



Universidad Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Revisión bibliográfica de las alteraciones del metabolismo lipídico
producidas por el virus de la hepatitis C en pacientes con infección
crónica

Bibliographic review of lipid metabolism alterations produced by
hepatitis C virus in patients with chronic infection

Autor/es:

Ainara Muñoz Cabrejas

Director/es:

M^a Belén Moreno Franco

José M. Arbonés Mainar

Máster Oficial Universitario en Salud Pública

2017-2018

ÍNDICE

RESUMEN / PALABRAS CLAVE.....	1
ABSTRACT / KEYWORDS	2
ABREVIATURAS	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. Antecedentes	4
1.2. Definición.....	4
1.3. Ciclo viral	5
1.4. Vías de transmisión	6
1.5. Diagnóstico.....	7
1.6. Historia/evolución natural de la infección.....	8
1.7. Clínica	8
1.8. Tratamiento	9
1.9. Justificación.....	10
2. OBJETIVOS.....	12
3. METODOLOGÍA	13
3.1. Fuentes bibliográficas consultadas	13
3.2. Estrategia de búsqueda	13
3.3. Criterios de inclusión y exclusión	15
3.4. Clasificación de la evidencia científica	16
4. RESULTADOS	18
4.1. Resultados de la búsqueda y estudios incluidos	18
4.2. Tablas de evidencia de los estudios seleccionados.....	20
5. DISCUSIÓN.....	30
5.1. Características de los estudios revisados	30
5.2. Discusión de los resultados obtenidos	32
5.3. Limitaciones y fortalezas del estudio	35
5.4. Conclusiones	36
6. BIBLIOGRAFÍA.....	37

RESUMEN / PALABRAS CLAVE

Introducción

Algunas de las patologías que puede causar la infección crónica por VHC corresponden a las enfermedades no transmisibles que tienen más relevancia a nivel mundial, como las enfermedades cardiovasculares. Dada la importancia de estas patologías, se plantea la investigación de los posibles efectos del VHC sobre el metabolismo lipídico y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Por ello, se plantea una revisión de estudios que describan y cuantifiquen las alteraciones del metabolismo lipídico ocasionadas por la infección por VHC, y las consecuencias a nivel cardiovascular que pueden producir.

Los objetivos de la presente revisión consistieron en estudiar las modificaciones que produce el VHC en el metabolismo lipídico de los pacientes con infección crónica, y si esas modificaciones pueden asociarse a episodios posteriores de enfermedades cardiovasculares.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Pubmed y Scopus de los artículos publicados desde enero de 2008 hasta mayo de 2018. Se identificaron un total de 846 publicaciones, de las cuales se revisaron 10 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión propuestos.

Resultados

Se encontró que las fracciones lipídicas en los pacientes con infección crónica por VHC se alteran debido a la infección, disminuyendo a lo largo del tiempo que dure la misma. Además, se observó que la infección por VHC provoca un aumento de riesgo de padecer aterosclerosis o de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Conclusiones

Se observan discrepancias en la bibliografía existente con respecto a los resultados encontrados. Además, se precisan más estudios que describan la asociación del VHC con los cambios producidos en el metabolismo lipídico y con el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares; y acerca de los posibles cambios que se produzcan en los mismos tras someter a los pacientes a tratamiento para el VHC mediante los nuevos fármacos AAD.

Palabras clave

“hepatitis C crónica”, “enfermedades cardiovasculares”, “aterosclerosis”, “trastornos del metabolismo de los lípidos”, “colesterol”.

ABSTRACT / KEYWORDS

Introduction

Some of the pathologies that can cause chronic HCV infection correspond to the more relevant non-communicable diseases worldwide, such as cardiovascular diseases. Given the importance of these pathologies, the research of the possible effects of HCV on lipid metabolism and the development of cardiovascular diseases is raised. Therefore, a review of studies that describe and quantify the alterations in lipid metabolism caused by HCV infection, and the cardiovascular consequences that can occur is proposed.

The objectives of the present review were to study the changes produced by HCV in the lipid metabolism of patients with chronic infection, and whether these modifications can be associated with subsequent episodes of cardiovascular diseases.

Methodology

A bibliographic search was carried out in the Pubmed and Scopus databases of the articles published from January 2008 to May 2018. A total of 846 publications were identified, of which 10 studies that fulfilled the inclusion and exclusion criteria were reviewed.

Results

It was found that the lipid fractions in patients with chronic HCV infection are altered due to the infection, decreasing over the duration of the same. Moreover, it was observed that HCV infection causes an increased risk of suffering from atherosclerosis or of developing cardiovascular diseases.

Conclusion

Disagreements are observed in the existing literature regarding the results found. In addition, more studies are needed to describe the association of HCV with changes originated in lipid metabolism and with the risk of cardiovascular disease; and about the possible changes that occur in them after subjecting patients to treatment for HCV using the new DAA.

Keywords

“hepatitis C, chronic”, “cardiovascular diseases”, “atherosclerosis”, “lipid metabolism disorders”, “cholesterol”.

ABREVIATURAS

AAD	Antivirales de acción directa
ALT	Alanina aminotransferasa
CHC	Hepatitis C crónica
CT	Colesterol total
DM tipo 2	Diabetes mellitus tipo 2
DMF	Dilatación mediada por flujo
ECV	Enfermedad cardiovascular / enfermedades cardiovasculares
EIA	Técnica de enzimoimmunoensayo
FLC	Fichas de Lectura Crítica
GBD	Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors
GIM-c	Grosor de la íntima-media carotídea
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HOMA-IR	Homeostasis model assessment for insulin resistance
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteína de baja densidad
No-HDL	Colesterol no HDL
OR	Odds ratio
PEG-IFN	Inferferón pegilado
RIBA	Técnica de inmunoblots con antígenos recombinantes
RVS	Respuesta viral sostenida
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SM	Síndrome metabólico
TG	Triglicéridos
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VOP	Velocidad de la onda de pulso

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de Salud Pública de elevada importancia a nivel mundial. El VHC se ha consolidado desde finales del siglo XX como una de las principales causas de mortalidad por enfermedades infecciosas. De acuerdo con las estimaciones del estudio *Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors* (GBD) de los años 2010 y 2013, los fallecimientos anuales, a nivel global, relacionados con el VHC han ido aumentando a lo largo del siglo XXI¹⁻³. Se estima que en 1990 estuvieron asociados a la hepatitis C, en todo el mundo, 333.000 fallecimientos y, posteriormente, estas cifras ascendieron a 499.000 en 2010, y a 704.000 en 2013^{1,2}. Sin embargo, en las últimas estimaciones del GBD de 2016, se apreció un descenso en las cifras de mortalidad, disminuyendo hasta 489.000 fallecimientos a nivel mundial³.

Este crecimiento de la mortalidad indica la alta incidencia de VHC durante el siglo XX. En concreto, entre las décadas de 1940 y 1980 se produjo una expansión masiva de la epidemia⁴. Este hecho se debe al aumento de procedimientos parenterales iatrogénicos durante y posteriormente a la Segunda Guerra Mundial⁴ y al abuso de drogas por vía parenteral entre las décadas de 1940-1960^{5,6}. Posteriormente, sobre la década de 1990, la incidencia del VHC se estabilizó debido a la implementación de la detección de los anticuerpos anti-VHC o el mayor conocimiento sobre los riesgos parenterales^{4,7}. Según las últimas estimaciones, en 2016 adquirieron una infección por VHC a nivel global aproximadamente entre 7 y 8 millones de personas en todo el mundo⁸.

Según las últimas estimaciones, la prevalencia de personas positivas al anticuerpo anti-VHC asciende al 1,6%, suponiendo así que entre 151 y 187 millones de personas han tenido una infección por VHC a lo largo de su vida^{8,9}. Además, la prevalencia global de la infección activa por VHC se estima entre un 0,8-1,1%, ocasionando aproximadamente entre 62 y 80 millones de infecciones crónicas activas. En Europa Occidental, estas cifras ascienden a 14 millones de personas que padecen infección crónica, suponiendo una prevalencia del 1.5%¹⁰.

1.2. Definición

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa producida por el virus de la hepatitis C. El VHC es un virus pequeño (de ~50 nm de diámetro) con envoltura de ARN de cadena positiva que pertenece al género *Hepacivirus* de la familia *Flaviridae*¹¹⁻¹³.

Atendiendo a las diferencias en el genoma se distinguen 7 variantes del VHC, llamadas genotipos. La distribución de genotipos varía sustancialmente en diferentes partes del mundo. Recientemente se ha observado que el genotipo 1 es el más prevalente a nivel mundial, representando el 46,2% de todas las infecciones por VHC. El siguiente más prevalente es el genotipo 3, que representa el 30,1% de los casos. Por último, los genotipos 2,4 y 6 son responsables de un total del 22,8% de los casos, mientras que el

genotipo 5 supone menos de un 1%. Mientras que los genotipos 1 y 3 están presentes en la mayoría de los países, las mayores proporciones de los genotipos 4 y 5 se encuentran en países de bajos ingresos^{12,14}.

1.3. Ciclo viral

La partícula viral o virión circula libre o asociada a lipoproteínas de baja densidad o de muy baja densidad, representando la fracción infecciosa, denominada lipovirionpartícula (LVP)¹⁴.

El virión presenta tropismo por células hepáticas, replicándose principalmente en el citoplasma de los hepatocitos¹⁴⁻¹⁶. La interacción inicial del virión con la membrana celular del hepatocito está mediada por glucosaminoglucanos^{17,18}, los cuales ayudan a concentrar el virus en la superficie celular. Además, la unión del virión con las lipoproteínas ocasiona que el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) pueda tomar parte en la entrada del VHC a los hepatocitos¹⁹. Tras ello, el virión interacciona de manera específica y secuencial con diversos receptores, a los cuales queda unido^{15,16}.

Tras esta unión, el VHC entra en los hepatocitos mediante endocitosis dependiente de clatrina^{14,15,20}. Posteriormente tiene lugar la fusión de la envuelta del virus con la membrana de los endosomas tempranos, en un proceso mediado por el pH ácido de los endosomas^{15,21}. Tras ello se produce la desencapsidación, liberando el ARN genómico en el interior del endosoma. Seguidamente se transporta el ARN viral hasta el retículo endoplasmático y se libera en el citoplasma del hepatocito¹⁴⁻¹⁶.

La traducción del ARN genómico origina una única poliproteína precursora que es procesada por proteasas celulares y virales^{15,16}. Además, las proteínas virales forman un complejo multiproteico asociado a membranas intracelulares o “red de membranas”, el cual es denominado complejo de replicación^{16,22,23}. En él, la cadena positiva de ARN se replica a un ARN complementario de cadena negativa, el cual sirve de molde para la síntesis de ARN genómico de polaridad positiva¹⁴⁻¹⁶. La cadena positiva de ARN genómico recién sintetizada forma la nucleocápside viral (core) asociándose a proteínas y en estrecha proximidad a las gotas lipídicas. Esta nucleocápside queda rodeada por la membrana plasmática de la célula formando la envoltura, en la cual estarán presentes proteínas estructurales, apolipoproteína B y glicoproteínas^{14,15}.

Finalmente, las partículas virales maduran en el retículo endoplasmático a través de interacciones con lipoproteínas²⁴, y salen de la célula a través de la ruta secretora por el aparato de Golgi, y nuevos viriones son liberados al torrente circulatorio¹⁴⁻¹⁶.

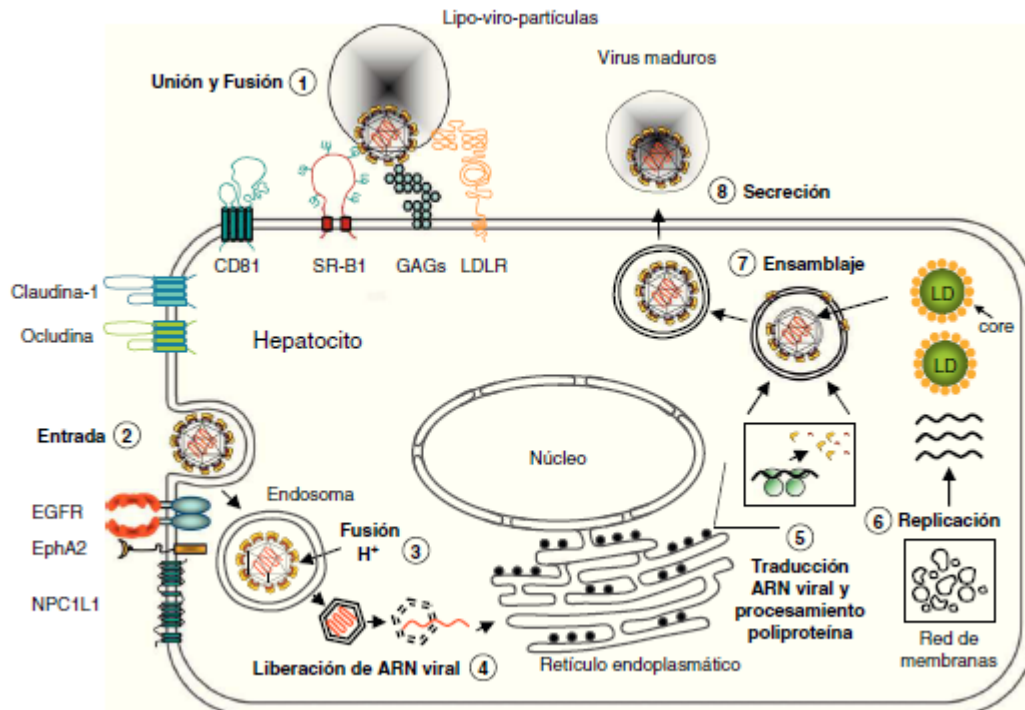


Figura 1: Representación gráfica del ciclo viral del VHC. Fuente: extraído de Koutsoudakis et al. ¹⁶

1.4. Vías de transmisión

El VHC se transmite principalmente a través de exposiciones parenterales a sangre infectada o fluidos corporales que contengan partículas virales infectivas, como sucede por ejemplo en la vía sexual^{11,25}. Los principales factores de riesgo de contraer el VHC son^{13,25,26}:

- Consumo de drogas por vía parenteral, compartiendo material de inyección,
- La reutilización o esterilización inadecuada de equipo médico, especialmente jeringuillas y agujas,
- Transfusiones de sangre, uso de hemoderivados y trasplantes de órganos de donantes infectados, realizados previamente a la detección sistemática del virus,
- Transmisión nosocomial, al someterse a procedimientos invasivos en entornos sanitarios con prácticas inadecuadas de esterilización y control de infecciones,
- Posible transmisión vertical en niños nacidos de una madre infectada por VHC,
- Tener una pareja sexual infectada por el VHC,
- Padecer infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH),
- Consumo de drogas intranasales,
- Accidentes biológicos, especialmente por pinchazos con agujas utilizadas en pacientes infectados,
- Compartir objetos personales contaminados con sangre infecciosa, como cuchillas de afeitar o cepillos de dientes,

- Haberse realizado tatuajes piercings o procedimientos que utilizan instrumental punzante (acupuntura, mesoterapia) sin los controles sanitarios adecuados.

