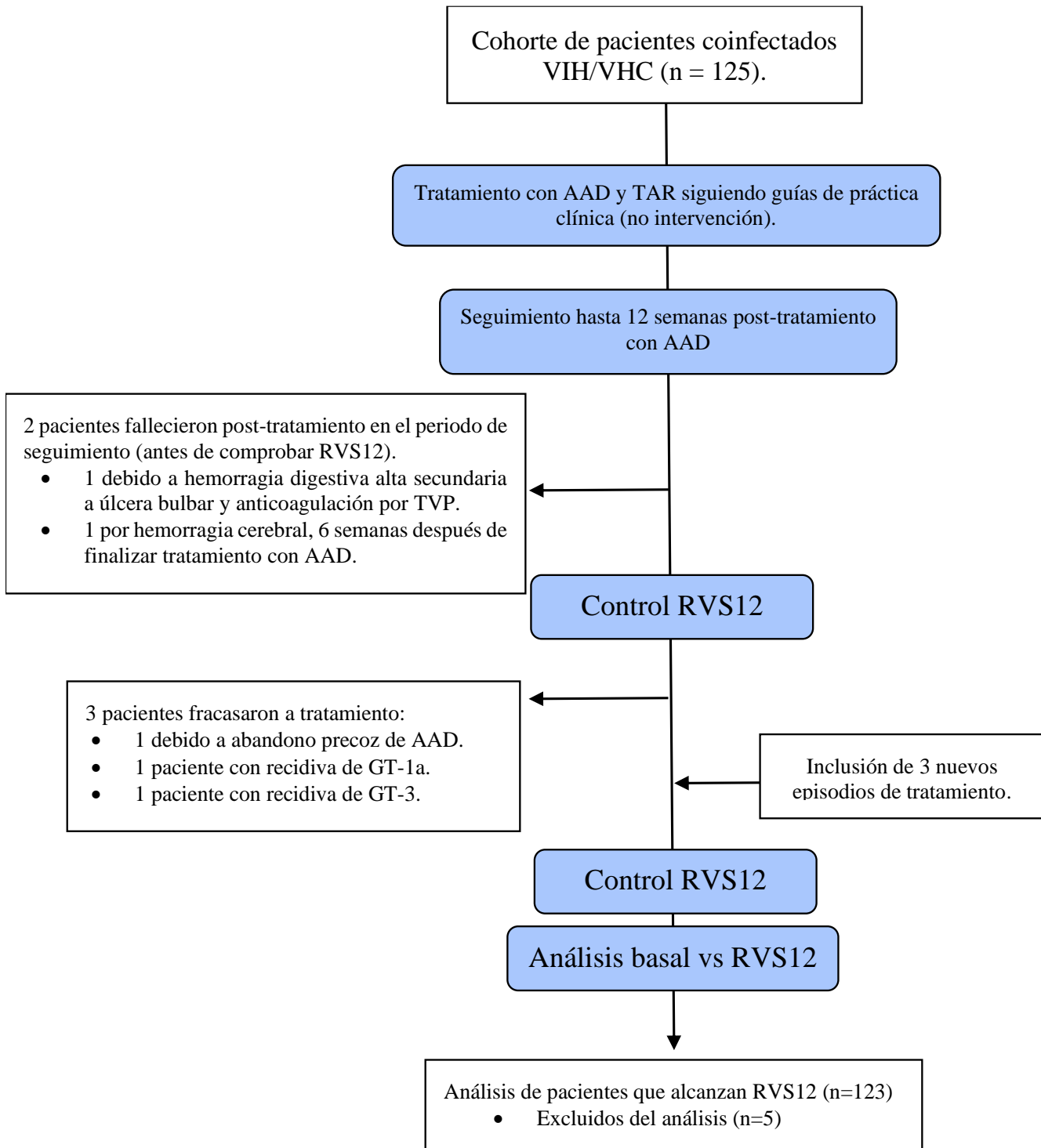
8. PACIENTES Y MÉTODOS.

8.1. Diseño del estudio.

Estudio observacional, descriptivo con componente inferencial “antes-después” de recibir tratamiento con AAD en pacientes coinfectados VIH/VHC.

El diseño del estudio se ha basado en datos recogidos en vida real (práctica clínica habitual) y análisis retrospectivo tal y como se muestra a continuación en el diagrama de flujo (**figura 4**).

Figura 4: diagrama de flujo del estudio.



Leyenda: TVP, trombosis venosa profunda; AAD: antiviral de acción directa; TAR: tratamiento antirretroviral; basal, antes del tratamiento con AAD; RVS12, respuesta viral sostenida a las 12 semanas de finalizar tratamiento con AAD, GT, genotipo del VHC. Adaptado de (82).

8.2. Población y participantes.

La población diana está conformada por todos los pacientes en seguimiento en consulta de enfermedades infecciosas, coinfectados VIH/VHC que han recibido tratamiento con AAD. La población accesible es, por tanto, todos los pacientes coinfectados VIH/VHC que han recibido tratamiento con AAD en el H.U. Torrecárdenas durante el periodo de estudio (1 enero de 2015 a 31 de diciembre de 2019). Dicho centro es el hospital de referencia de toda la provincia de Almería con 727.945 habitantes. Todos los pacientes coinfectados VHC/VIH en el área de influencia (Distritos Alto Almanzora y Almería) fueron tratados en nuestro centro y, por tanto, la población diana y la población accesible era la misma.

Un total de 128 episodios de tratamientos que corresponden a 125 pacientes, fueron evaluados, incluyendo sólo aquellos pacientes que alcanzaron la RVS12 (n=123). Los 123 pacientes analizados eran PVVIH bajo TAR, coinfectados por VHC y tratados con AAD en regímenes libres de interferón (PEG).

No ha habido intervención ni aleatorización en la asignación de tratamiento. Los regímenes de tratamiento (TAR de base y AAD para el VHC) fueron seleccionados siguiendo guías de práctica clínica en vida real y bajo el criterio de los médicos responsables de cada paciente, atendiendo a condiciones individualizadas de práctica clínica habitual sin interferencia con los objetivos del estudio, motivo por el que, en el diseño del estudio, se optó por un análisis retrospectivo “antes-después”.

Los parámetros identificados como “basales” fueron considerados en la visita previa a la introducción de los AAD, mientras que los parámetros identificados como RVS12, hacen referencia a los valores obtenidos en las variables objetivo en la visita de cada paciente en la que alcanzó y se documentó la RVS12 (a las 12 semanas de finalizar el tratamiento frente al VHC con AAD) finalizando entonces el seguimiento y analizándose de forma retrospectiva la situación “antes-después” (basal vs RVS12).

8.3. Recogida de información y aspectos éticos.

Los datos clínicos se obtuvieron de la historia clínica digital como fuente, siguiendo las indicaciones del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de dichos datos (artículo 89). De modo específico se ha seguido lo indicado por la Disposición Adicional 17 de la Ley 3/18 de Protección de Datos de Carácter Personal. En este sentido, se han dispuesto los medios para garantizar el respeto al principio de minimización de los datos personales, incluyendo la pseudonimización con un procedimiento seguro e irreversible, conforme a la legislación vigente, pues permite el alcance de los objetivos conservando un estricto respeto a las garantías del Reglamento.

Siguiendo la Ley 3/18 de Protección de Datos se ha indicado un procedimiento garantista y acorde a la misma, siendo la investigación en todo momento de carácter observacional y ausente de todo tipo de intervención. Todas las variables recogidas para el estudio se han nutrido de datos de incorporación habitual en la historia clínica de los pacientes que viven con VIH e infección crónica por el VHC, pues pertenecen a la práctica habitual. No hay ningún dato o información de los requeridos para el estudio que no se recoja de modo habitual en la historia clínica.

En cuanto a la variable “*rigidez hepática (RH)*” medida mediante elastografía hepática (EH), es expresada en kiloPascuales (*kPa*), unidad que se utiliza para la presión interna, la tensión y la resistencia máxima a la tracción de un objeto. El Pascal es la unidad de presión del Sistema Internacional de Unidades. La exploración se ha llevado a cabo por un operador con experiencia debidamente documentada, empleando para ello un aparato basado en ultrasonidos con software específico para tal fin, situando el transductor ultrasónico en un espacio intercostal derecho. El emplazamiento en dicho lugar permite la visualización de una ventana ultrasónica que pone de manifiesto el parénquima hepático característico. Una vez se visualiza de forma estable, se emite una onda elástica gracias a la vibración generada por la propia sonda. La RH se obtiene utilizando la onda de velocidad de propagación a través del parénquima hepático, obteniéndose la misma directamente con el software incorporado en el aparato de ultrasonidos, expresada en kPa. De esta forma no invasiva, se ha estimado el grado de

RH, aplicando posteriormente el índice de fibrosis Metavir para estimar el grado de fibrosis con los siguientes puntos de corte: F0–F1: ≤ 6 kPa, F2: 6.1–9.4 kPa, F3: 9.5–14.5 kPa, F4: ≥ 14.6 kPa, siguiendo recomendaciones validadas en guías de práctica clínica con método validado y aprobado en pacientes coinfectados VIH/VHC en vida real (83).

El estudio se ha llevado a cabo según las normas de buena práctica clínica y de acuerdo a las normas nacionales e internacionales que regulan la investigación biomédica (declaración de Helsinki de 2013, Ley de Investigación Biomédica de 2007, Reglamento de la UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 así como la Ley 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales).

De igual manera, fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la provincia de Almería, con número de referencia **CI-14/2021**.

8.3.1. Variables del estudio.

- **Demográficas:**
- **Edad:** cuantitativa continua expresada en años completos al inicio del tratamiento frente al VHC. Calculada a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de inicio de tratamiento con AAD.
- **Sexo:** cualitativa dicotómica. Dos categorías (*Mujer/Hombre*).
- **IL28b:** cualitativa politómica. El gen IL28b está implicado en la respuesta inmunitaria a determinados virus, incluyendo el de la hepatitis C. Existen tres subtipos del IL28B (denominados genotipos): CC, CT y TT. La variable presenta 4 categorías:
 - CC, CT, TT y ND (*no disponible*).

- **SIDA:** cualitativa dicotómica. Dos categorías (*SI/NO*). Hace referencia a si en algún momento el paciente ha presentado criterios de Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida (SIDA) según los criterios establecidos por los *Centers for Disease Control* (CDC) (84).

- **Estilo de vida:**

- **Vía de transmisión VHC:** cualitativa politómica con 8 categorías:
 - 1. *Usuario de drogas por vía parenteral (UDVP)*, 2. *Heterosexual*, 3. *Homosexual/Bisexual*, 4. *Usuario drogas contexto sexual (Chemsex)*, 5. *Hemoderivados*, 6. *Transmisión vertical*, 7. *Otros*, 8. *Desconocido*.

- **Tipo de drogas consumidas:** cualitativa politómica con 8 categorías:
 - 1. *Opiáceos*, 2. *Opiáceos + cocaína base (crack)*, 3. *Cocaína intranasal*, 4. *Derivados anfetaminas*, 5. *Benzodiazepinas u otros sedantes*, 6. *Cannábicos (exclusivamente)*, 7. *Múltiples (cocaína, cannabis, benzodiazepinas)*, 8. *Drogas Chemsex*.

- **Virales:**
 - **VHC:**

- **Genotipo viral VHC:** cualitativa politómica. Genotipo (GT) del VHC expresado en 9 categorías:
 - *GT-1a, 1b, 1otro, 2, 3, 4, 5, 6 y mixto*.

- **RNA. VHC basal:** cuantitativa continua. Carga viral del VHC al inicio del tratamiento con AAD. Expresada en copias RNA/mL (cp/mL).

- **RNA.VHC RVS12:** cuantitativa continua. Carga viral del VHC a los 3 meses de finalizar el tratamiento con AAD. Expresada en copias RNA/mL (cp/mL).

- **Curación VHC:** Cualitativa dicotómica (*SI/NO*). Valoración de RVS12.
 - **VHB:**

- **HBsAg basal:** cualitativa dicotómica (positivo/negativo). Marcador de infección activa por el virus de la hepatitis B (VHB). Antes de recibir tratamiento con AAD.

- **HBsAg RVS12:** cualitativa dicotómica (positivo/negativo). Marcador de infección activa por el VHB. Tras alcanzar la curación del VHC (RVS12).
- **HBsAc basal:** cualitativa dicotómica (positivo/negativo). Marcador de “inmunidad parcial” por el virus de la hepatitis B. Antes de recibir tratamiento con AAD (basal).
- **HBsAc RVS12:** cualitativa dicotómica (positivo/negativo). Marcador de “inmunidad parcial” por el virus de la hepatitis B. Tras alcanzar la curación del VHC (RVS12).
- **HBcAc basal:** cualitativa dicotómica (positivo/negativo). Marcador de contacto o infección oculta por el virus de la hepatitis B. Antes de recibir tratamiento con AAD (basal).
- **HBcAc RVS12:** cualitativa dicotómica (positivo/negativo). Marcador de contacto o infección oculta por el virus de la hepatitis B. Tras alcanzar la curación del VHC (RVS12).
- **DNA.VHB:** carga viral del VHB en caso de estar coinfectado (si HBsAg positivo). Expresada en copias/mL (cp/mL).
- **DNA.VHB RVS12:** carga viral del VHB en caso de estar coinfectado (si HBsAg positivo) Tras alcanzar la curación del VHC (RVS12). Expresada en copias/mL (cp/mL).
- **Vacuna VHB:** cualitativa dicotómica (si/no). Antecedente vacunal de VHB.
- **Actitud HBsAg positivo:** cualitativa dicotómica (tratamiento/no tratamiento). Decisión clínica ante infección activa por VHB.
 - **VIH:**
 - **ARN VIH basal:** carga viral del VIH antes de iniciar tratamiento frente al VHC. Expresada en copias/mL (cp/mL).
- **Tratamientos:**
 - **TAR descriptivo:** *nominal*. Combinación exacta de tratamiento antirretroviral empleado para la infección VIH.
 - **TAR agrupado:** cualitativa politómica. Agrupación de tratamiento antirretroviral por “grupos”. 4 categorías:

- *TAR basado en Inhibidores de integrasa (INI), inhibidores de proteasa (IP), No análogos de nucleósidos (NNRTI) y terapia libre de análogos (libre).*
- **AAD descriptivo:** cualitativa politómica. Tipo de tratamiento frente al VHC empleado.
- **AAD agrupado:** cualitativa dicotómica. Tipo de tratamiento frente al VHC agrupado en 2 categorías:
 - *Régimen basado en inhibidor de proteasa (IP) NS3/NS4A y Régimen combinado NS5A y NS5B.*
- **Antropométricas:**
- **Peso basal:** cuantitativa continua expresada en kilogramos (kg). Antes de recibir tratamiento con AAD.
- **Peso RVS12:** *peso del paciente tras alcanzar la curación del VHC (respuesta viral sostenida tras 12 semanas post-finalización del tratamiento).* Cuantitativa continua expresada en kilogramos (kg).
- **Diferencia de peso:** cuantitativa continua expresada en kilogramos (kg). Diferencia antes-después (basal vs RVS12).
- **Altura:** cuantitativa continua expresada en metros (m) con 2 cifras decimales.
- **IMC basal:** *Índice de Masa Corporal basal.* Cuantitativa continua. Calculada tras dividir el peso del paciente en kilogramos por la altura en metros al cuadrado. *Antes de recibir tratamiento frente VHC.*
- **IMC RVS12:** *Índice de Masa Corporal tras alcanzar la curación del VHC (RVS12).* Cuantitativa continua. Calculada tras dividir el peso del paciente en kilogramos por la altura en metros al cuadrado. *Tras la curación del VHC.*
- **Diferencia de IMC:** cuantitativa continua expresada en kilogramos (kg/m²). Diferencia de IMC antes-después (basal vs RVS12).
- **Lipídicas:**
- **Colesterol total basal:** cuantitativa continua. Valor lipídico total previo al tratamiento con AAD expresado en mg/dL.

- **Colesterol total RVS12:** cuantitativa continua. Valor lipídico total *tras alcanzar la curación del VHC (RVS12)* expresado en mg/dL.
- **Diferencia de Colesterol total:** cuantitativa continua expresada en mg/dL. Diferencia de Colesterol total antes-después (basal vs RVS12).
- **LDLc basal:** cuantitativa continua. Valor lipídico del tipo “*low density lipoprotein*” (LDL colesterol) previo al tratamiento con AAD expresado en mg/dL.
- **LDLc RVS12:** cuantitativa continua. Valor lipídico del tipo “*low density lipoprotein*” (LDL colesterol) *tras alcanzar la curación del VHC (RVS12)* expresado en mg/dL.
- **Diferencia de Colesterol total:** cuantitativa continua expresada en mg/dL. Diferencia de LDLc antes-después (basal vs RVS12).
- **Hepáticas:**
 - **ALT basal:** cuantitativa continua. Valor de parámetro de función hepática alanino amino transferasa (ALT) previo al tratamiento con AAD expresado en U/L.
 - **ALT RVS12:** cuantitativa continua. Valor de parámetro de función hepática alanino amino transferasa (ALT) *tras alcanzar la curación del VHC (RVS12)* expresado en U/L.
 - **Diferencia de ALT:** cuantitativa continua expresada en U/L. Diferencia de ALT antes-después (basal vs RVS12).
 - **AST basal:** cuantitativa continua. Valor de parámetro de función hepática aspartato amino transferasa (AST) previo al tratamiento con AAD expresado en U/L.
 - **AST RVS12:** cuantitativa continua. Valor de parámetro de función hepática aspartato amino transferasa (AST) *tras alcanzar la curación del VHC (RVS12)* expresado en U/L.
 - **Diferencia de AST:** cuantitativa continua expresada en U/L. Diferencia de AST antes-después (basal vs RVS12).

- **GGT basal:** cuantitativa continua. Valor de parámetro de función hepática gamma glutamil transferasa (GGT) previo al tratamiento con AAD expresado en U/L.
- **GGT RVS12:** cuantitativa continua. Valor de parámetro de función hepática gamma glutamil transferasa (GGT) *tras alcanzar la curación del VHC (RVS 12)* expresado en U/L.
- **Diferencia de GGT:** cuantitativa continua expresada en U/L. Diferencia de GGT antes-después (basal vs RVS12).
- **Índice Child-Pugh-Turcotte (CPT):** cuantitativa discreta. Sistema de estadificación pronóstica en enfermedad hepática. Se otorgan valores de 5-15 puntos (85).
- **Índice Child-Pugh-Turcotte (CPT) estratificado:** cualitativa politómica. Transformación de la variable previa en 3 categorías: A (5-6 puntos); B (7-9 puntos) y C (10-15 puntos)(85).
- **Diferencia de CPT:** cuantitativa continua expresada en puntos (score). Diferencia de puntuación en CPT antes-después (basal vs RVS12).
- **Índice MELD basal:** cuantitativa discreta. Sistema para medir gravedad de la cirrosis hepática. Utilidad pronóstica expresada en puntos (score). Valor antes de recibir AAD (basal) (86).
- **Índice MELD RVS12:** cuantitativa discreta. Sistema para medir gravedad de la cirrosis hepática. Utilidad pronóstica expresada en puntos (score). Valor *tras alcanzar la curación del VHC (RVS12)* (87).
- **Diferencia de índice MELD:** cuantitativa continua expresada en puntos (score). Diferencia de puntuación en MELD antes-después (basal vs RVS12).
- **Bilirrubina basal:** cuantitativa continua. Producto de degradación de la hemoglobina. Permite valorar, junto con otras variables, el grado de función hepática. Expresada en mg/dL. Valor antes de recibir AAD (basal).
- **Bilirrubina RVS12:** cuantitativa continua. Producto de degradación de la hemoglobina. Permite valorar, junto con otras variables, el grado de función hepática. *Tras alcanzar la curación del VHC (RVS12)*. Expresada en mg/dL.

- **Diferencia de bilirrubina:** cuantitativa continua expresada en mg/dL. Diferencia de Bilirrubina antes-después (basal vs RVS12).
- **Albúmina basal:** cuantitativa continua. Valor de parámetro de función hepática/ proteínas. Permite estimar la reserva funcional hepática. Expresada en mg/dL. Valor antes de recibir AAD (basal).
- **Albúmina RVS12:** cuantitativa continua. Valor de parámetro de función hepática/ proteínas. Permite estimar la reserva funcional hepática. Expresada en mg/dL. Valor tras *alcanzar la curación del VHC (RVS12)*. Expresada en mg/dL.
- **Diferencia de albúmina:** cuantitativa continua expresada en mg/dL. Diferencia de albúmina antes-después (basal vs RVS12).
- **INR basal:** cuantitativa continua. Índice internacional normalizado, se emplea para estimar el estado de la coagulación de los pacientes expresado en unidades internacionales. Junto con otras variables, permite inferir sobre el grado de función hepática. Valor antes de recibir AAD (basal).
- **INR RVS12:** cuantitativa continua. Índice internacional normalizado, se emplea para estimar el estado de la coagulación de los pacientes expresado en unidades internacionales. Junto con otras variables, permite inferir sobre el grado de función hepática. Valor *tras alcanzar la curación del VHC (RVS12)*.
- **Diferencia de INR:** cuantitativa continua. Diferencia de INR antes-después (basal vs RVS12).
- **Alfafetoproteína basal:** cuantitativa continua. Valor de alfa fetoproteína antes de iniciar tratamiento frente al VHC. Marcador tumoral hepático.
- **Biopsia hepática:** cualitativa dicotómica (SI/NO). Realización o no de biopsia hepática.
- **Grado de fibrosis por biopsia hepática (si aplica):** cualitativa politómica. En función de la biopsia previa.
- **Cirrosis basal:** cualitativa dicotómica (SI/NO). Presencia o no de cirrosis hepática antes de recibir AAD (basal).

- **Cirrosis RVS12:** cualitativa dicotómica (SI/NO). Presencia o no de cirrosis hepática *tras alcanzar la curación del VHC (RVS12)*.
- **Valor Elastografía hepática (EH) basal:** cuantitativa continua. Valor obtenido mediante EH, medido en kiloPascales (kPa) previo al inicio del tratamiento con AAD (basal).
- **Valor Elastografía hepática (EH) RVS12:** cuantitativa continua. Valor obtenido mediante EH, medido en kiloPascales (kPa) *tras alcanzar la curación del VHC (RVS12)*.
- **Diferencia de EH:** cuantitativa continua expresada en kPa. Diferencia del valor obtenido mediante EH en kPa antes-después (basal vs RVS12).
- **Rigidez hepática basal:** cualitativa politómica. Estadificación de los valores obtenidos con EH antes de recibir tratamiento con AAD (basal). Permite agrupar a los pacientes según la estimación del grado de Fibrosis hepática en 4 categorías:
 - F0-F1 (< 6 kPa); F2 (6,1-9,4 kPa); F3 (9,5-14,5 kPa) y F4 ($\geq 14,6$ kPa).
- **Rigidez hepática RVS 12:** cualitativa politómica. Estadificación de los valores obtenidos con EH tras alcanzar la curación del VHC (RVS12). Permite agrupar a los pacientes según la estimación del grado de Fibrosis hepática en 4 categorías:
 - F0-F1 (< 6 kPa); F2 (6,1-9,4 kPa); F3 (9,5-14,5 kPa) y F4 ($\geq 14,6$ kPa).
- **Inmunológicas:**
- **CD4 basal:** cuantitativa continua. Nivel de linfocitos T CD4+. Marcador de estado inmunológico en relación a su infección VIH antes del tratamiento frente VHC con AAD (basal). Expresado en células/mm³.
- **CD4 RVS12:** cuantitativa continua. Nivel de linfocitos T CD4+. Marcador de estado inmunológico en relación a su infección VIH tras alcanzar la curación del VHC (RVS12). Expresado en células/mm³.
- **Diferencia CD4:** cuantitativa continua. Diferencia de nivel de Linfocitos T CD4+ antes-después (basal vs RVS12). Expresado en células/mm³.

- **CD8 basal:** cuantitativa continua. Nivel de linfocitos T CD8+. Marcador de estado inmunológico en relación a su infección VIH antes del tratamiento frente VHC con AAD (basal). Expresado en células/mm³.
- **CD8 basal:** cuantitativa continua. Nivel de linfocitos T CD8+. Marcador de estado inmunológico en relación a su infección VIH tras alcanzar la curación del VHC (RVS12). Expresado en células/mm³.
- **Diferencia CD4:** cuantitativa continua. Diferencia de nivel de Linfocitos T CD8+ antes-después (basal vs RVS12). Expresado en células/mm³.
- **Cociente CD4/CD8 basal:** cuantitativa continua. Marcador inmunológico que resulta de la división de la cifra de Linfocitos T CD4/CD8 antes del tratamiento frente VHC con AAD (basal). Expresado en puntos.
- **Cociente CD4/CD8 RVS12:** cuantitativa continua. Marcador inmunológico que resulta de la división de la cifra de Linfocitos T CD4/CD8 tras alcanzar la curación del VHC (RVS12).
- **Diferencia Cociente CD4/CD8:** cuantitativa continua. Diferencia entre ambos cocientes de Linfocitos T CD4/CD8 antes-después (basal vs RVS12). Expresado en puntos.
- **Renales:**
 - **Creatinina basal:** cuantitativa continua. Medición del producto final del metabolismo de la creatinina (enzima muscular) antes del tratamiento frente VHC con AAD (basal). Permite estimar la función renal, expresada en mg/dL.
 - **Creatinina RVS12:** cuantitativa continua. Medición del producto final del metabolismo de la creatinina (enzima muscular) tras alcanzar la curación del VHC (RVS12). Permite estimar la función renal, expresada en mg/dL.
 - **Diferencia de Creatinina:** cuantitativa continua expresada en mg/dL. Diferencia de Creatinina antes-después (basal vs RVS12).
 - **Filtrado glomerular (FG) basal:** *Filtrado glomerular*. Cuantitativa continua. Calculada tras aplicar una fórmula matemática estandarizada y validada por

estándares internacionales como CKD-EPI. Requiere para su cálculo: sexo, creatinina, edad y peso. Expresada en mL/min/1,73m². Permite estimar la función renal *antes de recibir tratamiento frente VHC con AAD*.

- **Filtrado glomerular (FG) RVS12:** *Filtrado glomerular*. Cuantitativa continua. Calculada tras aplicar una fórmula matemática estandarizada y validada por estándares internacionales como CKD-EPI. Requiere para su cálculo: sexo, creatinina, edad y peso. Expresada en mL/min/1,73m². Permite estimar la función renal tras alcanzar la curación del VHC (RVS12).
- **Diferencia de FG:** cuantitativa continua expresada en mL/min/1,73m². Diferencia de filtrado glomerular antes-después (basal vs RVS12).

8.3.2. Análisis estadístico.

Para realizar el análisis de los datos se ha empleado el programa estadístico SPSS v21.0 (IBM, Chicago, IL, USA) y para completar dicho análisis y suplementar el desarrollo gráfico, software de libre distribución R (R Core Team, 2021) (88).

Las fases del estudio estadístico han sido las siguientes:

- Un primer análisis descriptivo unidimensional de los datos en el que se ha estudiado el comportamiento básico de las variables observadas en la muestra utilizando los coeficientes adecuados y representaciones gráficas.
- Posteriormente, se ha realizado un estudio bivalente y multivalente para ver posibles relaciones y efectos de unas variables con otras.
- Finalmente, se ha construido un modelo predictivo utilizando *Árboles de Clasificación* (89,90).

Las variables cuantitativas se han expresado como medias y desviaciones estándar o mediana con rango intercuartílico. Las variables cualitativas mediante tablas de frecuencias y porcentajes acompañadas de su intervalo de confianza al 95%.

Para estudiar el comportamiento probabilístico de nuestra muestra, hemos aplicado los contrastes de Shapiro-Wilk, Lilliefors (versión para la distribución normal

del contraste de Kolmogorov-Smirnov) y Anderson-Darling para ver si nuestros datos se distribuyen normalmente.

Este aspecto es muy importante pues condiciona todos nuestros estudios posteriores ya que muchos de ellos requieren que se verifique el supuesto de normalidad o, en su defecto, que el tamaño muestral sea grande. En nuestro caso, los resultados obtenidos nos indican que los datos no provienen de una población normalmente distribuida y, además, el tamaño de nuestra muestra no es lo suficientemente grande como para aceptar que se cumple este supuesto, necesario para poder aplicar alguno de los métodos estadísticos usuales.

A consecuencia de estas circunstancias, hemos decidido utilizar metodologías no paramétricas en las que el supuesto de la normalidad no es necesario para la validez de los resultados.

Así pues, para estudiar si existen diferencias significativas en las variables en la diferencia de valor antes del tratamiento frente al VHC con AAD con respecto a después (tras alcanzar RVS12) se ha utilizado el contraste de los rangos signados de Wilcoxon para muestras apareadas, complementando dicha información con diagramas de cajas de dichos datos apareados.

Se han elaborado tablas de contingencia, utilizando, para la comparación de las variables cualitativas, la χ^2 de Pearson.

Para estudiar el efecto de un factor con más de dos niveles (como es nuestro caso) en las variables cuantitativas hemos utilizado la alternativa no paramétrica del Análisis de la Varianza (ANOVA), el contraste de Kruskal-Wallis.

Para que un ANOVA pueda aplicarse es necesario que se cumplan varios supuestos. Los más relevantes son la normalidad y la homocedasticidad (igualdad de varianzas en los diferentes subgrupos) que, en el caso de nuestra muestra, no se da. Por este motivo se ha utilizado el contraste clásico de Kruskal-Wallis para realizar esta tarea.

El problema es más grave cuando intentamos estudiar el efecto de dos factores sobre las variables cuantitativas. La metodología habitual consiste en aplicar un ANOVA de dos vías, pero, en nuestro caso, los supuestos básicos no se verifican por lo que los resultados obtenidos mediante esta técnica podrían ser no válidos. Para solventar este problema, hemos aplicado un método no paramétrico alternativo basado en rangos, cuyos detalles técnicos pueden verse en (91).

Este análisis se ha realizado con las funciones incluidas en el paquete rankFD (*Rank-Based Test for General Factorial Design*) de R (88).

Este método permite comprobar tanto si hay efecto de los dos tratamientos (TAR y AAD) de forma individual como si existe interacción entre ellos a la hora de estudiar dicho efecto sobre las variables cuantitativas.

Se ha considerado en todos los casos la significación estadística ante un valor de $p < 0,05$.

Como eje final de la Tesis, se ha elaborado un modelo predictivo utilizando árboles de clasificación. Los árboles de clasificación es una metodología implementada por Breiman et al (89) que establece una partición del espacio muestral realizando preguntas de tipo si/no sobre las variables, de forma que el resultado sea cada vez más homogéneo.

Esta metodología no requiere de ningún supuesto teórico de base (no hace falta que los datos sean normales) y pueden utilizarse simultáneamente variables categóricas y numéricas sin la necesidad de hacer ningún tipo de transformación (89).

9. RESULTADOS.

9.1. Estadística descriptiva.

En total se han valorado 128 episodios de tratamiento que corresponden a 125 pacientes coinfectados VIH/VHC que habían recibido tratamiento con AAD frente al VHC en nuestro centro, con regímenes libres de Interferón, en el periodo de seguimiento (2015-2019).

Tres pacientes precisaron retratamientos con AAD por distintas causas: 1 paciente por abandono precoz y 2 pacientes por recidiva por el mismo genotipo viral VHC (GT-1a y GT-3 respectivamente), alcanzado posteriormente la RVS12 (**figura 4**).

Dos pacientes fallecieron en el periodo de seguimiento postratamiento con AAD, uno debido a una hemorragia digestiva alta secundaria a una úlcera bulbar gástrica, manteniendo anticoagulación por una trombosis venosa profunda. El otro paciente falleció debido a una hemorragia cerebral después de finalizar el tratamiento con AAD.

Ambos pacientes fueron excluidos del análisis, pues, pese a encontrarse con viremia VHC no detectable en plasma sanguíneo al finalizar el tratamiento con AAD (indetectables a fin de tratamiento), no se pudo comprobar la RVS12 pues fallecieron antes de completar las 12 semanas postratamiento con AAD.

De tal forma que, sólo los pacientes en los que se documentó que alcanzaron la RVS12, fueron analizados (n=123). Los 3 pacientes referidos que fracasaron a tratamiento y los 2 fallecidos, por tanto, fueron excluidos del análisis (n=5) (**figura 4**).

En cuanto a las características basales demográficas, inmunoviroológicas y relacionadas con el tratamiento de la cohorte, se representan en la siguiente **tabla 2**:

Tabla 2: características basales de la cohorte basadas en edad, sexo, vía de transmisión, terapia de sustitución de opiáceos, TAR, AAD, SIDA y genotipo VHC (n=123). Adaptada de: (82).

<i>n=123</i>	media	DE
Edad (años)	51.3	6.7
Sexo	n	%
Hombre	86	69.9
Mujer	37	30.1
Vía de transmisión HCV/HIV	n	%
UDVP	107	87.0
HTX	10	8.1
HSH	4	3.3
Otros (transfusión sanguínea)	2	1.6
Terapia de sustitución de opiáceos (TSO)	n	%
no	99	80.5
sí	24	19.5
SIDA	n	%
no	82	66.7
si	41	33.3
Índice Child-Turcotte-Pugh (CTP) basal	n	%
A	116	94.3
B	7	5.7
C	0	0
Genotipo VHC (GT)	n	%
GT- 1a	34	27.6
GT- 1b	12	9.8
GT- 1- otro	34	27.6
GT- 2	1	0.8
GT- 3	21	17.1
GT- 4	21	17.1
AAD	n	%
SOF/DCV ± RBV	14	11.4
SOF/SMV ± RBV	21	17.1
3D ± RBV	25	20.3
2D ± RBV	3	2.4
SOF/LEDV ± RBV	34	27.6
GZP/ELB	5	4.1
SOF/VEL	15	12.2
G/P	6	4.9

(continúa)

TAR	n	%
ABC/3TC + ATV	2	1.6
ABC/3TC + DTG	20	16.3
ABC/3TC + RAL	2	1.6
ATV + RAL	1	0.8
TDF/FTC + ATV	3	2.4
DRV	2	1.6
DRV+3TC, INI o MVC	7	5.7
TDF/FTC/RPV	29	23.6
TDF/FTC + RAL	16	13.0
EVG/c/FTC/TDF	5	4.1
DRV/p + FTC/TDF	3	2.4
FTC/TDF + DTG	5	4.1
FTC/TDF/ EFV	3	2.4
Otro	25	20.3

Leyenda: SOF: sofosbuvir, DCV: daclatasvir, RBV: ribavirina, 3D: paritaprevir/r, ombitasvir and dasabuvir; 2D: paritaprevir/r and ombitasvir, LEDV: ledipasvir, GZP: grazoprevir, ELB: elbasvir, G/P: glecaprevir coformulado con pibrentasvir, SMV: simeprevir, ABC: abacavir, 3TC: lamivudina, ATV: atazanavir, RAL: raltegravir, TDF: tenofovir dimetil fumarato, FTC: emtricitabina, DRV: darunavir, DRV/p: darunavir potenciado (cobicistat o ritonavir), MVC: maraviroc, RPV: rilpivirina, EVG/c: elvitegravir/cobicistat, UDVP: usuario de drogas por vía parenteral, HTX: heterosexual, HSH: hombre que tiene sexo con. Índice Child-Turcotte-Pugh (CTP): A (5-6 puntos), B (7-9 puntos), C (10-15 puntos). GT: genotipo VHC.

El 69,9% de los pacientes eran hombres y el 30,1% mujeres, con una edad media al inicio del tratamiento con AAD de 51,3 años y una DE de 6,7 años.

Tal y como se puede observar en la **tabla 2**, el 19,5% de los pacientes, habían mantenido terapia de sustitución de opiáceos durante el periodo de seguimiento, correspondiendo a metadona el 92%. De forma basal, el 1,6% de la cohorte habían consumido algún tipo de droga por vía parenteral en el año previo a su inclusión en el periodo de seguimiento y el 4,1% habían consumido drogas para uso recreativo por vía inhalatoria. El cannabis fue la sustancia más empleada (79,3%), seguido por la cocaína intranasal (10,3%). El fenómeno de *Chemsex* había sido experimentado por el 3,4% de los pacientes.

El peso basal medio de la cohorte fue de 69,2 kg con una DE de 14,7 kg con RI: 20,9 (0,2) kg, la altura media fue de 1,7 m con una DE de 0,1 m con RI 0,1 (0,1) m y el IMC basal medio de 23,9 kg/m² con una DE de 4 kg/m² con RI: 4,7 (0,2) kg/m². Las características basales en relación a las variables antropométricas, lipídicas, hepáticas, renales e inmunológicas, se recogen en la **tabla 3**:

Tabla 3A: características antropométricas basales.

<i>n=123</i>	Peso basal	Altura basal	IMC basal
Media	69.2	1.7	23.9
DE	14.7	0.1	4.0
Mínimo	42.0	1.5	16.0
Q1	58.1	1.6	21.1
Mediana	67.3	1.7	23.6
Q3	79.4	1.7	25.8
Máximo	111.8	1.9	36.6
DAP	14.7	0.1	3.5
RI	20.9	0.1	4.7
CV	0.2	0.1	0.2

Leyenda: DE: desviación estándar, Q1: primer cuartil, Q3: tercer cuartil, DAP: desviación absoluta promedio, RI: rango intercuartílico, CV: coeficiente de variación. Peso (kg), altura (m), IMC (kg/m²).

Tabla 3B: características lipídicas basales.

<i>n=123</i>	Col. T. basal	LDLc basal
Media	161.3	84.6
DE	40.9	34.9
Mínimo	93.0	16.0
Q1	134.0	61.0
Mediana	156.0	79.0
Q3	184.0	107.0
Máximo	318.0	216.0
DAP	35.6	31.1
RI	50.0	44.0
CV	0.2	0.4

Leyenda: DE: desviación estándar, Q1: primer cuartil, Q3: tercer cuartil, DAP: desviación absoluta promedio, RI: rango intercuartílico, CV: coeficiente de variación. Col.T.: colesterol total (mg/dL), LDLc: low density lipoprotein cholesterol (mg/dL).

Tabla 3C: características hepáticas basales.

<i>n=123</i>	Alb. basal	Bilir. basal	INR basal	MELD basal	ALT basal	RH basal
Media	4249.9	0.8	1.1	7.8	58.2	13.7
DE	403.7	0.6	0.3	2.7	34.0	13.3
Mínimo	2800.0	0.1	0.9	6.0	14.0	2.3
Q1	4000.0	0.4	0.9	6.0	33.0	6.8
Mediana	4300.0	0.6	1.0	7.0	47.0	9.2
Q3	4520.0	0.9	1.1	8.0	77.0	12.0
Máximo	4940.0	4.6	2.9	19.0	162.0	81.0
DAP	400.3	0.3	0.1	1.5	26.7	4.1
RI	520.0	0.4	0.1	2.0	43.0	5.2
CV	0.1	0.8	0.2	0.3	0.6	0.9

Leyenda: DE: desviación estándar, Q1: primer cuartil, Q3: tercer cuartil, DAP: desviación absoluta promedio, RI: rango intercuartílico, CV: coeficiente de variación. Alb: albúmina (mg/dL), Bilir.: bilirrubina (g/dL), INR: índice normalizado (UI), MELD: índice (puntos), ALT: alanina amino transferasa (UI/L), RH: rigidez hepática (kPa).

Tabla 3D: características renales basales.

<i>n=123</i>	Cr. basal	FG basal
Media	0.9	94.3
DE	0.3	23.1
Mínimo	0.1	12.8
Q1	0.7	82.6
Mediana	0.8	97.2
Q3	0.9	105.6
Máximo	3.8	228.2
DAP	0.2	16.3
RI	0.2	22.7
CV	0.4	0.2

Leyenda: DE: desviación estándar, Q1: primer cuartil, Q3: tercer cuartil, DAP: desviación absoluta promedio, RI: rango intercuartílico, CV: coeficiente de variación. Cr.: creatinina (mg/dL), FG: filtrado glomerular (mL/min/1,73m²).

Tabla 3E: características inmunológicas basales.

<i>n=123</i>	CD4 basal	CD8 basal	CD4/CD8 basal
Media	563.2	889.2	0.8
DE	303.5	417.2	0.6
Mínimo	87.0	179.0	0.1
Q1	350.0	625.0	0.4
Mediana	553.0	798.0	0.7
Q3	672.0	1121.0	0.9
Máximo	2311.0	2189.0	4.2
DAP	278.7	354.3	0.4
RI	318.0	491.0	0.6
CV	0.5	0.5	0.7

Leyenda: DE: desviación estándar, Q1: primer cuartil, Q3: tercer cuartil, DAP: desviación absoluta promedio, RI: rango intercuartílico, CV: coeficiente de variación. CD4: linfocitos T CD4+ (cels. /mm³), CD8: linfocitos T CD8+ (cels. /mm³), CD4/CD8: cociente CD4/CD8 (puntos).

En cuanto a la situación inmunológica basal de la cohorte, 41 pacientes (33,3%) habían presentado una condición definitoria de SIDA con anterioridad, mientras que 82 pacientes (66,7%) no la habían presentado. En el momento considerado basal de cada paciente, el 8,6% se mantenía en categoría 3 (< 200 Linfocitos T CD4+/mm³); el 38,5% en categoría 2 (entre 201 y 499 Linfocitos T CD4+/mm³) y el 52,9% en categoría 1 (> 500 Linfocitos T CD4+/mm³). De forma basal, el cociente CD4/CD8 alcanzó un valor medio de 0,8 con una DE de 0,6 con rango intercuartílico (RI), coeficiente de variación (CV): 0,6 (0,7).

En relación a su infección VIH, el **93%** de los pacientes se encontraban virológicamente suprimidos de forma basal, antes de recibir AAD, esto es, mantenían una carga viral VIH indetectable. Se consideró como punto de corte, el mismo establecido en guías de práctica clínica en relación a infección VIH: carga viral plasmática sanguínea < 50 copias de RNA-VIH/mL.

Agrupando los tratamientos empleados en relación a las dianas terapéuticas, el 48,8% de los pacientes recibieron fármacos basados en inhibidores de proteasa del VHC frente a la proteína no estructural 3 y 4A (NS3/NS4A) y el 51,2% recibieron AAD basados en inhibidores de la proteína no estructural 5A y 5B (NS5A y NS5B) (**Tabla 4**).

Tabla 4: distribución de tratamiento antiviral de acción directa (AAD) agrupado en 2 grupos principales en función de la diana terapéutica.

AAD	n	%
IP NS3/NS4A	60	48.8
NS5A y NS5B	63	51.2
Total	123	100.00

Leyenda: IP NS3/NS4A, inhibidores de proteasa frente proteína no estructural 3 y 4A. NS5A y NS5B, inhibidores de la proteína no estructural 5A y 5B.

Por su parte, el TAR agrupado en los 4 grupos principales, permitió clasificar a la cohorte con la siguiente distribución (**Tabla 5**):

Tabla 5: distribución de tratamiento antirretroviral (TAR) agrupado en 4 grupos principales.

TAR	n	%
IP	19	15.4
INI	54	43.9
NNRTI	35	28.5
Libre de nucleósidos	15	12.2
Total	123	100.00

Leyenda: IP, inhibidores de proteasa, INI, inhibidores de integrasa, NNRTI, inhibidores de la retrotranscriptasa no análogos de nucleósidos, libre de análogos de nucleósidos.

El TAR basado en *no análogos de nucleósidos* (NNRTI) con un régimen que incluía rilpivirina (RPV) fue empleado en el 23,6% de los pacientes. El 16,3% recibían un régimen basado en triple terapia con *inhibidores de integrasa* (INI) basado en dolutegravir/abacavir/lamivudina (DTG/ABC/3TC).

En el 40,7% de la cohorte se disponía del estudio del gen que codifica la IL28b, de los cuales, se identificó el genotipo CC en 15 pacientes (30%), genotipo CT en 30 pacientes (60%) y genotipo TT en 5 pacientes (10%).

El genotipo del VHC más frecuente fue el GT-1, correspondiendo al GT-1a el 27,6%, GT-1b el 9,8% y GT- 1 otro el 27,6%. El 17,1% correspondía al GT-3, al igual que GT-4 (17,1%) y 1 paciente (0,8%) GT-2.

En cuanto a estimación de la función de densidad en relación a la edad y el genotipo del VHC, se objetiva una mayor densidad poblacional de la cohorte en el grupo etario entre los 50 y 60 años de edad en relación al GT-1b (figura 5A y 5B)

Figura 5A: gráfico de densidad en relación a la edad y el genotipo del VHC.

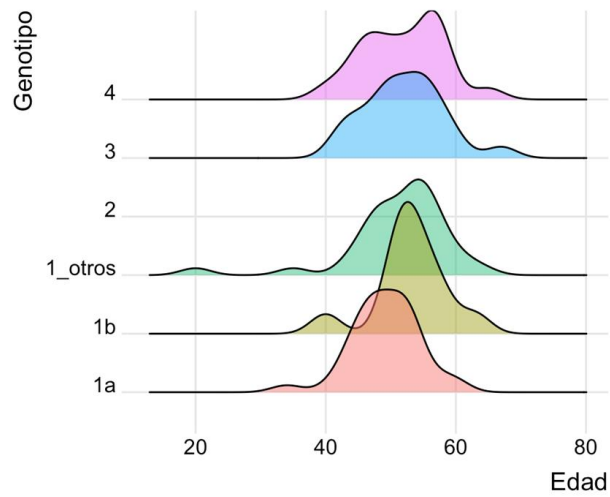
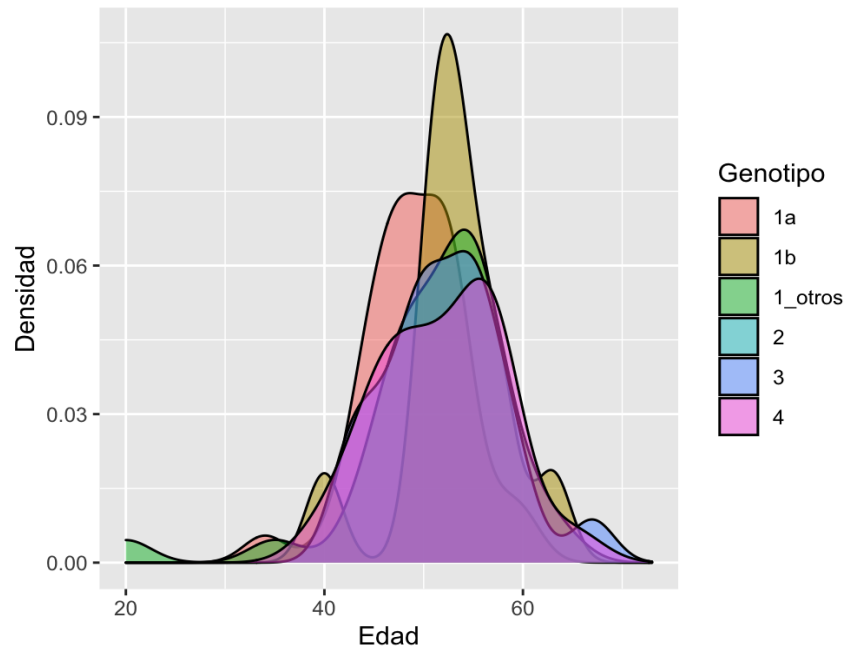


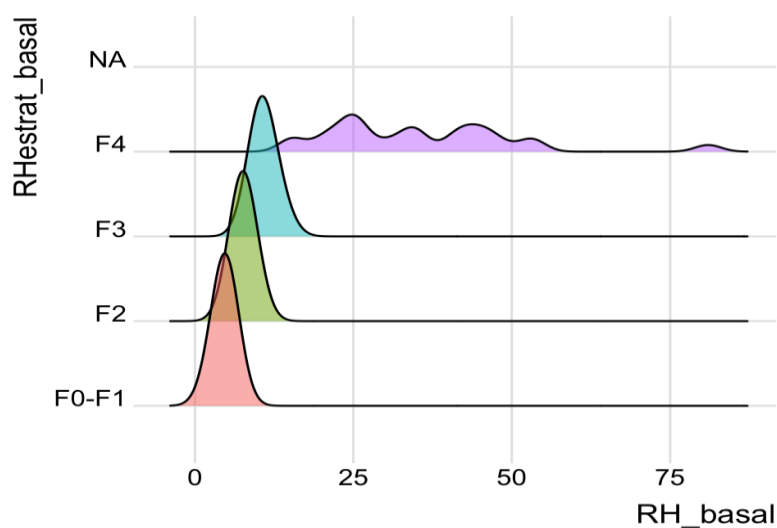
Figura 5B: gráfico de densidad en relación a la edad y el genotipo del VHC.



En cuanto a los AAD, el régimen más empleado (27,6%) fue sofosbuvir + ledipasvir ± ribavirina (SOF + LEDV ± RBV), seguido por paritaprevir/r + ombitasvir y dasabuvir ± ribavirina (3D ± RBV) en el 20,3%. De los AAD pangenotípicos, el 12,2% recibió tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) y el 4,9%: glecaprevir/pibrentasvir (G/P).

Observando la densidad de distribución de la cohorte en función del grado de RH, se objetiva la siguiente **figura 6**:

Figura 6: gráfico de densidad en relación a la RH basal medida en kPa y el grado de fibrosis.

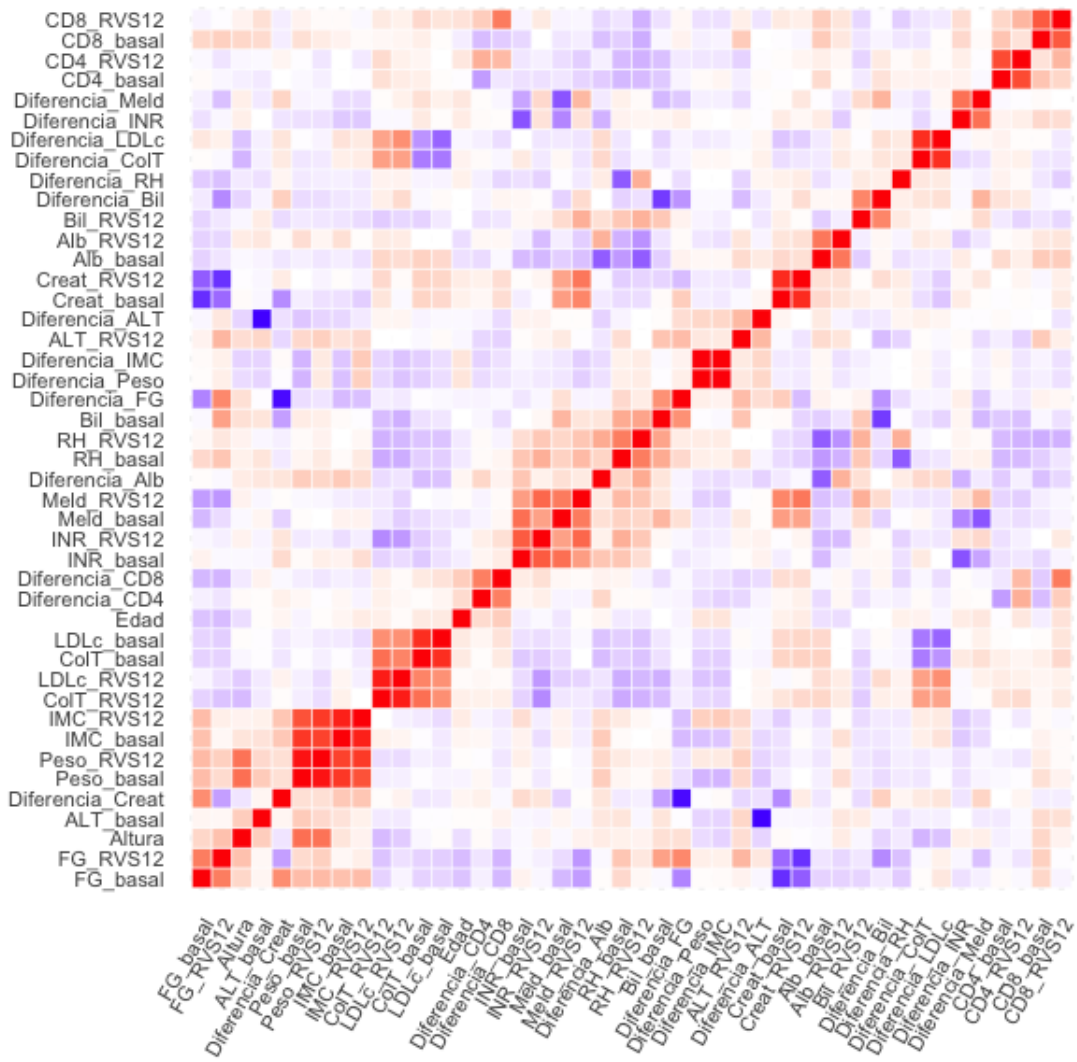


Leyenda: F0–F1: ≤ 6 kPa, F2: 6.1–9.4 kPa, F3: 9.5–14.5 kPa, F4: ≥ 14.6 kPa.

En relación al VHB, el 69,2% presentaba un anticuerpo frente al antígeno del *core* positivo (HBcAc), correspondiendo al 2,4% los que presentaban HBsAg positivo, esto es una infección activa por VHB de forma basal. El 39,2% mantenían anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB (HBsAc). En el 27,4% de la cohorte constaba antecedente vacunal valorado con HBsAc > 10 mUI/ml. En el 4% de la cohorte se produjo una reactivación del VHB postratamiento con AAD.

9.2. Análisis “antes-después”.

Figura 7: correlograma de las variables analizadas.



De forma gráfica, en un primer paso, se evaluó la correlación entre las distintas variables, planteando el siguiente correlograma (**figura 7**). Cuanto más próximo a 1, las variables se correlacionan de forma más directa, representándose con un tono más rojo. Cuanto más próximo a -1, la relación es inversa, con representación en tonos más azulados. Las variables cuya interacción se representa en color blanco, carecen de correlación.

El siguiente paso en el análisis versa en la comparación “antes-después” de las variables objetivo. En este sentido, los resultados expuestos como media y DE y significación estadística se representan en la **tabla 6**:

Tabla 6: comparativa de las variables objetivo antes-después representado como medias y DE.

Variables basales	Media	DE	Variables RVS12	Media	DE	p valor
<i>Peso basal</i>	69.2	14.7	<i>Peso RVS12</i>	70.1	14.4	<i>p=0.33</i>
<i>IMC basal</i>	23.9	4.0	<i>IMC RVS12</i>	24,3	4.1	<i>p=0.29</i>
<i>Col. T basal</i>	161.3	41.0	<i>Col. T RVS12</i>	184.5	40.9	<i>p<0.01</i>
<i>LDLc basal</i>	84.6	35.0	<i>LDLc RVS12</i>	109.1	34.4	<i>p<0.01</i>
<i>Bilir. basal</i>	0.8	0.6	<i>Bilir. RVS12</i>	0.6	0.5	<i>p<0.05</i>
<i>Alb. basal</i>	4.2	0.4	<i>Alb. RVS12</i>	4.3	0.3	<i>p<0.01</i>
<i>INR basal</i>	1.1	0.3	<i>INR RVS12</i>	1.0	0.2	<i>p=0.64</i>
<i>MELD basal</i>	7.8	2.7	<i>MELD RVS12</i>	7.6	2.3	<i>p=0.68</i>
<i>CTP basal</i>	5.2	0.6	<i>CTP RVS12</i>	5.1	0.3	<i>p<0.01</i>
<i>ALT basal</i>	58.2	34.0	<i>ALT RVS12</i>	22.0	15.9	<i>p< 0.01</i>
<i>EH basal</i>	13.7	13.3	<i>EH RVS12</i>	11.8	12.1	<i>p<0.01</i>
<i>Cr. basal</i>	0.9	0.3	<i>Cr. RVS12</i>	0.9	0.3	<i>p<0.01</i>
<i>FG basal</i>	94.3	23.0	<i>FG RVS12</i>	91.5	24.7	<i>p<0.01</i>
<i>CD4 basal</i>	563.2	303.5	<i>CD4 RVS12</i>	622.7	303.3	<i>p<0.01</i>
<i>CD8 basal</i>	889.2	417.2	<i>CD8 RVS12</i>	998.3	494.7	<i>p<0.01</i>
<i>CD4/CD8basal</i>	0.8	0.6	<i>CD4/CD8RVS12</i>	0.8	0.6	<i>p=0.81</i>

Leyenda: Peso (kg), IMC: índice de masa corporal (peso en kg / talla en m²); RVS12: respuesta viral sostenida tras 12 semanas de haber completado tratamiento con AAD; Col T: Colesterol total (mg/dL); LDLc (mg/dL); Bilir, bilirrubina (mg/dL), Alb: albúmina (g/dL), ALT (U/L); INR (UI); MELD (puntos); CTP (puntos); EH: elastografía hepática (kPa); Cr.: creatinina (mg/dL); FG: filtrado glomerular (mL/min/1,72m²); CD4: Linfocitos T CD4/mm³; CD8: Linfocitos T CD8/mm³; Cociente CD4/CD8 (puntos). p valor se ha obtenido tras aplicar Test de Wilcoxon antes-después a cada variable: no significativo p>0.05; estadísticamente significativo p<0.05.

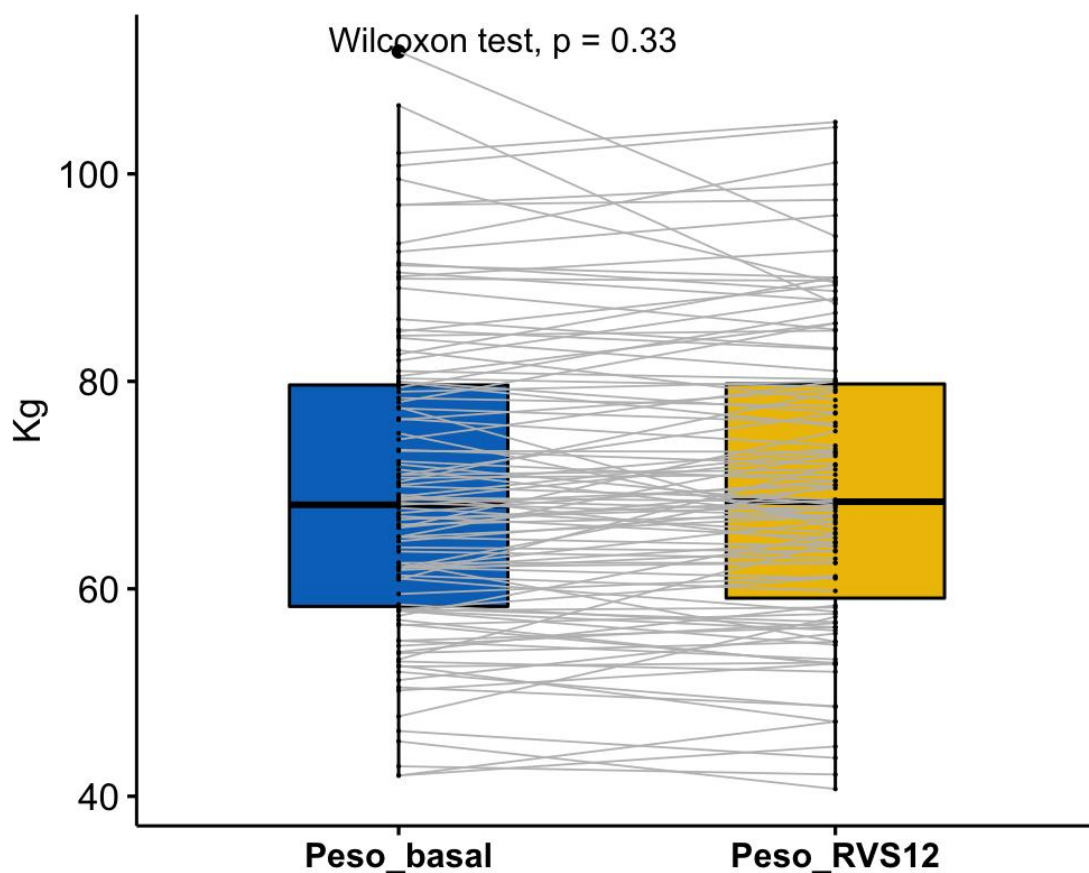
Leyenda: **Adaptado de (82).**

En la comparación de las medianas antes-después tras aplicar el test de Wilcoxon se han obtenido los siguientes resultados, cuya representación gráfica mediante diagramas de cajas con datos apareados es la que se muestra en el siguiente apartado.

9.2.1 Variables antropométricas.

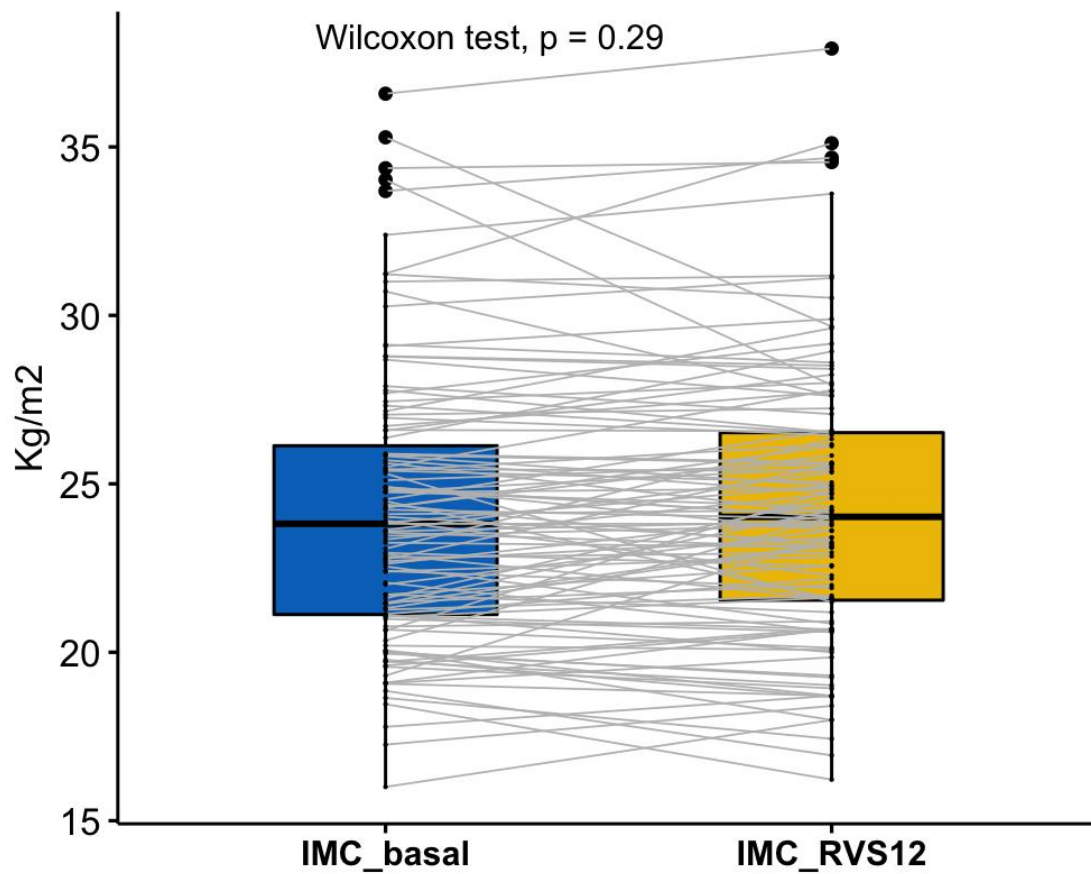
En la valoración de los **cambios antropométricos** acontecidos en ambos momentos temporales, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con un valor medio de peso basal de 69,2 kg con una DE de 14,7 kg (mediana 67,3 kg; RI 20,9 kg) y tras alcanzar la RVS12 de 70,1 kg con una DE de 14,4 kg (mediana 68,4 kg; RI 20,7 kg) ($p=0,33$) (**figura 8**).

Figura 8: Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación al peso (kg).



Tampoco se encontraron diferencias significativas en el IMC con un valor medio basal de 23,9 kg/m² con una DE de 4,0 kg/m² vs 24,3 kg/m² con una DE de 4,1 kg/m² (mediana 23,6 kg/m²; RI 4,7 kg/m² vs 24,0 kg/m²; RI 4,9 kg/m²) (p=0,29) (**figura 9**).

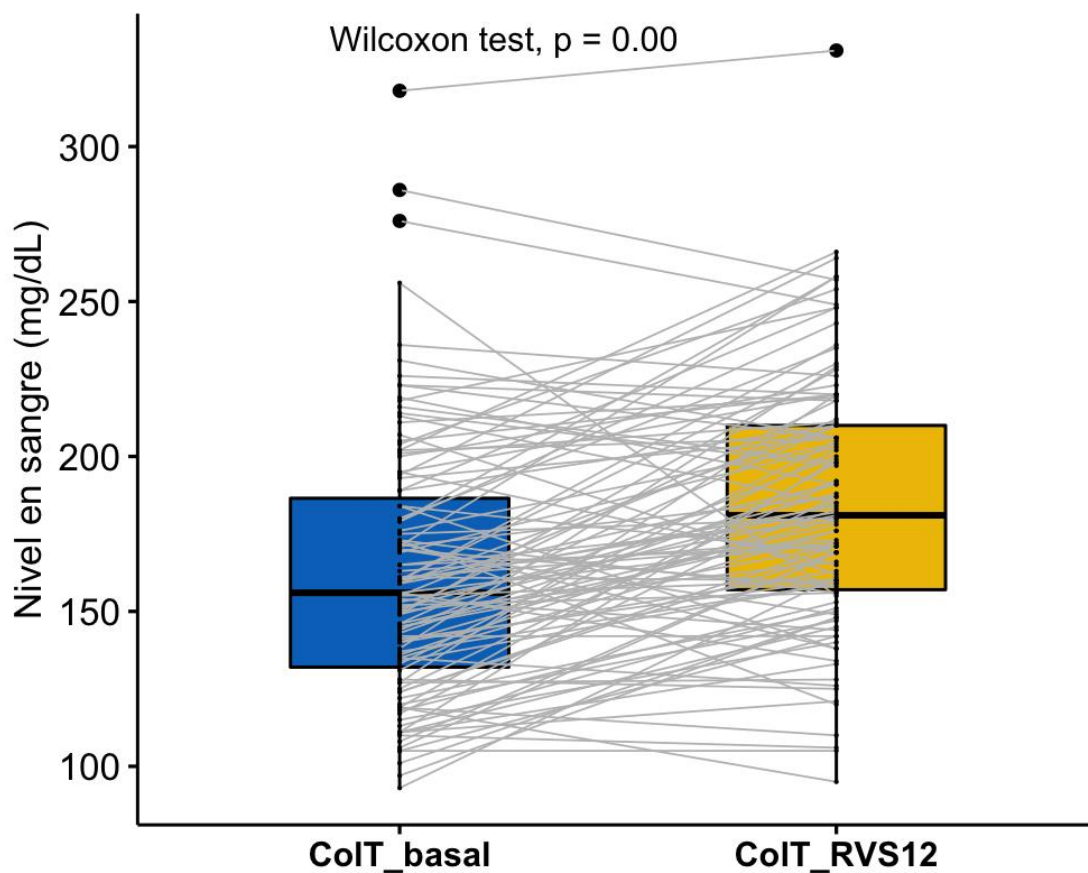
Figura 9: Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación al IMC (kg/m²).



9.2.2 Variables lipídicas.

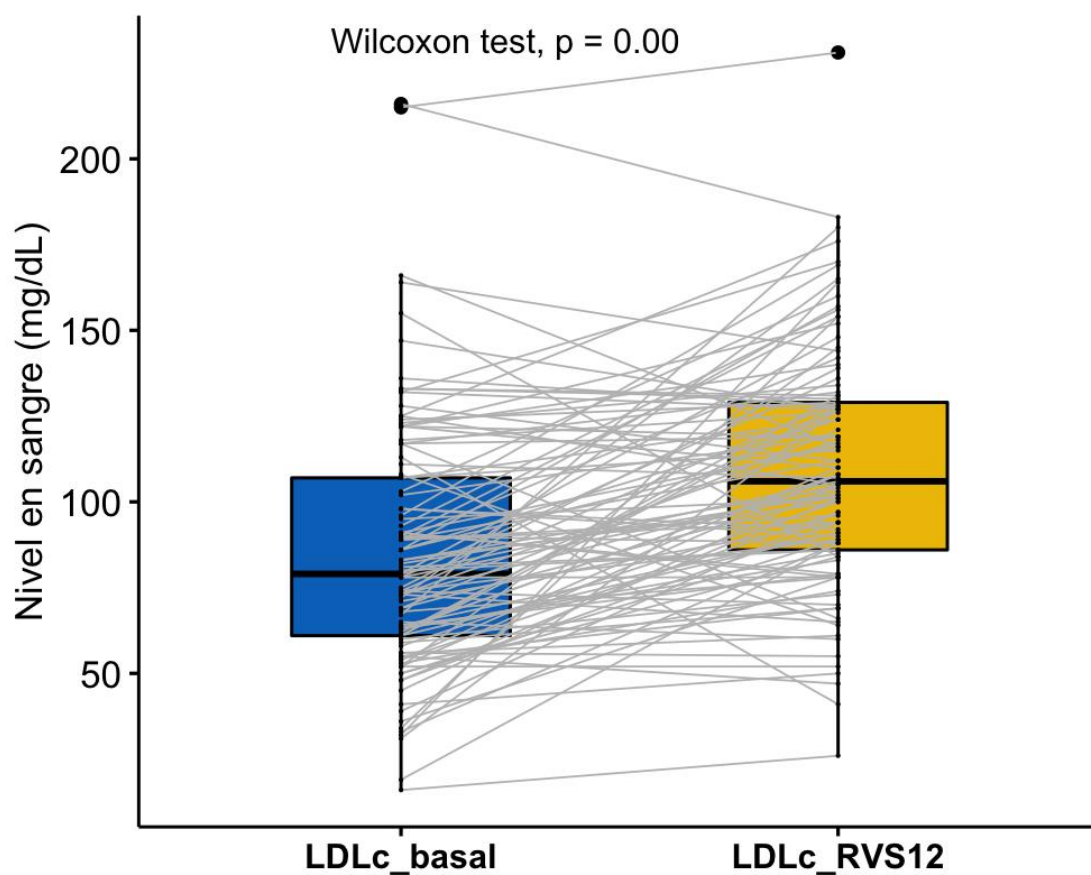
Se han encontrado diferencias significativas en todas las variables de **perfil lipídico** analizadas, tras compararlas de forma basal vs tras alcanzar la RVS12. El colesterol total basal presente en la cohorte presentó un valor medio de 161,3 mg/dL con una DE de 41 mg/dL (mediana 156,0 mg/dL; RI 50,0 mg/dL) frente al colesterol total tras alcanzar la RVS12 con un valor medio de 184,5 mg/dL con una DE de 40,9 mg/dL (mediana 181,0 mg/dL; RI 53,0 mg/dL) ($p < 0,01$) (**figura 10**).