Además, es común la coinfección del VHC con infecciones por VIH, virus de la hepatitis B (VHB) o tuberculosis¹³. Sin embargo, el VHC no se transmite a través de la leche materna, los alimentos o el agua, ni por contacto ocasional como por ejemplo abrazos, besos y comidas o bebidas compartidas con una persona infectada²⁶.

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico microbiológico específico para la detección de la infección por VHC se basa en la detección de anticuerpos anti-VHC y de ARN viral^{11,27,28}.

En concreto, la infección aguda por VHC se diagnostica mediante la detección del ARN viral, puesto que esta técnica permite identificar la infección durante el periodo ventana, es decir, antes de la aparición de anticuerpos anti-VHC²⁷⁻²⁹. Por otro lado, la infección crónica por VHC se diagnostica mediante la detección de anticuerpos anti-VHC y de ARN viral, asociados en general a valores elevados de alanina aminotransferasa (ALT)²⁷.

Las pruebas microbiológicas empleadas se dividen en técnicas indirectas y técnicas directas. A continuación se detalla cada una de ellas.

1.5.1. Técnicas indirectas:

Las técnicas indirectas son aquellas que detectan los anticuerpos anti-VHC. Estas técnicas constituyen la primera línea diagnóstica²⁷.

Los anticuerpos anti-VHC se detectan, en suero o plasma, mediante técnicas de enzimoimmunoensayo (EIA), inmunoensayo quimioluminiscente o inmunoblots con antígenos recombinantes (RIBA)²⁷. Las técnicas EIA tienen una sensibilidad y especificidad en sujetos inmunocompetentes y con hepatitis crónica en torno al 99%, con un periodo ventana de 6-7 semanas^{27,28}. Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos su sensibilidad es menor, por lo que un resultado negativo no descarta exposición o infección. En este tipo de pacientes es preferible la realización de la técnica RIBA, la cual presenta excelente especificidad y permite detectar anticuerpos del paciente frente a diferentes antígenos de forma independiente²⁷.

La positividad de estas pruebas son indicativas tanto de infección activa como pasada, ya que en los sujetos con infección curada se pueden detectar anticuerpos anti-VHC durante largos periodos de tiempo^{27,28}.

1.5.2. Técnicas directas:

Las técnicas directas pueden detectar, cuantificar o caracterizar los componentes de partículas virales del VHC, como el ARN del VHC y el antígeno central, mediante pruebas moleculares tales como la PCR a tiempo real³⁰. Esta técnica presenta una gran capacidad de detección rápida del ARN-VHC, y una

buena sensibilidad (99%) y especificidad (98-99%), por lo que se ha convertido en la técnica directa más empleada³⁰.

La detección del ARN-VHC en el plasma implica infección activa y, por lo tanto, capacidad infectiva^{27,28}. Su determinación proporciona evidencias de infección aguda cuando los anticuerpos anti-VHC aún no son detectables; además sirve para verificar el diagnóstico de infección vertical, confirmar una hepatitis C crónica (CHC), o confirmar la infección en pacientes con una alteración de la inmunidad humoral y que no expresan el anti-VHC en plasma (inmunodeprimidos por trasplante, diálisis o tratamiento citostático). Además, la identificación del ARN del VHC también se emplea para monitorizar la respuesta al tratamiento antiviral²⁸.

1.6. Historia/evolución natural de la infección

El VHC causa infecciones agudas, las cuales llegan a cronificarse en más de la mitad de los infectados^{13,26,29}. Tras la exposición inicial, el periodo de incubación de la hepatitis C aguda varía entre 15 y 160 días (con una media de periodo de incubación de 7 semanas)²⁹.

La infección aguda por VHC se define como la presencia del VHC en sangre dentro de los seis meses tras la exposición al virus. La eliminación espontánea de la infección aguda se produce en el 15-45% de las personas infectadas dentro de los seis meses posteriores a la infección y en ausencia de tratamiento¹³. Sin embargo, casi el 55-85% restante de las personas no consiguen aclarar el virus en sangre, por lo que albergarán el VHC indefinidamente, desarrollando una hepatitis crónica. La CHC se define como la presencia continua de ARN del VHC en la sangre tras seis meses de haber adquirido la infección^{13,29}.

1.7. Clínica

De los pacientes que contraen una infección aguda por VHC, sólo entre un 20-30% de los mismos presentarán síntomas. La mayor parte de estos síntomas son de carácter inespecífico, como por ejemplo la presencia de astenia, anorexia, dolor abdominal leve o moderado, febrícula, náuseas o vómitos, artralgias, mialgias, cefaleas, fotofobia y faringitis, así como alteraciones del gusto y olfato, los cuales con frecuencia no son reconocidos. Una pequeña proporción de los mismos (inferior al 25 % de los pacientes con sintomatología) desarrolla ictericia^{31,32}. La infección aguda por VHC puede presentar como complicación, en menos del 1% de pacientes infectados, insuficiencia hepática aguda, siendo una complicación grave y potencialmente mortal³³.

Por otro lado, en los casos en los que la infección por VHC se cronifica, los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante largos periodos de tiempo. Si la infección crónica no se trata, los pacientes pueden desarrollar una enfermedad hepática crónica, que incluye fibrosis hepática y su evolución a cirrosis hepática, insuficiencia hepática o carcinoma hepatocelular^{13,25}. La enfermedad hepática crónica en personas infectadas por el VHC suele ser insidiosa y progresa lentamente sin signos ni síntomas durante varias décadas²⁵. De aquellos con infección crónica por VHC, el riesgo de cirrosis hepática es del 15-

30% en aproximadamente 20 o 30 años³⁴⁻³⁶. El riesgo de carcinoma hepatocelular en personas con cirrosis es de aproximadamente 2-4% por año³⁷.

La CHC no provoca una enfermedad autolimitada al hígado. El virus produce unas manifestaciones extrahepáticas que incluyen hipolipidemia, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, síndrome metabólico (SM), obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2), crioglobulinemia, glomerulonefritis, tiroiditis y síndrome de Sjögren³⁸⁻⁴⁰, y trastornos de la piel como porfiria cutánea tardía y liquen plano¹³. Además, las personas con infección crónica por VHC tienen más probabilidades de desarrollar disfunción cognitiva, fatiga y depresión⁴¹.

Sin embargo, a pesar del perfil lipídico aparentemente favorable causado por la infección (hipolipidemia), se ha observado un aumento de aparición de eventos cardiovasculares debido al VHC^{42,43}. Se han realizado diversos estudios con el fin de demostrar una mayor prevalencia de alteraciones cardiovasculares tales como aterosclerosis, aumentos de grosor de la íntima-media carotídea (GIM-c), o infarto agudo de miocardio (IAM); sin embargo, se muestran resultados contradictorios debido a variaciones en la metodología del estudio o a variaciones en la población estudiada^{42,44}.

Se ha formulado la hipótesis de que una serie de factores relacionados con la infección crónica por el VHC contribuyen a la aterosclerosis. La infección por VHC estimula la respuesta inmune del huésped, activa las células T auxiliares y libera varias citoquinas proinflamatorias, que incluyen interferón-alfa, interleucina-1, interleucina-6 y factor alfa de necrosis tumoral⁴⁵. Dado que la inflamación es importante para el desarrollo de la aterosclerosis y, en última instancia, del IAM⁴⁶⁻⁴⁸, el estado inflamatorio asociado con la infección por VHC podría contribuir a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Además, la infección por VHC se ha asociado con complicaciones metabólicas, como diabetes mellitus⁴⁹⁻⁵¹, SM⁵² y esteatosis hepática⁵³, factores de riesgo importantes para el desarrollo de enfermedad vascular cardiovascular y periférica⁴⁴.

1.8. Tratamiento

El objetivo del tratamiento para la CHC es la erradicación del virus. La erradicación de la infección consiste en lograr una respuesta viral sostenida (RVS), definida como un nivel indetectable de ARN vírico en sangre a las 12-24 semanas tras la finalización del tratamiento. Se produce la RVS a las 12 semanas en pacientes tratados con AAD, mientras que se considera RVS a las 24 semanas en pacientes con tratamientos convencionales^{13,27,54}.

La RVS confiere una probabilidad del 85-99% de obtener un resultado negativo al ARN-VHC a largo plazo, siendo infrecuente la recidiva tardía⁵⁵. Por tanto, de persistir la negatividad del ARN-VHC a las 24 semanas de finalizar el tratamiento puede asumirse la curación de la infección^{27,54}.

Los objetivos secundarios del tratamiento contra el VHC incluyen la reducción de las secuelas clínicas así como la disminución del riesgo de transmisión y de la prevalencia de la infección. Lograr la RVS

disminuye el riesgo de desarrollar CHC, cirrosis, carcinoma hepatocelular y disminuye la mortalidad^{27,54,56}. El tratamiento recomendado contra el VHC incluye terapias farmacológicas y no farmacológicas.

1.8.1. Tratamiento farmacológico:

Interferón- α (IFN): Tras el descubrimiento del VHC, el interferón ha sido durante muchos años el único tratamiento disponible y siguió siendo la base del tratamiento hasta el 2012⁵⁷. Desafortunadamente, el interferón tenía una eficacia limitada, con unas RVS del 15 al 20%⁵⁸. El IFN se asoció con varios efectos secundarios intolerables o limitantes, los cuales provocaron la interrupción frecuente de la terapia con IFN por parte de los pacientes, contribuyendo así a las tasas de RVS deficientes⁵⁴.

Ribavirina (RBV): La RBV fue añadida a los tratamientos basados en IFN a finales de la década de 1990. Estos nuevos regímenes de RBV más interferón pegilado (PEG-IFN) mejoraron las RVS hasta un 38-56%^{13,27,58}.

Antivirales de acción directa (AAD): Una mejora dramática en la terapia del VHC se produjo en 2013 con la introducción de medicamentos orales que inhibieron directamente el ciclo de replicación del VHC. Estos medicamentos han conducido a RVS más altas que los regímenes basados en IFN, además de presentar ventajas tales como provocar menos efectos secundarios y acortar la duración del tratamiento¹³.

Los AAD de segunda generación, como el sofosbuvir, simeprevir o el daclatasvir, han aumentado las tasas de RVS al 95-100%⁵⁹, son más seguros y se pueden usar en combinaciones que obvian la necesidad de IFN y RBV. Debido a esta característica, estos tratamientos se conocen como “libres de interferón”¹³.

1.8.2. Tratamiento no farmacológico:

Se recomienda a los pacientes realizar cambios en los estilos de vida para reducir las consecuencias del VHC. Estos cambios incluyen evitar el alcohol y el tabaco, llevar una dieta adecuada y realizar ejercicio de manera regular para mantener un normopeso^{27,54}.

1.9. Justificación

Algunas de las patologías que puede causar la infección crónica de VHC corresponden a las enfermedades no transmisibles que tienen más relevancia a nivel mundial, como las ECV. Estas patologías son unas de las principales responsables de la mortalidad y morbilidad por enfermedades crónicas a nivel mundial.

Globalmente, las ECV suponen un 48% de la mortalidad por enfermedades crónicas⁶⁰. En España, las ECV supusieron en el año 2016 un 29,2% del total de la mortalidad por enfermedades crónicas. En concreto, en Aragón, las ECV supusieron 320,9 fallecidos por cada 100.000 habitantes⁶¹.