Figura 10: Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación al Colesterol total (mg/dL).



Por su parte, el análisis de las lipoproteínas lipídicas de baja densidad (*“low density lipoprotein: LDLc”*) objetivó cambios significativos entre los dos momentos temporales analizados. El valor medio del LDLc basal fue de 84,6 mg/dL con una DE de 35,0 mg/dL (mediana 79,0 mg/dL; RI 44,0 mg/dL) con un valor medio tras alcanzar la RVS12 de 109,1 mg/dL con una DE de 34,4 mg/dL (mediana 106,0 mg/dL; RI 43,0 mg/dL) ($p < 0,01$) (figura 11).

Figura 11: Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación al LDLc (mg/dL). (82)

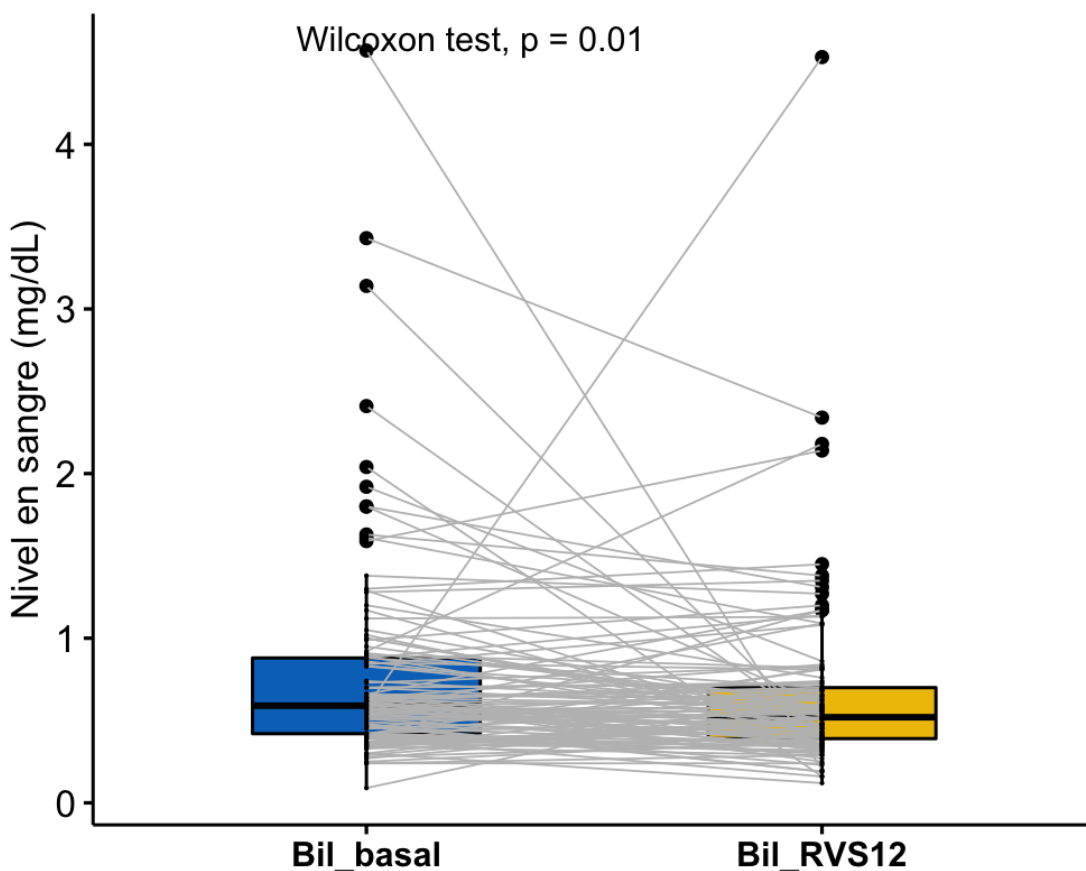


9.2.3 Variables hepáticas.

En un primer paso, se analizaron variables bioquímicas que permiten inferir sobre la función hepática como la bilirrubina, índices como el INR, MELD y Child-Pugh-Turcotte (CTP), así como parámetros que permiten inferir sobre la reserva funcional hepática como la albúmina. En el INR y en el índice MELD no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$), mientras que tanto en la bilirrubina, CTP y albúmina sí se obtuvieron (**tabla 6**).

Los valores de bilirrubina basal media obtenidos fueron: de 0,7 mg/dL con una DE de 0,6 mg/dL (mediana 0,6 mg/dL; RI 0,4 mg/dL) vs bilirrubina en RVS12 con un valor medio de 0,6 mg/dL con una DE de 0,5 mg/dL (mediana 0,5 mg/dL; RI 0,31 mg/dL) ($p < 0,05$) (**figura 12**).

Figura 12: Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación a bilirrubina (mg/dL).

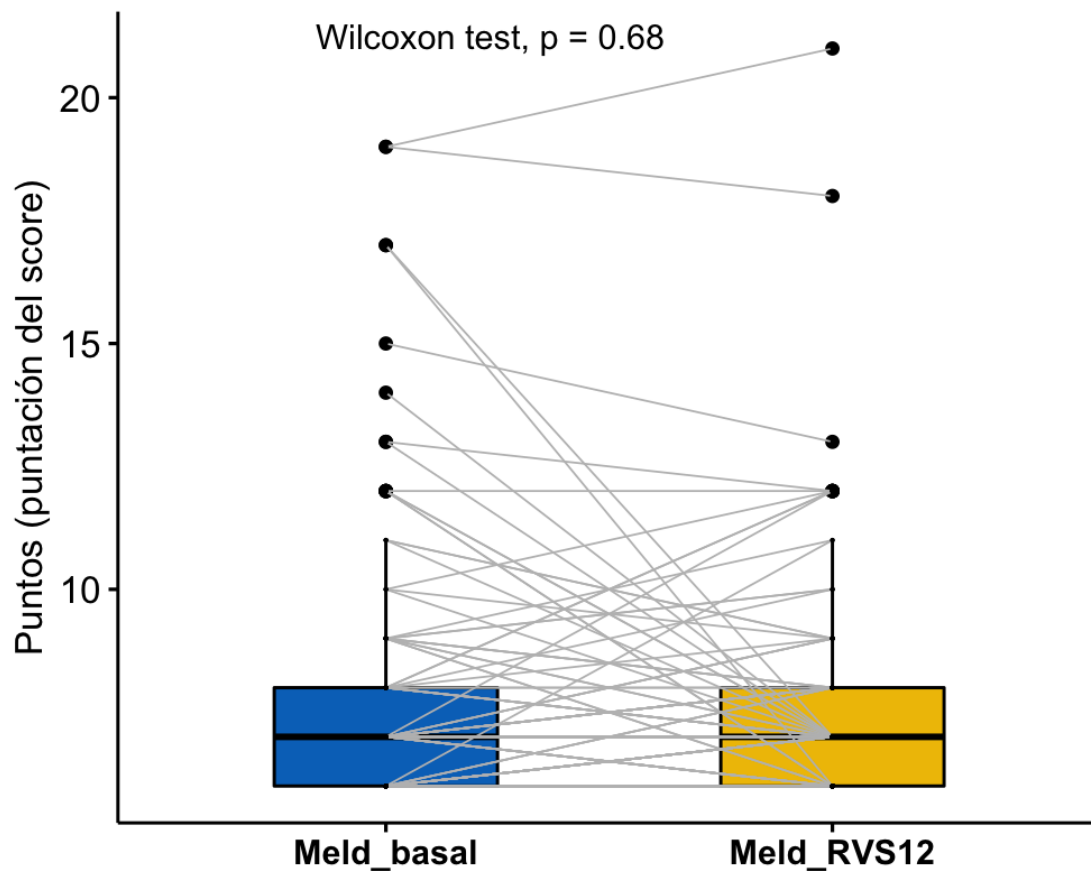


En cuanto al INR, se obtuvo un valor medio basal del índice de 1,1 con una DE de 0,3 (mediana 1,0; RI 0,1) y en RVS12 de 1,0 con una DE de 0,2 (mediana 1,0; RI 0,1) ($p=0,64$).

Por su parte, el índice MELD (marcador pronóstico) presentó una puntuación basal de 7,8 puntos con una DE de 2,7 puntos (mediana 7,0 puntos; RI 2,0 puntos) y en RVS12 de 7,6 puntos con una DE de 2,3 puntos (mediana de 7,0 puntos; RI 2,0 puntos) ($p=0,68$) (**figura 13**).

El índice CTP presentó una puntuación basal media de 5,2 puntos con una DE de 0,6 puntos (mediana 5,0 puntos; RI 0,0 puntos) y tras RVS12 una puntuación media de 5,3 puntos con una DE de 0,3 puntos (mediana 5,0 puntos; RI 0,0 puntos ($p<0,01$).

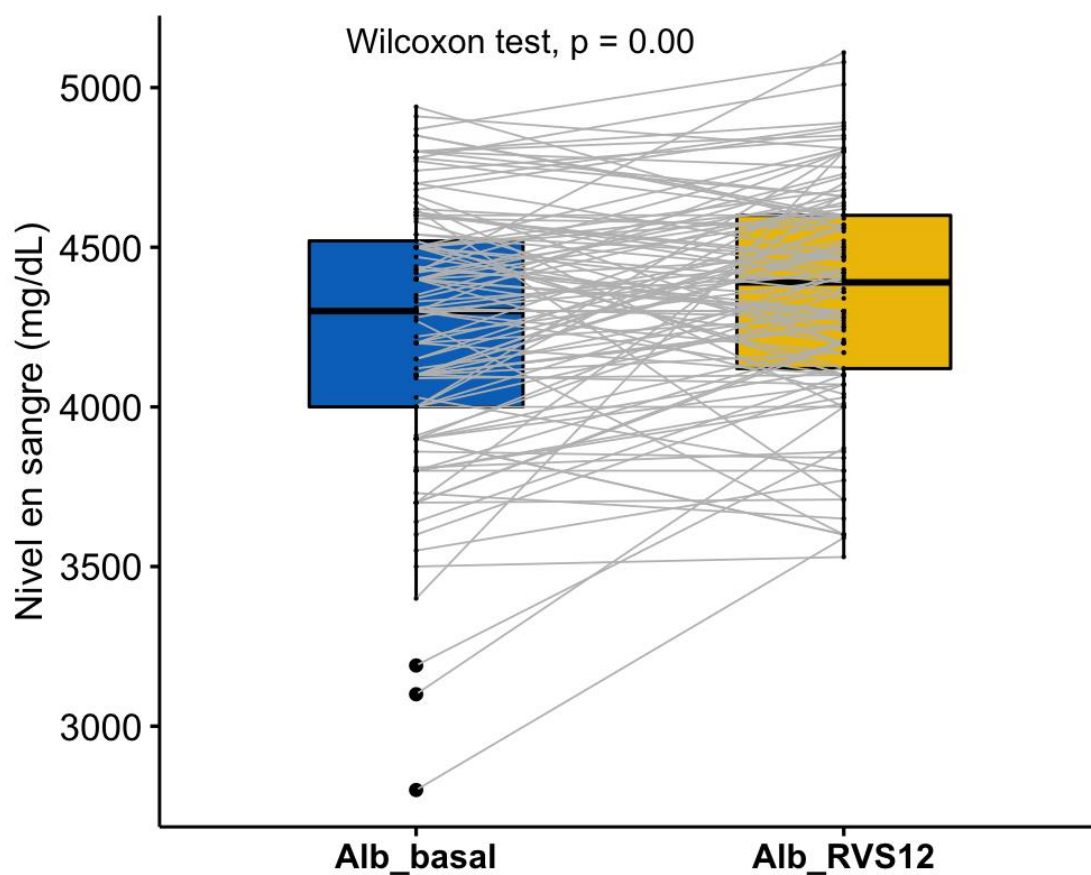
Figura 13: Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación al índice MELD (puntuación score).



Leyenda: para el cálculo del índice se contempla la edad (años), creatinina (mg/dl), bilirrubina (mg/dL), INR (puntos). Marcador pronóstico: puntuación >40 puntos: mortalidad > 71,3%; 30-39 puntos: 52,6%, 20-29 puntos: 19,6%; 10-19 puntos: 6%; < 9 puntos: 1,9%. (82,87)

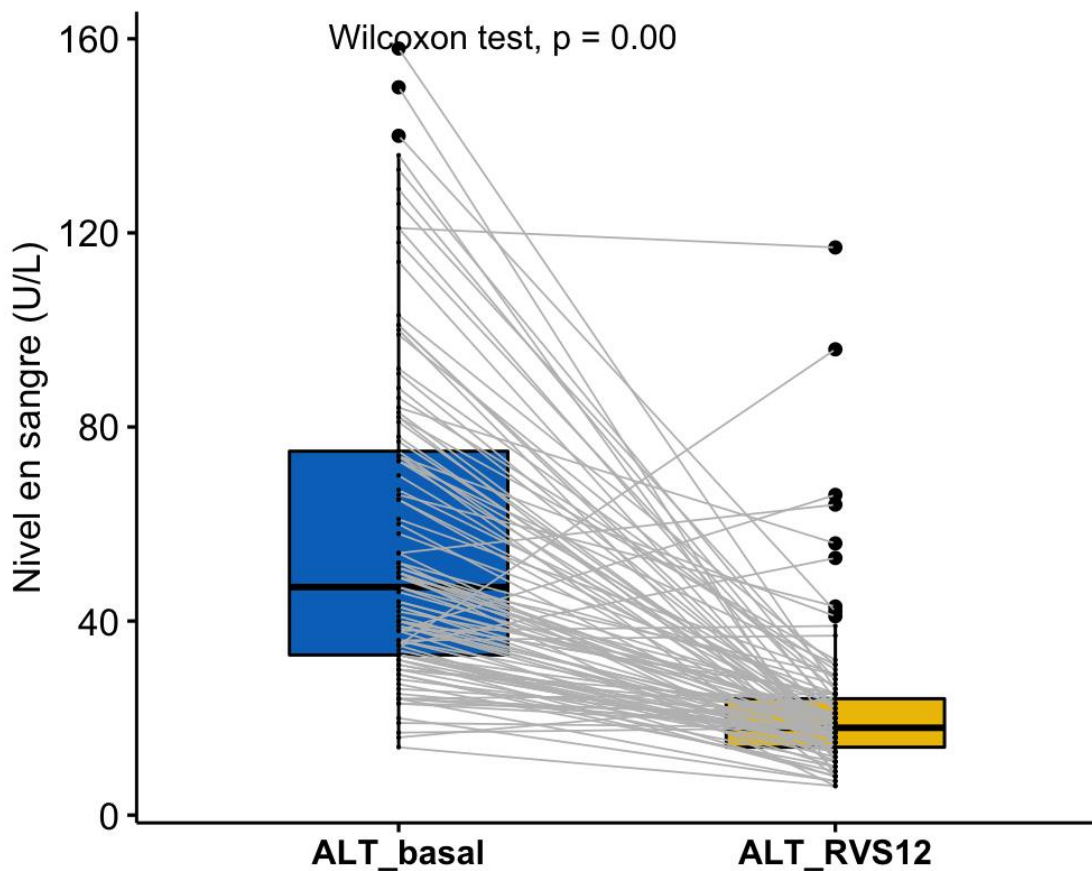
El análisis del parámetro bioquímico que permite inferir la reserva funcional hepática es la albúmina, obteniéndose un valor medio basal de 4249,9 mg/dL con una DE de 403,7 mg/dL (mediana de 4300,0 mg/dL; RI 520,0 mg/dL) y tras alcanzar la RVS12, presentó un valor medio basal de 4353,4 mg/dL con una DE de 347,6 mg/dL (mediana de 4390,0 mg/dL; RI 480,0 mg/dL) ($p < 0,01$) (**figura 14**).

Figura 14: Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación a albúmina (mg/dL).



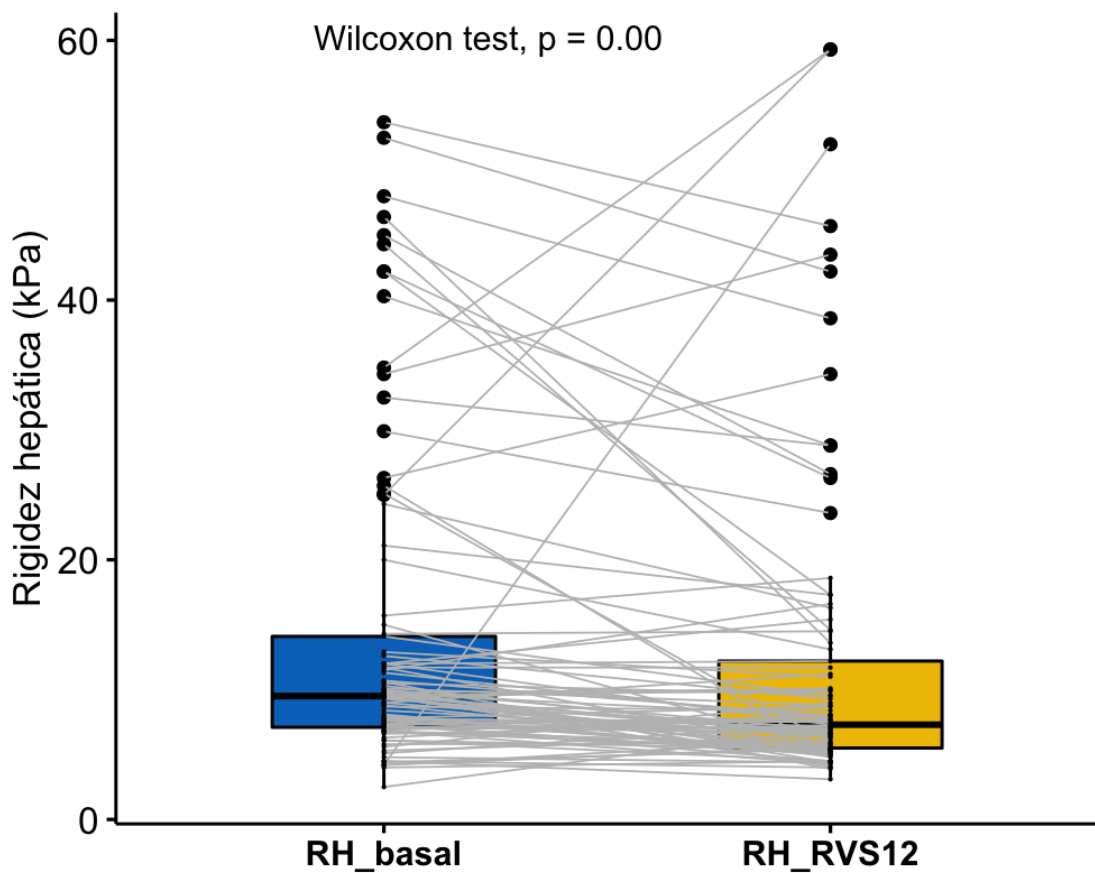
En el estudio de los cambios acaecidos en parámetros de función hepática como la *alanina amino transferasa* (ALT) con valor medio basal de 58,2 U/L con una DE de 34,0 U/L (mediana 47,0 U/L; RI 43,0 U/L) y en RVS12 de 22,0 U/L con una DE de 15,9 U/L (mediana 18,0 U/L; RI 10,0 U/L) fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas en ambos momentos temporales ($p < 0,01$) (figura 15).

Figura 15: Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación a ALT (U/L).



Por último, en este bloque, el estudio de la rigidez hepática (RH) medida en kPa basal vs RVS12 permitió observar cambios significativos antes-después, con un valor basal medio de 13,7 kPa con una DE de 13,3 kPa (mediana 9,2 kPa; RI 5,2 kPa) y tras alcanzar la RVS12 de 11,8 kPa con una DE de 12,1 kPa (mediana 7,1 kPa; RI 6,2 kPa) ($p < 0,01$) (figura 16).

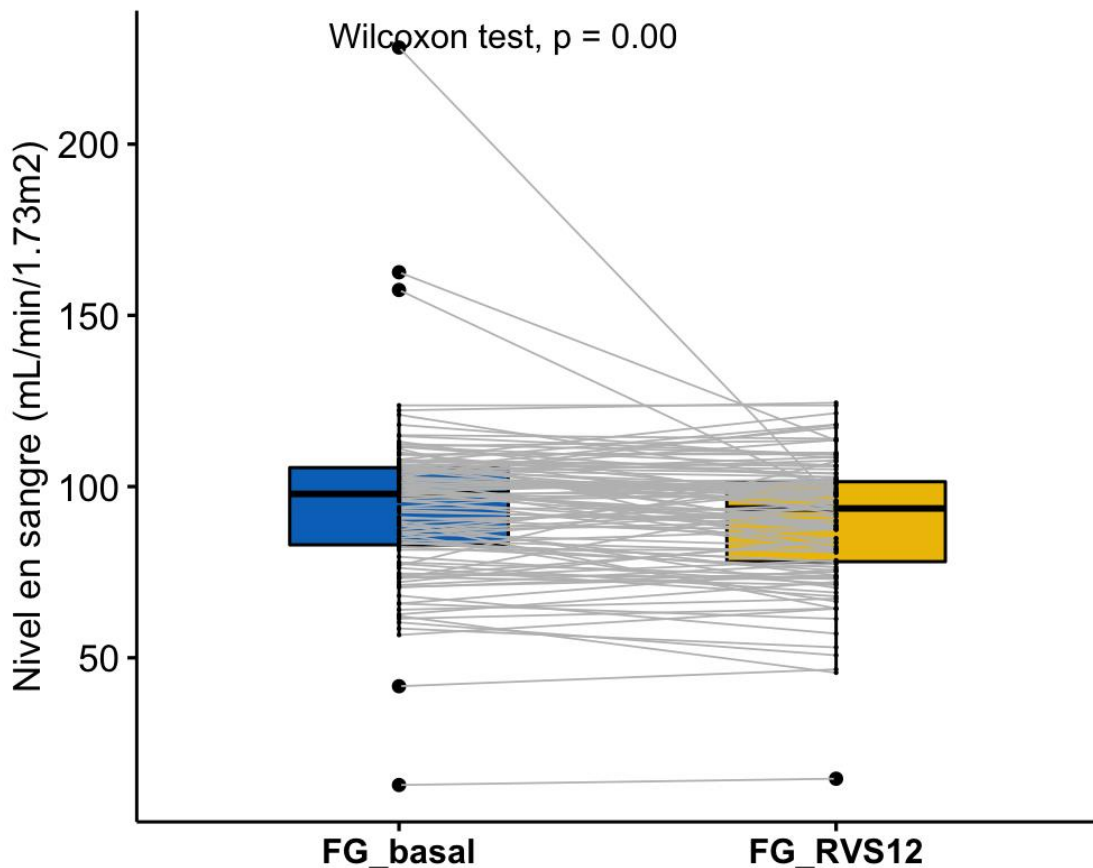
Figura 16: Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación a rigidez hepática (RH) (kPa).



9.2.4 Variables renales.

Se ha estimado el filtrado glomerular (FG) basal y tras alcanzar la RVS12 como estimador del grado de función renal presente en la cohorte en los dos momentos temporales objetivo, tras aplicar la fórmula CKD-EPI (92). Se obtuvo una tasa de FG basal medio de 94,3 mL/min/1,73m² con una DE de 23,1 mL/min/1,73m² (mediana 97,2 mL/min/1,73m²; RI 22,7 mL/min/1,73m²) y tras alcanzar la RVS12 de 91,5 mL/min/1,73m² con una DE de 24,7 mL/min/1,73m² (mediana 93,9 mL/min/1,73m²; RI 23,6 mL/min/1,73m²) (p<0,01) (figura 17).

Figura 17: Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación a la tasa de filtrado glomerular (FG) calculada mediante la fórmula CKD-EPI y expresada en mL/min/1,73m².



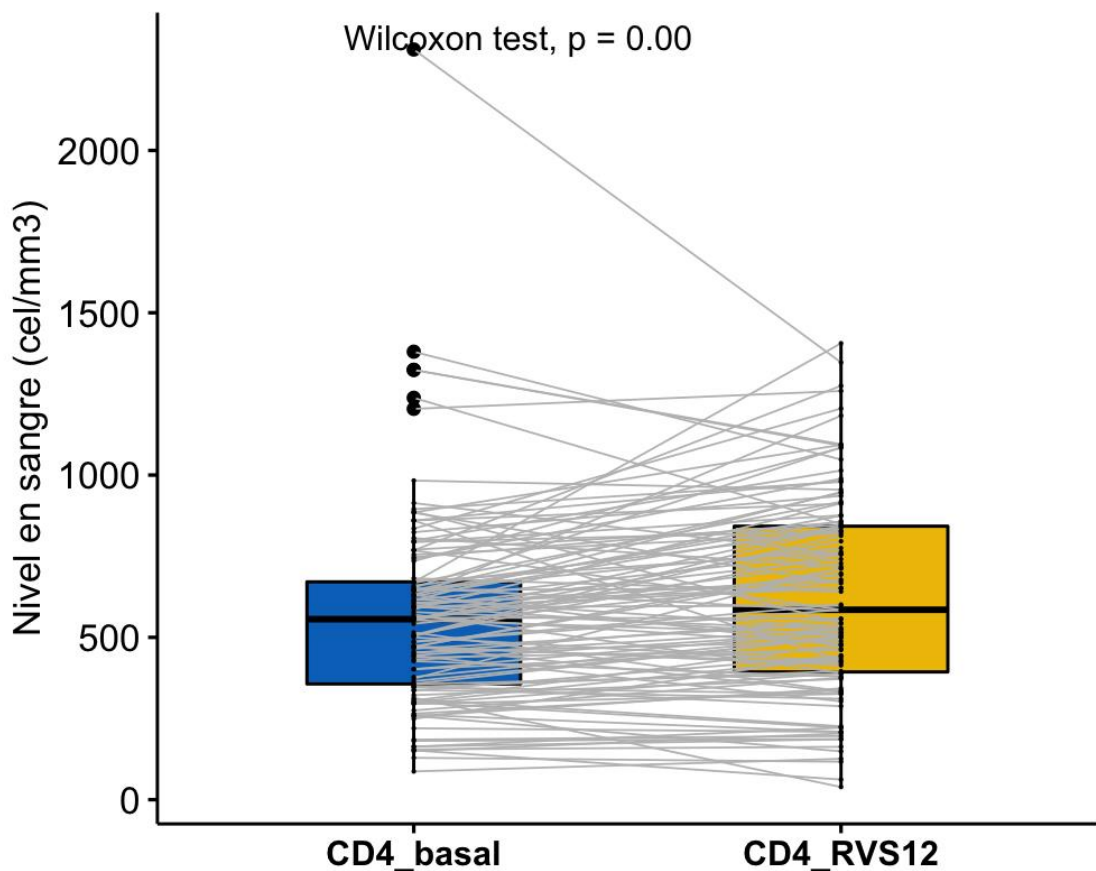
A su vez, el valor medio basal de creatinina fue de 0,9 mg/dL con una DE de 0,3 mg/dL (mediana 0,8 mg/dL; RI 0,2 mg/dL) y tras alcanzar la RVS12 fue de 0,9 mg/dL con una DE de 0,3 mg/dL (mediana 0,9 mg/dL; RI 0,3 mg/dL) (p<0,01).

9.2.5 Variables inmunológicas.

Analizando el impacto inmunológico “antes-después” (basal vs RVS12) acontecido en la cohorte, se analizó el comportamiento de 3 variables: recuento celular de linfocitos T CD4+, recuento celular de Linfocitos T CD8+ y el cociente entre los linfocitos T CD4+ y los linfocitos T CD8+.

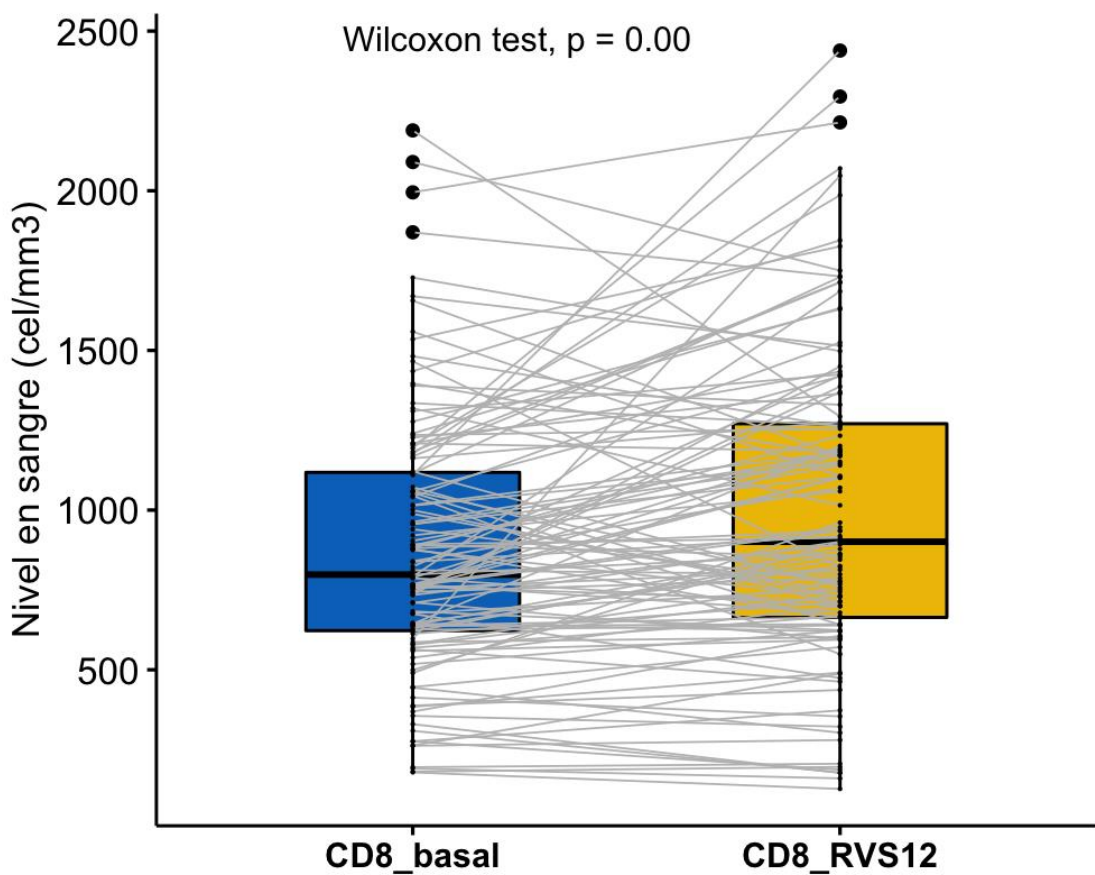
En este sentido, se obtuvo un valor basal medio en los recuentos de linfocitos T CD4+ de 563,2 céls. /mm³ con una DE de 303,5 céls. /mm³ (mediana 553,0 céls. /mm³; RI 318,0 céls. /mm³) con un incremento absoluto tras alcanzar la RVS12, situándose el valor medio tras RVS12 en 622,7 céls. /mm³ con una DE de 303,3 céls. /mm³ (mediana 585,0 céls. /mm³; RI 449,0 céls. /mm³) ($p < 0,01$) (**figura 18**).

Figura 18: Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación al recuento de Linfocitos T CD4+ (céls./mm³).



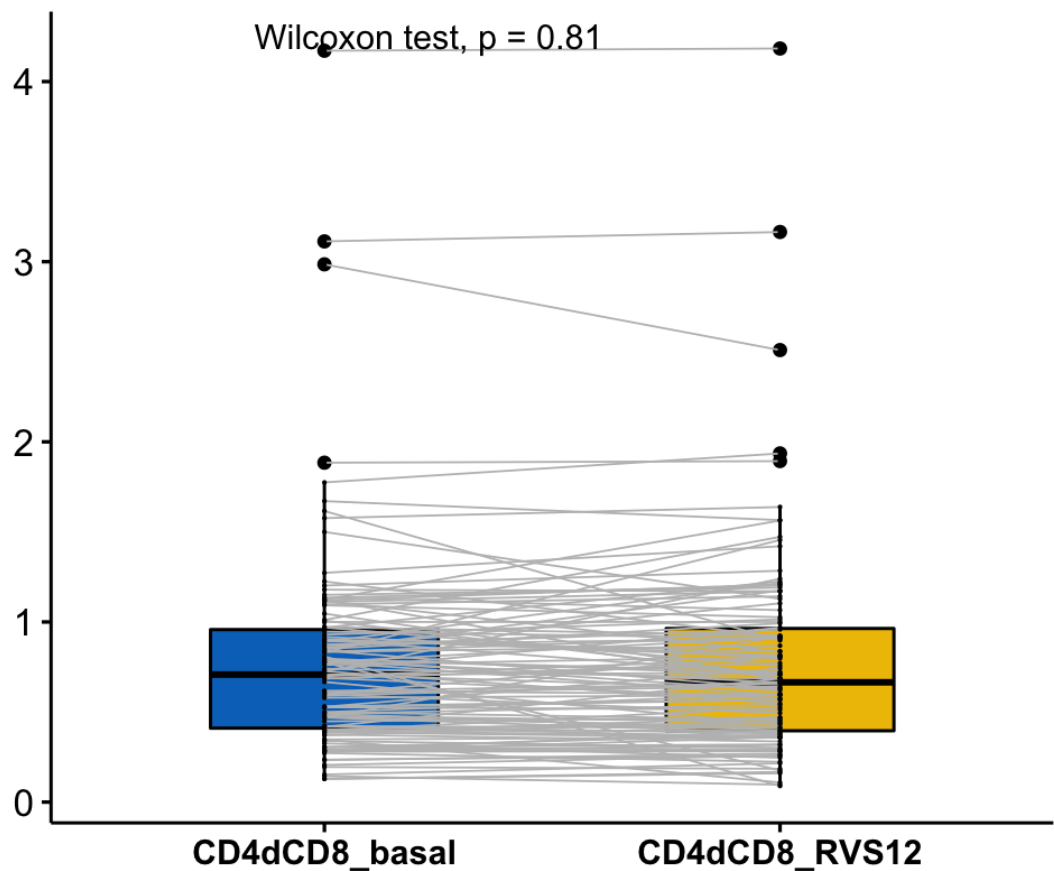
En la comparación del recuento de linfocitos T CD8 + también se encontraron diferencias significativas en ambos momentos temporales, presentando un valor medio basal de 889,2 céls. /mm³ con una DE de 417,2 céls. /mm³ (mediana 798,0 céls. /mm³; RI 491,0 céls. /mm³) y tras RVS12 dichos valores alcanzaron las cifras de 998,3 céls. /mm³ con una DE de 494,6 céls. /mm³ (mediana 901,0 céls. /mm³; RI 606,5 céls. /mm³) (**figura 19**).

Figura 19: Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación al recuento de Linfocitos T CD8+ (céls. /mm³).



Para finalizar este bloque, destacar que no se encontraron diferencias significativas en la comparación “antes-después” en el cociente de Linfocitos T CD4/CD8+, presentando un valor medio basal del cociente de 0,8 con una DE de 0,6 (mediana 0,7; RI: 0,6) y tras RVS12 de 0,8 con una DE de 0,6 (mediana 0,7; RI: 0,6) ($p=0,81$) (figura 20).

Figura 20: Diagrama de cajas con datos apareados “antes-después” en relación al cociente de Linfocitos T CD4/CD8+ (puntos).



9.3. Análisis bivariante y multivariante: uno y dos factores.

El siguiente paso en el análisis de los subgrupos versa en la comprobación de la interdependencia de los tratamientos empleados. Se ha construido una tabla de contingencia aplicando el test de *Chi-cuadrado* (χ^2) confirmándose que el empleo de los tratamientos antirretrovirales frente al VIH (TAR) y los antivirales de acción directa (AAD) no se han distribuido de forma independiente ($p < 0,05$) (**tabla 7**):

Tabla 7: tabla de contingencia con frecuencias n (%) de los TAR y AAD empleados.

TAR/ AAD	IP NS3/NS4A	NS5A y NS5B	Total
IP	6 (4.9%)	13 (10.6%)	19 (15.4%)
INI	28 (22.8%)	26 (21.1%)	54 (43.9%)
NNRTI	23 (18.7%)	12 (9.8%)	35 (28.5%)
Libre de nucleósidos	3 (2.4%)	12 (9.8%)	15 (12.2%)
Total	60 (48.8%)	63 (51.2%)	123 (100.0%)

Leyenda: Estadístico: χ^2 : 11.4438, $p = 0.0096$. (82) * IP: inhibidores de proteasa. INI: inhibidores de integrasa. NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos). IP NS3/NS4A inhibidores de proteasa de la proteína 3/4A no estructurales. NS5A y NS5B: inhibidores de las proteínas no estructurales 5A y 5B.

A su vez, se han construido sendas tablas de contingencia para comprobar la interdependencia en función del genotipo del VHC (GT) con el TAR y los AAD empleados. Como se muestra en la tabla 8, el TAR se ha empleado de forma independiente del GT-VHC (no relacionados) ($p > 0,05$) (**tabla 8**).

Tabla 8: tabla de contingencia con frecuencias n (%) de los GT del VHC y TAR empleados.

GT/ TAR	IP	INI	NNRTI	Libre de nucleósidos	Total
1a	4 (3.3%)	12 (9.8%)	15 (12.2%)	3 (2.4%)	34 (27.6%)
1b	4 (3.3%)	3 (2.4%)	5 (4.1%)	0 (0.0%)	12 (9.8%)
1_otros	3 (2.4%)	20 (16.3%)	6 (4.9%)	5 (4.1%)	34 (27.6%)
2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
3	2 (1.6%)	12 (9.8%)	3 (2.4%)	4 (3.3%)	21 (17.1%)
4	6 (4.9%)	7 (5.7%)	5 (4.1%)	3 (2.4%)	21 (17.1%)
Total	19 (15.4%)	54 (43.9%)	35 (28.5%)	15 (12.2%)	123 (100.0%)

Leyenda: Estadístico: χ^2 : 23.2738, **p= 0.0785**. * IP: inhibidores de proteasa. INI: inhibidores de integrasa. NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos).

El empleo de los AAD se ha relacionado con el GT-VHC presente en cada paciente, por tanto, no se han distribuido de forma independiente ($p < 0,05$) siguiendo guías de práctica clínica habitual. Se han agrupado en 2 categorías según la diana terapéutica, obteniéndose la siguiente tabla de contingencia (**tabla 9**):

Tabla 9: tabla de contingencia con frecuencias n (%) de los GT del VHC y AAD empleados.

GT/ AAD	IP NS3/NS4A	NS5A y NS5B	Total
1a	22 (17.9%)	12 (9.8%)	34 (27.6%)
1b	3 (2.4%)	9 (7.3%)	12 (9.8%)
1_otros	23 (18.7%)	11 (8.9%)	34 (27.6%)
2	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
3	4 (3.3%)	17 (13.8%)	21 (17.1%)
4	8 (6.5%)	13 (10.6%)	21 (17.1%)
Total	60 (48.8%)	63 (51.2%)	123 (100.0%)

Leyenda: Estadístico: χ^2 : 23.3535, **p= 0.0011** * IP NS3/NS4A inhibidores de proteasa de la proteína 3/4A no estructurales. NS5A y NS5B: inhibidores de las proteínas no estructurales 5A y 5B.

Tras documentar los cambios acontecidos “antes-después” (basal vs RVS12) continuamos el análisis, valorando si las diferencias encontradas se han visto influidas o potenciadas (presencia o no de cambios en las magnitudes de las diferencias) por los distintos tratamientos empleados (TAR y AAD), por el genotipo del VHC, por el grado

de fibrosis inicial o por la situación inmunológica del huésped. De manera que los resultados donde se han obtenido diferencias significativas se muestran a continuación.

Analizando la posible interacción influenciada o motivada por las combinaciones de tratamientos empleados (TAR y AAD) de forma combinada (práctica clínica habitual), no se han encontrado diferencias significativas tras aplicar test de hipótesis basados en rangos y pseudor rangos en cuanto a variables antropométricas (peso e IMC, $p > 0,05$) (82,91). Sí se ha objetivado una sinergia confirmada entre el empleo de TAR basado en inhibidores de proteasa (IP) (Atazanavir: ATZ o Darunavir: DRV) y el empleo sinérgico de AAD basados en inhibidores de proteasa NS3/NS4A ($p < 0,05$) motivando un incremento en términos absolutos del colesterol total. Hecho que no se ha demostrado al combinar ambos regímenes de tratamientos en el LDLc ($p > 0,05$). Datos de este subanálisis publicados en (82).

En la **figura 21** se presentan los datos significativos en relación a los tratamientos combinados empleados (TAR y AAD), pudiéndose objetivar la evolución en las magnitudes de las diferencias en las 8 variables referidas en la figura. Estas variables acontecen a observaciones donde se han objetivado diferencias significativas en alguno de los enfrentamientos tras aplicar test de hipótesis basados en rangos y pseudor rangos (91).

En este sentido, se han documentado sinergias en la magnitud de las diferencias de forma global al combinar AAD y TAR en la bilirrubina, índice MELD y creatinina ($p < 0,05$), no habiéndose encontrado diferencias significativas en la interacción en el resto de variables analizadas, sin influencia ni sinergia entre los distintos tratamientos empleados ($p > 0,05$) (**figura 21**).

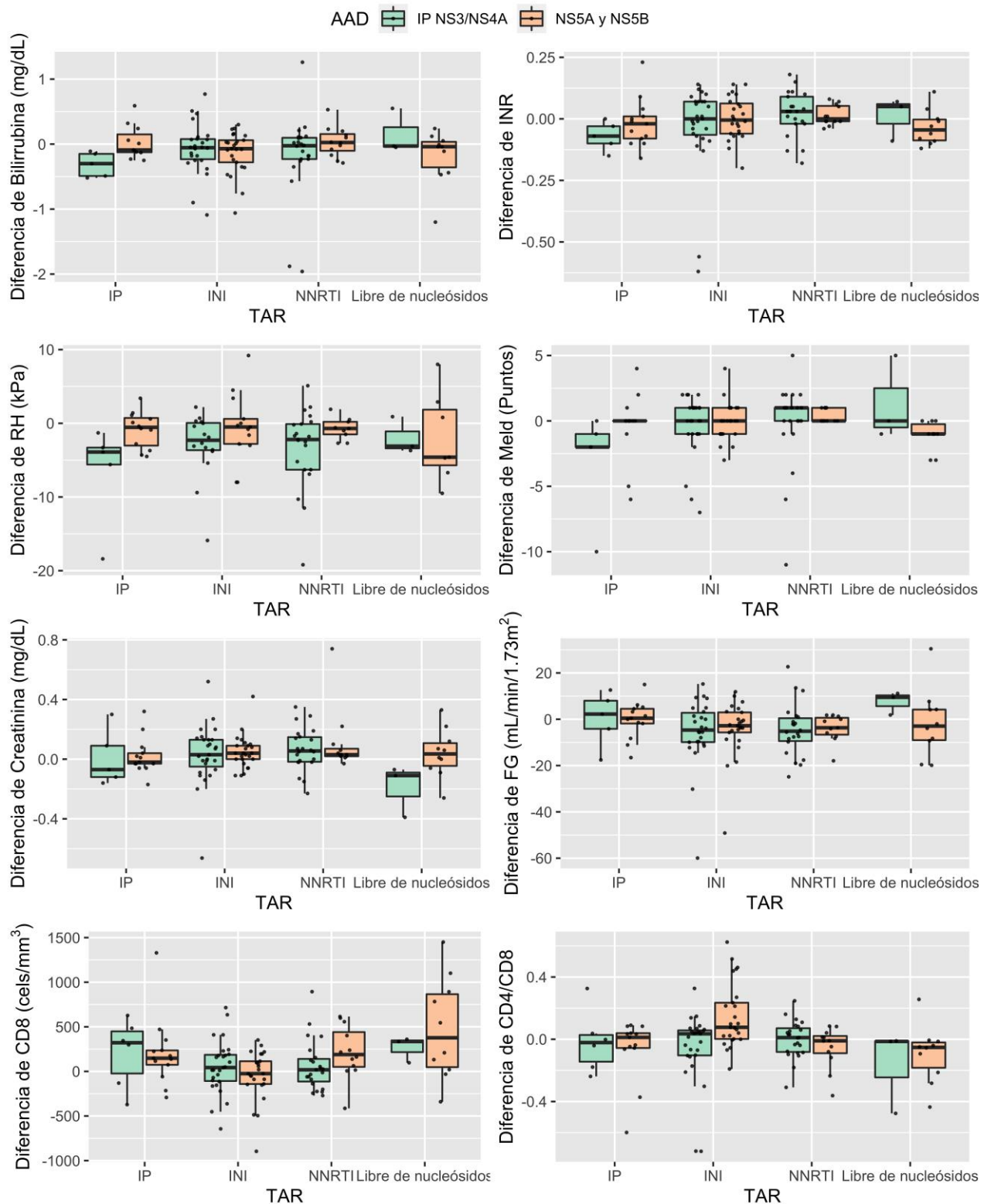
En cuanto a la bilirrubina, la combinación de TAR basado en IP aporta mayor efecto con respecto a los AAD basados en IP NS3/NS4A, siendo la relación del efecto (RE) $< 0,5$). Sin embargo, cuando se combinan IP-VIH con inhibidores de NS5A y NS5B, son éstos, quienes aportan mayor efecto (RE $> 0,5$). El TAR basado en INI presenta una RE $< 0,5$ independientemente del AAD con el que se combine. Los NNRTI presentan también una RE $< 0,5$ al combinarse con IP NS3/NS4A. Las terapias libres de análogos de nucleósidos presentan RE $> 0,5$ al combinarse con IP NS3/NS4A, por tanto, en la variable

bilirrubina, sería el AAD a expensas de IP NS3/NS4A quienes aportarían mayor efecto en las magnitudes de las diferencias acontecidas al combinarse con terapias libres de análogos. Sería el propio TAR libre de análogos de nucleósidos quien aporta mayor efecto cuando se combina con inhibidores de NS5A y NS5B (RE <0,5).

Del mismo modo analizamos el índice MELD. En dos escenarios es el TAR quien aporta mayor efecto que los AAD, esto es, cuando se combinan IP con IP NS3/N4A (RE <0,5) y al combinar terapias libres de análogos de nucleósidos con inhibidores NS5A y NS5B (RE <0,5).

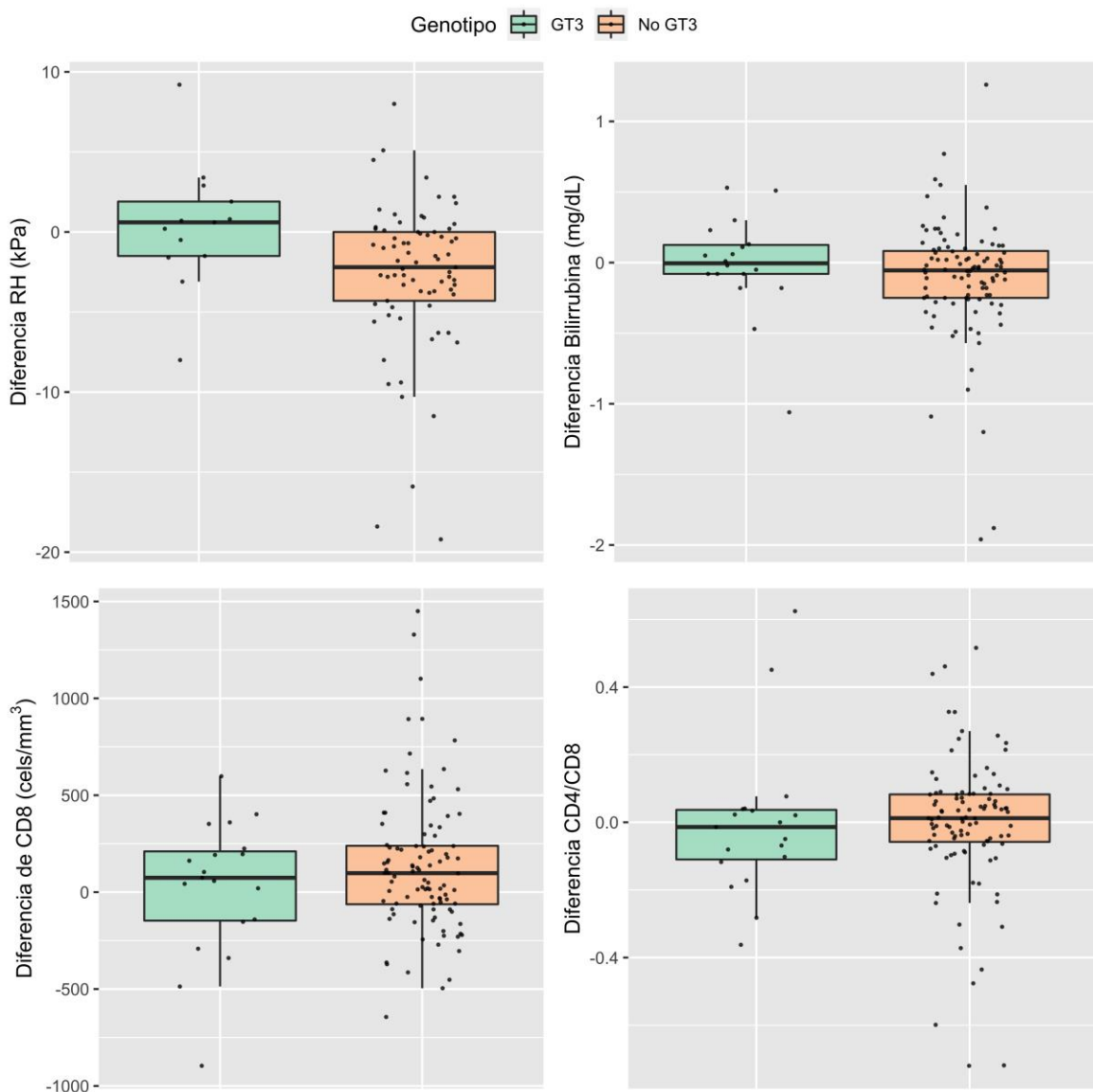
La combinación del TAR con AAD implica cambios en la magnitud de las diferencias de la creatinina (**figura 21**) ($p < 0,05$) siendo mayor la relación del efecto atribuible al TAR basado en IP al combinarlo con los AAD de ambos grupos analizados (RE <0,5) y a favor de terapia libre de análogos de nucleósidos cuando se combinan con IP NS3/NS4A (RE <0,5).

Figura 21: diagramas de las diferencias (basal vs RVS12) en las variables de interés tras haber recibido tratamiento combinado TAR y AAD.



basado en rangos y pseudorangos (“Rank and pseudo-rank hypothesis test”): *diferencia de bilirrubina* (mg/dL): TAR (p=0,0937), AAD (p=0,2896); **TAR: AAD (p=0,0264)**; *diferencia de INR*: **TAR (p=0,0241)**; AAD (p=0,9763); TAR: AAD (p=0,5099); *diferencia de RH (kPa)*: TAR (p=0,4710); **AAD (p=0,0406)**; TAR: AAD (p=0,4118); *diferencia de MELD* (puntos): **TAR (p=0,0020)**; AAD (p=0,9288); **TAR: AAD (p=0,0419)**; *diferencia de Creatinina* (mg/dL): **TAR (p=0,0020)**; **AAD (p=0,0379)**; **TAR: AAD (p=0,0357)**; *diferencia de FG* (mL/min/1,73m²): **TAR (p=0,0118)**; AAD (p=0,1045); TAR: AAD (p=0,1612); *diferencia de CD8* (cels./mm³): **TAR (p=0,0044)**; AAD (p=0,7919); TAR: AAD (p=0,1858); *diferencia cociente CD4/CD8*: **TAR (p=0,0084)**; AAD (p=0,4924); TAR: AAD (p=0,1054)

Figura 22: diagramas de las diferencias (basal vs RVS12) en las variables de interés en función del genotipo (GT3 vs no-GT3).



Leyenda: Test de hipótesis basado en rangos y pseudorangos (“Rank and pseudo-rank hypothesis test”): *diferencia de RH* (kPa): p=0,0383; *diferencia de bilirrubina* (mg/dL): p=0,0241; *diferencia de CD8* (cels./mm³) p=0,2702; *diferencia CD4/CD8*: p=0,1372.

En el subanálisis para valorar la magnitud de las diferencias en función del genotipo, se ha reclasificado a la cohorte en 2 subgrupos: pacientes con genotipo 3 (GT-3) y al resto: “no-GT-3. De manera que no se han encontrado diferencias significativas en parámetros antropométricos, lipídicos ni en relación a ALT ($p>0,05$) (82). Este subanálisis se ha ampliado, aplicando test basado en pseudorangos, objetivándose que los pacientes con genotipo diferente al GT-3 (no-GT3) presentaron una mejoría en el grado de RH de mayor magnitud que el resto de pacientes pertenecientes al GT-3. En un primer análisis realizado tras aplicar el test de Wilcoxon, publicado en (82), se obtuvieron las mismas conclusiones con $p<0,05$ (diferencia basal vs RVS12 en RH: no-GT3 -3.2 kPa con una DE de 13.3 kPa vs GT-3: -1.1 kPa con una DE de 6.8 kPa). Tal y como se puede apreciar en la **figura 22**, los pacientes “no-GT3” experimentaron una mejoría de mayor magnitud en la RH tras alcanzar la RVS12 que el resto. Tendencia que se mantiene en la diferencia de bilirrubina ($p<0,05$) pero no en los cambios inmunológicos en relación a CD8 y cociente CD4/CD8 ($p>0,05$) (**figura 22**).

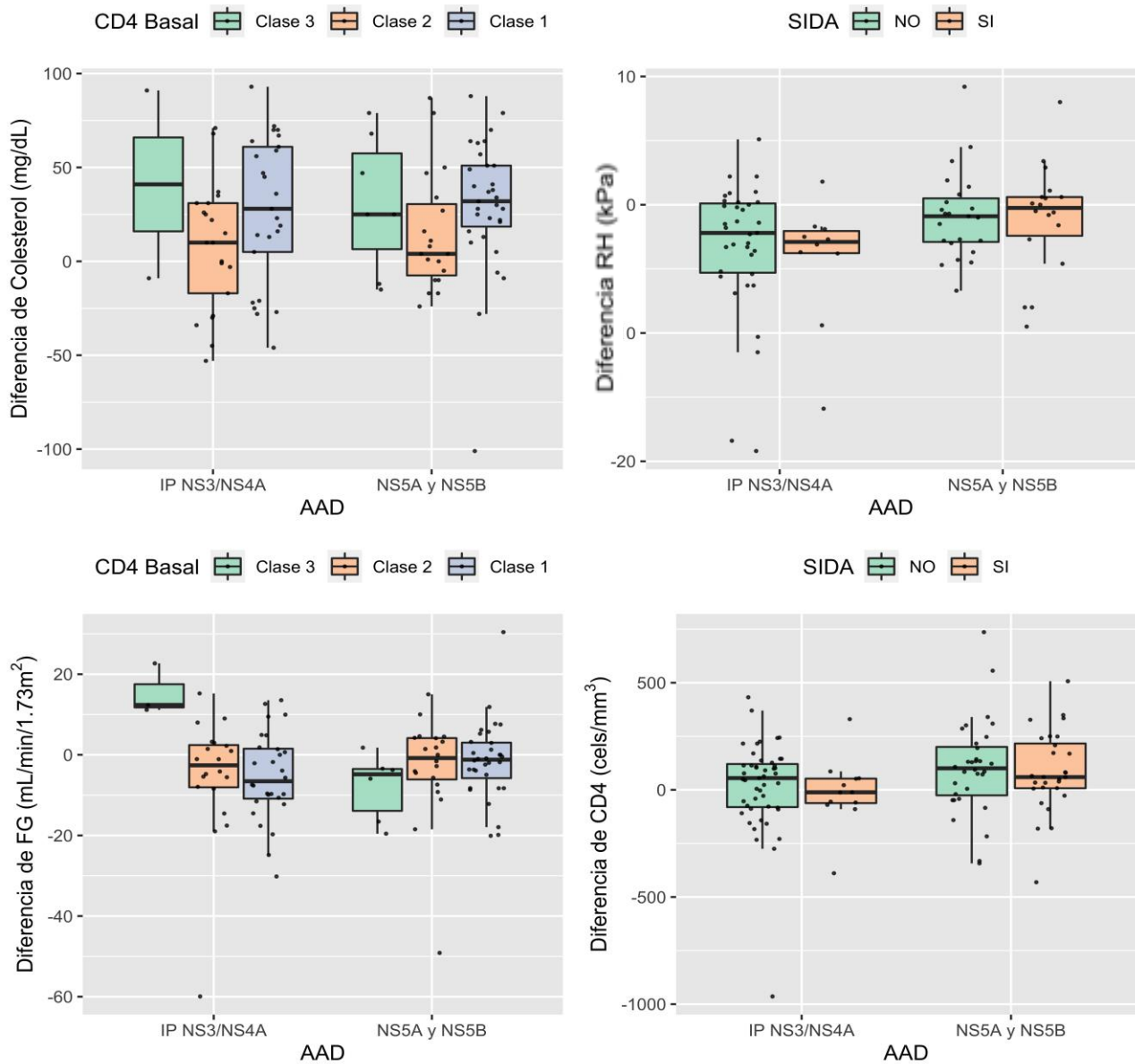
Por último, en este bloque, se analizaron los cambios acontecidos en las variables de interés, controlando por la situación inmunológica basal de la cohorte. Se clasificaron en función de la presencia (o no) de una enfermedad definitoria de SIDA según criterios de los *Centers for Disease Control* (CDC) (84) y la situación inmunológica previa a recibir tratamiento con AAD, siendo clase 3 (< 200 Linfocitos T CD4+/mm³); clase 2 (entre 201 y 499 Linfocitos T CD4+/mm³) y clase 1 (> 500 Linfocitos T CD4+/mm³).

Se han encontrado diferencias significativas en las diferencias de FG en función de la situación inmunológica basal, con efecto sinérgico al presentar > 500 linfocitos T CD4 + / mm³ y el empleo de AAD basado en IP NS3/NS4A ($p<0,05$), no ocurriendo del mismo modo en el grupo de pacientes que recibieron inhibidores de NS5A y NS5B, presentando mejorías del FG aquellos pacientes con una situación de inmunodepresión avanzada (< 200 cels. /mm³) ($p<0,01$) (**figura 23**).

En el resto de las variables analizadas en función de la situación inmunológica basal del paciente, no se han encontrado sinergias entre el tipo de AAD empleado y la situación inmunológica basal ($p>0,05$). Sí se han objetivado efectos significativos en factores individuales objetivables en la **figura 23**, como una tendencia global hacia un deterioro en el perfil lipídico en pacientes con categoría 2 ($p=0,0302$), tendencia a mejoría

en RH y en recuperación inmunológica a expensas de CD4+ en pacientes que recibieron IP NS3/NS4B ($p=0,0068$, $p=0,0130$), hecho que no se confirma al valorar la interacción entre los AAD y la situación inmunológica de base (**figura 23**).

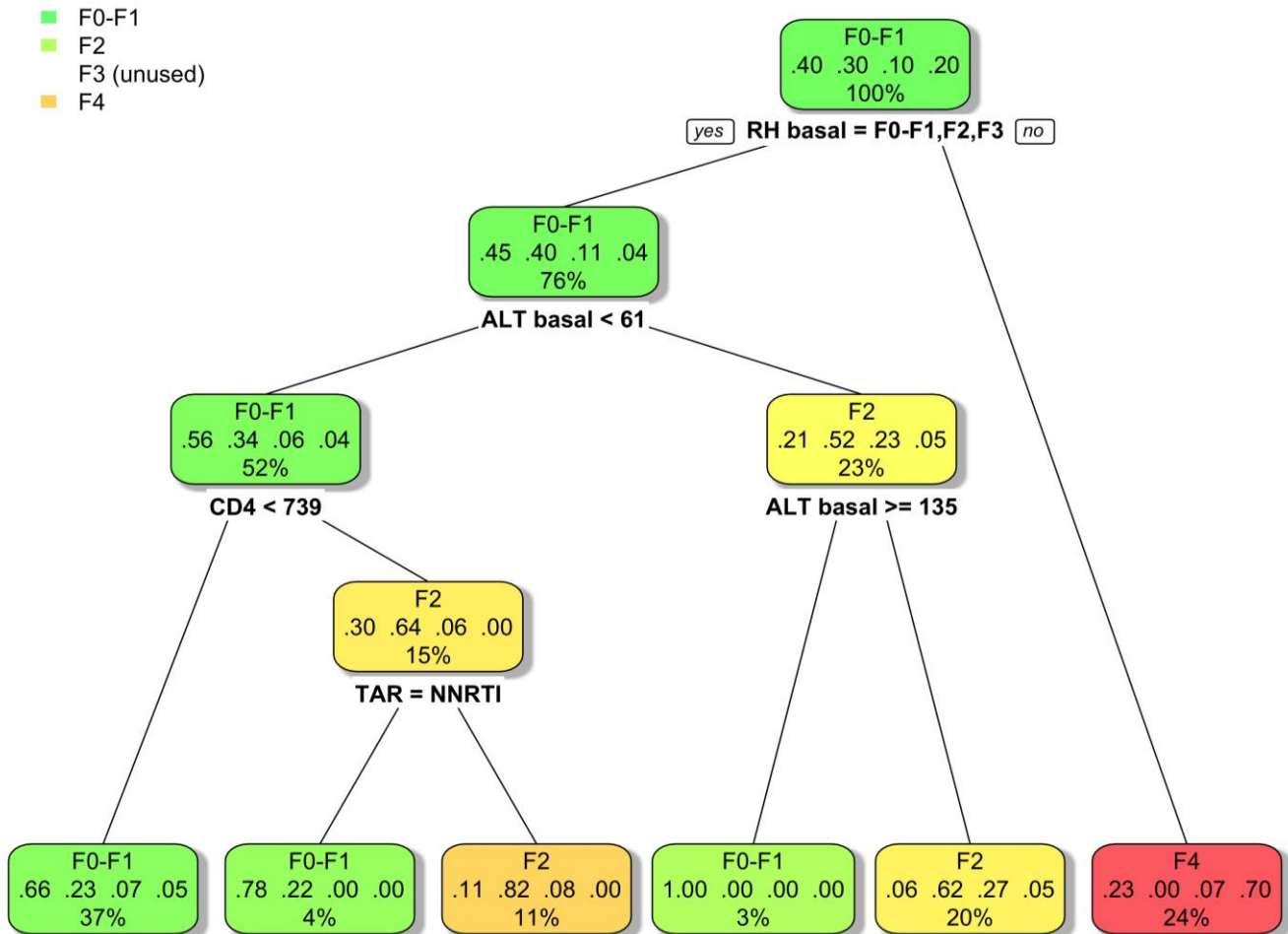
Figura 23: diagramas de las diferencias (basal vs RVS12) en las variables de interés en función de la situación inmunológica basal del paciente.



Leyenda: clase 3 (< 200 Linfocitos T CD4+/mm³); clase 2 (entre 201 y 499 Linfocitos T CD4+/mm³) y clase 1 (> 500 Linfocitos T CD4+/mm³). Test de hipótesis basado en rangos y pseudorangos “Rank and pseudo-rank hypothesis test”: *diferencia de colesterol (mg/dL)*: AAD ($p=0,9602$); **CD4basal ($p=0,0302$)**; AAD:CD4basal ($p=0,9474$); *diferencia de FG (mL/min/1,73m²)*: **AAD ($p=0,0124$)**; CD4 basal ($p=0,3342$); **AAD:CD4 basal ($p=0,0001$)**; *diferencia de RH (kPa)*: **AAD ($p=0,0068$)**; SIDA ($p=0,5164$); AAD: SIDA ($p=0,2677$); *diferencia de CD4 (cél. /mm³)*: **AAD ($p=0,0130$)**; SIDA ($p=0,2402$); AAD: SIDA ($p=0,5105$).

9.4. Modelo Predictivo.

Figura 24: modelo predictivo basado en árboles de clasificación. Clasificación de pacientes en RH RVS12.



Leyenda: RH: rigidez hepática (kPa), ALT: alanino amino transferasa (U/L); CD4: recuento de linfocitos T CD+ (cél. /mm³), NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos).

El objetivo principal de la Tesis Doctoral, versa sobre la utilidad de la EH como herramienta en el seguimiento de los pacientes coinfectados VIH/VHC y su capacidad como instrumento de predicción a corto plazo (12 semanas postratamiento) en los cambios de la RH que se acompaña de una menor necroinflamación y menor grado de fibrosis hepática estimada. En este sentido, se ha diseñado un modelo predictivo basado en árboles de clasificación que ha permitido aprender el modelo (árbol) resumido en la **figura 24**, cuya interpretación es la siguiente:

El modelo predice con los datos de RH basal, niveles de ALT basal, Linfocitos T CD4 basales y el empleo de NNRTI para el tratamiento concomitantes de la infección VIH, la probabilidad de cambio en la RH medida en kPa a las 12 semanas post-curación del VHC (RVS12) con una precisión del 78%.

El árbol responde a las siguientes cuestiones:

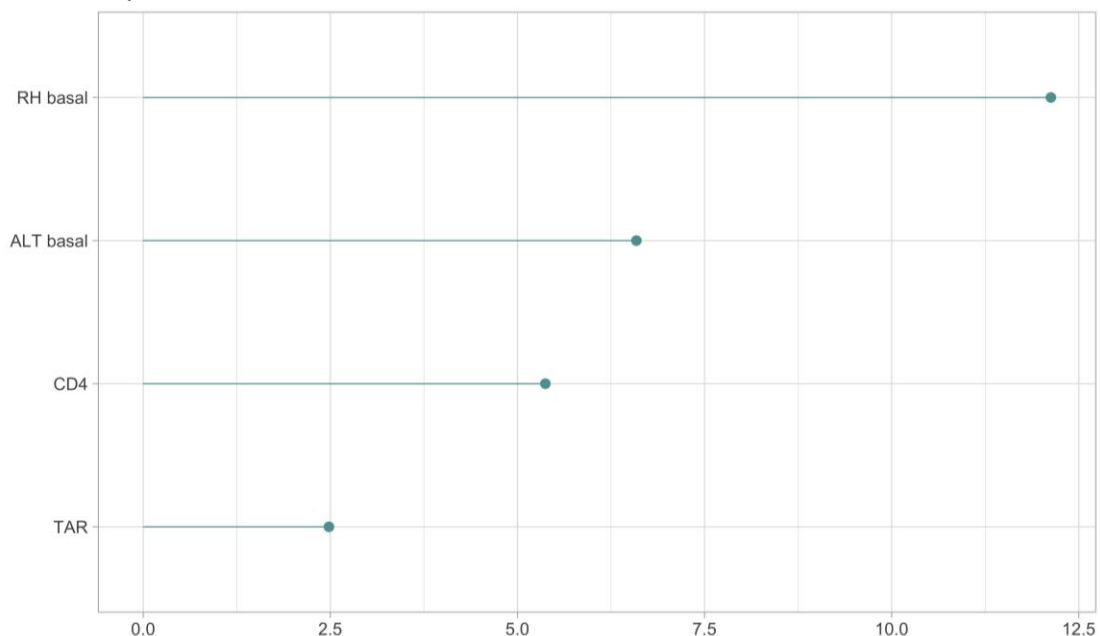
- ¿Es clasificado inicialmente como F0-F3? Si la respuesta es no y por lo tanto, se clasifica como F4 (24% de nuestras observaciones) la probabilidad de ser clasificado como F4 a las 12 semanas postratamiento (RVS12) pese a ser tratado con AAD es de 0,70, con probabilidad de mejorar a F0-F1 de 0,23 y de pasar a F3 de 0,07.
- Si la respuesta a esa primera pregunta es sí (clasificados al inicio como F0-F3, lo que sucede en el 76% de nuestras observaciones), tendrá una probabilidad final de 0,45 de ser F0-F1, 0,40 de ser F2, 0,11 de F3 y 0,04 de empeorar a F4.
- En esta situación se valora la ALT: ¿es la ALT basal inferior a 61 U/L? si la respuesta es no, tendrá una probabilidad de 0,21 de ser F0-F1, 0,52 de ser F2, 0,23 de ser F3 y 0,05 de ser F4. El siguiente paso sería ver si la ALT basal es mayor o igual que 135 U/L: si la respuesta es no, tendrá entonces una probabilidad final de ser F0-F1 de 0,06, F2: 0,62, F3: 0,27 y F4: 0,05 pero si la ALT es > 61 y también > 135 , tendrá una probabilidad de 1 de ser F0-F1.
- Pero si la ALT basal es menor de 61 U/L (ocurre en el 52% de nuestras observaciones), tendrá una probabilidad final de 0,56 de ser F0-F1, 0,34 de ser F2, 0,06 de ser F3 y 0,04 de ser F4.
- Se valorarían entonces los recuentos de linfocitos T CD4+ basales, si son menores de $739/\text{mm}^3$ tendrán una probabilidad de 0,66 de ser F0-F1, 0,23 de ser F2, 0,07 de ser F3 y 0,05 de ser F4. Si no presentan recuentos de linfocitos T CD4+ basales inferiores a $739/\text{mm}^3$, hay una probabilidad menor de ser F0-F1 (0,30), F2: 0,64, F3: 0,06 y F4: 0.

- El siguiente paso de esta rama, sería valorar si reciben TAR con NNRTI, si es que sí, aumentará entonces la probabilidad de ser F0-F1 a 0,78, F2: 0,22, y 0 para F3 y F4. Si no reciben NNRTI, la probabilidad es ligeramente inferior: 0,11 para F0.F1, 0,82 para F2, 0,08 para F3 y 0 para F4 (**figura 24**).