Dada la clara relevancia de estas patologías crónicas tanto en España como a nivel global, sumado al elevado número de personas que padecen una infección crónica por VHC, se plantea la investigación de

la posible asociación entre el VHC y patologías como las ECV. Debido al efecto que el VHC tiene sobre el metabolismo lipídico, el cual es una de las principales causas de ECV, se plantea un problema de Salud Pública a corto y medio plazo.

En la actualidad, la infección por VHC ha alcanzado unas altas tasas de supervivencia, llegando a considerarse crónica la infección. Debido a este aumento, es probable que los pacientes infectados lleguen a desarrollar patologías concomitantes a medio o largo plazo, causadas por las modificaciones en el perfil lipídico originadas por la infección por VHC. Es probable que aumente la prevalencia de ECV en la población infectada por VHC dada la mayor supervivencia de este colectivo, y a que presenten la infección crónica durante periodos más largos de tiempo, lo que lleva a que las alteraciones lipídicas ocasionen complicaciones como aterosclerosis o IAM.

Por otro lado, la aparición de los nuevos fármacos AAD, los cuales presentan unas tasas de RVS cercanas al 100%, supone una oportunidad para erradicar la infección y evitar las complicaciones asociadas a la infección de manera crónica. Sin embargo, se desconoce si las alteraciones del metabolismo lipídico son de carácter reversible, y si desaparecen tras conseguir la RVS, o si las comorbilidades ya causadas por el virus, como la aterosclerosis, tienen carácter permanente.

Por ello, se plantea una revisión bibliográfica de ensayos o estudios que describan y, si es posible, cuantifiquen las alteraciones del metabolismo lipídico ocasionadas por la infección por VHC, y las consecuencias a nivel cardiovascular que éstas pueden llegar a producir. Con el presente trabajo se pretende proyectar una evidencia clara sobre las alteraciones lipídicas y los eventos cardiovasculares causados por el virus, con el objeto de que pueda llegar a ser una puerta a futuras investigaciones que traten de reducir estas comorbilidades y patologías en la población con infección crónica por VHC.

2. OBJETIVOS

- Estudiar las modificaciones que produce el VHC en el metabolismo lipídico en los pacientes con infección crónica.
- Conocer si las modificaciones producidas por el VHC en el metabolismo lipídico pueden asociarse a episodios posteriores de enfermedad cardiovascular.

3. METODOLOGÍA

El proceso de revisión bibliográfica siguió la metodología Cochrane⁶² para la elaboración de revisiones sistemáticas y las pautas PRISMA⁶³ sobre revisiones sistemáticas y metaanálisis..-

3.1. Fuentes bibliográficas consultadas

La búsqueda de la información se realizó principalmente a través de las bases de datos Pubmed y Scopus. Como fuente documental se emplearon también libros y páginas web oficiales, que ayudaron a introducir y profundizar los conocimientos sobre el tema.

3.2. Estrategia de búsqueda

Las preguntas de investigación planteadas para el desarrollo del estudio abordan la hipótesis de que el virus de la hepatitis C provoca alteraciones permanentes en el metabolismo lipídico del individuo, y que estas alteraciones pueden provocar a largo plazo eventos cardiovasculares. Para la formulación de la pregunta de investigación se empleó la estrategia PICO (paciente, intervención, comparación y resultado). Los términos utilizados para cada pregunta se muestran en la siguiente tabla:

	Paciente	Intervención	Comparación	Resultados
#1	“hepatitis C” “hepatitis C crónica” “VHC” “hepacivirus”	“pacientes con infección por VHC”	“pacientes no infectados por VHC”	“alteraciones del metabolismo lipídico” “dislipidemia”
#2	“hepatitis C” “hepatitis C crónica” “VHC” “hepacivirus”	“pacientes con infección por VHC”	“pacientes no infectados por VHC”	“enfermedad cardiovascular” “aterosclerosis” “enfermedad coronaria”

Tabla 1: Preguntas PICO correspondientes a los objetivos. Fuente: Elaboración propia.

La búsqueda bibliográfica se elaboró mediante los términos obtenidos en la estrategia PICO, teniendo en cuenta las limitaciones mencionadas. La misma se llevó a cabo desde enero de 2018 hasta mayo de 2018.

La búsqueda en PUBMED se realizó combinando los términos obtenidos mediante texto libre o sus correspondientes en términos MeSH. A continuación se muestra la búsqueda final que reportó los artículos incluidos en la revisión:

#1	("hepatitis c, chronic"[MeSH Terms] OR "chronic hepatitis c"[All Fields]) AND (("coronary disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary disease"[All Fields]) OR ("atherosclerosis"[MeSH Terms] OR "atherosclerosis"[All Fields]) OR ("lipid metabolism disorders"[MeSH Terms] OR ("lipid"[All Fields] AND "metabolism"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "lipid metabolism disorders"[All Fields]) OR ("cholesterol"[MeSH Terms] OR "cholesterol"[All Fields]) OR ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields]) OR ("dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "dyslipidemias"[All Fields] OR "dyslipidemia"[All Fields])) AND ("cross-sectional study"[All Fields] OR "case-control study"[All Fields] OR "cohort study"[All Fields] OR "observational study"[All Fields] OR "cohort"[All Fields] OR "case-control"[All Fields] OR "comparative study"[All Fields] OR "clinical trial"[All Fields] OR "systematic review"[All Fields] OR "meta-analysis"[All Fields]) AND ("2008/05/20"[PDAT] : "2018/05/17"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) AND ("2008/05/29"[PDat] : "2018/05/26"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
----	--

A su vez, la búsqueda en SCOPUS se desarrolló combinando los términos de texto libre presentes en título, abstract o palabras clave, con términos indexados.

#1	TITLE-ABS-KEY ("hepatitis C") AND TITLE-ABS-KEY ("coronary disease" OR atherosclerosis OR "lipid metabolism disorders" OR cholesterol OR "cardiovascular disease" OR dyslipidemia) AND INDEXTERMS ("hepatitis C") AND INDEXTERMS ("coronary disease" OR "atherosclerosis" OR "lipid metabolism disorders" OR "cholesterol" OR "cardiovascular disease" OR "dyslipidemia") AND TITLE-ABS-KEY ("metaanalysis" OR "cohort study" OR "case-control study" OR "clinical trial") AND SRCTYPE (j) AND (DOCTYPE (ar) OR DOCTYPE (re)) AND PUBYEAR > 2007 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English ") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , " Spanish "))
----	--

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Para la posterior selección de artículos reportados por la búsqueda bibliográfica se proponen unos criterios de inclusión que los artículos deben cumplir para ser incluidos en la consecuente revisión:

- **Población:** Estudios llevados a cabo en población adulta mayor de 18 años y con infección por VHC de manera crónica.
- **Intervención:** Medidas y/o seguimiento de los niveles de fracciones lipídicas, índices de presencia de aterosclerosis o de ECV. La intervención debe de ser desarrollada en humanos.
- **Diseño del estudio:** Metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios caso-control y estudios transversales.
- **Medidas de resultado:** Datos acerca de los cambios producidos en los campos de interés y/o medidas de asociación del riesgo de padecer aterosclerosis o ECV en la población con VHC.
- **Idioma:** Inglés o español
- **Fecha:** Artículos comprendidos dentro de un límite temporal de 10 años previos a julio de 2018.

Todos aquellos artículos que no cumplieron lo establecido en el apartado anterior fueron descartados. Complementariamente a los criterios de inclusión propuestos, se diseñaron unos criterios de exclusión de artículos que pudiesen sesgar los resultados buscados:

- **Población:** Estudios llevados a cabo en pacientes con coinfección por tuberculosis o VHB, o con presencia de comorbilidades con otras patologías como disfunción renal, o en población usuaria de drogas por vía parenteral. Además, se excluyeron estudios llevados a cabo en poblaciones con edades inferiores a 18 años, y se excluyeron estudios que se llevaban a cabo en poblaciones con coinfección por VIH, sin comparar con un grupo únicamente infectado por VHC.
- **Intervención:** Observación de cambios en medidas lipídicas llevadas a cabo en poblaciones que han sido sometidas a tratamiento contra el VHC.
- **Diseño de estudio:** Revisiones de estudios desarrollados de forma narrativa, series de casos, o estudios con mala calidad metodológica.

Finalmente, se realizó una selección inversa incluyendo artículos de interés de entre las referencias bibliográficas de algunos de los estudios seleccionados en primera instancia.

3.4. Clasificación de la evidencia científica

Para evaluar la calidad y la validez de los artículos seleccionados se emplearon las Fichas de Lectura Crítica (FLC) diseñadas por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Salud del Gobierno Vasco (Osteba)⁶⁴. Las FLC se han constituido como un instrumento de apoyo a los investigadores implicados en el desarrollo de una revisión sistemática, con el fin de facilitar el proceso de lectura crítica y de síntesis de la evidencia científica. Además, pretenden ser herramientas que permitan jerarquizar la evidencia científica en función de su rigor metodológico.

La plataforma de desarrollo de FLC reportó unas tablas de evidencia con la información relevante de cada artículo analizado. Se incluyeron las tablas de evidencia en la revisión, a fin de mostrar de forma estructurada y resumida las características de los mismos. Cabe destacar que los apartados de la tabla de evidencia base (*Tabla 2*) se modificaron en dependencia del tipo de estudio analizado, al no ser pertinente la inclusión de un apartado al que el estudio concreto no hacía referencia.

Nº de estudio. 1er autor. Fecha de publicación.	
Estudio	Diseño:
	Objetivos:
	Periodo de realización:
Población	
Intervención	
Resultados	
Conclusiones	
Comentarios	Limitaciones:
	Fortalezas:
Calidad de la evidencia	

Tabla 2: Modelo base de tabla de evidencia de las FLC. Fuente: elaboración propia.

En la tabla de evidencia también se incluyó la evaluación de la calidad de la evidencia realizada para cada estudio. En este caso, la calidad de los artículos analizados se clasificó siguiendo los criterios utilizados por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) hasta el 2012^{65,66}. Los nuevos criterios empleados por la SIGN se basan en la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)^{67,68}, la cual se ha desarrollado para responder a cuestiones sobre intervenciones alternativas, sobre todo de tratamiento o prevención. Sin embargo, presenta limitaciones al responder a cuestiones sobre riesgo o pronóstico, y tiene dificultades respecto a pruebas diagnósticas, temas de salud pública o sistemas de salud⁶⁹. Por ello, al responder mejor al tipo de estudios que se analizan en la presente revisión, se decide emplear los criterios antiguos de clasificación. Este sistema de clasificación y evaluación sistematizada consta de 4 grados de calidad de la evidencia, y 4

grados de fuerza de recomendación basados principalmente en el tipo de estudio evaluado, su diseño, metodología y extrapolación del mismo, tal y como se muestra a continuación (*Tabla 3, Tabla 4*). Además, en las subsiguientes tablas de evidencia también se muestra el resultado de la clasificación de la evidencia reportado por la plataforma de las FLC.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, o estudios de cohortes o de casos-controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos-controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 3: Niveles de evidencia de la SIGN. Fuente: extraído de Marzo-Castillejo et al.⁶⁶

Grados de recomendación	Nivel de evidencia
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados.
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++.
D	Niveles de evidencia 3 o 4, o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Tabla 4: Grados de recomendación de la SIGN. Fuente: extraído de Marzo-Castillejo et al.⁶⁶

4. RESULTADOS

4.1. Resultados de la búsqueda y estudios incluidos

La búsqueda inicial identificó 846 publicaciones de las fuentes seleccionadas, las cuales fueron reducidas mediante una revisión preliminar por título y *abstract* a 69 publicaciones potencialmente relevantes. Los estudios excluidos en este momento de la revisión no fueron potencialmente relevantes debido en su mayoría, a que no trataban el tema de la revisión, la población objeto de estudio no coincidía con la población a objeto de revisión, o porque los artículos estaban duplicados en otra de las fuentes consultadas.

Los estudios que se clasificaron como potencialmente relevantes fueron revisados en su totalidad y sometidos al proceso de evaluación de calidad. Los estudios excluidos en este momento fueron eliminados debido a que el objetivo del estudio no correspondía a los resultados buscados con la revisión, no cumplían los criterios de inclusión impuestos de población o comorbilidades, o bien se apreció calidad metodológica insuficiente, imposibilitando la síntesis de los resultados del estudio. La *Figura 2* muestra el diagrama de flujo que representa el proceso de búsqueda bibliográfica con los principales resultados obtenidos.

Del análisis de los estudios reportados por la búsqueda bibliográfica se extrajeron finalmente 10 de ellos, los cuales fueron seleccionados para el análisis que conforma la presente revisión.

Entre los artículos revisados, se encontraron tres metaanálisis⁷⁰⁻⁷², cuatro estudios de casos-control tanto retrospectivos como prospectivos⁷³⁻⁷⁵, y cuatro estudios transversales⁷⁶⁻⁷⁹. Los estudios presentan diferentes objetivos principales, pero todos ellos relacionan la infección por VHC con el perfil lipídico^{74,76}, el desarrollo de aterosclerosis^{70-73,77}, o la aparición de ECV^{70,75,78,79}.