9.4.1. Evaluación del modelo Predictivo.

Para la evaluación del modelo predictivo, se documentan las matrices de confusión, donde se establece información acerca del comportamiento que tendría el modelo al aplicarlo sobre otra muestra sobre la que se pretenden establecer predicciones. La exactitud, identificada como “*accuracy*” corresponde a la frecuencia con la que nuestro modelo clasifica correctamente a los sujetos objetivo. Esto es, en nuestro caso, del 0,7857 (IC 95%: 0,6913, 0,8622), índice Kappa: 0.6998 y p-valor en test de McNemar's: 0.3696. La importancia de las variables a clasificar se representa en la **figura 25**:

Figura 25: importancia de las variables a clasificar en el modelo predictivo (árbol de clasificación).



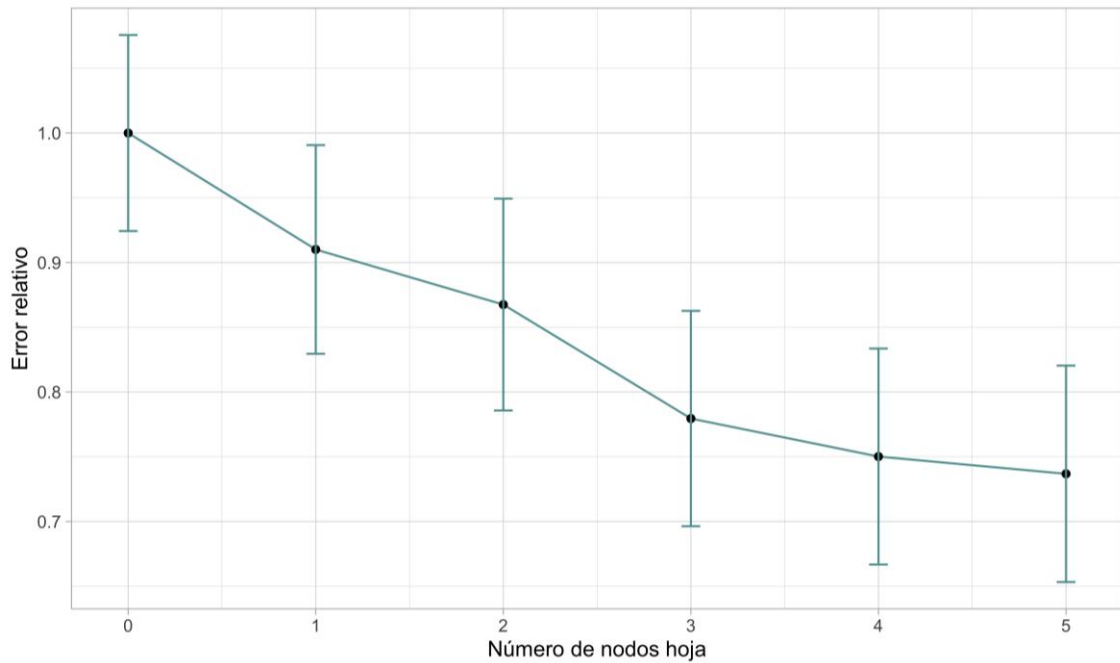
Los estadísticos obtenidos de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN son los referidos en la **tabla 10**:

Tabla 10: estadísticos por clase en relación al modelo predictivo.

Clase	F0-F1	F2	F3	F4
Sensibilidad	0.7714	0.8710	0.50000	0.8500
Especificidad	0.9365	0.8657	0.96512	0.9359
VPP	0.8710	0.7500	0.66667	0.7727
VPN	0.8806	0.9355	0.93258	0.9605
Precisión equilibrada	0.8540	0.8683	0.73256	0.8929

En cuanto a la medida de evolución del error, aportamos la **figura 26**, tras aplicar técnicas diagnósticas estadísticas mediante validación cruzada:

Figura 26: evolución del error del árbol de clasificación mediante validación cruzada.



10. DISCUSIÓN.

La administración de AAD en pacientes que mantienen un TAR crónico, es decir, PVVIH coinfectados por VHC, supone un impacto multidimensional (93). Pese a ser seguros, eficaces y gozar de una excelente tolerabilidad, no están exentos de efectos secundarios e interacciones con el TAR. Estas interacciones modulan los efectos acontecidos a nivel metabólico hepático y extrahepático de forma global (94–96).

Este trabajo evalúa el impacto metabólico que se consigue tras alcanzar la RVS12 en pacientes coinfectados VIH/VHC que han recibido terapias basadas en AAD y libres de interferón, en relación con variables antropométricas, lipídicas, hepáticas, renales, e inmunológicas. Su análisis y el de las interacciones entre los distintos factores implicados, nos ha permitido finalmente construir un modelo predictivo basado en árboles de clasificación.

El análisis de los cambios antropométricos “antes-después” (basal vs RVS12) se ha basado en el peso y en el IMC, no habiéndose obtenido cambios estadísticamente significativos de forma precoz, entendiendo como precoz a las 12 semanas tras haber finalizado tratamiento con AAD. Este hallazgo estaría en consonancia con lo observado en otros estudios como el publicado por Iossa y colaboradores, quienes no observaron la existencia de cambios antropométricos relevantes a corto plazo tras el tratamiento con AAD (97).

En nuestro estudio, se ha objetivado una “tendencia al alza” tanto en el peso como en el IMC, que sí tendría relevancia clínica, en términos de precisar vigilancia estrecha, lo que podría implicar actuaciones clínicas si esta tendencia se mantuviera a largo plazo (98). La ganancia ponderal, bajo una potente influencia multifactorial, podría potenciar la descompensación de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, la dislipemia o la diabetes mellitus. En este sentido, la balanza en cuanto al riesgo cardiovascular podría equilibrarse como consecuencia de la reducción de la resistencia a la insulina, lográndose un mejor control glucémico, como consecuencia de la erradicación del VHC.

De esta forma, el aclaramiento del VHC por acción de los AAD se asociaría con un menor riesgo de desarrollo de diabetes mellitus, dado que el VHC en su dinámica de replicación viral, emplea también las células β pancreáticas, motivando la reducción de la reserva celular de células β , suscitando la participación de proteínas tanto estructurales como no estructurales, y alterando de forma directa las vías IRS-1 e IRS-2 implicadas en la señalización de insulina (94,99). Algunos autores como Petta y Cacoub han tratado de establecer las interacciones entre el estado proaterogénico, la presencia de eventos cardiovasculares y una entidad con interés científico, clínicamente más relevante como la “aterosclerosis subclínica” que parece mejorar tras la curación del VHC (100,101).

De acuerdo con lo reflejado por otros trabajos realizados en pacientes infectados de forma crónica por VHC, como el llevado a cabo por Durante-Mangoni y colaboradores (102), nuestro estudio pone de manifiesto una elevación de todos los parámetros lipídicos analizados ya objetivable a corto plazo a las 12 semanas de haber finalizado el tratamiento con AAD. Este hecho se acompaña de forma paralela de cambios favorables en marcadores básicos de función hepática y sobre todo en la variable objetivo de nuestro estudio, la RH, todo ello tras lograr una respuesta terapéutica exitosa, como es la erradicación del VHC con AAD en regímenes libres de interferón.

Estos hallazgos obtenidos en nuestro estudio son relevantes por dos motivos. Por un lado, se pone de manifiesto que tan solo tras 12 semanas de haber finalizado el tratamiento, cuando se confirma la RVS12, ya acontecen cambios metabólicos a nivel hepático y lipídico, cuya magnitud deberá ser tenida en cuenta para un manejo ulterior de estos pacientes. Por otro lado, nuestros hallazgos, tienen lugar en una cohorte de PVVIH coinfectados con VHC, población en la que, en el momento de redacción de esta Tesis, se dispone de menos datos publicados, que con respecto a pacientes mono infectados por VHC, sobre todo en estudios que transcurran en vida real. Otras cohortes como *ICONA* y “*HepaICONA foundation Cohort Study*” cuyos estudios fueron liderados por Spaziante, demostraron que la curación del VHC implicaba una mejoría en los parámetros de función hepática asociada a un incremento en los niveles séricos lipídicos con relevancia clínica, debiendo ser monitorizados (103). Por lo tanto, nuestro trabajo discurre en la misma línea que los referidos, confirmando también que se produce una elevación en los niveles de LDLc y colesterol total tras el aclaramiento del VHC con una mejoría precoz de los

valores de función hepática analizados, así como de la RH, siendo de relevancia para la práctica clínica habitual.

Los niveles medios basales de las variables lipídicas LDLc y colesterol total en nuestra cohorte han sido significativamente menores que los observados en los mismos individuos postratamiento en el momento de alcanzar la RVS12. Este hecho puede explicarse por la presencia de la coinfección crónica por VHC en la recogida de datos basales, puesto que, el VHC modula las vías de biosíntesis de colesterol intrahepático para promover su propia replicación viral (54). El VHC emplea la maquinaria metabólica lipídica del huésped infectado para su propia replicación y proliferación, implicando una interacción con las “gotas o cuerpos lipídicos” para formar la cápside viral, que es rica en lípidos y poder completar así su ciclo replicativo (104).

Por tanto, en el análisis del momento temporal correspondiente a la RVS12, nuestra cohorte experimentó un incremento medio en el perfil lipídico con respecto a la basal (antes de recibir AAD). Es por ello, por lo que la erradicación del VHC, podría motivar el empeoramiento referido, al eliminar la influencia hipolipemiante ejercida por el VHC, sumada a una predisposición del propio individuo que habría sido previamente contrarrestada por la propia infección por el VHC (55,105). Sin embargo, serán precisas nuevas investigaciones para poder obtener conclusiones más específicas o concretas sobre estos cambios metabólicos, encaminadas a comprobar si este impacto adverso precoz lipídico al eliminar el efecto hipolipemiante inducido por el VHC, pudiera verse compensado a largo plazo por la optimización en el metabolismo glucémico e hidrocarbonado al presentar estos individuos curados, una potencial menor resistencia a la insulina. Será necesario también, comprobar la magnitud del impacto, ya que el VHC, podría ser más perjudicial para la homeostasis energética al condicionar una mayor influencia metabólica que la mera elevación del colesterol. Sin embargo, en contraposición, la RVS12 podría conducir hacia una menor aterosclerosis subclínica, que parece mejorar después del aclaramiento del VHC (100,101).

Tal y como describieron Serfaty y colaboradores (106), el VHC compite con el receptor hepático de LDLc dando lugar a una hipobetalipoproteinemia. Las partículas lipídicas séricas en el paciente infectado por VHC interfieren en la circulación, entrada al hepatocito y consiguiente replicación viral. Meissner y colaboradores (54) describieron

unas lipoproteínas de baja densidad denominadas *lipoviropartículas* (LVP) a las cuales se asociaría el VHC, siendo este un mecanismo facilitador de la entrada del VHC en el hepatocito.

Syed y colaboradores (55) postulaban la influencia del VHC en el metabolismo lipídico mediante tres mecanismos esenciales: aumentando la *lipogénesis*, reduciendo la *secreción* y disminuyendo la *degradación* de los mismos. Con ello, los componentes lipídicos quedarán acumulados en el hepatocito; motivo por el cual, Lonardo y colaboradores (107) justificaron la mayor prevalencia de esteatosis hepática en pacientes infectados por VHC. Con todo ello, los cambios antes-después de las variables lipídicas de nuestra cohorte estarían en consonancia con el comportamiento descrito.

En nuestro estudio, a nivel lipídico, la combinación de los IP-VIH empleados, en conjunción con AAD de la familia de los IP NS3/NS4A, han demostrado a corto plazo, un efecto sinérgico, motivando un incremento significativo en términos absolutos del colesterol total, sin cambios significativos en los valores de LDLc. Este hecho discurre en el mismo sentido de lo descrito en la literatura, como en el trabajo de Lee y colaboradores, donde ritonavir representa un ejemplo de IP-VIH con efecto potenciador de estos desórdenes metabólicos lipídicos a expensas del colesterol total. Este hallazgo implica clínicamente la necesidad de monitorización lipídica cuando ambos inhibidores de proteasa son combinados (108).

La interacción entre el VHC y la RH supone un proceso de tipo dinámico (109), por lo que es esperable que acontezcan cambios favorables (basal vs RVS12) en los parámetros de necroinflamación hepática y en la RH tras una terapia eficaz con AAD (109,110). Nuestras observaciones discurren en este sentido, la cohorte ha experimentado una mejoría global tanto en los parámetros de función hepática analizados como en la RH medida mediante EH en *kPa* al comparar ambos momentos temporales.

El *Gold Estándar* para evaluar el grado de fibrosis y, por tanto, el grado de afectación hepática inducida por el VHC es la biopsia hepática (111). Con el devenir de los años, diversos autores han logrado demostrar la eficacia de métodos no invasivos directos (EH) e indirectos (ecuaciones e índices matemáticos mediante análisis de parámetros analíticos o biomarcadores debidamente validados) que permiten estimar el

grado de fibrosis sin someter al paciente a técnicas invasivas como la biopsia hepática (112,113). Esta técnica de EH y biomarcadores han sido descritos en numerosos trabajos como los de Sandrin y Gómez-Domínguez (114,115).

La EH ha sido el método empleado en nuestra cohorte para determinar el grado de RH y con ello estimar el grado de fibrosis (82). La RH se obtiene mediante EH, con ayuda de un instrumento basado en ultrasonidos, llevado a cabo por un operador experimentado que utiliza un transductor que emite un pulso mecánico de vibración en primer lugar (onda de cizallamiento o elástica) y una onda de ultrasonidos posteriormente, que es la que mide la velocidad de propagación de la onda elástica, la cual determina el grado de rigidez del parénquima hepático. Dicho valor, medido en *kPa* tiene implicaciones pronósticas en relación al riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular, de forma independiente al estado virológico con respecto al VHC (116).

La mejoría global experimentada en nuestra cohorte en términos de RH medida mediante EH, en la comparación basal vs RVS12, es consistente con lo descrito en la literatura. Estudios como los de Pietsch y colaboradores han descrito este fenómeno, aconteciendo cambios favorables en la RH tras alcanzar la RVS12. Cambios que suceden de forma rápida y que son objetivables ya de una forma precoz, del mismo modo que lo observado en nuestro trabajo. A su vez, esta mejoría en la RH, se acompaña de una menor necroinflamación y una mejoría global de los parámetros de función hepática analizados (117,118).

Estas observaciones sientan las bases de la relación dinámica entre el grado de fibrosis o RH, siendo posible una regresión, al menos parcial. En cualquier caso, serán necesarios más estudios en esta línea, como el llevado a cabo por Laguno y colaboradores, que permitan inferir si estos cambios acontecidos a corto plazo, se mantienen estables en el tiempo, a largo plazo, lo que podría ayudar a reducir el riesgo de progresión y, por ende, el desarrollo de carcinoma hepatocelular, también en PVVIH coinfectados con VHC (119). Sin duda, esta observación es de una gran relevancia clínica, siendo aconsejable el hecho de adelantar los tratamientos en situaciones de fibrosis hepática leve-moderada e interferir en el devenir de la historia natural de esta enfermedad.

Otra de las dianas patogénicas del VHC en el espectro de las afectaciones extrahepáticas es la enfermedad renal. Una de las entidades más frecuentes y mejor caracterizadas en pacientes infectados por el VHC es la glomerulonefritis membranosa tipo I, además de la crioglobulinemia mixta, donde hasta en el 55% de los casos, cursan con fallo renal agudo en el contexto de una glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I (94). Autores como Perico, Mazzaro y colaboradores han estudiado la relación entre la insuficiencia renal y la infección crónica por el VHC. Tal es así, que, los estadios más avanzados de insuficiencia renal se asocian con una mayor incidencia de infección crónica por VHC, siendo los pacientes infectados por el VHC, en programa de terapia de sustitución renal (hemodiálisis) los que presentan mayor mortalidad con respecto a los no infectados, presentando un mayor número de eventos cardiovasculares. Esto pone de manifiesto el daño crónico del endotelio renal inducido por el virus y la hepatopatía crónica por VHC (94,120).

Sobre los cambios acontecidos a nivel renal, en nuestro trabajo se ha objetivado una mejoría en la tasa de filtrado glomerular en el momento temporal de alcanzar la RVS12 con respecto a la situación basal de cada paciente, en el que estaba expuesto a la infección crónica por VHC. Estos resultados estarían en consonancia con otros estudios como los realizados por Coppola, Nevola y colaboradores, en los que se sugiere que la terapia con AAD se asocia con una mejora en la tasa de filtración glomerular tras aclarar el VHC. Este resultado es por tanto acorde a los descrito en la literatura y gozaría de relevancia clínica, pues aquellos PVVIH coinfectados con VHC, con algún grado de insuficiencia renal, también deberían recibir precozmente AAD para minimizar esta complicación extrahepática (94,121,122).

A nivel inmunológico, el aclaramiento del VHC también supone un impacto en pacientes coinfectados VIH/VHC. En esta Tesis, se han demostrado cambios significativos favorables en la situación inmunológica de los pacientes tras alcanzar la RVS12, con incrementos absolutos medios en los recuentos de Linfocitos T CD4+ y CD8+, no sucediendo lo mismo en el cociente de Linfocitos T CD4+/CD8+. Tras revisar la literatura, se demuestra que estos datos también serían consistentes con lo publicado, pues toda la cohorte presente en nuestro trabajo, de forma basal está expuesta a dos virus: por un lado, el VIH y por otro, el VHC, provocando ambos una situación inmunitaria de actividad permanente que se debe al estímulo antigénico que propician ambos virus en el

organismo del huésped humano. Con el tiempo, este estímulo mantenido puede propiciar un “agotamiento inmunológico”. Si bien, la supresión viral del VIH motivaría la estabilización progresiva de los recuentos de Linfocitos T CD4+, no ocurriría lo mismo en la relación o cociente CD4+/CD8+ pues, en sí mismo, es considerado un biomarcador que traduce una situación proinflamatoria persistente, que, además, puede mantenerse afectada pese a la supresión virológica (119,123–126). Los cambios suscitados en nuestro trabajo, se muestran favorables hacia una reconstitución inmune tras la erradicación del VHC, sin alterar la situación virológica en relación a la supresión del VIH, datos en consonancia con lo descrito en la literatura (127).

La erradicación del VHC también puede tener impacto tanto en la descompensación de las coinfecciones relacionadas con el estado inmunoviológico (VIH) como en relación al VHB. En lo que se refiere al VHB, esta situación podría estar en relación con un menor control inmunológico de la infección oculta por VHB (alta prevalencia de HBcAc en población coinfectada con VHC). Esta es una consecuencia descrita en otras series de pacientes coinfectados VHC-VHB y/o VHB-VHC-VIH en los que la infección por VHC parece limitar la replicación del VHB, por lo que al erradicar el VHC puede producirse la reactivación de la infección crónica/oculta por VHB especialmente en pacientes VIH con inmunodepresión avanzada (24,128). En nuestra cohorte, se produjo una reactivación de la infección oculta por VHB en un 4% de los pacientes tras alcanzar la RVS12, lo cual tiene relevancia clínica, pues obliga a mantener una vigilancia en la dinámica de replicación viral del VHB especialmente en estos pacientes con infecciones múltiples y asegurar el mantenimiento de TAR con regímenes que conserven actividad frente al VHB (128).

Los regímenes de TAR y AAD empleados, subyacen a guías de práctica clínica, evitando interacciones farmacológicas potencialmente graves y empleando AAD con actividad frente al GT-VHC presente en cada paciente. Se ha podido demostrar, mediante tablas de contingencia y test de Chi-cuadrado (χ^2) la interdependencia en función del GT-VHC con el TAR y los AAD empleados, siendo el TAR, de forma individual, independiente del GT-VHC pues no está relacionado con el mismo al carecer de actividad frente al VHC. Sin embargo, la interdependencia viene motivada por el hecho de que cada paciente ha recibido simultáneamente ambos tratamientos, tanto para el VIH (TAR) como para el VHC (AAD), estando condicionadas estas parejas de tratamientos principalmente

por el GT-VHC, pues el AAD que ha recibido cada paciente depende inexorablemente de la actividad antiviral en función del GT-VHC e inherentemente, al mantener una coinfección VIH, el uso de TAR, compatible con los AAD empleados. Este análisis se expone detalladamente en el apartado 9.3 del presente manuscrito.

Al combinar AAD y TAR se han demostrado algunas interacciones que han motivado modificaciones en la magnitud de las diferencias acontecidas de forma basal vs RVS12 en las variables bilirrubina, índice MELD y creatinina que se discuten a continuación.

Contextualizando los resultados, históricamente, se ha hipotetizado con el efecto cardioprotector de la hiperbilirrubinemia inducida por el TAR, poniendo el foco en ATV (129). La bilirrubina inhibe la migración de leucocitos e interfiere en la señalización de citocinas, planteando autores como Horsfall y colaboradores, el efecto antiinflamatorio ejercido por la misma, como un antioxidante endógeno potente que, además, implicaría un menor estado proinflamatorio con un potencial menor desarrollo de eventos cardiovasculares; haciendo válido el dogma de que, la bilirrubina sérica, empleada para evaluar la función hepática, es un factor de riesgo independiente de mortalidad (129,130).

Nuestras observaciones en este sentido deben de interpretarse con cautela, pues el empleo de IP-VIH como ATV, en sí mismo inhibe competitivamente la UDP-glucuronosiltransferasa 1A1, dando lugar a un “fenotipo Gilbert”, esto es, una hiperbilirrubinemia indirecta (129). Sin embargo, en nuestro estudio se ha analizado la relación del efecto en aquellas combinaciones de TAR y AAD cuya interacción ha resultado en una potenciación de la magnitud del efecto, siendo estadísticamente significativa. Con nuestros datos, al combinar un TAR basado en IP con AAD basados en inhibidores de NS5A y NS5B, se ha demostrado una relación del efecto favorable hacia estos últimos, que serían quienes provocarían mayor efecto en el descenso medio de la bilirrubina tras alcanzar la RVS12. Este hecho podría explicarse en parte por lo descrito en el párrafo previo. No ocurre del mismo modo al combinar el TAR basado en IP con AAD basados en IP NS3/NS4A, pues serían los IP del TAR quienes suscitarían mayor efecto en esta interacción y no los IP NS3/NS4A de la terapia antiviral directa frente al VHC.

Otras interacciones relevantes que han motivado cambios favorables en los niveles de bilirrubina, han sido aquellas donde ha habido participación de INI, aportando mayor efecto que los AAD con los que se combinan. Del mismo modo ha sucedido con los NNRTI al combinarse con IP NS3/NS4A. Las terapias libres de análogos aportan menor efecto en el descenso de la bilirrubina al combinarse con cualquiera de los AAD empleados. Estos resultados obtenidos suponen un análisis novedoso, que precisa, por tanto, de nuevos estudios diseñados para tal fin, que permitan ahondar en la relevancia clínica de tales hallazgos para discernir si, a largo plazo, supone alguna ventaja metabólica o cardiosaludable o si únicamente se trata de un efecto a corto plazo, sin trascendencia ulterior, motivado por el mero mecanismo de acción del fármaco empleado y el aclaramiento viral del VHC. La ausencia de estudios que ahonden en este subanálisis con los que comparar nuestros resultados, obligan a interpretarlos con máxima cautela.

La segunda sinergia relevante se ha podido objetivar al analizar el índice MELD. Se han contemplado 2 escenarios donde es el TAR el que aporta mayor magnitud del efecto al combinarse con AAD. Esto es, cuando se combinan TAR basado en IP con IP NS3/NS4A y al combinar inhibidores de NS5A y NS5B con terapias libres de análogos.

El índice MELD, modelo de puntuación o *score* en enfermedad hepática en fase terminal, se creó para predecir la supervivencia de aquellos pacientes sometidos a una derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS), contemplando bilirrubina total, creatinina e INR (131). Actualmente su uso más extendido es el estadiaje en la priorización para recibir un trasplante hepático, siendo de utilidad clínica pronóstica en pacientes con enfermedad hepática avanzada (85,131). Los datos obtenidos en nuestro estudio podrían no ser consistentes en cuanto a la variable MELD pues podría estar influida por el efecto conocido y esperado de hiperbilirrubinemia condicionada por el uso de IP potenciado como ATV (85), sin embargo, en el segundo escenario (terapia libre de análogos con inhibidores de NS5A y NS5B) resulta relevante la interacción acontecida, siendo la terapia libre de análogos la que ejerce mayor magnitud del efecto en los cambios antes-después del índice MELD. Es decir, de forma global, en nuestro análisis, no se obtuvieron diferencias significativas en esta variable, sin embargo, si se han identificado dos interacciones significativas que inducirían una mejoría en el *score* antes-después: al combinar IP-VIH con IP NS3/NS4A y la referida con la terapia TAR libre de análogos que provocaría un efecto sinérgico en la combinación de inhibidores NS5A y NS5B.

A su vez, en la variable creatinina, la relación del efecto es atribuible al TAR basado en IP al combinarlo con cualquier AAD analizado y, a favor de la terapia libre de análogos de nucleósidos al combinarlos con IP NS3/NS4A. Estos datos deben ser interpretados con cautela, al carecer de estudios comparativos diseñados para tal fin, siendo, por tanto, una potencial área de investigación futura.

Autores como Abenavoli y colaboradores han postulado que la esteatosis hepática es más frecuente en pacientes con infección crónica por GT-3-VHC debido a un efecto directo de las proteínas virales que motivaría una mayor probabilidad de desórdenes metabólicos (82,132). Con esta hipótesis, en nuestro trabajo, se han comparado las variables objetivo en función del GT-VHC, reclasificando a la cohorte en dos subgrupos (GT-3 vs no-GT-3). Tal y como publicamos en el artículo que sustenta la Tesis, se ha llevado a cabo un subanálisis, aplicando test basado en pseudorangos, con el que se objetivó que los pacientes con GT diferente al GT-3 (no-GT-3) presentaron una mejoría en el grado de RH de mayor magnitud que los pacientes con GT-3, tendencia que se mantuvo en la diferencia de bilirrubina basal vs RVS12 en ambos subgrupos (82). Estos resultados deben ser interpretados con cautela puesto que, tal y como se comentaba al principio del presente párrafo, la presencia de una infección crónica por VHC-GT-3 puede conllevar un mayor grado de esteatosis basal por la propia dinámica de replicación y efecto viral, además de un periodo de observación demasiado corto para poder extraer conclusiones clínicamente relevantes en este subtipo con la limitación referida (100,132). La presencia de esteatosis hepática puede provocar una sobrestimación de la RH medida mediante EH, siendo necesaria una adecuada correlación y control con parámetros de atenuación controlada (CAP) y/o ecografía (133).

Al analizar si la situación inmunológica basal de los pacientes puede condicionar algún cambio específico y significativo en función de los AAD empleados, solo hemos observado la existencia de un efecto sinérgico en la mejoría de la tasa de filtrado glomerular en dos escenarios diferentes. Por un lado, el uso de IP NS3/NS4A en pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ basales mayores a 500 cel./mm³ y por otro, el uso de inhibidores de NS5A y NS5B en pacientes con inmunosupresión avanzada (esto es, con linfocitos T CD4+ inferiores a 200 cels./mm³).

Autores como Nevola y colaboradores, ponen el foco en los cambios acaecidos a nivel renal, teniendo en cuenta el dogma de que la infección por VHC crónica ejercería daño renal por dos mecanismos: por efecto inmunomediado, lo que explicaría nuestros hallazgos, al mejorar la tasa de filtrado glomerular en los pacientes con una situación de inmunodepresión avanzada y por tanto con menor respuesta inmunógena y por otro lado, ejerciendo un daño viral directamente sobre el parénquima renal lo que también podría justificar el primer escenario (122). Serían precisos más estudios orientados en este sentido para fundamentar estos resultados y confirmar o refutar nuestros hallazgos, poniendo el foco en si ambos grupos de AAD tendrían un peso diferencial en ambos escenarios (inmunocompetentes vs inmunodepresión avanzada). De la misma forma, pocos trabajos han investigado el impacto que sobre el metabolismo renal supone alcanzar la RVS tras el empleo de AAD (122,134,135), aunque sí encontramos estudios como el llevado a cabo por Coppola y colaboradores, en los que los regímenes de AAD basados en inhibidores de la NS5B suscitarían cambios más favorables en la tasa de filtrado glomerular. Estos resultados estarían en perfecta consonancia con nuestros hallazgos, si bien, en nuestro trabajo observamos un efecto sinérgico en un huésped con inmunosupresión avanzada y coinfección por VIH (121).

Muy pocos estudios han centrado sus análisis en la reconstitución inmunológica a expensas de linfocitos T CD4+ y, por ende, estudiado estas interrelaciones. Autores como Laguno y colaboradores, conocedores de esta casuística y de lo controvertido de la información disponible en este sentido, concluyen tras analizarlo en su cohorte que la cura del VHC en pacientes coinfectados, mejoraría la respuesta inmunológica precipitando a largo plazo una recuperación progresiva del cociente CD4/CD8. Esta observación vendría a sustentar la indicación de un tratamiento precoz de la infección por VHC en PVVIH para de esta forma mejorar a largo plazo el sistema inmunológico (119).

Por último, tras haber discutido los resultados previos, nos centraremos en el eje en torno al cual se desarrolla esta Tesis, siendo el objetivo principal la valoración de la EH como instrumento de predicción a corto plazo (12 semanas postratamiento) de los cambios en la RH.

La RH medida mediante EH representa en si misma un factor predictor independiente de desarrollo de descompensación hepática. Además de predecir el

desarrollo de carcinoma hepatocelular y mortalidad relacionada con causas hepáticas en pacientes coinfectados VIH/VHC con cirrosis compensada, este parámetro o variable, permite aportar mayor información pronóstica a las obtenidas mediante las puntuaciones o escalas de MELD o CTP (136,137). La medición de la RH mediante EH, ayuda a identificar en la práctica clínica diaria, a aquellos pacientes más susceptibles de descompensarse evolutivamente y por tanto con mayor riesgo de fallecer, lo que permite centrar en ellos la vigilancia y medidas preventivas.

Autores como Merchante y colaboradores del grupo andaluz para el estudio de las hepatitis víricas (HEPAVIR) de la sociedad andaluza de enfermedades infecciosas (SAEI) han investigado a lo largo de la última década, herramientas pronósticas que pudieran mejorar el devenir de estos pacientes. Ejemplo de ello es el estudio multicéntrico llevado a cabo en 2012, donde ya se postulaba a la EH como herramienta pronóstica en pacientes coinfectados VIH/VHC con cirrosis compensada (137). Si bien, la experiencia aprendida ha motivado aún más la búsqueda de nuevas aplicaciones clínicas para este instrumento, su disponibilidad y accesibilidad sin embargo no está al alcance de todos los centros. Es por ello por lo que se ha evaluado su utilidad en nuestro trabajo como herramienta predictora a corto plazo de cambios que permitirían adelantarnos a un devenir adverso de esta enfermedad, tanto a nivel hepático como extrahepático. Sirvan de ejemplo trabajos como los publicados por Corma-Gómez, Merchante, Pineda, Neukman y colaboradores, en los que se ha puesto de manifiesto la utilidad de la EH como herramienta de predicción tanto en el sangrado de varices esofágicas y eventos clínicos relacionados, como en la respuesta virológica del VHC con AAD, incluso en pacientes cirróticos, en una población similar de que es objeto nuestro trabajo, esto es PVVIH coinfectados por VHC (138–142).

Partiendo de esta base, nuestra hipótesis se centra en la utilidad de la EH como herramienta capaz de predecir los cambios que a nivel hepático se producen de forma precoz tras el tratamiento y la curación de la infección por VHC en pacientes coinfectados por el VIH, tras el uso de terapias con AAD libres de interferón en vida real y elaborando para ello un modelo basado en variables de uso habitual en la práctica clínica diaria, pudiendo predecir la probabilidad de cambio precoz y adelantarnos aún más al devenir deletéreo que motivaría la propia coinfección VIH/VHC en nuestros pacientes.

El análisis de los datos que ha dado lugar a esta Tesis, nos ha permitido concluir que las variables que sustentan nuestro modelo predictivo son la EH basal, ALT basal, recuento basal de linfocitos T CD4+ y el uso de NNRTI en el TAR. Este modelo nos permitiría estimar la probabilidad de cambio en la RH tras alcanzar la RVS12 con una precisión del 78%.

Se llevó a cabo una primera evaluación del modelo predictivo, cuyas matrices de confusión, la exactitud, los estadísticos por clase y la medida de evolución del error se ha representado en el apartado 9.4.1 del presente manuscrito. Serán necesarios nuevos estudios encaminados a confirmar la validez externa del mismo en nuevos escenarios. No hay antecedentes publicados de modelos predictivos en este sentido con los que comparar en el momento de publicación de esta Tesis Doctoral.

Comentaremos, por tanto, la evidencia científica disponible sobre las ramas individuales obtenidas en nuestro modelo predictivo basado en un árbol de clasificación.

En la primera rama del árbol encontramos los niveles de ALT como variable aprendida por el modelo. Autores como Pons y colaboradores, postulan que, gracias a la gran eficacia de los AAD, se logra un control virológico muy rápido, motivando una normalización evolutiva precoz de las transaminasas, lo que se traduce en un descenso de la necroinflamación de forma muy precoz que sería el responsable de la reducción de la RH y de su estabilización a la baja a largo plazo. Es decir, la mayor pendiente en la disminución de la RH acontece en las primeras semanas, incluso en las primeras 4 semanas de tratamiento, observación que se mantendrá en la mayoría de los pacientes en un periodo de seguimiento mayor, aunque ya objetivable de forma precoz como el delimitado en nuestro trabajo (12 semanas a fin de tratamiento). En consonancia con lo descrito por estos autores, una ALT elevada al inicio del tratamiento con AAD, junto a una mayor pendiente de descenso en la RH, sugiere que el impulsor principal de la mejora en la RH es la supresión virológica eficaz, con un efecto inmediato en la inflamación hepática subyacente más que una reducción pura de la fibrosis a nivel hepático (143). Por tanto, la variable ALT basal goza de utilidad clínica práctica en la predicción, datos en consonancia con lo descrito.

La siguiente rama del árbol de clasificación, versa sobre el estado inmunológico basal. Para aquellos pacientes con ALT basal inferior al punto de corte determinado por el modelo, la siguiente rama del árbol de clasificación se centra en el estado inmunológico antes de recibir AAD, determinado por la cifra de linfocitos T CD4+ basal.

Tal y como describen autores como García-Broncano y colaboradores, los recuentos celulares de Linfocitos T CD4+ en PVVIH y con infección crónica por VHC, pudieran estar afectados por fenómenos de “desregulación” o alteración funcional motivado por una inflamación residual, pese a una adecuada supresión virológica (144). En la misma línea, Medrano y colaboradores demostraron en un trabajo reciente y por primera vez en la literatura disponible, la existencia de una asociación entre una RH elevada con mayor desregulación inmunitaria en pacientes coinfectados VHC/VIH, siendo una explicación posible a esta inmunosupresión funcional, un intento de contrarrestar la translocación bacteriana (lipopolisacáridos) acontecida en una situación proinflamatoria, conduciendo hacia un mayor desarrollo de fibrosis y por ende, de cirrosis hepática (145). Además, durante las infecciones virales crónicas, los linfocitos reguladores pueden exhibir una expansión clonal periférica que podría regular las respuestas efectoras de los linfocitos T memoria que evitarían daños deletéreos extrahepáticos. Esta desregulación inmunológica podría justificar el valor predictivo de nuestro punto de corte obtenido en el modelo, estando en consonancia con lo descrito (144,145).