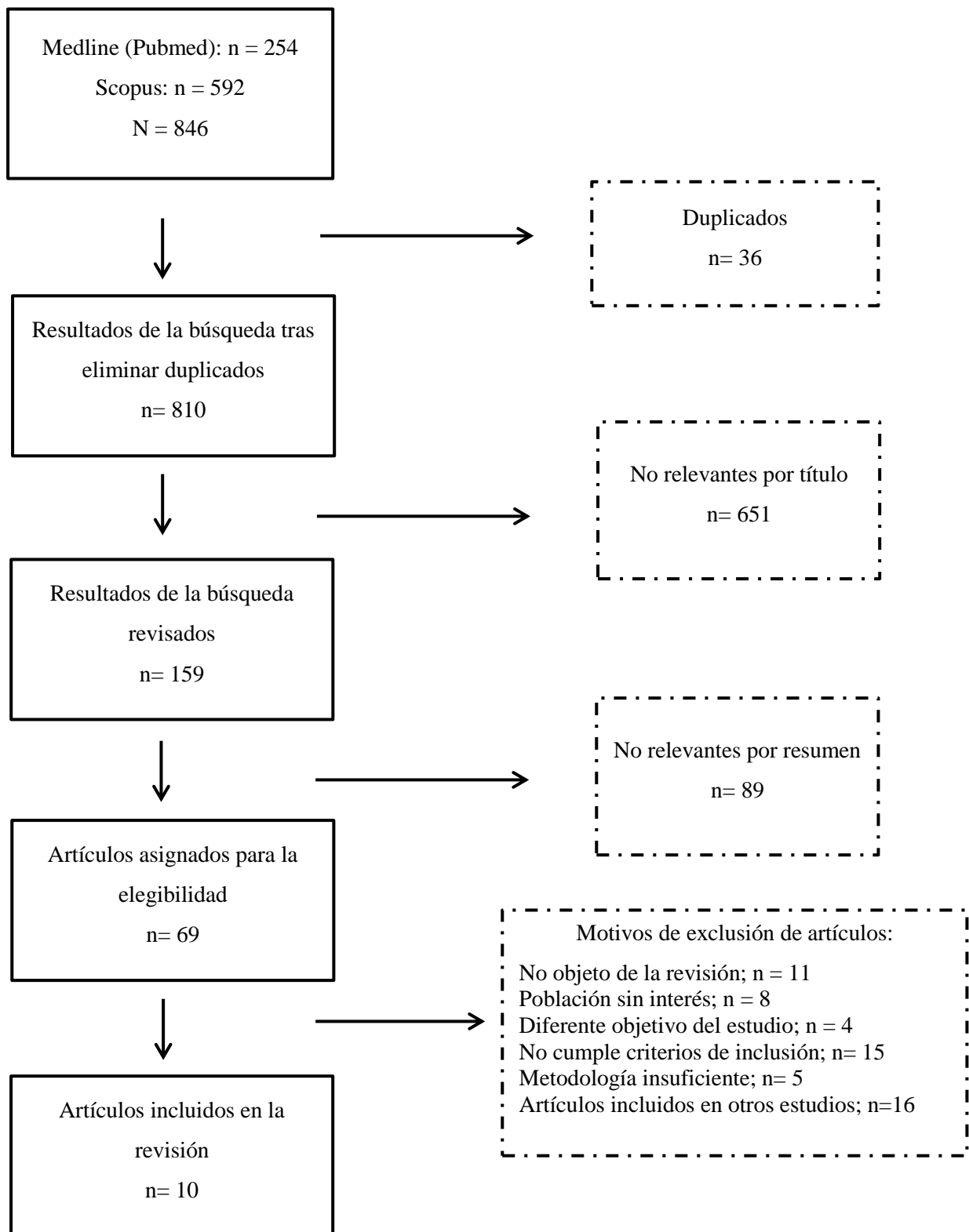


Figura 2: Diagrama de flujo del proceso de búsqueda; se realiza siguiendo el modelo PRISMA, adaptado al castellano por el autor. Fuente: Extraído de López de Argumedo et al. ⁶³

4.2. Tablas de evidencia de los estudios seleccionados

Tras seleccionar los artículos que finalmente se analizaron, se elaboraron unas tablas de evidencia obtenidas a través de las FLC realizadas para cada artículo.

Resultado colesterol:

Estudio 1. Butt et al. 2015 ⁷⁴	
Estudio	Diseño: Estudio casos-control retrospectivo
	Objetivos: Determinar los cambios en el perfil lipídico a lo largo del tiempo entre las personas infectadas por VHC tras la seroconversión y controles comparables no infectados por VHC.
	Periodo de realización: 2002 – 2013
Población	<p>Número de participantes / grupo: 1.270 personas infectadas con VHC y 5.070 controles no infectados emparejados.</p> <p>Características de los casos: Se identificaron personas con una primera prueba de anticuerpos de VHC negativa seguida de una prueba de anticuerpos de VHC positiva y ninguna prueba de anticuerpos de VHC negativa posterior. Se excluyeron las personas con infección por VIH y un antígeno de superficie positivo de hepatitis B (HBsAg). También se excluyeron a las personas sin medición del perfil lipídico al inicio del estudio y sin medición > 24 meses después del inicio del estudio. Además, se excluyeron a las personas con ARN del VHC indetectable, y aquellas a las que se les recetaron agentes hipolipemiantes por más de 28 días. Las personas que recibieron tratamiento contra el VHC fueron censuradas en el momento del inicio del tratamiento.</p>
Intervención	Medir el perfil lipídico [colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteína de alta densidad (HDL), LDL, colesterol no HDL (no-HDL)], el índice de masa corporal (IMC) y el grado de fibrosis hepática (escala FIB-4).
Resultados	Durante un período de seguimiento de 10 años entre personas con VHC +, el CT disminuyó en [media (desviación estándar (DE)) mg / dl] 12.06 (36.95), LDL en 9.22 (31.44), TG en 13.58 (87.01) y no-HDL en 12,55 (35,14). Entre las personas con VHC, el CT disminuyó en 4.15 (31.21), el LDL en 4.16 (26.51); TG por 4.42 (82.34) y no-HDL por 5.78 (30.17). También se estudió el impacto del ARN del VHC sobre los niveles de lípidos; pero no se apreciaron diferencias importantes en los niveles de ARN-VHC.
Conclusiones	<p>Todas las fracciones de lípidos distintas de HDL disminuyen después de la seroconversión para el VHC. Dichas disminuciones son más pronunciadas que en personas no infectadas con el VHC y persisten después de ajustar el IMC y el grado de fibrosis hepática.</p> <p>Se necesitan más estudios para determinar si estas diferencias en los niveles de lípidos se traducen en riesgo de ECV y otros eventos clínicos, y para determinar la necesidad y el tiempo óptimo para la terapia de disminución de lípidos en personas infectadas por el VHC.</p>
Comentarios	Limitaciones: No se realizó ningún cálculo de medidas de asociación tipo Odds ratio (OR). Por otro lado, la ventana de seroconversión fue amplia y no se pudo determinar el tiempo exacto de infección. Además, algunas medidas de perfil lipídico no se realizaron en ayunas, pudiendo verse modificados los resultados.
	Fortalezas: Se realizó el diagnóstico del VHC partiendo de un análisis basal de anticuerpos negativos para VHC, seguido de un análisis positivo de ARN-VHC. El estudio demuestra que los cambios en el perfil lipídico ocurren predominantemente después de la seroconversión del VHC, implicando indirectamente un papel de la infección por VHC en dichos cambios.
Calidad de la evidencia	Media (2+) (C)

Estudio 2. Ramcharran et al. 2011 ⁷⁶	
Estudio	Diseño: Estudio transversal.
	Objetivos: Caracterizar los factores asociados con los lípidos séricos en una cohorte sin tratamiento previo con infección crónica por el genotipo 1 del VHC.
	Periodo de realización: 07/2002-12/2003
Población	<p>Número de participantes: 330 participantes con VHC (160 afroamericanos (AA) y 170 caucásico-americanos (CA)).</p> <p>Características participantes: Se incluyeron personas entre 18 y 70 años con infección crónica por el genotipo 1 del VHC sin tratamiento previo, con presencia de ARN-VHC en suero, enfermedad hepática compensada y evidencia histológica de CHC en un examen de biopsia hepática realizado dentro de los 18 meses previos. Sólo los pacientes que se designaron a sí mismos como "Afroamericano / negro" o "Caucásico / blanco" y no como "Ambos" u "Otro" fueron elegibles para la inclusión. Por otro lado, se excluyeron a aquellas personas nacidas fuera de EE.UU, con niveles de hemoglobina menores de 11 g/dL en mujeres o menores de 12 g/dL en hombres, recuento de neutrófilos menor de 1000 células/mm³ y recuento de plaquetas menor de 75,000 células/mm³.</p>
Intervención	Realizar estimaciones de las fracciones de lípidos, TG, LDL, HDL y CT. Llevar a cabo medidas de enfermedad hepática que incluyeron inflamación, puntuación de fibrosis (medidas por el índice de actividad histológica IAH), puntuación de grasa y puntuación de hierro.
Resultados	Los niveles de TG se asociaron significativamente y directamente con los niveles de VHC (P = 0,01) y esteatosis (P <0,001). Otros parámetros lipídicos fueron significativamente más bajos en aquellos con fibrosis [HDL (P = 0.006) y niveles de CT (P = 0.02)] que en aquellos sin fibrosis. En pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC, la hepatopatía más grave se asoció con niveles más bajos de lípidos, con la excepción de los niveles de TG que estaban directamente relacionados con la esteatosis.
Conclusiones	El estudio encontró asociaciones entre las medidas del perfil lipídico y el nivel de VHC y las medidas de la enfermedad hepática. La relación directa entre la carga viral y los niveles de TG es consistente con los mecanismos propuestos de secreción de partículas de lipoproteína / VHC de muy baja densidad. En contraste, la relación directa entre el nivel de TG y la esteatosis es inconsistente con los mecanismos postulados de la esteatosis inducida por el VHC, un posible reflejo de la infección por el genotipo 1 del VHC y una etiología metabólica de la esteatosis.
Comentarios	Limitaciones: La naturaleza del estudio transversal, ya que no es posible inferir causalidad o temporalidad en las relaciones entre el perfil lipídico y las medidas de enfermedad hepática.
	Fortalezas: Evalúa factores asociados con las medidas de perfil lipídico. Engloba y trata a pacientes afroamericanos y caucásico-americanos, a fin de evaluar si los factores asociados con el perfil lipídico difieren según la raza.
Calidad de la evidencia	Media (3) (D)

Resultado aterosclerosis:

Estudio 3. Petta et al. 2016 ⁷⁰	
Estudio	Diseño: Metaanálisis de estudios observacionales analíticos: cohortes y casos-control.
	Objetivos: Estimar si los pacientes infectados con VHC, comparado con controles no infectados, evidenciaron mayores tasas de mortalidad relacionada con enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis carotídea y eventos cerebrovasculares.
	Periodo de búsqueda: 07/2015 – 08/2015
Población	Pacientes infectados con VHC.
Intervención	Revisar estudios con resultados sobre mortalidad relacionada con ECV, aterosclerosis carotídea y eventos cerebro-cardiovasculares, definidos como infarto isquémico, IAM, angina, fallo cardíaco congestivo o ataque isquémico transitorio.
Resultados	<p>Nº de estudios y pacientes: 22 estudios, que evaluaron la prevalencia de ECV en relación con el estado del VHC. La revisión incluyó a 292.388 pacientes con VHC y a 456.798 controles.</p> <p>Magnitud del efecto: En comparación con las personas no infectadas (controles), los pacientes infectados por el VHC tenían un mayor riesgo de mortalidad relacionada con ECV (OR, 1,65; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,07-2,56; p = 0,02), placas carotídeas (OR, 2,27; IC del 95%, 1,76-2,94; p <0,001) y eventos cerebrovasculares (OR, 1,30; IC del 95%: 1,10-1,55; p = 0,002). Se observó una heterogeneidad significativa en el riesgo de enfermedad cerebrovascular entre individuos con infección por VHC. El efecto de la infección por VHC en la enfermedad cerebrocardiovascular fue más fuerte en las poblaciones con mayor prevalencia de diabetes (> 10%) o hipertensión arterial (HTA) (> 20%) (OR 1,71, IC del 95%: 1,32-2,23; p <0,001 para ambos).</p>
Conclusiones	La evidencia disponible es suficiente para concluir que la infección por VHC aumenta el riesgo cardiovascular, incluidos los riesgos de aterosclerosis carotídea subclínica, eventos cerebrocardiovasculares y mortalidad cardiovascular. Además, el efecto de la infección por VHC en el riesgo cardiovascular parece ser especialmente pronunciado en poblaciones con una alta prevalencia de tabaquismo, HTA o DM tipo 2.
Comentarios	Limitaciones: Existen diferencias en los grupos de control de los diferentes estudios, pudiendo existir factores de confusión no controlados que puedan haber afectado a los resultados; los resultados sólo describen variaciones entre los estudios, y no entre los pacientes. Además, la falta de datos sobre la gravedad de la fibrosis hepática podría afectar la precisión de los resultados.
	Fortalezas: Los estudios fueron analizados por 3 revisores y se analizó el posible sesgo de publicación. El estudio reporta resultados de varios aspectos que engloba la ECV, aportando una visión completa del alcance y repercusión de la asociación.
Calidad de la evidencia	Alta (2++) (B)

Estudio 4. Olubamwo et al. 2015 ⁷¹	
Estudio	Diseño: Revisión sistemática con metaanálisis de estudios observacionales: estudios de cohortes, estudios caso-control y estudios transversales.
	Objetivos: Intentar resumir la evidencia actual sobre la asociación de la CHC con los resultados relacionados con la aterosclerosis carotídea.
	Periodo de búsqueda: 02/2014 - 07/2014
Población	Sujetos apropiadamente diagnosticados de VHC.
Intervención	Revisar estudios con resultados sobre aterosclerosis carotídea clínica, aterosclerosis cerebral o enfermedad de la arteria carótida y estimación del riesgo en forma de riesgo relativo, OR o hazard ratio.
Resultados	<p>Nº de estudios y pacientes: 7 estudios fueron elegidos para la síntesis narrativa (10.053 participantes), y de estos, 5 estudios fueron empleados en el subsecuente metaanálisis (9.718 participantes).</p> <p>Magnitud del efecto: La OR combinada global para la aparición de aumento de espesor de la íntima-media carótida en personas con VHC crónica fue 4,03 (IC 95% 1,38-11,74, p=0,011). La OR combinada global para la placa carotídea (enfermedad de la arteria carótida severa) en personas con VHC crónica fue de 3,94 (IC del 95% = 2,16-7,19, p<0,001).</p>
Conclusiones	Los hallazgos indican que el VHC o los factores asociados con la infección por VHC pueden promover la aparición y progresión de la aterosclerosis carotídea. Esto implica que las personas con CHC tienen un mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis carotídea y existe la misma probabilidad de que la aterosclerosis progrese más rápidamente. Además, las personas con procesos ateroscleróticos carotídeos existentes corren el riesgo de una progresión acelerada si posteriormente se infectan crónicamente con el VHC.
Comentarios	Limitaciones: El estudio comprende el análisis de estudios observacionales, pudiendo identificar asociaciones, pero no estas no pueden atribuirse a la causalidad. Este estudio ha incluido solo estudios que han evaluado el riesgo de desenlace aterosclerótico carotídeo en pacientes con VHC, y los estudios en los que el riesgo no se había estimado no se incluyeron. Además, para la mayoría de los estudios incluidos, no se estableció la asociación temporal del VHC y la aterosclerosis carotídea.
	Fortalezas: Se excluyeron los estudios que involucran sujetos con comorbilidades que pueden confundir los resultados del estudio, mejorando así la homogeneidad de los estudios elegibles. Se permite establecer la presencia o ausencia de riesgo y una estimación más precisa de los riesgos para los diferentes resultados ateroscleróticos.
Calidad de la evidencia	Alta (2++) (B)

Estudio 5. Olubamwo et al. 2016 ⁷²	
Estudio	Diseño: Revisión sistemática con metaanálisis de estudios observacionales: cohortes, caso-control, transversales.
	Objetivos: Aclarar la evidencia actual sobre la asociación entre la infección por hepatitis C y la aterosclerosis coronaria.
	Periodo de búsqueda: 01/2015 - 08/2015
Población	Sujetos diagnosticados de infección por hepatitis C.
Intervención	Revisar estudios con resultados sobre aterosclerosis coronaria clínica o enfermedad de las arterias coronarias.
Resultados	<p>Nº de estudios y pacientes: 10 estudios fueron elegidos para la revisión en formato de síntesis narrativa y en el subsecuente metaanálisis. Los estudios incluyeron un total de 136.053 casos y 243.915 controles.</p> <p>Magnitud del efecto: OR para la aparición de aterosclerosis coronaria fue 3,06 (IC 95% = 1,99 - 4,72; p<0,001); OR de la severidad de la aterosclerosis coronaria no fue posible; OR del riesgo de eventos relacionados con la aterosclerosis coronaria fue 1,25 (IC 95% = 1,20 - 1,30; p<0,001); OR de eventos coronarios relacionados con la aterosclerosis fue 0,74 (IC 95% = 0,71 - 0,77; p<0,001).</p>
Conclusiones	Los resultados del estudio indican que el VHC o los factores asociados con el VHC parecen estar asociados con un mayor riesgo de aparición de aterosclerosis coronaria. El VHC o los factores asociados con el VHC probablemente estén asociados con una mayor gravedad de la aterosclerosis coronaria. Sin embargo, la evidencia sobre su asociación con eventos relacionados con la aterosclerosis coronaria, como el IAM, es aún equívoca y también requiere más estudios.
Comentarios	<p>Limitaciones: Este estudio incluyó solo estudios que evaluaron el riesgo de resultados relacionados con la aterosclerosis coronaria en pacientes con VHC; por lo tanto, no se calcularon estimaciones de riesgo. Además, los estudios en los que el riesgo no se había estimado no se incluyeron.</p> <p>En esta revisión, los estudios de cohortes se han basado en gran medida en los registros, dando lugar al sesgo de selección y al sesgo de información. Los estudios de control de casos y el estudio transversal también se vieron afectados por los sesgos de selección e información.</p>
	Fortalezas: Se realizó una agrupación cuidadosa de los estudios primarios con resultado común para mejorar la claridad de la interpretación de la evidencia sobre la asociación y para promover una interpretación más clara de la acumulación de pruebas en relación con cada uno de estos resultados relacionados con la aterosclerosis coronaria.
Calidad de la evidencia	Alta (2++) (B)

Estudio 6. Pateria et al. 2016 ⁷³	
Estudio	Diseño: Estudio casos-control prospectivo
	Objetivos: Investigar si sujetos con CHC tienen elevado riesgo de padecer enfermedad vascular subclínica y aterosclerosis. Investigar el efecto de la erradicación de la hepatitis C viral en la enfermedad aterosclerótica subclínica entre pacientes sometidos a terapia antiviral.
	Periodo de realización: 18 meses
Población	<p>Número de participantes / grupo: 50 casos con CHC y 22 controles sanos.</p> <p>Características de los casos: Se incluyeron pacientes que fueron positivos para el VHC en la prueba de PCR en un periodo > 6 meses, tenían un nivel de ALT>40 U/L y una duración de la infección > 10 años. A su vez, se excluyeron pacientes con coinfección con VIH, vasculitis crioglobulinémica sintomática o vasculitis debida a cualquier otra causa, cirrosis, trasplante hepático, actual tratamiento antiviral, enfermedad inflamatoria, fallo renal en estadio final, enfermedad vascular manifiesta, y DM tipo 2 con requerimientos de agentes hipoglicemiantes o insulina.</p>
Intervención	Evaluación clínica y bioquímica de los factores de riesgo vascular. Además, el riesgo vascular se evaluó midiendo la rigidez arterial [índice de aumento aórtico y velocidad de la onda de pulso (VOP) carotídeo femoral], disfunción endotelial [dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria humeral y dilatación después de la administración de trinitrato de glicerol] y GIMc. La evaluación se repitió, a los 18 meses, en un subconjunto de pacientes con CHC (n = 12) sometidos a tratamiento antiviral con PEG-IFN y RBV durante 6 o 12 meses, en dependencia del genotipo.
Resultados	Los factores de riesgo vascular basales y las medidas de rigidez arterial, disfunción endotelial y GIMc no fueron diferentes entre los casos y los controles ($P > 0,2$ para todos). Los pacientes con CHC genotipo 1 tuvieron mayor disfunción endotelial con menor DMF ($8,2 \pm 3,5\%$ frente a $10,9 \pm 5,2\%$, $P = 0,03$) y mayor GIMc derecha ($0,6 \pm 0,1\text{mmvs}$ $0,5 \pm 0,07\text{mm}$, $P = 0,04$) en comparación con no genotipo 1. Los pacientes que lograron RVS (7/12) mostraron una mejoría significativa en la resistencia a la insulina [Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) 2.3 ± 1.2 vs. 1.8 ± 0.8 , $P = 0.02$] y rigidez arterial (VOP $7.4 \pm 1.1\text{m / s}$ vs. $6.5 \pm 0.6\text{m / s}$, $P = 0.04$).
Conclusiones	Se encontró entre los pacientes con CHC que el genotipo 1 de CHC tiene evidencia de una mayor enfermedad vascular subclínica, como lo sugiere la mayor resistencia a la insulina, la disfunción endotelial y el grosor de la carótida. La erradicación viral exitosa en CHC puede mejorar la resistencia a la insulina y la rigidez arterial. Se debe considerar la atención a los factores de riesgo vascular entre los pacientes con genotipo 1 que postergan el tratamiento o que no logran erradicar con éxito el virus con el tratamiento.
Comentarios	Limitaciones: La muestra seguida durante el tratamiento fue pequeña, pudiendo existir poca potencia en los datos obtenidos. Por otro lado, en el momento del estudio, la terapia triple con inhibidores de la proteasa no era el estándar de atención para la infección del genotipo 1, lo que resulta en una tasa baja de RVS; esto disminuye la capacidad para analizar la mejora del riesgo vascular a lo largo del tiempo, en función del genotipo viral.
	Fortalezas: Evaluación exhaustiva del riesgo vascular, la estructura y la función, destacando que cada modalidad de evaluación refleja diferentes aspectos del proceso de aterosclerosis.
Calidad de la evidencia	Media (2+) (C)

Estudio 7. Miyajima et al. 2013 ⁷⁷	
Estudio	Diseño: Estudio transversal de base poblacional.
	Objetivos: Investigar la asociación de la infección crónica por hepatitis C con resistencia a la insulina y aterosclerosis, en un área hiperendémica de VHC.
	Periodo de realización: 01/2009 -12/2009
Población	Número de participantes / grupo: 1780 participantes no infectados, 88 participantes con infección transitoria y 40 participantes con infección crónica.
	Características de los casos: Pacientes con infección por VHC tanto crónica como transitoria: resultados positivos de anti-VHC y ARN-VHC (crónica) o resultado positivo de anti-VHC y negativo de ARN-VHC (transitoria).
Intervención	Medir la presencia de resistencia a la insulina a través de la escala HOMA-IR y medir la presencia de aterosclerosis a través del GIM-c.
Resultados	Se observaron diferencias intergrupales significativas en los niveles de glucosa e insulina en ayunas. El valor de HOMA-IR fue significativamente mayor en el grupo con infección crónica que los valores en los grupos no infectados e infectados transitoriamente ($3,0 \pm 0,39$ frente a $1,3 \pm 0,03$ frente a $1,5 \pm 0,14$; $P < 0,001$). Por el contrario, los niveles de LDL y TG fueron significativamente más bajos en el grupo con infección crónica que los niveles en los otros grupos. El GIM-c se redujo en el grupo con infección crónica, con una diferencia intergrupar significativa ($0,67 \pm 0,02$ frente a $0,71 \pm 0,003$ frente a $0,72 \pm 0,01$ mm, $P = 0,003$).
Conclusiones	El estudio reveló que la infección crónica por el VHC se asoció con una resistencia a la insulina grave y con aterosclerosis leve, lo que sugiere una característica única de la anormalidad metabólica relacionada con el VHC.
Comentarios	Limitaciones: El estudio se realizó en una zona rural, por lo que es posible que existan diferencias con los resultados obtenidos en otros estudios. La naturaleza transversal del estudio impide realizar asociaciones longitudinales; además destaca la ausencia de asociaciones de riesgo en los resultados detallados.
	Fortalezas: La muestra se extrajo mediante una cohorte de población seguida durante un largo periodo de tiempo, y se incluyó prácticamente toda la cohorte en el estudio. Se realiza una buena definición y división entre infección crónica y transitoria de VHC.
Calidad de la evidencia	Media (3) (D)

Resultado enfermedad cardiovascular:

Estudio 8. Butt et al. 2017 ⁷⁵	
Estudio	Diseño: Estudio casos-control retrospectivo
	Objetivos: Determinar la asociación de los niveles lipídicos con el riesgo de IAM in personas infectadas y no infectadas con VHC.
	Periodo de realización: 2001 – 2015
Población	<p>Número de participantes / grupo: Los participantes se extrajeron de la cohorte ERCHIVES (Electronically Retrieved Cohort of HCV Infected Veterans). Se incluyeron 274.225 personas infectadas con VHC y 351.671 no infectadas, y se identificó a 85.863 personas infectadas y no infectadas por VHC en la población emparejada por puntuación de propensión y 55.814 personas infectadas con VHC y 84.772 no infectadas en la población con bajo riesgo de ECV.</p> <p>Características de los casos: Se crearon 2 conjuntos de datos, el primero comprendía a pacientes “emparejados por puntuación de propensión” de tener ECV, y el segundo comprendía a pacientes con “bajo riesgo de ECV”.</p>
Intervención	Medir la incidencia de IAM, y los niveles de CT, TG, LDL y HDL.
Resultados	En el conjunto de datos “emparejados por puntuación de propensión” las tasas de incidencia / 1000 años-paciente (intervalo de confianza [IC] del 95%) para el IAM entre el estrato CT de 200-239 fueron de 5.3 (4.89, 5.71) para VHC-positivo versus 4.71 (4.42, 5) para VHC-negativo los hombres (P = .02) y para CT> 240 mg / dL fueron 7.38 (6.49, 8.26) versus 6.17 (5.64, 6.71) (P = .02). Para el colesterol de LDL de 130-159 mg / dL, las tasas de IAM fueron 5,44 (4,97, 5,91) para VHC-positivo y 4,81 (4,48, 5,14) para hombres VHC negativos (P = 0,03). El riesgo al aumentar los niveles de lípidos fue mayor en los hombres más jóvenes VHC positivos que en los VHC negativos (p. Ej., TC> 240 mg / dl: edad 50, Hazard ratio (HR) 1,38 [VHC-positivo] y 1,12 [VHC-negativo]; edad ≤50, HR 1.6 [VHC-positivo] y 1.29 [VHC-negativo]), y se alteró más en hombres VHC positivos debido a terapia hipolipemiente (cambio en la HR con terapia hipolipemiente para TC> 240 mg / dL de 1.82 a 1.19 [VHC-positivo] de 1,48 a 1,03 [VHC-negativo]).
Conclusiones	Los hombres con VHC positivo tienen un mayor riesgo de IAM que los hombres con VHC negativos a niveles más altos de CT / LDL; este riesgo es más pronunciado a una edad más temprana. La terapia hipolipemiente reduce significativamente este riesgo, con una reducción más profunda entre los hombres VHC positivos frente a VHC negativos a niveles de lípidos similares.
Comentarios	Limitaciones: Las analíticas se realizaron durante el seguimiento clínico, por lo que no se conoce el número de analíticas no realizadas bajo periodo de ayunas. Además, puede existir sesgo de selección al darse el caso de veteranos que no acudan a su centro de referencia para tratar afecciones agudas. Por último, se excluyeron a las mujeres de los análisis, por lo que los datos no son generalizables a este estrato poblacional.
	Fortalezas: Se empleó la clasificación CIE-9 para diseñar los criterios de inclusión y exclusión. Además, se incluyeron datos tanto de pacientes hospitalizados como ambulatorios, recogiendo así datos de distintos estadios de las patologías.
Calidad de la evidencia	Media (2+) (C)