Por último, el modelo contempla en la siguiente rama el empleo de NNRTI en pacientes con recuentos basales de Linfocitos T CD4+ por encima del punto de corte aprendido. En este sentido, encontramos datos controvertidos en el perfil favorable hepático de los NNRTI, como el observado por Pei-Ying Wu y colaboradores (146). De los NNRTI, el empleado con más frecuencia en nuestra cohorte fue RPV. Ya en 2014, autores como Neukman y colaboradores, postulaban la seguridad hepática de regímenes basados en RPV en pacientes coinfectados VIH/VHC (147).

Autores como Martí-Rodrigo y colaboradores, han tratado de describir el potencial efecto hepatoprotector de RPV en distintos escenarios donde existe un daño hepático crónico, concluyendo en modelos animales que la RPV atenúa la fibrosis

hepática mediante la apoptosis mediada por la vía JAK-STAT (STAT1), hecho reproducible en otras cohortes como la cohorte MACS donde los PVVIH tratados con RPV mostraron un perfil de función hepática más favorable (148,149).

González-Serna y colaboradores, demostraron en un estudio prospectivo multicéntrico que el TAR basado en NNRTI se asoció con un mayor descenso de la rigidez hepática en pacientes coinfectados VIH/VHC tratados con AAD (150). El modelo aprendido en nuestro trabajo, contempla esta variable (NNRTI).

Estos datos deben de ser interpretados todavía con cautela y deben de ser corroborados con estudios adicionales. En cualquier caso, la información aportada nos permite aventurar una nueva y apasionante área de investigación en la que el modelo predictivo que proponemos, sustentado en las variables consideradas, ofrecen información y conclusiones consistentes y compatibles con lo observado en la práctica clínica habitual y con lo publicado en la literatura.

11. CONCLUSIONES.

- La elastografía hepática es un instrumento útil en la predicción de cambios hepáticos precoces tras alcanzar la respuesta viral sostenida a las 12 semanas de fin de tratamiento en pacientes coinfectados VIH/VHC.
- Los pacientes con un grado de fibrosis inicial F0-F3, tendrán una mayor probabilidad de mantener o mejorar la rigidez hepática de forma precoz (*12 semanas postratamiento*) si además presentan un nivel de alanino amino transferasa basal inferior a 61 U/L, mostrando un beneficio adicional aquellos pacientes con Linfocitos T CD4+ > 739/mm³ y que utilicen un régimen de tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.
- Los pacientes con un grado de fibrosis inicial F4 tendrán una probabilidad de 0.73 de permanecer como F4 de forma precoz, pese al tratamiento, con una probabilidad de 0.2 de mejorar hacia una fibrosis residual F0-F1 independientemente de las características inmunológicas, antropométricas, lipídicas e independientemente de los tratamientos empleados.
- La erradicación del VHC en pacientes coinfectados VIH/VHC condiciona de forma precoz, una mejoría global en parámetros de función hepática y rigidez hepática, independientemente de la combinación de tratamiento antirretroviral y antivirales de acción directa empleada, lo que probablemente pueda traducirse en una reducción del riesgo de progresión y desarrollo de carcinoma hepatocelular.
- El empleo de antivirales de acción directa frente el VHC en pacientes coinfectados VIH/VHC supone un incremento precoz del perfil lipídico derivado de la cura de la Hepatitis C, siendo preciso un seguimiento clínico estrecho, especialmente en aquellos pacientes que utilizan un tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de proteasa.
- El aclaramiento del VHC en pacientes coinfectados VIH/VHC tras el uso de antivirales de acción directa supone un impacto metabólico favorable, con cambios

significativos beneficiosos en la función renal tras alcanzar la respuesta viral sostenida tras 12 semanas de finalizar el tratamiento.

- La curación del VHC proporciona una mejoría en el estado inmunológico celular a expensas de Linfocitos T CD4+ y CD8+ en los pacientes coinfectados VIH/VHC, sin cambios significativos en el cociente CD4/CD8. Esta circunstancia, sumado a la erradicación del VHC, puede suponer un riesgo de reactivación de una infección oculta por VHB.
- Los pacientes que viven con VIH e infección crónica por VHC-GT-3 requieren seguimiento clínico estrecho en términos de fibrosis residual. Serán necesarios estudios que exploren el desarrollo de alteraciones metabólicas en este subgrupo con un seguimiento a más largo plazo.

12. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.

El estudio subyacente a esta Tesis Doctoral no está exento de limitaciones. La más relevante deriva del hecho de haber estudiado una cohorte de pacientes que recibieron tratamiento con AAD durante los años 2015 y 2016. En esa época, el uso de AAD se priorizaba en pacientes con un grado de fibrosis avanzado, no siendo un tratamiento de acceso universal. Sin embargo, este posible sesgo se ha controlado con el hecho de que el centro donde se ha llevado a cabo el estudio era el único autorizado para el tratamiento de los pacientes coinfectados VIH/VHC en el área de influencia (Distritos Alto Almanzora y Almería) contando la provincia con una población cercana a los 730.000 habitantes. Aspecto a tener en cuenta para la validez externa de los hallazgos.

Posteriormente, se modificaron las indicaciones, incrementándose el número de pacientes susceptibles de ser tratados. Dado que nuestros datos transcurren en vida real, las indicaciones de tratamiento se fueron adaptando a las indicaciones pertinentes de las autoridades sanitarias, siendo un fiel reflejo de la práctica clínica habitual. En los últimos años de recogida de datos, aumentó el número de pacientes que recibieron tratamientos pangenotípicos dado que estos empezaron a estar disponibles, lo que está en consonancia con las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas, paneles de expertos y autoridades sanitarias.

Otra limitación podría relacionarse con la ausencia de grupo control, siendo esto inherente al diseño del estudio.

A su vez, otra potencial limitación podría estar relacionada con un corto periodo de evaluación, pudiendo haber influido en algunos resultados como los relacionados con los cambios antropométricos que no han resultado significativos. En este sentido, una potencial área de investigación versa en este punto, donde podrían llevarse a cabo estudios con mayor periodo de seguimiento (superior a dos años) para aclarar si los hallazgos obtenidos son consistentes a muy largo plazo.

Por el propio diseño del estudio, variables como CAP, ecografía abdominal, glucemia o índice Homa-IR, no fueron analizadas pues no eran variables de recogida universal en práctica clínica habitual a lo largo del estudio, suponiendo una limitación.

Podría ser de utilidad diseñar nuevos estudios prospectivos que contemplen dichas variables.

Podría considerarse el tamaño muestral como una limitación a la hora de obtener validez externa de los datos. Aunque es posible que hubiera sido de utilidad un tamaño muestral mayor, debemos aseverar que hemos obtenidos resultados estadísticamente significativos que son relevantes para la práctica clínica habitual. Además, otros estudios analizados y publicados, contaban con tamaños muestrales similares (119,151).

Por último, destacar algunas fortalezas. La más importante es que el estudio ha permitido desarrollar un modelo predictivo, creemos que de gran utilidad clínica. Hasta la fecha, las predicciones basadas en RH, inferían sobre la probabilidad de desarrollar complicaciones derivadas del propio grado de fibrosis (por ejemplo la probabilidad de sangrado de varices esofágicas o mortalidad) (141,152), aplicando los modelos predictivos para minimizar los efectos deletéreos inducidos por el propio efecto de la infección crónica por VHC. Por primera vez, el modelo que proponemos puede aportar clínicamente la ventaja de predecir cambios más o menos favorables de forma precoz, optimizando el manejo clínico y terapéutico de los PVVIH coinfectados con VHC, con la información disponible en la primera visita o basal.

Además, este estudio ayuda a aumentar la evidencia científica disponible en vida real en cuanto al impacto motivado por el tratamiento con AAD en pacientes coinfectados VIH/VHC, habiéndose objetivado cambios metabólicos significativos precoces, sin menoscabo del principal objetivo por el que estos pacientes reciben una terapia con AAD libre de IFN, que es la curación del VHC.

Por todo ello, nuestros hallazgos aportan relevancia clínica para la práctica habitual, siendo uno de los primeros estudios con el que se ahonda en las diferencias basadas en efectos sinérgicos de las interacciones entre el TAR y las distintas familias de AAD, siendo un análisis novedoso en nuestro campo y fundamentada en “*Rank and pseudo-rank hypothesis test*” (91).

Se ha cumplido finalmente el objetivo principal de la Tesis Doctoral, demostrando la utilidad de la EH en el seguimiento de los PVVIH coinfectados con VHC,

desarrollando un modelo predictivo donde este instrumento desempeña un papel fundamental.

13. PROSPECTIVA INVESTIGADORA.

- Tras el desarrollo de esta Tesis Doctoral, se abre una ventana de oportunidades investigadoras hacia el diseño de nuevos estudios que permitan confirmar/refutar los hallazgos observados en relación con los efectos sinérgicos e interrelaciones entre los distintos grupos de TAR y AAD.
- El Modelo Predictivo desarrollado deberá ser sometido a validez externa en otras cohortes/escenarios concretos y confirmar su utilidad clínica real.
- Nuevos estudios prospectivos con un seguimiento a largo plazo, nos permitirán confirmar si nuestros hallazgos a corto plazo son o no consistentes.
- Futuros trabajos permitirán recoger datos de variables no contempladas en este estudio, recabando información sobre CAP para aportar mayor evidencia científica disponible en cuanto a la influencia de la esteatosis hepática a largo plazo en este grupo de pacientes, así como otras variables metabólicas como glucemia o índice Homa-IR, diseñando para ello, estudios específicos.

14. BIBLIOGRAFÍA.

1. Spotify – Salir - song and lyrics by Extremoduro [Internet]. [citado 7 de enero de 2023]. Disponible en: <https://open.spotify.com/track/4z2EeFU5Lhai9qhHtA6IF>
2. Macías J, Morano LE, Téllez F, Granados R, Rivero-Juárez A, Palacios R, et al. Response to direct-acting antiviral therapy among ongoing drug users and people receiving opioid substitution therapy. *J Hepatol*. 2019;71(1):45-51.
3. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 2000;355(9207):887-91.
4. Paintsil E, He H, Peters C, Lindenbach BD, Heimer R. Survival of Hepatitis C Virus in Syringes: Implication for Transmission among Injection Drug Users. *J Infect Dis*. 2010;7(984):202.
5. Foster AL, Gaisa MM, Hijdra RM, Turner SS, Morey TJ, Jacobson KB, et al. Shedding of Hepatitis C Virus Into the Rectum of HIV-infected Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis*. 2017;64(3):284-8.
6. Maistat L, Kravchenko N, Reddy A. Hepatitis C in Eastern Europe and Central Asia: a survey of epidemiology, treatment access and civil society activity in eleven countries. *Hepatol Med policy*. diciembre de 2017;2(1):9.
7. McCall H, Adams N, Mason D, Willis J. What is chemsex and why does it matter? *BMJ*. 2015;351.
8. Pineda JA, Neukam K. [Acute hepatitis C in the HIV-infected homosexual male: a second wave of HIV/HCV coinfection?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(1):1-2.
9. Ingiliz P, Martin TC, Rodger A, Stellbrink HJ, Mauss S, Boesecke C, et al. HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe. *J Hepatol*. 2017;66(2):282-7.
10. Organización Mundial de la Salud. VIH/SIDA. [Internet]. [citado 5 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv->

aids

11. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics (2019) fact sheet. [Internet]. 2019 [citado 5 de julio de 2020]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf
12. Acción acelerada: pongamos fin a la epidemia de sida para 2030 [Internet]. [citado 17 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2686_WAD2014report_es.pdf
13. Piot P. AIDS: from crisis management to sustained strategic response. *Lancet*. 2006;368(9534):526-30.
14. Osmond D, Charlebois E, Lang W, Shiboski S, Moss A. Changes in AIDS Survival Time in Two San Francisco Cohorts of Homosexual Men, 1983 to 1993. *JAMA*. 1994;271(14):1083-7.
15. Walsh MB, Calabrese LH. Rapid progression of HIV-1 infection to AIDS. *Cleve Clin J Med*. 1992;59(6):637-9.
16. Rodríguez B, Sethi AK, Cheruvu VK, Mackay W, Bosch RJ, Kitahata M, et al. Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. *JAMA*. 2006;296(12):1498-506.
17. Visseaux B, Damond F, Matheron S, Descamps D, Charpentier C. Hiv-2 molecular epidemiology. *Infect Genet Evol*. 2016;46:233-40.
18. Kanki PJ, Hamel DJ, Sankalé JL, Hsieh C cheng, Thior I, Barin F, et al. Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression. *J Infect Dis*. 1999;179(1):68-73.
19. Amornkul PN, Karita E, Kamali A, Rida WN, Sanders EJ, Lakhi S, et al. Disease progression by infecting HIV-1 subtype in a seroconverter cohort in sub-Saharan Africa. *AIDS*. 2013;27(17):2775-86.
20. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing

the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One*. 2013;8(12).

21. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, Del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2016;316(2):191-210.
22. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016;316(2):171-81.
23. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001;345(1):41-52.
24. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LC, Melpolder JC, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*. 1996;335(9):631-4.
25. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014;59(1):109-20.
26. Razavi H, Robbins S, Zeuzem S, Negro F, Buti M, Duberg AS, et al. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(5):325-36.
27. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol*. 2018;
28. Li DK, Chung RT. Overview of Direct-Acting Antiviral Drugs and Drug Resistance of Hepatitis C Virus. *Methods Mol Biol*. 2019;1911:3-32.
29. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆.

J Hepatol. 2020;73(5):1170-218.

30. Domínguez-Domínguez L, Lagarde M, Bisbal O, Matarranz M, Rubio R, Pulido F. Sustained virological response at week 12 after interferon-free therapy as criterion for HCV cure definition: Validation in a real-life cohort of HIV-coinfected patients. *Enfermedades Infecc y Microbiol Clin (English ed)*. 2020;38(6):275-8.
31. Calleja JL, Pineda JA, Forns X, Macías J, Berenguer M, Buti M, et al. Guía AEEH-SEIMC de tratamiento de la infección por virus de la Hepatitis C 2018 Coordinadores y redactores: Redactores: Panel de Expertos. 2018;
32. Ferra-Murcia S, Parrón-Carreño T, Díez-García LF, Collado-Romacho AR. Treatment of chronic HCV infection in people co-infected with HIV in a Spanish tertiary hospital and in relation to real life. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;4(3).
33. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, Galai N, Washington J, Higgins Y, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(9):658-67.
34. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. 2020;324(16):1651-69.
35. Burgess S V., Hussaini T, Yoshida EM. Concordance of sustained virologic response at weeks 4, 12 and 24 post-treatment of hepatitis c in the era of new oral direct-acting antivirals: A concise review. *Ann Hepatol*. 2016;15(2):154-9.
36. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martín-Carbonero L, Castellares C, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2007;196(5):670-6.
37. Berenguer J, Gil-Martin Á, Jarrin I, Moreno A, Dominguez L, Montes M, et al. All-oral direct-acting antiviral therapy against hepatitis C virus (HCV) in human immunodeficiency virus/HCV-coinfected subjects in real-world practice: Madrid coinfection registry findings. *Hepatology*. 2018;68(1):32-47.

38. Scheel TKH, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med.* 2013;19(7):837-49.
39. Ghany MG, Morgan TR. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2020;71(2):686-721.
40. Schaefer EAK, Chung RT. Anti-hepatitis C virus drugs in development. *Gastroenterology.* 2012;142(6).
41. Renet S, Chaumais MC, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology.* 2015;149(6):1378-1380.e1.
42. Evans MJ, Rice CM, Goff SP. Phosphorylation of hepatitis C virus nonstructural protein 5A modulates its protein interactions and viral RNA replication. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(35):13038-43.
43. Au JS, Pockros PJ. Novel therapeutic approaches for hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(1):78-88.
44. Mayberry J, Lee WM. The Revolution in Treatment of Hepatitis C. *Med Clin North Am.* 2019;103(1):43-55.
45. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170-218.
46. Vachon ML, Dieterich DT. The era of direct-acting antivirals has begun: the beginning of the end for HCV? *Semin Liver Dis.* 2011;31(4):399-409.
47. González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, Mostazo Torres J. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1421-32.
48. Muir AJ. IL28B in the era of direct-acting antivirals for hepatitis C. *J Clin*

- Gastroenterol. 2013;47(3):222-7.
49. Cybula M, Szemraj J. The role of hepcidin and polymorphisms in the regulatory region of the IL-28B gene in HCV infections. *Adv Hyg Exp Med.* 2013;67:1273-82.
 50. Attallah AM, Omran D, Abdelrazek MA, Hassany M, Saif S, Farid A, et al. IL28B rs12979860 polymorphism and zinc supplementation affect treatment outcome and liver fibrosis after direct-acting antiviral hepatitis C therapy. *J Genet Eng Biotechnol.* 2021;19(1).
 51. Shiffman ML, Benhamou Y. Patients with HCV and F1 and F2 fibrosis stage: treat now or wait? *Liver Int.* 2013;33 Suppl 1(SUPPL. 1):105-10.
 52. Supanan R, Han WM, Harnpariphan W, Ueaphongsukkit T, Ubolyam S, Sophonphan J, et al. Brief Report: HCV Universal Test-and-Treat With Direct Acting Antivirals for Prisoners With or Without HIV: A Prison Health Care Workers-Led Model for HCV Microelimination in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021;88(5):465-9.
 53. Aizawa Y, Seki N, Nagano T, Abe H. Chronic hepatitis C virus infection and lipoprotein metabolism. *World J Gastroenterol.* 2015;21(36):10299-313.
 54. Meissner EG, Lee YJ, Osinusi A, Sims Z, Qin J, Sturdevant D, et al. Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic hepatitis C virus, genotype 1-infected patients. *Hepatology.* 2015;61(3):790-801.
 55. Syed GH, Amako Y, Siddiqui A. Hepatitis C virus hijacks host lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(1):33-40.
 56. Chang ML. Metabolic alterations and hepatitis C: From bench to bedside. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1461-76.
 57. Chang ML, Yang SS. Metabolic Signature of Hepatic Fibrosis: From Individual Pathways to Systems Biology. *Cells.* 2019;8(11).
 58. Lee H, Chien R-N, Pao L-H, Kuo C-J, Huang P-H, Chang M-L. Decoupled

- Glucose and Lipid Metabolic Recovery after Viral Clearance in Direct-Acting Antiviral-Treated HCV Patients: A 3-Year Prospective Cohort Study. *Cells*. 2021;10(11).
59. Sáez-Ciri3n A, Sereti I. Immunometabolism and HIV-1 pathogenesis: food for thought. *Nat Rev Immunol*. 2020;21(1):5-19.
 60. Lv T, Cao W, Li T. HIV-Related Immune Activation and Inflammation: Current Understanding and Strategies. *J Immunol Res*. 2021;2021.
 61. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, Deeks S, Amin J, Gilson R, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS*. 2013;27(6):973-9.
 62. So-Armah KA, Tate JP, Chang CCH, Butt AA, Gerschenson M, Gibert CL, et al. Do biomarkers of inflammation, monocyte activation, and altered coagulation explain excess mortality between hiv infected and uninfected people? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72(2):206-13.
 63. Kleinpeter AB, Freed EO. HIV-1 Maturation: Lessons Learned from Inhibitors. *Viruses*. 2020;12(9).
 64. Microbiology ASG (GeSIDA) of the SS of ID and C. Executive summary of the GeSIDA consensus document on control and monitoring of HIV-infected patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(7):467-75.
 65. Cao W, Hsieh E, Li T. Optimizing Treatment for Adults with HIV/AIDS in China: Successes over Two Decades and Remaining Challenges. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2020;17(1):26-34.
 66. Sabin CA, Lundgren JD. The natural history of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8(4):311-7.
 67. Ryom L, Cotter A, De Miguel R, B3guelin C, Podlekareva D, Arribas JR, et al. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV Med*. 2020;21(10):617-24.

68. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet* (London, England). 2021;396(10267):1994-2005.
69. Taylor BS, Tieu H Van, Jones J, Wilkin TJ. CROI 2019: advances in antiretroviral therapy. *Top Antivir Med*. 2019;27(1):50-68.
70. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink H-J, Castagna A, Richmond GJ, Sinclair GI, et al. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1793-803.
71. World Health Organization. Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach [Internet]. Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach. 2021 [citado 14 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572729/pdf/Bookshelf_NBK572729.pdf
72. Serra JT, Mueller J, Teng H, Elshaarawy O, Mueller S. Prospective Comparison of Transient Elastography Using Two Different Devices: Performance of FibroScan and FibroTouch. *Hepat Med*. 2020;12:41-8.
73. Rivero Román A, Pineda J. Coinfección por VIH y VHC [Internet]. SAEI, editor. 2009 [citado 10 de junio de 2021]. p. 9. Disponible en: <http://www.saei.org/biblioteca/ver/id/117/titulo/coinfeccion-por-vih-y-vhc.html>
74. de Lédighen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroentérologie Clin Biol*. 2008;32(6):58-67.
75. Wong VWS, Chan HLY. Transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(11):1726-31.
76. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): A Novel VCTE™ Guided Ultrasonic

- Attenuation Measurement for the Evaluation of Hepatic Steatosis: Preliminary Study and Validation in a Cohort of Patients with Chronic Liver Disease from Various Causes. *Ultrasound Med Biol.* 2010;36(11):1825-35.
77. Boursier J, Calès P. Controlled attenuation parameter (CAP): a new device for fast evaluation of liver fat? *Liver Int.* 2012;32(6):875-7.
78. Caballería Rovira L, Majeed I, Martínez Escudé A, Arteaga Pillasagua I, Torán Monserrat P. Esteatosis hepática: diagnóstico y seguimiento. *FMC Form Médica Contin en Atención Primaria.* 2017;24(7):378-89.
79. FibroScan® Fat Result. [Internet]. [citado 6 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://tawazunhealth.com/fibroscan-fat-results/>
80. Pineda JA, Rivero A, Forns X, Calleja JL. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C [Internet]. 2017 [citado 15 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2017-ManejoHepatitisC-AEEHySEIMC-Marzo.pdf>
81. Su PS, Su CW, Wu SH, Wei TH, Chu CJ, Lin CC, et al. Well tolerability and highly effective treatment response for hepatitis C virus-human immunodeficiency virus-coinfected patients treated by all-oral direct-acting antivirals. *J Chin Med Assoc.* 2021;84(5):465-71.
82. Ferra-Murcia S, Collado-Romacho AR, Nievas-Soriano BJ, Reche-Lorite F, Parrón-Carreño T. Real-Life Early Anthropometric, Lipid and Liver Changes after Direct-Acting Antiviral Therapy in PLWHIV with HCV Co-Infection. *J Clin Med.* 2022;11(9).
83. Macías, J.; Mancebo, M.; Márquez, M.; Merino, D.; Téllez, F.; Rivero, A.; von Wichmann, M.A.; López-Cortés LF. M, N.; Santos J. et al. Low Risk of Liver Decompensation among Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients with Mild Fibrosis in the Short Term. *Hepatology.* 2015;61:1503–1511.
84. Koenig LJ, Lyles CM, Higa D, Mullins MM, Sipe TA. Research Synthesis, HIV Prevention Response, and Public Health: CDC's HIV/AIDS Prevention Research

Synthesis Project. Public Health Rep. 2022;137(1):32-47.

85. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Med (United States)*. 2016;95(8).
86. Moreno-Planas JM, Larrubia-Marfil JR, Sánchez-Ruano JJ, Morillas-Ariño J, Patón-Arenas R, Sáiz-Chumillas RM, et al. Influence of baseline MELD score in the efficacy of treatment of hepatitis C with simeprevir and sofosbuvir. *Enfermedades Infecc y Microbiol Clin (English ed)*. 2018;36(5):277-83.
87. Quante M, Benckert C, Thelen A, Jonas S. Experience Since MELD Implementation: How Does the New System Deliver? *Int J Hepatol*. 2012;2012:1-5.
88. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. [Internet]. [citado 11 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.r-project.org/>
89. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. Classification and regression trees. *Classification and Regression Trees*. 2017. 1-358 p.
90. Asafu-Adjei JK, Sampson AR. Covariate adjusted classification trees. *Biostatistics*. 2018;19(1):42-53.
91. Brunner, E.; Bathke, A.C.; Konietzschke F. Rank and Pseudo-Rank Procedures for Independent Observations in Factorial Designs. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2018.
92. Meeusen JW, Kasozi RN, Larson TS, Lieske JC. Clinical Impact of the Refit CKD-EPI 2021 Creatinine-Based eGFR Equation. *Clin Chem*. 2022;68(4):534-9.
93. He N, Feng G, Hao S, Xu M, Liu J, Kong F, et al. The impact of direct-acting antivirals on quality of life in patients with hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2022;27(4).
94. Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, Roccatello D, Pozzato G, Nevola R, et al. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection

- and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses*. 2021;13(11).
95. Pennisi G, Spatola F, DI Marco L, DI Martino V, DI Marco V. Impact of direct-acting antivirals (DAAs) on cardiovascular diseases in patients with chronic hepatitis C. *Minerva Gastroenterol*. 2021;67(3):254-63.
 96. Bichoupan K, Dieterich DT. Hepatitis C in HIV-infected patients: impact of direct-acting antivirals. *Drugs*. 2014;74(9):951-61.
 97. Iossa D, Vitrone M, Gagliardi M, Falco E, Ragone E, Zampino R, et al. Anthropometric parameters and liver histology influence lipid metabolic changes in HCV chronic hepatitis on direct-acting antiviral treatment. *Ann Transl Med*. 2021;9(1):35-35.
 98. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metab - Clin Exp*. 2019;92:98-107.
 99. Nevola R, Acierno C, Pafundi PC, Adinolfi LE. Chronic hepatitis C infection induces cardiovascular disease and type 2 diabetes: mechanisms and management. *Minerva Med*. 2021;112(2):188-200.
 100. Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, Rini F, Caldarella R, Calvaruso V, et al. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *J Hepatol*. 2018;69(1):18-24.
 101. Cacoub P, Nahon P, Layese R, Blaise L, Desbois AC, Bourcier V, et al. Prognostic value of viral eradication for major adverse cardiovascular events in hepatitis C cirrhotic patients. *Am Heart J*. 2018;198:4-17.
 102. Iossa D, Vitrone M, Gagliardi M, Falco E, Ragone E, Zampino R, et al. Anthropometric parameters and liver histology influence lipid metabolic changes in HCV chronic hepatitis on direct-acting antiviral treatment. *Ann Transl Med*. 2021;9(1):35-35.
 103. Spaziante M, Taliani G, Marchetti G, Tavelli A, Lichtner M, Cingolani A, et al. Impact of HCV Eradication on Lipid Metabolism in HIV/HCV Coinfected Patients: Data from ICONA and HepaICONA Foundation Cohort Study. *Viruses*.

- 2021;13(7).
104. Sidorkiewicz M. Hepatitis c virus uses host lipids to its own advantage. *Metabolites*. 2021;11(5).
 105. Gitto S, Cicero AFG, Loggi E, Giovannini M, Conti F, Grandini E, et al. Worsening of Serum Lipid Profile after Direct Acting Antiviral Treatment. *Ann Hepatol*. 2018;17(1):64-75.
 106. Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Chazouillères O, Poupon R. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001;34(3):428-34.
 107. Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE, Carulli N, Ruggiero G. Hepatitis C and steatosis: a reappraisal. *J Viral Hepat*. 2006;13(2):73-80.
 108. Lee GA, Rao MN, Grunfeld C. The effects of HIV protease inhibitors on carbohydrate and lipid metabolism. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2005;2(1):39-50.
 109. Bruno G, Saracino A, Fabrizio C, Scudeller L, Milella M, Angarano G. Rapid improvement in liver fibrosis in HCV-infected patients with or without HIV infection and DAA-induced SVR: A “turning-off” effect of liver inflammation? *J Viral Hepat*. 2017;24(2):174-5.
 110. 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.
 111. Khalifa A, Rockey DC. The utility of liver biopsy in 2020. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(3):184-91.
 112. Bongiovanni M, Casana M. Non-invasive markers of liver fibrosis in HCV mono-infected and in HIV/HCV co-infected subjects. *Med Chem*. 2008;4(6):513-9.
 113. Matta B, Lee TH, Patel K. Use of Non-invasive Testing to Stage Liver Fibrosis in Patients with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13(5):279-88.

114. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705-13.
115. Gómez-Domínguez E, Mendoza J, Rubio S, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(3):513-8.
116. Carrión JA. Utility of Fibroscan in the evaluation of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(6):415-23.
117. Wang HM, Hung CH, Lu SN, Chen CH, Lee CM, Hu TH, et al. Liver stiffness measurement as an alternative to fibrotic stage in risk assessment of hepatocellular carcinoma incidence for chronic hepatitis C patients. *Liver Int*. 2013;33(5):756-61.
118. Pietsch V, Deterding K, Attia D, Ringe KI, Heidrich B, Cornberg M, et al. Long-term changes in liver elasticity in hepatitis C virus-infected patients with sustained virologic response after treatment with direct-acting antivirals. *United Eur Gastroenterol J*. 2018;6(8):1188-98.
119. Laguno M, Martínez-Rebollar M, Casanova M, de Lazzari E, González-Cordón A, Torres B, et al. Long-term evolution in liver fibrosis and immune profile after direct-acting antivirals therapy in hepatitis C virus-human immunodeficiency virus co-infected patients. *Clin Microbiol Infect*. 2021;0(0):1.
120. Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):207-20.
121. Coppola N, Portunato F, Buonomo AR, Staiano L, Scotto R, Pinchera B, et al. Interferon-free regimens improve kidney function in patients with chronic hepatitis C infection. *J Nephrol*. 2019;32(5):763-73.
122. Nevola R, Rinaldi L, Zeni L, Sasso FC, Pafundi PC, Guerrera B, et al. Metabolic and renal changes in patients with chronic hepatitis C infection after hepatitis C virus clearance by direct-acting antivirals. *JGH Open*. 2020;4(4):713-21.
123. Sandberg JK, Falconer K, Gonzalez VD. Chronic immune activation in the T cell

- compartment of HCV/HIV-1 co-infected patients. *Virulence*. 2010;1(3):177-9.
124. Restrepo C, Álvarez B, Valencia JL, García M, Navarrete-Muñoz MA, Ligos JM, et al. Both HCV Infection and Elevated Liver Stiffness Significantly Impacts on Several Parameters of T-Cells Homeostasis in HIV-Infected Patients. *J Clin Med*. 2020;9(9):1-14.
 125. Serrano-Villar S, Gutiérrez C, Vallejo A, Hernández-Novoa B, Díaz L, Abad Fernández M, et al. The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. *J Infect*. 2013;66(1):57-66.
 126. Boulougoura A, Sereti I. HIV infection and immune activation: the role of coinfections. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(2):191-200.
 127. Deng LP, Gui XE, Zhang YX, Gao SC, Yang RR. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(8):996-1003.
 128. Pockros PJ. Black Box Warning for Possible HBV Reactivation During DAA Therapy for Chronic HCV Infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(9):536.
 129. Li M, Chan WW, Zucker SD. Association Between Atazanavir-Induced Hyperbilirubinemia and Cardiovascular Disease in Patients Infected with HIV. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19).
 130. Horsfall LJ, Nazareth I, Petersen I. Cardiovascular events as a function of serum bilirubin levels in a large, statin-treated cohort. *Circulation*. 2012;126(22):2556-64.
 131. Bruno G, Saracino A, Scudeller L, Fabrizio C, Dell'Acqua R, Milano E, et al. HCV mono-infected and HIV/HCV co-infected individuals treated with direct-acting antivirals: to what extent do they differ? *Int J Infect Dis*. 2017;62:64-71.
 132. Abenavoli L, Masarone M, Peta V, Milic N, Kobylak N, Rouabhia S, et al. Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3. *World J*

Gastroenterol. 2014;20(41):15233-40.

133. 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.
134. Sise ME, Backman E, Ortiz GA, Hundemer GL, Ufere NN, Chute DF, et al. Effect of Sofosbuvir-Based Hepatitis C Virus Therapy on Kidney Function in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1613-23.
135. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin M V., Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology*. 2016;63(2):408-17.
136. Merchante N, Mena Á, Pascasio J-M, Marco A, Rodriguez M, Hernandez-Guerra M, et al. Prediction of liver stiffness by serum indexes in HCV-infected patients with or without HIV coinfection. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(46):e27838.
137. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, José Ríos-Villegas M, Márquez-Solero M, et al. Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(1):228-38.
138. Corma-Gómez A, Macías J, Morano L, Rivero A, Téllez F, Ríos MJ, et al. Liver Stiffness-Based Strategies Predict Absence of Variceal Bleeding in Cirrhotic Hepatitis C Virus-Infected Patients with and without Human Immunodeficiency Virus Coinfection after Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis*. 2021;72(5):E96-102.
139. Neukam K, Morano-Amado LE, Rivero-Juárez A, Macías J, Granados R, Romero-Palacios A, et al. Liver stiffness predicts the response to direct-acting antiviral-based therapy against chronic hepatitis C in cirrhotic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(5):853-61.
140. Pineda JA, Morano-Amado LE, Granados R, Macías J, Téllez F, García-Deltoro M, et al. Week 4 response predicts sustained virological response to all-oral direct-acting antiviral-based therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype

- 3 infection. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(6):409.e5-409.e8.
141. Merchante N, Palumbo CS, Mazzola G, Pineda JA, Téllez F, Rivero-Juárez A, et al. Prediction of esophageal varices by liver stiffness and platelets in persons with human immunodeficiency virus infection and compensated advanced chronic liver disease. *Clin Infect Dis.* 2020;71(11):2810-7.
 142. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, Ríos-Villegas MJ, Ojeda-Burgos G, et al. Liver stiffness predicts variceal bleeding in HIV/HCVcoinfectd patients with compensated cirrhosis. *AIDS.* 2017;31(4):493-500.
 143. 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.
 144. Garcia-Broncano P, Medrano LM, Berenguer J, González-García J, Jiménez-Sousa MÁ, Carrero A, et al. Dysregulation of the immune system in HIV/HCV-coinfectd patients according to liver stiffness status. *Cells.* 2018;7(11):1-16.
 145. Medrano LM, Garcia-Broncano P, Berenguer J, González-García J, Jiménez-Sousa MÁ, Guardiola JM, et al. Elevated liver stiffness is linked to increased biomarkers of inflammation and immune activation in HIV/hepatitis C virus-coinfectd patients. *AIDS.* 2018;32(9):1095-105.
 146. Su P-Y, Chen Y-Y, Lai J-H, Chen H-M, Yao C-T, Liu I-L, et al. Real-World Experience of Chronic Hepatitis C-Related Compensated Liver Cirrhosis Treated with Glecaprevir/Pibrentasvir: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Med.* 2021;10(22).
 147. Neukam K, Espinosa N, Merino D, Rivero-Juárez A, Carrero A, José Ríos M, et al. Hepatic safety of RPV/FTC/TDF single tablet regimen in HIV/HCV-coinfectd patients. Preliminary results of the hEPAtic Study. *J Int AIDS Soc.* 2014;17:19631.
 148. Martí-Rodrigo A, Alegre F, Moragrega ÁB, García-García F, Martí-Rodrigo P, Fernández-Iglesias A, et al. Rilpivirine attenuates liver fibrosis through selective STAT1-mediated apoptosis in hepatic stellate cells. *Gut.* 2020;69(5):920-32.