Estudio 9. Kakinami et al. 2013⁷⁸

Estudio	Diseño: Estudio transversal
	Objetivos: Comparar la escala de riesgo de Framingham y las edades vasculares entre personas mono-infectadas con VIH, coinfectadas con VIH/VHC y monoinfectadas con VHC, comparándolas con una muestra de base poblacional no infectada de residentes en EE.UU. y emparejada por sexo, raza y edad.
	Periodo de realización: 2004 – 2009
Población	<p>Número de participantes / grupo: 588 sujetos infectados (VIH: n= 239, VIH/VHC: n= 182, VHC: n= 167) y 1764 sujetos no infectados.</p> <p>Características de los casos: Se incluyeron pacientes que tuviesen una visita médica en uno de los 4 hospitales de la comunidad Rochester. En el caso de infección por VHC, sólo se incluyen pacientes con infección crónica por VHC (detectable carga viral de VHC y anticuerpos positivos para VHC, con niveles normales de bilirrubina y niveles de transaminasas inferiores a 5x ULN). Por otro lado, se excluyeron a los sujetos que estuviesen fuera del rango de edad de 30-74 años, con antecedentes de ECV, con datos perdidos en alguno de los componentes de la FRS, o pacientes con infección viral que en el momento del estudio recibían tratamiento para VHC.</p>
Intervención	Medir el riesgo absoluto de eventos cardiovasculares a los 10 años, medido por la escala de riesgo cardiovascular de Framingham, y las diferencias de edad vascular.
Resultados	<p>Tras controlar por las covariables y en comparación con el grupo control, los sujetos con monoinfección VHC tuvieron un riesgo 2.4 veces mayor de padecer ECV a los 10 años, medido por la escala de riesgo de Framingham (IC 95%: 1,15 - 3,60, p<0,0001). Además, para los sujetos con coinfección VIH/VHC, el riesgo fue 2 veces mayor (IC 95%: 0.20-3.89, p=0,03). Aunque en los sujetos con VIH se obtuvo un riesgo 0.88 veces mayor que el riesgo en su grupo de comparación, este no fue estadísticamente significativo (IC 95%: -0.58-2.33, p = 0,24).</p> <p>Los sujetos con VIH / VHC tuvieron diferencias de edad vascular que fueron 4,1 años mayores que las diferencias de edad vascular en la población general (IC 95%: 2.33-6.53, p = 0,01). Los participantes con VHC tuvieron edades vasculares que fueron 4,4 años mayores que la diferencia de edad vascular en la población general (IC 95%: 0.78-7.46, p <0,001). Entre los sujetos con VIH, la diferencia de edad vascular fue 2,4 años mayor que la diferencia de edad vascular en el grupo de comparación, pero no fue significativamente diferente (IC 95%: -0.48-5.21, p = 0,10).</p>
Conclusiones	Los resultados de este estudio sugieren que el riesgo de ECV aumenta en personas coinfectadas con VIH / VHC y monoinfectadas con VHC en comparación con la población general.
Comentarios	<p>Limitaciones: la naturaleza transversal del estudio y el limitado tamaño muestral hacen que no se sea capaz de examinar efectos longitudinales. Existe un posible sesgo de información a la hora de recoger los datos demográficos y clínicos. Por último, destacar que la FRS no ha sido validada para poblaciones con VHC o VIH/VHC.</p>
	<p>Fortalezas: La escala de riesgo de Framingham ha mostrado ser consistente en la población general y con VIH independientemente de qué ecuación se emplee para cuantificar el riesgo cardiovascular. Es el primer estudio en comparar simultáneamente la escala FRS general y las edades vasculares en la población general con poblaciones con VIH, VIH/VHC o VHC.</p>
Calidad de la evidencia	Media (3) (D)

Estudio 10. Roed et al. 2014 ⁷⁹	
Estudio	Diseño: Estudio transversal
	Objetivos: Examinar exhaustivamente la prevalencia de los tradicionales factores de riesgo de la enfermedad de la arteria carótida, SM, GIM-c, así como una gama de biomarcadores endoteliales.
	Periodo de realización: 12/2010 - 07/2011
Población	<p>Número de participantes / grupo: 60 pacientes con CHC y 60 controles.</p> <p>Características de los casos: Se incluyeron a los pacientes que padecían una infección prevalente de CHC confirmada (definida como dos pruebas positivas de ARN-VHC medidas con 6 meses de diferencia), tuviesen una edad comprendida entre 18 y 70 años, y no se hubieran sometido a terapia antiviral durante al menos 1 año antes de la inclusión. Por otro lado, se excluyeron a los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, cardiopatía isquémica o cardiopatía descompensada, un evento cardiovascular previo, coinfección por VIH o VHB, embarazo y lactancia.</p>
Intervención	Se examinaron los factores de riesgo de la enfermedad arterial coronaria tradicional, el SM, el GIM-c y una variedad de biomarcadores endoteliales.
Resultados	Los pacientes con CHC tuvieron más HTA (40% versus 25%, tasa de prevalencia (TP): 1.6, IC del 95%: 0.9-2.7) y fumaron más (53% versus 38%, TP: 1.4, IC 95%: 0.9 -2.1). Los pacientes con CHC tenían menos dislipidemia (incluyendo una LDL y HDL significativamente más baja). El aumento del GIM-c por encima del percentil 75 estándar se observó con mayor frecuencia en la CHC (9% versus 3%, TP: 1.7, IC 95%: 0.4-6.7), aunque la diferencia de medias fue de 0.04 mm (IC 95%: 0.00-0.08). Además, se encontró que una gama de marcadores de riesgo cardiovascular fue más frecuente en pacientes con CHC que en personas no infectadas por el VHC de edad similar.
Conclusiones	Aunque los hallazgos fueron contradictorios, indican que la infección por el VHC crónica (CHC) puede estar asociada con una mayor prevalencia de factores de riesgo de ECV en comparación con las personas no infectadas con el VHC. La mayoría de los biomarcadores endoteliales fueron elevados en los pacientes con CHC. Aunque variado, el patrón de biomarcadores apunta a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en los pacientes con CHC.
Comentarios	Limitaciones: El tamaño muestral fue limitado, pudiendo suponer una baja precisión estadística en las estimaciones y obstaculizando el ajuste por factores de confusión. Por otro lado, la naturaleza transversal del estudio no permitió desentrañar el orden cronológico exacto y la colinealidad para varios marcadores de riesgo. Por último, al no poder emparejar los grupos por sexo, es posible que provoque algún error en la estimación.
	Fortalezas: Se realizaron repetidas mediciones de ARN-VHC para establecer la cronicidad de la infección por VHC.
Calidad de la evidencia	Media (3) (D)

5. DISCUSIÓN

Los objetivos de la presente revisión consistieron en estudiar las modificaciones que produce el VHC en el metabolismo lipídico de los pacientes con infección crónica, y si esas modificaciones pueden asociarse a episodios posteriores de ECV. Como resultados de la revisión se encontró que las fracciones lipídicas en los pacientes con infección crónica por VHC se alteran debido a la infección, disminuyendo a lo largo del tiempo que dure la misma^{74,76,77}. Además, se observó que la infección por VHC provoca un aumento de riesgo de padecer aterosclerosis⁷⁰⁻⁷² o de desarrollar ECV^{70,78}.

5.1. Características de los estudios revisados

A pesar de la relevancia de los resultados, los estudios difieren en los objetivos y en los métodos empleados, implicando una gran heterogeneidad en cuanto a población estudiada, características de la población y mediciones realizadas. Además, la mayoría de los estudios revisados tuvieron un diseño descriptivo o analítico observacional y cuentan con una serie de limitaciones propias de este tipo de diseños, los cuales nos impiden realizar asociaciones longitudinales o causales entre el VHC y el perfil lipídico, aterosclerosis o las ECV. Estos estudios proporcionan un nivel de evidencia moderado, por lo que se deben de extraer las conclusiones de esos resultados de manera cautelosa. Sin embargo, también se encontraron estudios de elevada calidad metodológica, como son el metaanálisis de Petta et al.⁷⁰ y los dos metaanálisis de Olubamwo et al.^{71,72}. De ellos es posible extraer conclusiones con elevada certeza de que las asociaciones y riesgos serán similares en la realidad.

Una de las diferencias más notables, en relación con la calidad metodológica de los estudios, radica en el control de los posibles factores confusores. Mientras que algunos estudios no realizan ajustes por factores de confusión^{73,79}, otro únicamente ajusta por edad y sexo⁷⁷, y el resto ajustan por distintas variables, siendo las más comunes: la edad, el sexo, la variable de IMC categorizada, el empleo o no de agentes hipolipemiantes, ser fumador o no, y la presencia o no de patologías como HTA, DM tipo 2, o hipercolesterolemia^{75,76,78}. Además, en el caso de los metaanálisis, dos de ellos mencionan los principales factores de confusión controlados por los estudios que analizan^{71,72}, mientras que el otro informa de que no han podido ser controlados los factores confusores mencionados, al no ser similares en todos los estudios⁸⁰. Siguiendo esta línea, también se aprecia que la mayor parte de los estudios revisados coincide en la característica metodológica del emparejamiento, siendo común realizar emparejamiento únicamente por sexo y edad^{73-75,78,79}. De todo ello se puede concluir que los estudios que controlan por factores de confusión aparte de edad y sexo, realizan el ajuste por los factores de riesgo conocidos para las ECV, supuestamente en un intento de apreciar la relación de las asociaciones entre el VHC y las variables resultado medidas. Sin embargo, queda palpable en algunos estudios la falta de realización de medidas de asociación, en estudios en los que metodológicamente era posible la

extracción de medidas tipo OR, medida que en este caso podría aportar información acerca de la relación que tiene el VHC con los cambios en las fracciones lipídicas⁷⁴ o acerca su relación con el VOP, el DMF de la arteria humeral, o el aumento de GIM-c⁷³. Por otro lado, también se aprecia en los estudios de tipo transversal la falta de realización de medidas de asociación o de modelos de regresión multivariable que indiquen la asociación del VHC con las variables resultado buscadas⁷⁷⁻⁷⁹.

En cuanto a la heterogeneidad de las características de los estudios incluidos en la revisión, se aprecian diferencias en las poblaciones analizadas, las características de esas poblaciones, los tamaños muestrales, así como los criterios de inclusión en los estudios o los métodos diagnósticos y de análisis empleados.

El tamaño de las muestras analizadas varió notablemente, desde estudios con una muestra aproximada de 70 personas (incluyendo a 50 casos y a 22 controles)⁷³ hasta estudios de grandes muestras de aproximadamente 749.186 personas (292.388 casos con VHC y 456.798 controles)⁷⁰. Además, los estudios se llevaron a cabo en diversos países, desde EEUU^{75,76,78}, pasando por Italia^{70,71}, Dinamarca⁷⁹ o Egipto⁷⁰, hasta Japón⁷⁷ y Australia⁷³. Cabe destacar que únicamente uno de los estudios realizó una estimación del tamaño muestral mínimo necesario para llevar a cabo el estudio⁷⁹, quedando el resto sujetos a la disponibilidad de pacientes o al acceso a los datos de personas incluidas en bases de datos informatizadas.

Por otro lado, las características de los individuos observados presentan notables diferencias, desde la existencia de varias razas dentro de los participantes⁷⁶, la presencia de pacientes con/sin fibrosis hepática, coinfecciones con VIH⁷⁸, infección con genotipos distintos del VHC⁷⁶ o la inclusión de diversos estratos de edad (población mayor de 18 años, o estratos de 30 a 74 años)^{78,79}. Además, aunque todos los estudios definen como factor de exposición la infección por VHC, los métodos diagnósticos de los estudios varían, siendo en algunos de los casos diagnosticada la infección mediante la presencia de anticuerpos anti-VHC (realizados mediante técnicas de EIA)^{70,77}, y en otros la presencia de ARN-VHC (mediante la técnica de PCR)^{70,73,76,79}, o la combinación de ambos^{70,74,75,78}; además algunos de los estudios incluyen un diagnóstico positivo repetido durante un periodo mínimo de 6 meses tras la primera medición como requisito necesario para confirmar un diagnóstico. En el estudio en el que se realizó el diagnóstico del VHC por las técnicas de EIA pueden verse alterados los resultados de fracciones lipídicas en aquellos pacientes con una infección pasada o inactiva en los que las mismas hayan vuelto a valores normales, ya que las técnicas de EIA no distinguen entre infección activa e inactiva.

Por otro lado, como diferencias en las características de los individuos, se aprecia que uno de los estudios incluye exposiciones a VIH y a la coinfección por VIH/VHC⁷⁸, mientras que el resto incluye como criterio de exclusión la presencia de coinfecciones por VIH o VHB. En este sentido, también se observa que varios de los estudios incluyen pacientes con diversos grados de esteatosis y fibrosis, los cuales pueden tener valores más bajos de HDL o CT⁷⁴⁻⁷⁸. Además, en la gran mayoría de los estudios se aceptan comorbilidades tales como HTA o DM tipo 2^{74,75,77,78}, siempre que no se esté bajo la prescripción de agentes hipolipemiantes o insulina.

5.2. Discusión de los resultados obtenidos

5.2.1. Perfil lipídico

La revisión muestra que se producen cambios en el perfil lipídico tras la infección por VHC; en concreto, después un periodo de tiempo tras la infección, se muestra como los niveles de las fracciones lipídicas disminuyen⁷⁴. Además, se demuestra la asociación de alguna de las fracciones lipídicas, como los TG, con los niveles de carga viral del VHC; además de asociarse otras fracciones lipídicas (como TG, HDL, TC) con la aparición de complicaciones de la infección tales como esteatosis y su evolución a fibrosis⁷⁶. Aunque las lipoproteínas parecen ser esenciales para el ciclo de vida del VHC se producen alteraciones en el perfil lipídico paradójicamente, debido a que el VHC interactúa con el metabolismo lipídico del huésped infectado^{81,82}. Esta interacción se realiza por medio de varios mecanismos, como son la promoción de la lipogénesis, la reducción de la oxidación de ácidos grasos y la disminución de la exportación de lípidos, llevando al desarrollo de hipolipidemia y esteatosis⁸¹.

La hipolipidemia está causada principalmente por la disminución del colesterol LDL (β -lipoproteína)⁸³⁻⁸⁶, pero también se ha reportado la posible reducción del colesterol HDL^{87,88}. Sin embargo, se han encontrado controversias en la bibliografía en cuanto a las posibles modificaciones de niveles de TG, los cuales en algunos casos se reducen^{74,83,85,88} y en otros casos no disminuyen^{86,87}, sino que incluso aumentan en pacientes con niveles elevados de grasa, como se muestra en el artículo de Ramcharran et al⁷⁶. Además, se han asociado algunos genotipos a la infección por VHC, provocando alteraciones del metabolismo lipídico. En concreto, el genotipo CC rs12979860 asociado al gen IL28B se ha relacionado, en la infección por VHC, a hipocolesterolemia menos acusada (menores disminuciones de LDL y CT) y menor grado de severidad en las esteatosis desarrolladas^{80,89-92}.

Posteriormente a estos descubrimientos, se ha intentado estudiar el efecto que tiene el tratamiento para la infección por VHC en la hipolipidemia causada. En concreto, se ha encontrado que la hipolipidemia es reversible después de la erradicación exitosa del VHC mediante tratamientos basados en IFN, pero persiste en aquellos pacientes que no alcanzan la RVS o no responden al tratamiento, consiguiendo revertir la disminución de las fracciones de LDL y CT^{86,93-97}. En este mismo sentido se han encontrado, en la bibliografía más actual, resultados similares cuando el tratamiento se realiza por medio de los nuevos AAD. En estos casos, con algunos tratamientos se ha apreciado una disminución del colesterol sérico y un aumento de TG durante el periodo en el que se lleva a cabo el tratamiento⁹⁸, mientras que con otros tratamientos se han apreciado aumentos de colesterol sérico durante el tratamiento⁹⁹. Sin embargo, todos los estudios llegan a la conclusión de que tras haber conseguido la RVS y la erradicación de la enfermedad, el tratamiento con AAD consigue la recuperación de las alteraciones lipídicas producidas, con un aumento en el colesterol sérico y niveles de LDL⁹⁸⁻¹⁰².

Por otro lado, sigue siendo controvertida la causa por la que se produce la disminución de lípidos séricos; se cree que es un efecto directo de la infección por VHC o el resultado de daño hepático causado por

hepatitis^{103,104}. El hígado desempeña un papel importante en el metabolismo lipídico y puede estar influido por la inflamación hepática. Sin embargo, la hipolipemia observada en la infección por VHC parece deberse a la modulación del metabolismo lipídico por VHC, puesto que se ha encontrado que los pacientes con CHC tienen concentraciones de colesterol significativamente más bajas que aquellos con infección crónica por hepatitis B^{93,105,106}. En este sentido, en el estudio de Miyajima et al. también se demostró que la infección crónica activa por VHC provoca niveles significativamente más bajos de LDL y TG en comparación con el grupo de infección inactiva y los pacientes no infectados. A su vez, los pacientes con una infección inactiva o ya pasada tenían niveles más bajos de LDL y TG que los pacientes que nunca habían estado infectados por VHC, lo que corrobora el posible efecto de una posible inflamación hepática o de una modulación residuales⁷⁷.

5.2.2. Aterosclerosis y enfermedad cardiovascular

En la revisión se demuestra que los pacientes con VHC tienen más riesgo de padecer aterosclerosis y/o ECV que la población no infectada; además se describen aumentos de GIM-c y el desarrollo de placas carotídeas debidas a la aterosclerosis. Sin embargo, se observan discrepancias en los resultados de los estudios en cuanto al aumento de GIM-c. En los estudios de Petta et al.⁷⁰, Olubamwo et al.⁷¹ se describió un aumento del riesgo de padecer un aumento de GIM-c, y a su vez, en el estudio de Pateria et al.⁷³ se describió un aumento de GIM-c derecha en pacientes con infección crónica por VHC de genotipo 1. En cambio, en el estudio de Miyajima et al.⁷⁷ se observó una disminución en el GIM-c en pacientes con infección crónica por VHC en comparación con pacientes con infección pasada y con pacientes no infectados.

En este sentido, también se aprecian discrepancias en los estudios en la medición del riesgo de padecer IAM. En el estudio de Butt et al. de 2017⁷⁵ se observa una disminución del riesgo de IAM en los estratos de fracciones lipídicas disminuidos. Sin embargo, en el metaanálisis de Petta et al.⁷⁰ se observa un aumento de riesgo de eventos cerebro-cardiovasculares, los cuales incluyen el IAM. A sabiendas de que la infección por VHC provoca la disminución de las fracciones lipídicas, resulta contradictorio que en el estudio de Butt et al. los pacientes con infección crónica por VHC, los cuales presentarían por defecto una disminución de las fracciones lipídicas, se observe una disminución del riesgo de padecer IAM en aquellos con niveles inferiores de LDL o HDL.

En concordancia con los estudios revisados, también se ha evidenciado en pacientes con coinfección de VHC/VIH, que la infección por VHC aumenta el riesgo de padecer ECV en las poblaciones previamente infectadas por VIH, en comparación con pacientes con mono infección por VIH^{107,108}. Las causas del aumento de riesgo de padecer aterosclerosis y ECV debido al VHC todavía no están esclarecidas, sin embargo, el VHC provoca una serie de alteraciones en el organismo que pueden dar lugar al desarrollo de aterosclerosis y de ECV.

Por un lado, la infección por VHC interfiere con el metabolismo de la glucosa y los lípidos, causando resistencia a la insulina, esteatosis y DM tipo 2; siendo conocido que estos factores están asociados con el desarrollo de la aterosclerosis¹⁰⁹. Por otro lado, la infección por VHC supone el evento inicial en una cascada de inflamadores crónicos a nivel sistémico, lo que puede promover el proceso aterogénico¹¹⁰. La producción de citoquinas inflamatorias y proinflamatorias, como la interleucina, o el factor de necrosis tumoral, producen inflamación local y fibrosis¹¹¹. Además, las alteraciones en la flora intestinal que se observan en pacientes con infección crónica por VHC conducen a un aumento de los niveles de endotoxinas, lo que aumenta aún más la producción de citoquinas¹¹². Además, la esteatosis y la fibrosis hepática inducen una serie de cambios metabólicos que pueden ser parcialmente responsables de un aumento observado en la prevalencia de la aterosclerosis o de ECV. Los cambios metabólicos se producen a través de la estimulación inmunitaria crónica y del aumento de la expresión de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral α o el fibrinógeno¹¹³⁻¹¹⁷. Estas moléculas significan la inhibición de la señalización de insulina y la inhibición de los mediadores antiinflamatorios como la adiponectina, que a su vez resultan en el desarrollo de resistencia a la insulina y progresión de la esteatosis^{113,118}.

También se ha observado que hay niveles elevados de marcadores inflamatorios, disfunción endotelial en la esteatosis hepática, e invasión directa de la pared arterial en los pacientes infectados por VHC, lo que tal vez explica al menos una parte del riesgo elevado de pacientes con VHC de enfermedad de la arteria coronaria^{85,114}. Se ha descubierto que los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral α son elevados en pacientes infectados por el VHC en comparación con sujetos de control no infectados del VHC¹¹⁴. Además, no solo existe una asociación entre la presencia de VHC y la ECV, sino que también parece haber una relación causal entre la carga de infección por VHC (como lo demuestra la carga viral o la enfermedad hepática) y el riesgo de ECV¹⁰⁹. El estado proinflamatorio resultante de la infección por VHC que conduce a un aumento de la ECV también promueve un entorno pro-fibrótico que da lugar a la esteatosis hepática y la fibrosis¹¹⁹. En este sentido se ha demostrado que la gravedad de la fibrosis hepática está directamente relacionada con el número de placas carotídeas¹²⁰, o que la carga viral y la esteatosis hepática se asocian de forma independiente con la aparición de aterosclerosis¹¹⁹. Por lo tanto, la mayor carga viral de VHC puede hacer que los pacientes con infección crónica tengan más probabilidades de desarrollar una ECV asociada al VHC¹⁰⁹.

En este caso, igual que con el objetivo anterior, se ha revisado la literatura existente a fin de encontrar estudios que analicen las modificaciones en el riesgo de padecer aterosclerosis o ECV tras someterse a un tratamiento para la infección por VHC. En el caso de los tratamientos con IFN, se ha encontrado, en el estudio de Mahale et al.¹²¹, que la RVS reduce el riesgo de padecer un IAM, pero no reduce el riesgo de padecer enfermedad coronaria. Sin embargo, en el estudio de Nahon et al. se describió un descenso significativo del riesgo de padecer ECV en general¹⁰⁰. Sin embargo, así como al revisar estudios en los

que se haya administrado un tratamiento basado en interferón, no se han encontrado estudios longitudinales que estudien, con tratamientos basados en AAD, si se reduce el riesgo de padecer aterosclerosis o ECV tras la erradicación de la infección; o si el riesgo de padecer una ECV se mantiene a lo largo del tiempo, incluso tras la eliminación del virus del organismo.

Finalmente, se analizaron los resultados obtenidos con dos revisiones relacionadas con el tema. Los resultados obtenidos por Roed et al.¹²² y Petta et al.¹²³ se enfocan en la misma dirección que los presentes, es decir, que de los artículos encontrados en la literatura científica se revela una tendencia de los pacientes con infección por VHC a tener mayor riesgo de padecer ECV. En concreto, en el artículo de Roed et al. se describió un aumento de riesgo de padecer enfermedad arterial coronaria, mientras que en el estudio de Petta et al. se evidenció un aumento del riesgo de desarrollar aterosclerosis, daño miocárdico, eventos cerebro-cardiovasculares y mortalidad cardiovascular. Los autores de las revisiones también tuvieron ciertas limitaciones a la hora de realizar el análisis de los estudios, debido a la gran heterogeneidad y calidad metodológica de los mismos.

5.3. Limitaciones y fortalezas del estudio

Se han encontrado diversas limitaciones a la hora de desarrollar el presente estudio, estando principalmente relacionados con la bibliografía existente. En concreto, se observa que la mayor parte de los estudios son de moderada evidencia científica, siendo prácticamente la mitad estudios transversales, y únicamente contando con tres estudios de elevada consistencia. Esta limitación a la inclusión de los estudios es debida a que la mayor parte de los estudios de mayor evidencia que fueron encontrados estaban incluidos en los metaanálisis revisados. Estos artículos no fueron incluidos en conjunto con los metaanálisis para evitar repetir resultados, y con el conocimiento de que era mayor la calidad científica de los metaanálisis que los estudios individuales que los conforman. Sin embargo, dada la gran cantidad de artículos reportados y posteriormente analizados, y que la gran mayoría de los artículos no incluidos en la revisión se encontraban presentes en los metaanálisis, se considera que la posible pérdida de información resultante de las limitaciones metodológicas del estudio ha sido escasa.