149. Montes, ML; Busca Arenzana, C; Moragrega, A; Apostolova, N; Olveira, A; Martin CarboNero, LM; Bernardino, JL; Blas-García A. RPV activates STAT1 in stellate cells to regulate liver injury in PLWHIV and NAFLD [Internet]. 2021 [citado 12 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.croiconference.org/abstract/rpv-activates-stat1-in-stellate-cells-to-regulate-liver-injury-in-plwhiv-and-nafld/>
150. Gonzalez-Serna A, Corma-Gomez A, Tellez F, García-Martin S, Rivero-Juarez A, Frias M, et al. Liver stiffness change with HCV cure in HIV-infected patients on non-nucleoside analogues. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(9):2375-9.
151. Goñi Esarte S, Juanbeltz R, Zozaya JM, Úriz JI, Castilla J, Herrero JI. Modification of liver fibrosis, glucose and lipid profile after hepatitis C virus clearance with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(5):248-55.
152. Pineda JA, Recio E, Camacho Á, Macías J, Almodóvar C, González-Serrano M, et al. Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(4):445-9.

15. DIVULGACIÓN CIENTÍFICA.

1. **Ferra-Murcia S, Collado-Romacho AR, Nievas-Soriano BJ, Reche-Lorite F, Parrón-Carreño T. Real-Life Early Anthropometric, Lipid and Liver Changes after Direct-Acting Antiviral Therapy in PLWHIV with HCV Co-Infection. J Clin Med. 2022 May 7;11(9):2639. doi: 10.3390/jcm11092639. PMID: 35566765; PMCID: PMC9102310.**





Article

Real-Life Early Anthropometric, Lipid and Liver Changes after Direct-Acting Antiviral Therapy in PLWHIV with HCV Co-Infection

Sergio Ferrera-Murcia ¹, Antonio Ramón Collado-Romacho ¹, Bruno José Nieves-Soriano ^{2,*}, Fernando Reche-Lorite ³ and Tesifón Parrón-Carreño ²

¹ Infectious Diseases Unit, Internal Medicine Service, Torrecárdenas University Hospital, 04009 Almería, Spain; sergio.ferra.sspa@juntadeandalucia.es (S.F.-M.); antonior.collado.sspa@juntadeandalucia.es (A.R.C.-R.)

² Department of Nursing, Physiotherapy and Medicine, University of Almería, 04120 Almería, Spain; tpc468@ual.es

³ Department of Mathematics-Statistics and Operations Research Area, University of Almería, 04120 Almería, Spain; freche@ual.es

* Correspondence: brunonieves@ual.es

Citation: Ferrera-Murcia, S.; Collado-Romacho, A.R.; Nieves-Soriano, B.J.; Reche-Lorite, F.; Parrón-Carreño, T. Real-Life Early Anthropometric, Lipid and Liver Changes after Direct-Acting Antiviral Therapy in PLWHIV with HCV Co-Infection. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2639.

<https://doi.org/10.3390/jcm11092639>

Academic Editor: Sandra Ciesek

Received: 1 April 2022

Accepted: 6 May 2022

Published: 7 May 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Treatment with interferon-free direct-acting antivirals (DAA) has become the gold standard in chronic hepatitis C virus (HCV) infection. Nevertheless, little research about the metabolic impact of achieving sustained virological response (SVR) is available in HCV/HIV co-infected patients. This research aimed to evaluate early anthropometric, lipid and liver parameters changes after achieving SVR 12 weeks after treatment (SVR12). A real-life retrospective descriptive before-after study assessed 128 DAA treatment episodes from 2015 to 2019 in HCV/HIV co-infected patients. Anthropometric parameters (weight, body mass index), lipid profile, genotype (GT) and viral load, liver data (basics laboratory necroinflammatory parameters and transient elastography (TE)) were collected before treatment with DAA (baseline), and when SVR12 was achieved. Significant increases ($p < 0.01$) were found in the early lipid profile, measured by LDLc (84.6 ± 35.0 vs. 108.6 ± 35.1 mg/dL) and total cholesterol (161.3 ± 41.0 vs. 183.3 ± 41.6 mg/dL). Significant changes ($p < 0.05$) were found in liver parameters, measured by ALT (58.2 ± 34.0 vs. 22.0 ± 16.0 U/L), bilirubin (0.8 ± 0.6 vs. 0.6 ± 0.5 mg/dL), albumin (4.2 ± 0.4 vs. 4.3 ± 0.3 g/dL) and liver stiffness (LS) (13.7 ± 13.3 vs. 11.8 ± 12.1 kPa). The main conclusions were that the use of DAA has an early negative impact on lipid metabolism. Achieving SVR12 against HCV leads to an early improvement in liver function and LS in HCV/HIV co-infected patients without interference with antiretroviral treatment (ART) and DAA. Short-term close lipid monitoring may be necessary when combining protease inhibitors. HCV-GT-3/HIV co-infected patients might require further close monitoring for residual fibrosis. These findings can be relevant for actual clinical practice.

Keywords: HCV/HIV co-infected; direct-acting antivirals; metabolic impact; comorbidity PLWHIV; before-after DAA therapy

1. Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection is a ubiquitous disease with a variable prevalence [1]. In the last 20 years, sexual transmission has acquired greater relevance, as rectal elimination of HCV in infected individuals and specific practices in sexual contexts, such as the intentional sex under the influence of psychoactive drugs, so-called «Chemsex», may lead to an increased risk of transmission [2–5]. It is estimated that 400,000 people globally will die annually from end-stage liver disease. Around 70% of persons infected with HCV will develop a chronic infection with a risk of progression to cirrhosis ranging from 15%

to 30% over 20 years [1]. The consequences of chronic HCV infection in patients living with the human immunodeficiency virus (PLWHIV) are significant. They may present accelerated progression, higher rates of end-stage liver disease, and lower survival after an episode of liver decompensation, especially in those with an advanced degree of immunosuppression [6].

The HCV elimination in PLWHIV reduces necroinflammation and the incidence of hepatocellular carcinoma. In addition, some authors have described a reduction in the risk of antiretroviral drug-induced liver damage [7–9]. Chronic HCV co-infection in PLWHIV had lower response rates to treatment with pegylated interferon (PEG) and Ribavirin (RBV) when compared to HCV mono-infected patients, which can be different according to the HCV genotype (GT) and individual characteristics [10]. However, interferon-free DAA therapy has shown high efficacy rates in HCV infection in PLWHIV, thanks to the development of well-tolerated DAA oral regimens with a better adherence in this subgroup of HCV/HIV co-infected patients, increasing response rates such as HCV mono-infected patients [11]. The combined management of ART and DAA poses a significant clinical challenge when treating HCV/HIV co-infected patients in real-life [12].

Recent articles such as Iossa D et al. [13] highlight the development of a proatherogenic pattern after HCV eradication in mono-infected patients treated with DAA. Other works [14–16] show how HCV competes with the hepatic low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) receptor, leading to hypobetalipoproteinemia. It allows serum lipid particles in the HCV-infected patient to interfere with circulation, enter the hepatocyte, and facilitate viral replication [14]. Another facilitating agent to the entrance of HCV into the hepatocyte is related to the functionality of low-density lipoproteins, called “lipoviro-particles” (LVP), with which HCV is associated [15]. The influence of HCV on lipid metabolism is based on three essential mechanisms: increasing lipogenesis, reducing lipid secretion, and decreasing their degradation [16]. Due to these interactions, chronic HCV infection is associated with low serum ApoB, LDLc, and total cholesterol levels [17].

Sustained virological response 12 (SVR12) is defined by undetectable HCV-RNA in serum or plasma 12 weeks after the end of therapy (EOT). It is considered a universal criterion to define HCV cure both in mono-infected (HCV) and co-infected patients (HCV/HIV) [18,19]. Several studies have based the analysis on the impact on HCV eradication in mono-infected patients and the rapid and durable persistence in the regression of liver stiffness (LS) in HCV/HIV co-infected patients after being treated with PEG/RBV. However, limited data are available regarding the early metabolic impact after HCV eradication in PLWHIV treated with DAA [20–24]. In this context, we proposed to analyze a real-life cohort of PLWHIV with HCV co-infection, treated for HCV with interferon-free DAA therapy and on antiretroviral therapy (ART). Therefore, the main aim of this research was to assess the early impact of achieving SVR12 in terms of anthropometric and lipid changes after DAA therapy. We also sought to assess whether, in the short-term, significant differences between baseline vs. SVR12 were obtained in liver data, measured by basic laboratory parameters and LS by transient elastography (TE).

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

An observational-descriptive before-after study was designed based on data from routine clinical practice (real-life) and retrospective analysis, as shown in Figure 1.

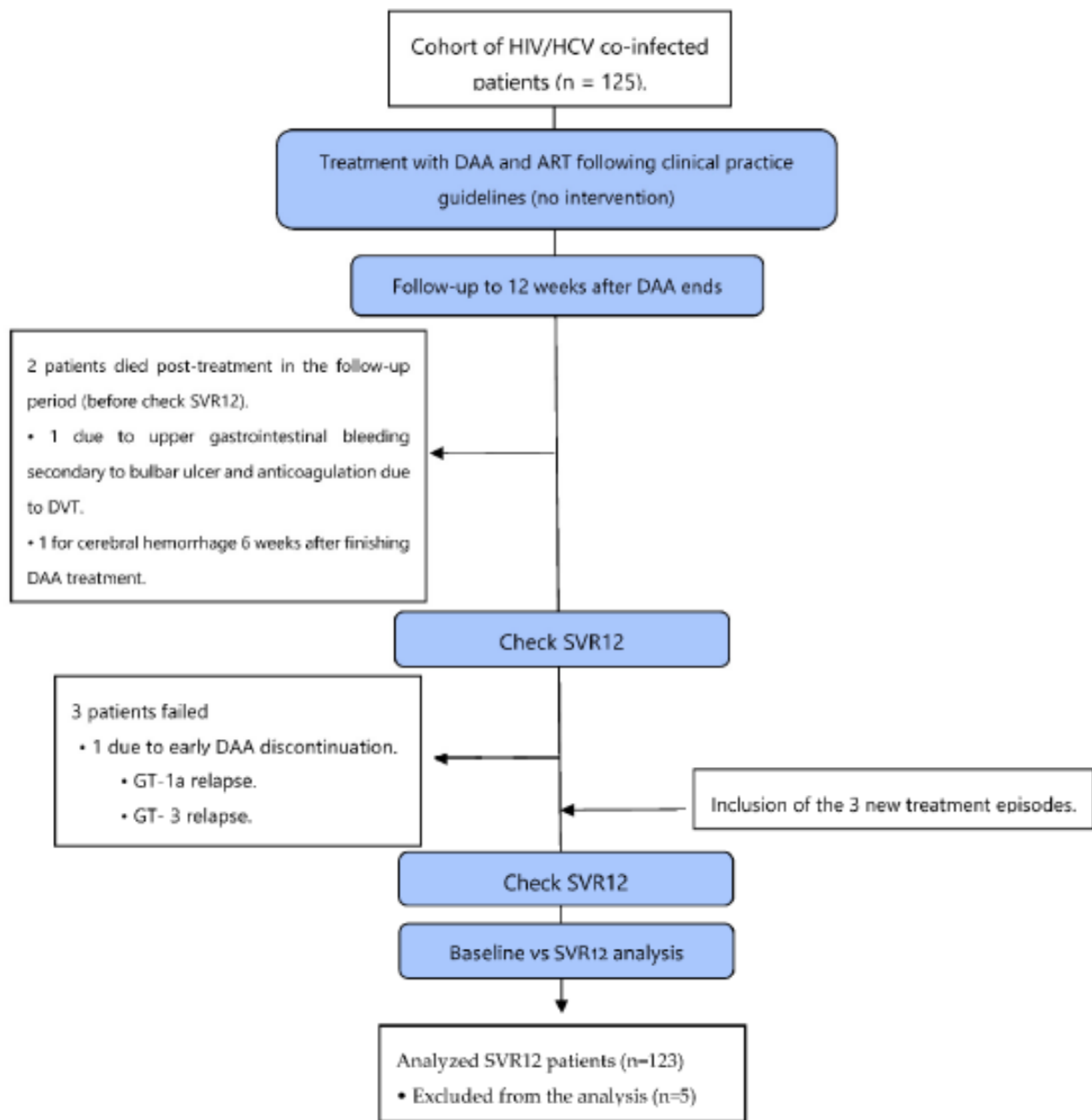


Figure 1. study flowchart. DVT, deep vein thrombosis; DAA, direct-acting antiviral; ART, antiretroviral treatment; baseline, before DAA treatment; SVR12, sustained viral response 12 weeks after DAA ends; GT, HCV genotype.

2.2. Patient Recruitment

The sample was obtained from all PLWHIV with chronic HCV co-infection under regular follow-up at the Infectious Diseases Unit of the Torrecárdenas University Hospital, the reference hospital of Almería, Spain. Those who had received DAA therapy in interferon-free regimens from January 2015 to December 2019 were assessed. A total of 128 treatment episodes corresponding to 125 patients were evaluated, but only 123 patients who achieved SVR12 were analyzed (n = 123). All of the patients included were PLWHIV under ART and with HCV co-infection.

The ART and DAA regimen were selected following clinical practice guidelines in real life and under the criteria of the responsible physicians without interfering with the study objectives. The characteristics analyzed at the visit before DAA treatment were considered for baseline determination. The comparative before-after retrospective analysis was performed when each patient achieved SVR 12 weeks after the end of treatment (SVR12), comparing baseline versus after reaching SVR12.

2.3. Clinical Data Assessment

Clinical data were collected from routine medical records. The following parameters were included: demographic and anthropometric (weight, body mass index, date of birth, age at the start of DAA treatment, sex, weight), lipid profile (low-density proteins (LDLc), total cholesterol), GT and viral load (HIV and HCV), liver data (basics laboratory parameters: alanine aminotransferase (ALT), Child-Turcotte-Pugh (CTP) score, bilirubin, albumin and liver stiffness (LS) measured in kilopascals (kPa)). All variables (except demographic variables) have been collected at baseline and after SVR12.

LS was measured by transient elastography (TE): exploration was performed by one experienced operator with an ultrasound transducer placed in one of the right intercostal spaces. This allowed for the visualization of an ultrasound window with liver parenchyma characteristics. An elastic wave was emitted thanks to the probe vibration. The LS calculation measured in kPa was obtained using the propagation speed wave through the hepatic parenchyma [25]. Metavir fibrosis score was applied to estimate the degree of fibrosis with the following TE cut-off values: F0–F1: ≤ 6 kPa, F2: 6.1–9.4 kPa, F3: 9.5–14.5 kPa, F4: ≥ 14.6 kPa [26].

A secure and irreversible anonymization procedure guaranteed that the information handled did not contain personal data, following EU Regulation 2016/679 and the Spanish Organic Law 3/2018 of December 5, Protection of Personal Data and Guarantee of Digital Rights. The study complied with the ethical principles included in the Declaration of Helsinki and was approved by the Research Ethics Committee of the Province of Almeria, Spain, with reference number CI-14/2021.

2.4. Statistics

Analyses were performed using the statistical program SPSS v21.0 (IBM, Chicago, IL, USA) and R software for statistical analysis and graphics [27]. The quantitative variables were expressed as means accompanied by their standard deviations (mean \pm SD). After applying the Shapiro-Wilk test and assessing that the sample did not follow a normal distribution, non-parametric tests were applied: before-after Wilcoxon test and a Box-and-whisker plot. A contingency table with a chi-square statistic has been created to confirm that ART and DAA's actual use has not been distributed independently. A procedure of ranges and pseudo-range (modified two-way ANOVA) was performed with the rankFD R package since the assumptions that allow the application of the classic ANOVA were not met, being a non-parametric alternative based on ranges [28]. Statistical significance was considered with a value of $p < 0.05$.

3. Results

One hundred twenty-eight (128) treatment episodes were assessed, corresponding to 125 HCV/HIV co-infected patients who had received DAA treatment against HCV with interferon-free regimens in our center from 2015 to 2019. Three patients required re-treatment with DAA for different reasons: one patient due to early discontinuation and two patients due to recurrence (GT-1a and GT-3, respectively), remaining later on SVR12 (Figure 1). Two patients died post-treatment with DAA. One was due to upper gastrointestinal bleeding secondary to bulbar ulcers, anticoagulation, and deep vein thrombosis. Another was due to cerebral hemorrhage after finishing DAA therapy. Only patients who achieved SVR12 were analyzed ($n = 123$). Three patients who failed and two who died

were excluded from the analysis (n = 5). The two deceased patients were undetectable at the end of treatment (EOT), but SVR12 could not be verified, so finally, five patients were excluded, analyzing the remaining 123 patients who achieved SVR12. Concerning HIV, 93% of patients had undetectable plasma viral load (<50 HIV-RNA copies/mL) at baseline.

A total of 69.9% of the SVR12 patients were male and 30.1% female. At the start of treatment, the mean age was 51.3 ± SD 6.7 years. In 87.0% of the patients, a history of intravenous drug use was recorded. A total of 19.5% of the patients were on opioid substitution therapy, methadone being the most frequent (92%). At baseline, 1.6% had consumed an intravenous drug in the previous year, and 4.1% by inhalation or oral route. Cannabis was the most used substance (79.3%), followed by intranasal cocaine (10.3%). In our cohort, 3.4% of the patients had chemsex experience.

The most frequent HCV GT was GT-1. GT-1a: 27.6%, GT-1b: 9.8% and GT-1 other 27.6%. Seventeen-point one percent (17.1%) corresponded to genotype 3 (GT-3), 17.1% to genotype 4 (GT-4) and 1 patient (0.8%) genotype 2 (GT-2).

Regarding accompanying ART during DAA therapy, the use of non-nucleoside analogues (NNRTI) with a regimen based on rilpivirine (RPV) was found in 23.6% of our cohort. It was followed by triple therapy with integrase inhibitor (INI) based on dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC) by 16.3%. The baseline demographics, treatments, HCV genotype and clinical features are shown in Table 1.

Table 1. Baseline characteristics of SVR12 patients based on age, sex, transmission route, opioid substitution therapy, ART, DAA, and HCV genotype (n = 123) *.

	n = 123	Mean	SD
Age (years)		51.3	±6.7
Sex	n		%
Male	86		69.9
Female	37		30.1
HCV/HIV transmission route	n		%
IDU	107		87.0
HTX	10		8.1
MSM	4		3.3
Other (blood transfusion)	2		1.6
Opioid substitution therapy (OST)	n		%
no	99		80.5
yes	24		19.5
Baseline Child-Turcotte-Pugh (CTP) score	n		%
A	116		94.3
B	7		5.7
C	0		0
HCV Genotype (GT)	n		%
GT-1a	34		27.6
GT-1b	12		9.8
GT-1-other	34		27.6
GT-2	1		0.8
GT-3	21		17.1
GT-4	21		17.1
DAA combination	n		%
SOF/DCV ± RBV	14		11.4
SOF/SMV ± RBV	21		17.1
3D ± RBV	25		20.3
2D ± RBV	3		2.4
SOF/LEDV ± RBV	34		27.6

GZP/ELB	5	4.1
SOF/VEL	15	12.2
G/P	6	4.9
ART combination	n	%
ABC/3TC + ATV	2	1.6
ABC/3TC + DTG	20	16.3
ABC/3TC + RAL	2	1.6
ATV + RAL	1	0.8
TDF/FTC + ATV	3	2.4
DRV	2	1.6
DRV+3TC, INI or MVC	7	5.7
TDF/FTC/RPV	29	23.6
TDF/FTC + RAL	16	13.0
EVG/c/FTC/TDF	5	4.1
DRV/b+FTC/TDF	3	2.4
FTC/TDF + DTG	5	4.1
FTC/TDF/ EFV	3	2.4
Other	25	20.3

* SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir; RBV, ribavirin; 3D, paritaprevir/r, ombitasvir, and dasabuvir; 2D, paritaprevir/r and ombitasvir; LEDV, ledipasvir; GZP, grazoprevir; ELB, elbasvir; G/P, glecaprevir co-formulated with pibrentasvir; SMV, simeprevir; ABC, abacavir; 3TC, lamivudine; ATV, atazanavir; RAL, raltegravir; TDF, tenofovir dimethyl fumarate; FTC, emtricitabine; DRV, darunavir; DRV/p, boosted darunavir (cobicistat or ritonavir); MVC, maraviroc; RPV, rilpivirine; EVG/c, elvitegravir/cobicistat; IDU, intravenous drug use; HTX, heterosexual; MSM, men who had sex with men; Child-Turcotte-Pugh (CTP) score: A (5–6 points), B (7–9 points), C (10–15 points); GT, HCV genotype. DAA, direct-acting antiviral; ART, antiretroviral treatment.

The most widely used DAA treatment regimen was sofosbuvir + ledipasvir ± ribavirin (SOF + LEDV ± RBV) in 27.6% of the patients. Followed by paritaprevir/r, ombitasvir and dasabuvir ± ribavirin (3D ± RBV) in 20.3% of the cohort. Among the pan-genotypic DAA, sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) stands out in 12.2% and glecaprevir/pibrentasvir (G/P) in 4.9% of the patients. According to the therapeutic targets, 48.8% of the patients received treatments based on NS3/NS4A protease inhibitors and 51.2% NS5A, NS5B inhibitors, as shown in Table 2.

Table 2. Contingency table with frequencies n (%) of ART and DAA use*. χ^2 : 11.4438, $p = 0.0096$.

	NS3/NS4A PI	NS5A, NS5B Inh.	Total
PI	6 (4.9)	13 (10.6)	19 (15.4)
INI	28 (22.8)	26 (21.1)	54 (43.9)
NNRTI	23 (18.7)	12 (9.8)	35 (28.5)
Free	3 (2.4)	12 (9.8)	15 (12.2)
Total	60 (48.8)	63 (51.2)	123 (100.0)

* PI, protease inhibitor; INI, integrase inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; Free, nucleoside analogue-free therapy; NS3/NS4A PI, non-structural protein 3/non-structural protein 4A protease inhibitors; NS5A, NS5B inh., non-structural protein 5A, non-structural protein 5B inhibitors.

No differences were found in baseline vs. SVR12 comparison in terms of weight ($69.2 \pm SD 14.7$ kg vs. $70.14 \pm SD 14.3$ kg ($p = 0.317$)) or BMI ($23.9 \pm SD 4.0$ kg/m² vs. $24.7 \pm SD 5.6$ kg/m² ($p = 0.165$)). Significant differences were found in the measure of total cholesterol ($161.3 \pm SD 41.0$ mg/dL vs. $183.3 \pm SD 41.6$ mg/dL ($p < 0.01$)) and LDLc ($84.6 \pm SD 35.0$ mg/dL vs. $108.6 \pm SD 35.1$ mg/dL ($p < 0.01$)).

In the study of liver data (basics laboratory parameters and TE) such as alanine aminotransferase (ALT), baseline mean values of $58.2 \pm \text{SD } 34.0$ U/L and in SVR12 of $22.0 \pm \text{SD } 16.0$ U/L were observed ($p < 0.01$). In albumin values, observing before-after mean values of $4.2 \pm \text{SD } 0.4$ g/dL vs. $4.3 \pm \text{SD } 0.3$ g/dL ($p < 0.01$). Statistically significant differences were also found in baseline vs. SVR12 bilirubin values ($0.76 \pm \text{SD } 0.62$ mg/dL vs. $0.65 \pm \text{SD } 0.53$ mg/dL ($p < 0.05$)). Regarding the CTP score, statistically significant differences were found before-after treatment. At baseline, 116 patients (94.3%) were in class A, 7 patients (5.7%) in class B and after achieving SVR12: 121 patients were in class A (98.3%) and 2 patients (1.7%) in class B. CTP mean score was $5.2 \pm \text{SD } 0.6$ points, vs. $5.1 \pm \text{SD } 0.3$ points ($p < 0.01$), as shown in Table 3.

Table 3. before-after laboratory value and anthropometric parameters*.

Baseline Variables	Mean	SD	SVR12 Variables	Mean	SD	p-Value
Baseline weight	69.2	14.7	SVR12 weight	70.4	14.3	$p = 0.317$
Baseline BMI	23.9	4.0	SVR12 BMI	24.7	5.6	$p = 0.165$
Baseline cholesterol	161.3	41.0	SVR12 cholesterol	183.3	41.6	$p < 0.01$
Baseline LDLc	84.6	35.0	SVR12 LDLc	108.6	35.1	$p < 0.01$
Baseline ALT	58.2	34.0	SVR12 ALT	22.0	16.0	$p < 0.01$
Baseline albumin	4.2	0.4	SVR12 albumin	4.3	0.3	$p < 0.01$
Baseline bilirubin	0.8	0.6	SVR12 bilirubin	0.6	0.5	$p < 0.05$
Baseline CTP score	5.2	0.6	SVR12 CTP score	5.1	0.3	$p < 0.01$
Baseline TE	13.7	13.3	SVR12 TE	11.8	12.1	$p < 0.01$

* Weight (Kg); BMI, body mass index (weight in kg / height in m²); SVR12, sustained viral response 12 weeks after completing DAA treatment. Cholesterol (mg/dL), LDLc (mg/dL); ALT (U/L); albumin (g/dL); bilirubin (mg/dL); CTP score: Child-Turcotte-Pugh score (points); Transient elastography (TE) (kPa). p-value after applying Wilcoxon before-after test to each variable: not significant ($p > 0.05$); statistical significance ($p < 0.05$).

TE's mean baseline LS value was $13.7 \pm \text{SD } 13.3$ kPa, and after achieving SVR12, a mean value of $11.8 \pm \text{SD } 12.1$ kPa ($p < 0.01$). As shown in Figure 2, using a box-and-whisker plot for paired data [29], we represent the changes that occurred in the baseline cohort versus SVR12, being able to objectify the changes experienced in each episode concerning LDLc, total cholesterol and liver stiffness before-after DAA therapy.

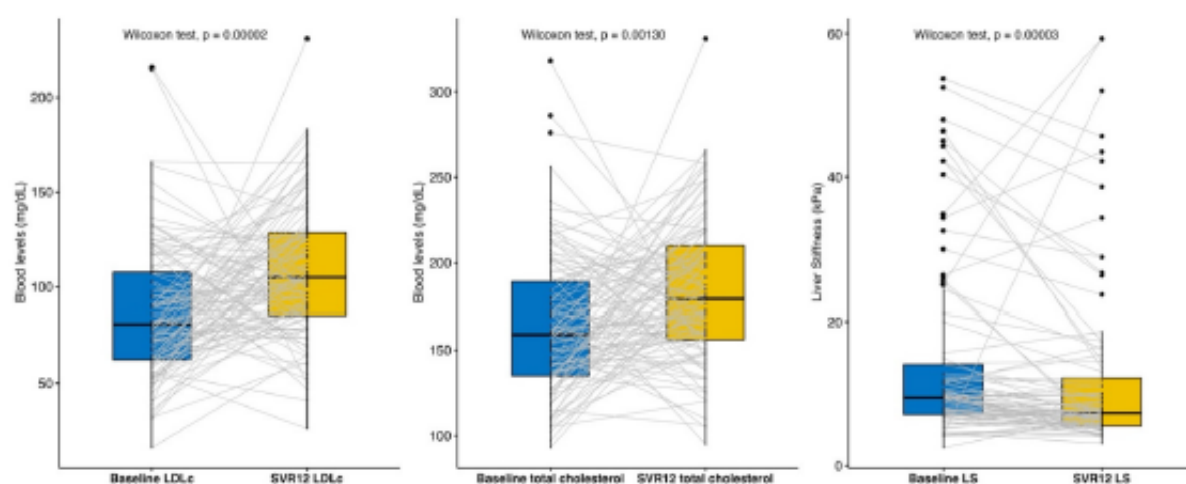


Figure 2. Lipid (LDLc and total cholesterol) and liver stiffness changes baseline versus SVR12. LS: liver stiffness, SVR12: sustained virological response at 12 weeks after treatment, LDLc: low-density cholesterol.

Regarding the influence of the interaction between the types of treatments (ART and DAA) used simultaneously in our cohort of patients living with HIV co-infected with HCV, after applying rank and pseudo-rank hypothesis tests, no significant differences were found concerning weight or BMI ($p > 0.05$). Analyzing the lipid profile (total cholesterol and LDLc), a synergy has been confirmed between the use of ART based on PI (ATV or DRV) and the use of DAA based on NS3/NS4A PI ($p = 0.0050$) in terms of the global increase of cholesterol total. No significant interactions in the combined use of ART and DAA in LDLc ($p = 0.1180$) were observed. Significant differences neither observed between the different types of ART and DAA combinations in terms of ALT and LS. An overall improvement was observed without influence or synergy between the different therapy combinations ($p > 0.05$). As shown in Figure 3, it is possible to objectify the evolution of the magnitudes of the differences depending on the combinations of treatments used.

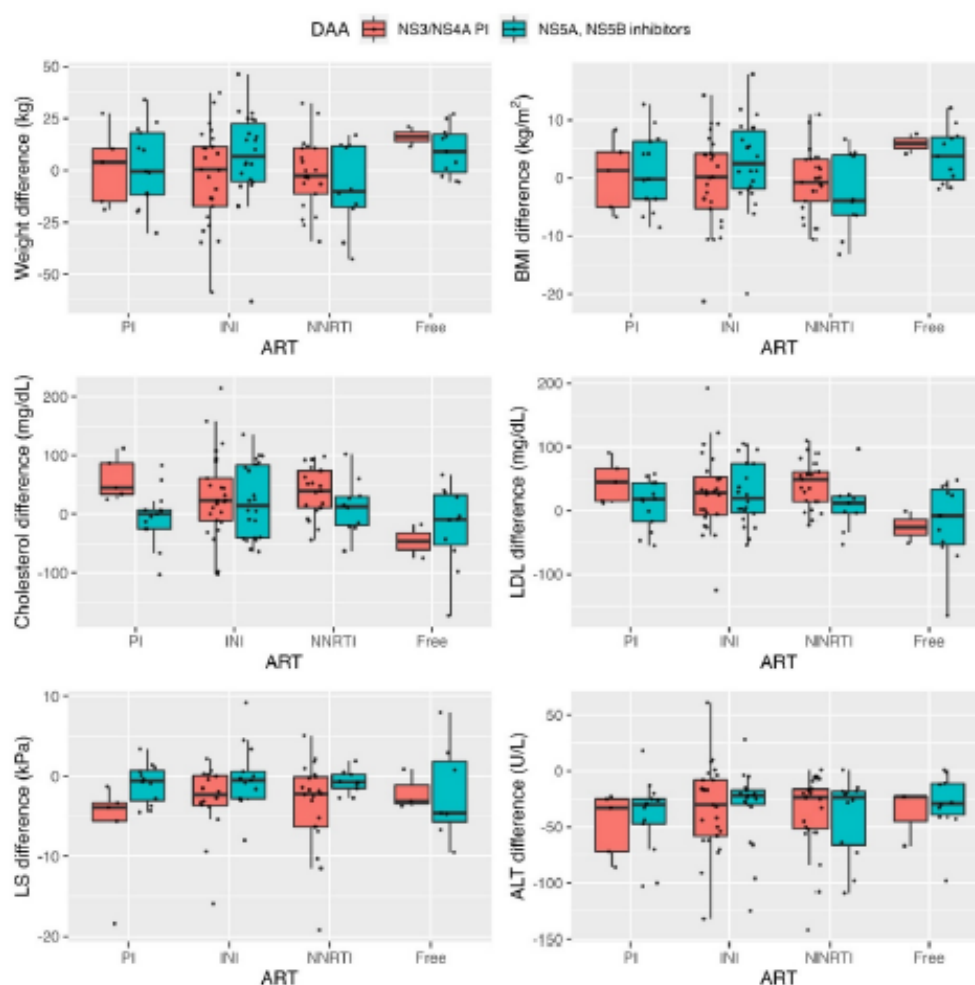


Figure 3. Differences (baseline vs. SVR12) post DAA therapy of the variables of interest in the types of treatments (ART and DAA). DAA, direct-acting antiviral; NS3/NS4 PI, non-structural protein 3/non-structural protein 4A protease inhibitors; NS5A, NS5B; non-structural protein 5A, non-structural protein 5B inhibitors; ART, antiretroviral treatment, PI, protease inhibitor; INI, integrase inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; Free, nucleoside analogue-free therapy. Rank and pseudo-rank hypothesis tests: Weight difference (kg) $p = 0.3036$; BMI difference

(kg/m²) $p = 0.3988$; Cholesterol difference (mg/dL) $p = 0.0050$; LDL difference (mg/dL) $p = 0.1180$; LS difference (kPa) $p = 0.4118$; ALT difference (U/L) $p = 0.9126$.

Assessing the magnitude of the differences after facing GT-3 vs. others in anthropometric (weight and BMI), lipid (total cholesterol, LDLc) and liver (ALT and LS) changes after achieving SVR12, no significant differences have been obtained in anthropometric, lipid and ALT changes ($p > 0.05$). Patients with non-GT-3 have presented a greater magnitude of differences (baseline vs. SVR12) with an improvement in LS vs. GT-3 (non-GT-3: $-3.2 \pm SD 13.3$ vs. GT-3: $-1.1 \pm SD 6.8$ kPa, $p < 0.05$), as shown in Figure 4.

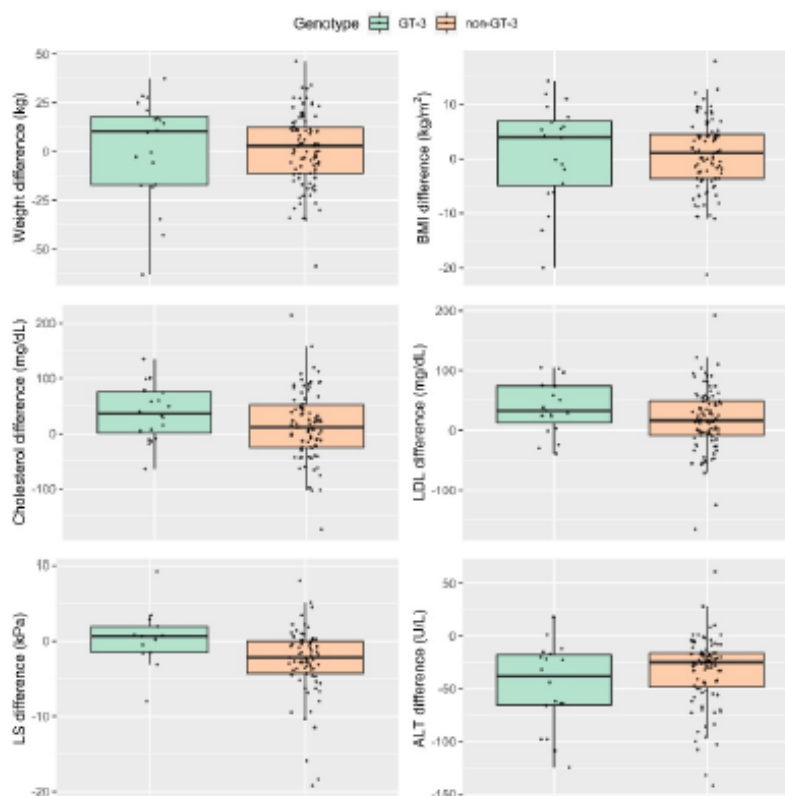


Figure 4. Differences (baseline vs. SVR12) post DAA therapy of the variables of interest in GT-3 vs. non-GT-3. Wilcoxon test: Weight difference (kg) $p = 0.57$; BMI difference (kg/m²) $p = 0.51$; Cholesterol difference (mg/dL) $p = 0.099$; LDL difference (mg/dL) $p = 0.085$; LS difference (kPa) $p = 0.011$; ALT difference (U/L) $p = 0.25$.

4. Discussion

This study assessed the early metabolic impact of achieving SVR12 against HCV after DAA therapy in terms of anthropometric (weight, body mass index), lipid profile, and liver (basic necroinflammatory laboratory parameters and transient elastography) changes in HCV/HIV co-infected patients.

Regarding the referred anthropometric variables (weight and BMI), there has been no significant weight gain after achieving SVR12. This fact is consistent with other studies such as Iossa et al., where they did not observe relevant short-term anthropometric changes after DAA therapy [13]. Although the upward trend in weight and BMI in the short term has been evidenced, it could represent a clinically relevant fact in the long term if maintained over time.

In accordance with previous observational studies reports in patients with HCV chronic infection [13], our study seems LDLc and total cholesterol increase after DAA therapy in parallel to favourable changes in basic parameters of function and LS after being successfully treated against HCV with DAA therapy. The benefit can be seen early in the short-term (12 weeks of follow up). The relevance of our findings lies in the fact that they occur in a cohort of PLWHIV co-infected with HCV, where data are limited. It can also confirm the results in other cohorts such as ICONA and HepaICONA foundation Cohort Study by Spaziante et al. They show an improvement in liver function after successful DAA therapy associated with an increase in serum lipids levels after HCV eradication that should be monitored [21]. Our study, therefore, confirms the rise in total cholesterol and LDLc levels after HCV clearance, the early regression in liver function parameters and LS also in HCV/HIV co-infected patients implying a relevant finding for routine clinical practice.

Our cohort's baseline lipid mean values showed lower serum levels of total cholesterol and LDLc at baseline compared to achieving SVR12. This can be explained by the chronic HCV infection at baseline since HCV modulates intrahepatic cholesterol biosynthetic pathways to promote viral replication [15]. HCV uses the lipid metabolic machinery of the infected host for its own viral proliferation and replication, interacting with lipid droplets to form the lipid-rich virus capsid and complete its replicative cycle [30]. After HCV SVR or cure, our cohort experienced a mean increase of the lipid value concerning the baseline situation before the introduction of DAA. Thus, the eradication of HCV could worsen the lipid profile by removing its lipid-lowering influence and an individual predisposition of the patient that was previously counteracted by the HCV infection [16,31]. Future research may allow us to draw specific conclusions about metabolic changes and check if the preliminary negative impact on the lipid profile, by reducing the lipid-lowering effect induced by HCV, could be seen long-term offset by optimizing glycemic-hydrocarbon metabolism with lower insulin resistance. It could also check the impact on metabolic disorders (e.g., diabetes) since HCV may be more detrimental to energy homeostasis than a mere elevation of cholesterol. This would lead to less subclinical atherosclerosis that seems to improve after HCV cure [32,33].

The HCV-fibrosis interaction is a dynamic process. A decrease in necro-inflammatory changes and improved LS are expected after DAA therapy. We observed a global improvement in the cohort regarding basic function liver parameters and LS comparing baseline versus SVR12. Our findings were consistent with what has been described in the literature in other cohorts, such as Pietsch et al., whose study allows assessing rapid fall in LS over the short-term course, driven by declines in necroinflammation liver parameters [34,35]. Thus, more research regarding these long-term findings could help reduce the risk of progression and development of hepatocellular carcinoma in PLWHIV with HCV co-infection.

Delving into the magnitude of the differences concerning the treatments used, contemplating the use of ART and DAA together, we show how, in general terms, there is no significant interaction between both groups. Thus, all of the combinations used behave similarly or have had the same impact. The exception was the combination of HIV protease inhibitors used, which, in conjunction with NS3/NS4A PI, have shown a short-term synergistic effect in raising total cholesterol but not significant in LDLc. This is in line with what is described in the literature such as Lee et al. ritonavir representing an example of PI that motivates these lipid metabolism disorders [36]. So, this finding may imply tighter monitoring when both protease inhibitors are combined.

Authors such as Abenavoli et al. have postulated that liver steatosis is more frequent in patients infected with the HCV-GT-3 due to the direct effect of viral proteins with a greater possibility of metabolic disorders. In this sense, it has been compared whether the anthropometric, lipid and liver changes results obtained in our study have been influenced by the viral GT, comparing GT-3 vs. non-GT-3. Patients with GT-3 have experienced a baseline LS significative improvement vs. SVR12 LS of lesser magnitude than patients

infected by the rest of the GTs. These results should be interpreted with caution since patients infected with GT-3 could present a higher liver steatosis baseline degree due to being infected with HCV-GT-3 and the short-term evaluation changes in our research [37]. The presence of liver steatosis can cause an overestimation of the LS values measured by TE, so an adequate correlation by controlled attenuation parameter (CAP) or an ultrasound (US) evaluation could control it [38].

This study has several limitations. One of the most important is having received treatments during 2015–2016 when the use of DAA was prioritized in patients with advanced fibrosis. This center is a reference center for a province with 727,945 inhabitants. During this period, all HIV/HCV co-infected patients from the province of Almeria were treated at our center. This aspect should be considered when assessing the external validity of our findings. Another limitation of our research is that it did not have a control group due to the own design of the study. DAA therapy was assessed according to the current recommendations of the clinical practice guidelines and health authorities. In the beginning, pan-genotypic DAA therapy was not available since they were not marketed. We were only allowed to treat patients with advanced fibrosis as in the rest of the country. Another limitation is that the evaluation performed is short-term. This aspect could have influenced some results, such as the findings related to weight and BMI, in which no significant statistical differences were found. Long-term studies with a follow-up of one or two years may be helpful to clarify if the changes concerning lipid parameters are stable along the time. It has not been possible to provide the CAP value or US assessment since they were not collected in the study despite being data from routine practice, and it could have been of interest. Data about glycemia, Homa-IR index, and history of concurrent comorbidities were not collected due to the design of the study protocol. The analysis of these data could be considered for future research. Finally, it is important to consider that the size of our sample could limit the external validity of our findings. Albeit it could be helpful to perform this research with a bigger sample, we must also consider that we obtained statistically significant results that can be relevant for actual clinical practice. There are also other similar studies published with similar sample sizes [20,39].

Our research also had some strengths. The most important is that this study helps to acknowledge the situation and behavior of a cohort of PLWHIV with HCV co-infection in real life. We must also consider that significant metabolic changes have been evident early on, without detriment to the main goal of the interferon-free DAA therapy, which is the cure of HCV. It is also important to consider that we have studied a real-life population, an aspect that has been important to obtain some significant results. Due to these aspects mentioned above, our findings can be relevant for actual clinical practice. Our research has delved into the differences based on the synergy of interaction between each treatment family used. It will allow designing a predictive model where TE can play an important role in the follow-up of these patients.

5. Conclusions

The use of direct-acting antivirals against HCV in HCV/HIV co-infected patients implies a significant early increase of the lipid profile derived from the cure of Hepatitis C, requiring close clinical follow-up with individually therapeutic decision-making with special vigilance when combining protease inhibitors. The eradication of HCV in PLWHIV implies that, in the early stages, global improvements in liver function data and LS regardless of the combination of ART and DAA used. This could help reduce the risk of progression and development of hepatocellular carcinoma. Therefore, these findings can be relevant for actual clinical practice and future research. HCV-GT-3/HIV co-infection could require closer follow-up in terms of residual fibrosis. Well-designed studies exploring the development of long-term metabolic disorders in HCV-GT-3/HIV co-infected patients could be helpful.

Author Contributions: Conceptualization, S.F.-M., A.R.C.-R. and T.P.-C.; methodology, S.F.-M., A.R.C.-R., B.J.N.-S. and T.P.-C.; software, F.R.-L.; validation, S.F.-M., A.R.C.-R. and F.R.-L.; formal analysis, S.F.-M., A.R.C.-R., B.J.N.-S., F.R.-L. and T.P.-C.; investigation, S.F.-M., A.R.C.-R., B.J.N.-S. and T.P.-C.; resources, S.F.-M., A.R.C.-R. and F.R.-L.; data curation, S.F.-M., A.R.C.-R. and F.R.-L.; writing—original draft preparation, S.F.-M., A.R.C.-R., B.J.N.-S. and T.P.-C.; writing—review and editing, S.F.-M., B.J.N.-S. and T.P.-C.; supervision, T.P.-C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Research Ethics Committee of the Province of Almería, with reference number CI-14/2021.

Informed Consent Statement: No informed consent was required. The information used in this research was registered through a database designed for the study, using existing data from the analytical results and other complementary tests requested in routine practice. A secure and irreversible anonymization procedure guaranteed that the information handled did not contain personal data in accordance with the provisions of EU Regulation 2016/679 and Spanish Organic Law 3/2018 of December 5, Protection of Personal Data and Guarantee of Digital Rights.

Data Availability Statement: All data are contained within the article.

Acknowledgments: To our patients, the reason for our everyday work, and to the Center for Development and Transfer of Mathematical Research to Industry (CDTIME, University of Almería) for their contribution.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- World Health Organization. Hepatitis C. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (accessed on 11 February 2022).
- Foster, A.L.; Gaisa, M.M.; Hijdra, R.M.; Turner, S.S.; Morey, T.J.; Jacobson, K.B.; Fierer, D.S. Shedding of Hepatitis C Virus into the Rectum of HIV-Infected Men Who Have Sex With Men. *Clin. Infect. Dis.* **2017**, *64*, 284–288. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw740>.
- Pineda, J.A.; Neukam, K. Acute Hepatitis C in the HIV-Infected Homosexual Male: A Second Wave of HIV/HCV Coinfection? *Enferm. Infecc. Microbiol. Clínica* **2015**, *33*, 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.007>.
- McCall, H.; Adams, N.; Mason, D.; Willis, J. What Is Chemsex and Why Does It Matter? *BMJ* **2015**, *351*, h5790. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5790>.
- Blach, S.; Zeuzem, S.; Manns, M.; Altraif, I.; Duberg, A.-S.; Muljono, D.H.; Waked, I.; Alavian, S.M.; Lee, M.-H.; Negro, F.; et al. Global Prevalence and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus Infection in 2015: A Modelling Study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, *2*, 161–176. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30181-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30181-9).
- Kirk, G.D.; Mehta, S.H.; Astemborski, J.; Galai, N.; Washington, J.; Higgins, Y.; Balagopal, A.; Thomas, D.L. HIV, Age, and the Severity of Hepatitis C Virus-Related Liver Disease. *Ann. Intern. Med.* **2013**, *158*, 658. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00604>.
- DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV*; OARAC: Bethesda, MD, USA, 2020. Available online: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/AdultandAdolescentGL_2021_08_16.pdf (accessed on 11 February 2022).
- Burgess, S.V.; Hussaini, T.; Yoshida, E.M. Concordance of Sustained Virologic Response at Weeks 4, 12 and 24 Post-Treatment of Hepatitis c in the Era of New Oral Direct-Acting Antivirals: A Concise Review. *Ann. Hepatol.* **2016**, *15*, 154–159. <https://doi.org/10.5604/16652681.1193693>.
- Labarga, P.; Soriano, V.; Vispo, M.E.; Pirilla, J.; Martín-Carbonero, L.; Castellares, C.; Casado, R.; Maida, I.; García-Gascó, P.; Barreiro, P. Hepatotoxicity of Antiretroviral Drugs Is Reduced after Successful Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Patients. *J. Infect. Dis.* **2007**, *196*, 670–676. <https://doi.org/10.1086/520092>.
- Su, P.-S.; Su, C.-W.; Wu, S.-H.; Wei, T.-H.; Chu, C.-J.; Lin, C.-C.; Lee, S.-D.; Wang, Y.-J.; Lee, F.-Y.; Huang, Y.-H.; et al. Well Tolerability and Highly Effective Treatment Response for Hepatitis C Virus-Human Immunodeficiency Virus-Coinfected Patients Treated by All-Oral Direct-Acting Antivirals. *J. Clin. Med. Assoc.* **2021**, *84*, 465–471. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000528>.
- Berenguer, J.; Gil-Martin, Á.; Jarrin, I.; Moreno, A.; Dominguez, L.; Montes, M.; Aldámiz-Echevarría, T.; Téllez, M.J.; Santos, I.; Benítez, L.; et al. All-Oral Direct-Acting Antiviral Therapy against Hepatitis C Virus (HCV) in Human Immunodeficiency

- Virus/HCV-Coinfected Subjects in Real-World Practice: Madrid Coinfection Registry Findings. *Hepatology* 2018, 68, 32–47. <https://doi.org/10.1002/hep.29614>.
12. Abdelaziz, H.; Omar, H.; Khalil, M.; Cordie, A.; Mohamed, R.; AbdAllah, M.; Abdel Maksoud, M.H.; el Garhy, N.; Ali, L.; el Serafy, M.; et al. Real-Life Experience of Treating HCV Co-Infection among HIV-Infected Population in Egypt: Single-Center Experience. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2021, 20, 1–7. <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2004117>.
 13. Iossa, D.; Vitrone, M.; Gagliardi, M.; Falco, E.; Ragone, E.; Zampino, R.; Durante-Mangoni, E. Anthropometric Parameters and Liver Histology Influence Lipid Metabolic Changes in HCV Chronic Hepatitis on Direct-Acting Antiviral Treatment. *Ann. Transl. Med.* 2021, 9, 35–35. <https://doi.org/10.21037/atm-20-669>.
 14. Serfaty, L.; Andreani, T.; Giral, P.; Carbonell, N.; Chazouillères, O.; Poupon, R. Hepatitis C Virus Induced Hypobetalipoproteinemia: A Possible Mechanism for Steatosis in Chronic Hepatitis C. *J. Hepatol.* 2001, 34, 428–434. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)00036-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)00036-2).
 15. Meissner, E.G.; Lee, Y.; Osinusi, A.; Sims, Z.; Qin, J.; Sturdevant, D.; McHutchison, J.; Subramanian, M.; Sampson, M.; Naggie, S.; et al. Effect of Sofosbuvir and Ribavirin Treatment on Peripheral and Hepatic Lipid Metabolism in Chronic Hepatitis C Virus, Genotype 1-Infected Patients. *Hepatology* 2015, 61, 790–801. <https://doi.org/10.1002/hep.27424>.
 16. Syed, G.H.; Amako, Y.; Siddiqui, A. Hepatitis C Virus Hijacks Host Lipid Metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* 2010, 21, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.07.005>.
 17. Aizawa, Y. Chronic Hepatitis C Virus Infection and Lipoprotein Metabolism. *World J. Gastroenterol.* 2015, 21, 10299. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i36.10299>.
 18. Domínguez-Domínguez, L.; Lagarde, M.; Bisbal, O.; Matarranz, M.; Rubio, R.; Pulido, F. Sustained Virological Response at Week 12 after Interferon-Free Therapy as Criterion for HCV Cure Definition: Validation in a Real-Life Cohort of HIV-Coinfected Patients. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2020, 38, 275–278. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.07.009>.
 19. Pawlotsky, J.M.; Negro, F.; Aghemo, A.; Berenguer, M.; Dalgard, O.; Dusheiko, G.; Marra, F.; Puoti, M.; Wedemeyer, H.; European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C: Final Update of the Series. *J. Hepatol.* 2020, 73, 1170–1218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>.
 20. Laguno, M.; Martínez-Rebollar, M.; Casanova, M.; de Lazzari, E.; González-Cordón, A.; Torres, B.; Inciarte, A.; de la Mora, L.; Ugarte, A.; Ambrosioni, J.; et al. Long-Term Evolution in Liver Fibrosis and Immune Profile after Direct-Acting Antivirals Therapy in Hepatitis C Virus-Human Immunodeficiency Virus Co-Infected Patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022, 28, 610.e1–610.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.08.019>.
 21. Spaziante, M.; Taliani, G.; Marchetti, G.; Tavelli, A.; Lichtner, M.; Cingolani, A.; Cicalini, S.; Biliotti, E.; Girardi, E.; Antinori, A.; et al. Impact of HCV Eradication on Lipid Metabolism in HIV/HCV Coinfected Patients: Data from ICONA and HepaICONA Foundation Cohort Study. *Viruses* 2021, 13, 1402. <https://doi.org/10.3390/v13071402>.
 22. Malin, J.; Boesecke, C.; Schwarze-Zander, C.; Wasmuth, J.; Schlabe, S.; Trebicka, J.; Spengler, U.; Llibre, J.; Jou, T.; Vasylyev, M.; et al. Liver Stiffness Regression after Successful Hepatitis C Treatment Is Independent of HIV Coinfection. *HIV Med.* 2019, 20, 230–236. <https://doi.org/10.1111/hiv.12705>.
 23. Fabbri, G.; Mastroianni, L.; Vergori, A.; Timelli, L.; Lorenzini, P.; Zaccarelli, M.; Cicalini, S.; Bellagamba, R.; Plazzi, M.; Mazzotta, V.; et al. Liver Stiffness Reduction and Serum Fibrosis Score Improvement in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients Treated with Direct-Acting Antivirals. *HIV Med.* 2018, 19, 578–584. <https://doi.org/10.1111/hiv.12632>.
 24. Kronfli, N.; Young, J.; Wang, S.; Cox, J.; Walmsley, S.; Hull, M.; Cooper, C.; Martel-Laferrriere, V.; Wong, A.; Pick, N.; et al. Liver Fibrosis in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Hepatitis C Virus (HCV) Coinfection Before and After Sustained Virologic Response: What Is the Best Noninvasive Marker for Monitoring Regression? *Clin. Infect. Dis.* 2021, 73, 468–477. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa702>.
 25. Barreiro, P.; Martín-Carbonero, L.; Nunez, M.; Rivas, P.; Morente, A.; Simarro, N.; Labarga, P.; Gonzalez-Lahoz, J.; Soriano, V. Predictors of Liver Fibrosis in HIV-Infected Patients with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Assessment Using Transient Elastometry and the Role of HCV Genotype 3. *Clin. Infect. Dis.* 2006, 42, 1032–1039. <https://doi.org/10.1086/501021>.
 26. Macias, J.; Mancebo, M.; Márquez, M.; Merino, D.; Téllez, F.; Rivero, A.; von Wichman, M.A.; López-Cortés, L.F.; Merchante, N.; Santos, J.; et al. Low Risk of Liver Decompensation among Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients with Mild Fibrosis in the Short Term. *Hepatology* 2015, 61, 1503–1511. <https://doi.org/10.1002/hep.27674>.
 27. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Available online: <https://www.R-project.org/> (accessed on 11 February 2022).
 28. Brunner, E.; Bathke, A.C.; Konietzschke, F. *Rank and Pseudo-Rank Procedures for Independent Observations in Factorial Designs*; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2018; ISBN 978-3-030-02912-8.
 29. Kassambara, A. Ggpubr: “ggplot2” Based Publication Ready Plots. R Package Version 0.4.0. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=ggpubr> (accessed on 30 March 2022).
 30. Sidorkiewicz, M. Hepatitis C Virus Uses Host Lipids to Its Own Advantage. *Metabolites* 2021, 11, 273. <https://doi.org/10.3390/metabo11050273>.
 31. Gatto, S.; Cicero, A.F.G.; Loggi, E.; Giovanuini, M.; Conti, F.; Grandini, E.; Guarneri, V.; Scuteri, A.; Vitale, G.; Cursaro, C.; et al. Worsening of Serum Lipid Profile after Direct Acting Antiviral Treatment. *Ann. Hepatol.* 2018, 17, 64–75. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.7536>.

32. Petta, S.; Adinolfi, L.E.; Fracanzani, A.L.; Riri, F.; Caldarella, R.; Calvaruso, V.; Cammà, C.; Ciaccio, M.; di Marco, V.; Grimaudo, S.; et al. Hepatitis C Virus Eradication by Direct-Acting Antiviral Agents Improves Carotid Atherosclerosis in Patients with Severe Liver Fibrosis. *J. Hepatol.* **2018**, *69*, 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.015>.
33. Cacoub, P.; Nahon, P.; Layese, R.; Blaise, L.; Desbois, A.C.; Bourcier, V.; Cagnot, C.; Marcellin, P.; Guyader, D.; Pol, S.; et al. Prognostic Value of Viral Eradication for Major Adverse Cardiovascular Events in Hepatitis C Cirrhotic Patients. *Am. Heart J.* **2018**, *198*, 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.10.024>.
34. Wang, H.-M.; Hung, C.-H.; Lu, S.-N.; Chen, C.-H.; Lee, C.-M.; Hu, T.-H.; Wang, J.-H. Liver Stiffness Measurement as an Alternative to Fibrotic Stage in Risk Assessment of Hepatocellular Carcinoma Incidence for Chronic Hepatitis C Patients. *Liver Int.* **2013**, *33*, 756–761. <https://doi.org/10.1111/liv.12118>.
35. Pietsch, V.; Deterding, K.; Attia, D.; Ringe, K.I.; Heidrich, B.; Cornberg, M.; Gebel, M.; Manns, M.P.; Wedemeyer, H.; Potthoff, A. Long-term Changes in Liver Elasticity in Hepatitis C Virus-infected Patients with Sustained Virologic Response after Treatment with Direct-acting Antivirals. *United Eur. Gastroenterol. J.* **2018**, *6*, 1188–1198. <https://doi.org/10.1177/2050640618786067>.
36. Lee, G.A.; Rao, M.N.; Grunfeld, C. The Effects of HIV Protease Inhibitors on Carbohydrate and Lipid Metabolism. *Curr. HIV/AIDS Rep.* **2005**, *2*, 39–50. <https://doi.org/10.1007/s11904-996-0008-z>.
37. Abenavoli, L. Insulin Resistance and Liver Steatosis in Chronic Hepatitis C Infection Genotype 3. *World J. Gastroenterol.* **2014**, *20*, 15233. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15233>.
38. Petta, S.; Maida, M.; Macaluso, F.S.; di Marco, V.; Cammà, C.; Cabibi, D.; Crad, A. The Severity of Steatosis Influences Liver Stiffness Measurement in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* **2015**, *62*, 1101–1110. <https://doi.org/10.1002/hep.27844>.
39. Goñi Esarte, S.; Juanbeltz, R.; Zozaya, J.M.; Úriz, J.I.; Castilla, J.; Herrero, J.I. Modification of Liver Fibrosis, Glucose and Lipid Profile after Hepatitis C Virus Clearance with Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterol. Hepatol.* **2020**, *43*, 248–255. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.03.017>.

2. **Ferra-Murcia S, Parrón-Carreño T, Díez-García LF, Collado-Romacho AR. Treatment of chronic HCV infection in people co-infected with HIV in a Spanish tertiary hospital and in relation to real life. Clin Microbiol Infect Dis. 2019;4(3).**

Treatment of chronic HCV infection in people co-infected with HIV in a Spanish tertiary hospital and in relation to real life

Ferra Murcia S^{1*}, Parrón Carreño T^{2,3}, Díez García LF¹ and Collado Romacho A^{1*}

¹Infectious Diseases Unit, Torrecárdenas University Hospital, Almería, Andalusia, Spain

²School of Health Sciences, University of Almería, Almería, Spain

³Territorial Delegation of Equality, Health and Social Policies, Health Delegation of Almería, Junta de Andalucía, Almería, Spain

Abstract

Background: Nowadays the consequences of hepatitis C virus (HCV) in patients co-infected with Human Virus Immunodeficiency (HIV) are significant and include accelerated progression of liver disease, high rates of end-stage liver disease and a less survival after liver decompensation. Thanks to direct-acting antiviral drugs (DAA) in non-interferon regimens, cure rates above 95% have been achieved with fewer side effects, allowing for effective short treatments. In real life, transitional elastography allows for effective and close monitoring without the need for invasive procedures such as liver biopsy.

Objectives: To analyse the characteristics of HIV/HCV co-infected patients treated with DAAs in Interferon-free regimens in relation to real life in a Spanish tertiary Hospital.

Methods: Retrospective descriptive study. Review of the clinical history of the first 100 treatments with DAAs interferon-free in HIV/HCV co-infected patients treated in our centre.

Results: A total of 100 different treatments corresponding to 98 HIV/HCV co-infected patients on follow-up were included in the analysis. Seventy-three (73%) were male. Forty-six (46.9%) had been previously treated with pegylated interferon and ribavirin (PR), of which only 11% had had a partial response and the rest were null responders. Only two patients had HBsAg positive and 35% had an AIDS defining disease. The mean stiffness at the beginning of treatment was 14.35 kPa (SD \pm 12.3 kPa). At the end of treatment, the mean stiffness obtained by transitional elastography was 12.5 kPa (SD \pm 12 kPa).

Conclusions: In our series, DAA interferon-free regimens are quite effective in HIV/HCV co-infected patients (ITT: 96% of sustained viral response (SVR); DOT: 98% of SVR), regardless of fibrosis degree, cirrhosis, opioid substitution therapy, gender, PR pre-treatment or CD4 count. Stratifying by treatment, we found a decrease in the mean values measured by elastography pre and post-treatment. New studies will be needed to determine the usefulness of transitional elastography as a tool to predict the evolution of liver disease in treated patients who achieved SVR.

Introduction

Hepatitis C Virus (HCV) infection is a ubiquitous disease with a variable prevalence according to different geographical areas, focusing in some countries on specific population groups, such as in the Mediterranean basin with people with a history of parenteral substance abuse [1]. Most infected (55-85%) have a chronic disease over the years, many of whom develop cirrhosis and / or hepatocellular carcinoma. It is estimated that 400,000 people will die annually in connection with a terminal liver disease and there are about 71 million infected people worldwide, many of whom are unaware of their serological status [2]. This is the reason why it involves a Public Health problem of the first magnitude. Currently, the standard of care for therapy against HCV infection includes direct-acting antiviral (DAAs) interferon-free regimens [3] thereby the cure of more than 95% of treated patients is achieved and the progression of liver fibrosis can be stopped or delayed, reducing the risk of death from cirrhosis and hepatocarcinoma. This leads to greater survival in patients without liver cirrhosis. These treatments are also easy to perform, totally oral, with a limited duration in time, they are generally very well tolerated and mainly with "pangenotypic activity". However, accessibility to these treatments and

even the diagnosis of chronic infection is complicated and limited, especially in developing countries. In this regard, the World Health Organization (WHO) has prepared the document: "Global strategy of the health sector against viral hepatitis, 2016-2021" to plan a horizon towards the elimination of viral hepatitis, including HCV [4]. In recent years, liver stiffness measured by transition elastography, a non-invasive technique, has become the election procedure to determine the degree of fibrosis in patients with chronic HCV infection [5] and sometimes to plan the duration of treatment. It remains to be determined as a tool to predict the evolution of liver disease in treated

*Correspondence to: Ferra Murcia Sergio, Infectious Diseases Unit, Torrecárdenas University Hospital, Almería, Andalusia, Spain, E-mail: sergio.ferra.sspa@juntadeandalucia.es

Collado Romacho Antonio, Unidad Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Torrecárdenas, C/Hermanidad de Donantes, Almería, Andalusia, Spain, E-mail: antonio.collado.sspa@juntadeandalucia.es

Received: August 20, 2019; Accepted: August 30, 2019; Published: September 02, 2019

patients and who achieved SVR [6]. The cure of the infection or SVR is defined as the negativization of viremia at week 12 after treatment. This SVR is associated with a normalization of liver function tests and an improvement or disappearance of necroinflammation and liver fibrosis in patients without cirrhosis. In patients with cirrhosis, healing is associated with a decrease, but not elimination, of the risk of clinical events related to chronic liver disease [7].

Material and methods

Retrospective descriptive study. Review of the clinical history of the first 100 treatments with DAAs Interferon-free regimens in HIV/HCV co-infected patients treated in our centre. Statistical analysis of variables such gender, age, risk factors, HCV-genotype, transitional elastography value and CD4 counts was performed using the SPSS statistical software package release 22.0 (IBM, Chicago, IL, USA).

Results

A total of 100 different treatments corresponding to 98 HIV/HCV co-infected patients on follow-up at a tertiary reference hospital in Almería (Andalusia, Southern Spain) who received DAAs therapy were included in the analysis. Seventy-three (73%) were male. Forty-six (46.9%) had been previously treated with pegylated interferon and ribavirin (PR), of which only 11% had had a partial response and the rest were null responders. Seventy percent (70%) were HCV genotype GT-1 (1a: 27%, 1b: 10%, 1 without subtype: 33%) GT-3 14% and genotype GT-4 16%. Fourteen (14%) used opioid substitution therapy (mainly methadone). Only 2 patients had HBsAg positive and 35% had an AIDS defining disease. The mean CD4 count at the start of treatment was 550/mm³ [typical deviation (SD) of 312.8/mm³], after 12 weeks of SVR at 602/mm³ (SD of 312.6/mm³). Baseline median of 507/mm³ (after 12 weeks: 535/mm³).

All patients underwent pre-treatment transitional elastography concluding that 17.5% had a grade of fibrosis F0-F1 (< 6 kPa), 29.9% F2 (6.1-9.4 kPa), 29.9% F3 (9.5-14.5 kPa) and 22.7% F4 (≥ 14.6 kPa). The mean stiffness at the beginning of treatment was 14.35 kPa (SD ± 12.3 kPa). At the end of treatment, the mean stiffness obtained by transitional elastography was 12.5 kPa (SD ± 12 kPa). Forty-two (42%) were underwent treatments that included RBV.

If we stratify for the different treatments, we found that the mean value pre-treatment measured by elastography in those patients who received a regimen based on Sofosbuvir / Daclatasvir ± Ribavirin (SOF / DCV ± RBV) was 12.55 kPa (SD ± 8.04 kPa). At the end of the treatment, an average value of 8.6 kPa (DS ± 4.6 kPa) was obtained in this group, mostly HIV / HCV GT-3a coinfecting patients. On the other hand, in the group that received treatment with Sofosbuvir / Simeprevir ± Ribavirin (SOF / SMV ± RBV), mainly with HIV / HCV GT-1, an average reference value of 19.64 kPa (SD ± 14.6 kPa) was obtained and after finishing the treatment, a decrease of the average value to 14.7 kPa (SD ± 13.5 kPa). The group that received treatment with paritaprevir / ombitasvir / dasabuvir ± ribavirin (3D ± RBV), the mean value at baseline measured by elastography was 14.19 kPa (SD ± 13.4 kPa) and post-treatment: 12.1 kPa (SD ± 10.6 kPa). In this group, most of the coinfecting patients were in the GT-1a. When analysing the group treated with paritaprevir / ombitasvir (2D ± RBV) we found an average reference value of 16.08 kPa (SD ± 15 kPa) and after finishing the treatment of 8.4 kPa (SD ± 5, 9 kPa). All presented GT-4. It is worth noting one of the patients in this group, with a baseline value of 42.3 kPa, which has a value of 17.3 kPa at the end of treatment. As for the group treated with sofosbuvir / ledipasvir ± ribavirin (SOF / LEDV ± RBV), they presented an average transitional elastography value of 11.01 kPa (SD ± 10 kPa) and post-treatment: 14.9 kPa (SD ± 12.2

kPa). In this group, 3 patients with hepatic decompensation prior to treatment (hepatic encephalopathy) should be noted. Mostly GT-1 and GT-4. Patients treated with grazoprevir / elbasvir (GZP / ELB) had a mean baseline pre-treatment of 9.2 kPa (SD ± 1.9 kPa) and post-treatment of 8.7 kPa (SD ± 0 kPa). Mostly GT-1a. Finally, comment on 2 patients treated with other treatment regimens: one of them with sofosbuvir / velpatasvir (GT-3a) with a baseline value measured by elastography of 6.9 kPa and post-treatment of 7.7 kPa. The other patient (GT-1a not responding to previous Interferon-based therapy) received treatment with simeprevir / daclatasvir with a baseline elastography value of 2.3 kPa and post-treatment of 4.5 kPa. Analysing both patients, we observed that the first of them, treated with SOF + VEL had a non-alcoholic steatohepatitis in the last abdominal ultrasound performed after HCV treatment with normal lipid profile, so the worsening in the values measured by transitional elastography could be related to non-alcoholic steatohepatitis. As for the other patient (treated with SMV + DCV), she had relapsed to alcohol consumption, currently under treatment with antipsychotics and poor lipid control.

The most used combination was sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) ± RBV by 34%, followed by 3D ± RBV in 25% of cases. Of the series, 95.7% had successfully completed the treatment, with 2 premature discontinuations [none of them about adverse events (AE); one reached SVR]. One patient died due to no hepatic causes. Sixty-eight (68%) were undetectable at week 4 of treatment, 97.8% at week 8 of treatment and 98.9% at end of treatment. On intention to treat analysis (ITT) the rate of SVR was 96% [98% on directly observed therapy (DOT)]. Only 2 patients had a relapse (2%; a non-cirrhotic GT-1a patient treated with sofosbuvir + daclatasvir × 12w and a non-cirrhotic GT-3a patient treated with sofosbuvir + daclatasvir × 12w) and none had virological failure during treatment. No patient had any severe adverse event (SAE) and none had stopped therapy from any AE.

Conclusions

In our series, DAAs interferon-free regimens are quite effective in HIV/HCV co-infected patients (ITT: 96% of SVR; DOT: 98% of SVR), regardless of fibrosis degree, cirrhosis, opioid substitution therapy, gender, PR pre-treatment or CD4 count. Both relapsed patients were initially treated with the same AAD interferon-free regimen but achieved SVR after being re-treated. No SAE was observed, and no premature discontinuation was observed because any kind of AE. Stratifying by treatment, we found a decrease in the mean values measured by elastography pre and post-treatment. New studies will be needed to determine the usefulness of transitional elastography as a tool to predict the evolution of liver disease in co-infected HIV/HCV patients treated with DAAs who achieved SVR.

References

1. Macías J, Moreno LE, Téllez F, Granados R, Rivero-Juárez A et al. (2019) Response to direct-acting antiviral therapy among ongoing drug users and people receiving opioid substitution therapy. *J Hepatol* 71: 45-51. [Crossref]
2. European Union HCV Collaborators (2017) Hepatitis C Virus Prevalence and Level of Intervention Required to Achieve the WHO Targets for Elimination in the European Union by 2030: a Modelling Study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2: 161-176. [Crossref]
3. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C (2018) European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* S0168-8278: 31968-31978.
4. World Health Organization (2019) Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021. Towards Ending Viral Hepatitis. 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?sequence=1>
5. Naranjo K, Moreno-Aranda LE, Rivero-Juárez A, Macías J, Granados R, et al. (2017) Liver stiffness predicts the response to direct-acting antiviral-based therapy against chronic hepatitis C in cirrhotic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 36: 853-861. [Crossref]

6. Chen SH, Lai HC, Chiang IP, SU WF, Lin CH, et al. (2018) Changes in Liver Stiffness Measurement Using Acoustic Radiation Force Impulse Elastography after Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *PLoS ONE* 13: e0190455. [[Crossref](#)]
7. Spanish association for the study of the liver (AEEH) - Spanish Society Infectiology and Clinical Microbiology (SEIMC). AEEH-SEIMC guide to treatment of Hepatitis C virus infection 2018. Available at: https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gabep/diagnosticos/documentos/gabep-seimc_AEEH-de-2018-HepatitisC.pdf

Copyright: ©2019 Murcia FS. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