Así como se han descrito las limitaciones encontradas en el desarrollo del estudio, también se han identificado las fortalezas con las que cuenta el mismo, que radican fundamentalmente en la realización de una amplia búsqueda de artículos y la aplicación de unos criterios de inclusión definidos. Además, el estudio consigue evidenciar la relación entre la hipolipidemia causada por el VHC y la aterosclerosis o ECV que se suceden en los pacientes con infecciones crónicas.

Por último, y aunque no es un objetivo propio del estudio, se intenta dar una posible justificación de las causas que conducen a la hipolipidemia o del aumento de riesgo de desarrollar ECV debidas a la infección crónica por VHC. Conseguir establecer una relación causal entre el VHC y el descenso de las fracciones lipídicas o la aparición de ECV como la aterosclerosis o el IAM ayudaría a esclarecer el ciclo de infección y replicación del virus, a fin de localizar puntos del ciclo viral en los que poder romper la

replicación viral mediante el tratamiento. Además, el conocer estas relaciones permite poder tomar medidas de prevención secundaria, con el cambio de estilos de vida hacia un modo de vida saludable que dificulte su aparición.

También se considera de gran importancia llegar a conocer qué efectos podrían ocasionar estas alteraciones provocadas por el virus a largo plazo, en el caso de los pacientes crónicos que han sido tratados con tratamientos convencionales o AAD. Aunque se demuestra un retorno a valores basales de las fracciones lipídicas tras la erradicación del virus, es posible que se produzcan modificaciones permanentes a nivel cardiovascular que ocasionen ECV a largo plazo aunque se haya eliminado la infección. Este hecho supondría un grave problema de Salud Pública, debido a que la esperanza de vida de las personas que actualmente poseen una infección crónica por VHC aumentaría (debido a la desaparición de la mayoría de las complicaciones que aparecen tras varios años de infección), y toda esa población que fallece a consecuencia de la infección desarrollaría una ECV debido a los remanentes del virus, con el consiguiente aumento del gasto sanitario en cuidados profesionales y tratamientos a nivel crónico.

5.4. Conclusiones

Se cree que este artículo abrirá las puertas a futuros estudios longitudinales que incluyan las modificaciones en los niveles de las fracciones lipídicas ocasionadas en el tiempo y las posibles ECV que se desarrollen. Sin embargo, se observan discrepancias en la bibliografía existente con respecto a los resultados encontrados. Además, se precisan más estudios que describan la asociación del VHC con los cambios producidos en el metabolismo lipídico y con el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares; y acerca de los posibles cambios que se produzcan en los mismos tras someter a los pacientes a tratamiento para el VHC mediante los nuevos fármacos AAD.

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**: 2095-2128.
- 2 Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M *et al.* Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; **385**: 117-171.
- 3 GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global , regional , and national age-sex specific mortality for 264 causes of death , 1980 – 2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; **390**: 1151–210.
- 4 Magiorkinis G, Magiorkinis E, Paraskevis D, Ho SYW, Shapiro B, Pybus OG *et al.* The Global Spread of Hepatitis C Virus 1a and 1b: A Phylodynamic and Phylogeographic Analysis. *PLoS Med* 2009; **6**: e1000198.
- 5 O'Donnell J, Jones J. Diffusion of the intravenous technique among drug addicts. En: Ball J, Chambers C (eds). *Epidemiology of opiate addiction in the United States*. Thomas: Springfield (Illinois), 1970, pp 147-164.
- 6 Zule WA, Vogtsberger KN, Desmond DP. The intravenous injection of illicit drugs and needle sharing: An historical perspective. *J Psychoactive Drugs* 1997; **29**: 199-204.
- 7 Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: Implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000; **31**: 777-782.
- 8 GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global , regional , and national incidence , prevalence , and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries , 1990 – 2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Egypt Hear J* 2017; **390**: 1211-59.
- 9 Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; **61**: 45-57.
- 10 World Health Organization. *Global hepatitis report, 2017*. 2017 doi:ISBN 978-92-4-156545-5.
- 11 Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Virus de las hepatitis. En: *Microbiología Médica*. Elsevier Inc., 2006, pp 686-687.
- 12 Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG *et al.* Global distribution

- and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015; **61**: 77-87.
- 13 WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Ginebra World Heal. Organ. 2016; : 138.
 - 14 Salvatierra K. Epidemiología molecular del virus de la hepatitis C. *Infectio* 2017; **21**: 117-125.
 - 15 Kim CW, Chang K. Hepatitis C virus : virology and life cycle. *CMH* 2013; **19**: 17-25.
 - 16 Koutsoudakis G, Forns X, Pérez-del-Pulgar S. Biología molecular aplicada del virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2013; **36**: 280-293.
 - 17 Koutsoudakis G, Kaul A, Steinmann E, Kallis S, Lohmann V, Pietschmann T *et al.* Characterization of the Early Steps of Hepatitis C Virus Infection by Using Luciferase Reporter Viruses. *J Virol* 2006; **80**: 5308-5320.
 - 18 Barth H, Schäfer C, Adah MI, Zhang F, Linhardt RJ, Toyoda H *et al.* Cellular Binding of Hepatitis C Virus Envelope Glycoprotein E2 Requires Cell Surface Heparan Sulfate. *J Biol Chem* 2003; **278**: 41003-41012.
 - 19 Agnello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang QX. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; **96**: 12766-12771.
 - 20 Blanchard E, Belouzard S, Goueslain L, Wakita T, Dubuisson J, Wychowski C *et al.* Hepatitis C Virus Entry Depends on Clathrin-Mediated Endocytosis. *J Virol* 2006; **80**: 6964-6972.
 - 21 Meertens L, Bertaux C, Dragic T. Hepatitis C Virus Entry Requires a Critical Postinternalization Step and Delivery to Early Endosomes via Clathrin-Coated Vesicles. *J Virol* 2006; **80**: 11571-11578.
 - 22 Miyanari Y, Hijikata M, Yamaji M, Hosaka M, Takahashi H, Shimotohno K. Hepatitis C Virus Non-structural Proteins in the Probable Membranous Compartment Function in Viral Genome Replication. *J Biol Chem* 2003; **278**: 50301-50308.
 - 23 Gosert R, Egger D, Lohmann V, Bartenschlager R, Blum HE, Bienz K *et al.* Identification of the hepatitis C virus RNA replication complex in Huh-7 cells harboring subgenomic replicons. *J Virol* 2003; **77**: 5487-92.
 - 24 Nielsen SU, Bassendine MF, Burt AD, Martin C, Pumeechockchai W, Toms GL. Association between Hepatitis C Virus and Very-Low-Density Lipoprotein (VLDL)/LDL Analyzed in Iodixanol Density Gradients. *J Virol* 2006; **80**: 2418-2428.
 - 25 Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C FAQs for Health Professionals. CDC.

- 2018; : 17.
- 26 WHO. Hepatitis C: Key facts. Ginebra World Heal. Organ. 2017; : 9.
 - 27 Dirección Xeral de Asistencia Sanitaria, Sanidad J de GC de. Guía de práctica clínica Hepatitis C. 2013; : 94.
 - 28 Aguilera Guirao A, Alonso Fernández R, Córdoba Cortijo J, Fuertes Ortiz de Urbina A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. En: Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (eds). *Procedimientos en Microbiología clínica*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), 2014, pp 23-29.
 - 29 Martínez-Rebollar M, Larrousse M, Calvo M, Muñoz A, González A, Lonc M *et al*. Estado actual de la hepatitis aguda C. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; **29**: 210-215.
 - 30 Bajpai M, Gupta E, Choudhary A. Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. *Asian J Transfus Sci* 2014; **8**: 19.
 - 31 WHO. Notas descriptivas: Hepatitis C. Ginebra WHO. 2018; : 14.
 - 32 Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: A chronic problem. *Hepatology* 2008; **47**: 321-331.
 - 33 The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance : Recommendations for Testing , Managing , and Treating Hepatitis C. *Hepatology* 2017; **19**: 1-47.
 - 34 Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical Outcomes after Transfusion-Associated Hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1463-1466.
 - 35 Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML *et al*. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992; **16**: 273-81.
 - 36 Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008; **48**: 418-431.
 - 37 El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; **132**: 2557-2576.
 - 38 Fraser GM, Harman I, Meller N, Niv Y, Porath A. Diabetes mellitus is associated with chronic hepatitis C but not chronic hepatitis B infection. *Isr J Med Sci* 1996; **32**: 526-30.
 - 39 Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased Risk of Type 2 Diabetes in Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Mayo Clin Proc* 2000; **75**:

355-359.

- 40 Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L *et al.* Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; **29**: 328-333.
- 41 Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat* 2012; **19**: 301-306.
- 42 Chang M-L. Metabolic alterations and hepatitis C: From bench to bedside. *World J Gastroenterol* 2016; **22**: 1461.
- 43 Aizawa Y, Seki N, Nagano T, Abe H. Chronic hepatitis C virus infection and lipoprotein metabolism. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 10299-10313.
- 44 Forde KA, Haynes K, Troxel AB, Trooskin S, Osterman MT, Kimmel SE *et al.* Risk of myocardial infarction associated with chronic hepatitis C virus infection: a population-based cohort study. *J Viral Hepat* 2012; **19**: 271-277.
- 45 Gershon AS, Margulies M, Gorczynski RM, Heathcote EJ. Serum cytokine values and fatigue in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat* 2000; **7**: 397-402.
- 46 Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1685-1695.
- 47 Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006; **6**: 508-19.
- 48 Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; **420**: 868-74.
- 49 Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000; **133**: 592-9.
- 50 Mehta S, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J *et al.* Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; **38**: 50-56.
- 51 Butt AA, Fultz SL, Kwok CK, Kelley D, Skanderson M, Justice AC. Risk of diabetes in HIV infected veterans pre- and post-HAART and the role of HCV coinfection. *Hepatology* 2004; **40**: 115—119.
- 52 Shaheen M, Echeverry D, Oblad MG, Montoya MI, Teklehaimanot S, Akhtar AJ. Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; **75**: 320-6.
- 53 Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: Implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res* 2005; **33**: 145-50.

- 54 Bragg DA, Crowl A, Manlove E. Hepatitis C: A New Era. *Prim Care - Clin Off Pract* 2017; **44**: 631-642.
- 55 Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection with Hepatitis C Virus after Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015; **62**: 683-694.
- 56 Chung RT, Davis GL, Jensen DM, Masur H, Saag MS, Thomas DL *et al.* Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; **62**: 932-954.
- 57 Parekh PJ, Shiffman ML. The role of interferon in the new era of hepatitis C treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; **8**: 649-656.
- 58 Heim MH. 25 years of interferon-based treatment of chronic hepatitis C: An epoch coming to an end. *Nat Rev Immunol* 2013; **13**: 535-542.
- 59 Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H *et al.* Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): An open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014; **383**: 515-523.
- 60 World Health Organization. *Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020*. WHO Press: Ginebra, Suiza, 2013.
- 61 Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte Año 2016. [www.ine.es](http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175) 2017.http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175.
- 62 Higgins J, Green S (eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration, 2011 www.cochrane-handbook.org.
- 63 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; **6**: e1000097.
- 64 López de Argumedo M, Reviriego E, Andrío E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC, 2006 <http://www.lecturacritica.com/es/>.
- 65 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Sign Grading System 1999 – 2012. Edimburgo SIGN. 2012; : 2.

- 66 Marzo-Castillejo M, Viana-Zulaica C. Calidad de la evidencia y grado de recomendación. *Guías Clínicas* 2007; **7**: 1-14.
- 67 Alonso-Coello P, Rotaecche-del Camp R, Rigau D, Etxeberria-Agirre A, Martínez L. La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones: el sistema GRADE. *Fisterra.com*. 2017; : 8.
- 68 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Methodological principles. Edimburgo SIGN. 2018; : 1.
- 69 Aguayo-albasini J, Flores-pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española* 2014; **92**: 82-88.
- 70 Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxì A *et al.* Hepatitis C Virus Infection Is Associated with Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology* 2016; **150**: 145-155.e4.
- 71 Olubamwo OO, Onyeka IN, Miettola J, Kauhanen J, Tuomainen TP. Hepatitis C as a risk factor for carotid atherosclerosis – a systematic review. *Clin Physiol Funct Imaging* 2015; **36**: 249-260.
- 72 Olubamwo OO, Aregbesola AO, Miettola J, Kauhanen J, Tuomainen TP. Hepatitis C and risk of coronary atherosclerosis – A systematic review. *Public Health* 2016; **138**: 12-25.
- 73 Pateria P, Jeffrey GP, Macquillan G, Speers D, Ching H, Chinnaratha MA *et al.* The association between chronic hepatitis C infection and cardiovascular risk. *Intern Med J* 2016; **46**: 63-70.
- 74 Butt AA, Yan P, Simon TG, Chung RT, Abou-Samra AB. Changes in circulating lipids level over time after acquiring HCV infection: Results from ERCHIVES. *BMC Infect Dis* 2015; **15**: 1-9.
- 75 Butt AA, Yan P, Chew KW, Currier J, Corey K, Chung RT *et al.* Risk of Acute Myocardial Infarction among Hepatitis C Virus (HCV)-Positive and HCV-Negative Men at Various Lipid Levels: Results from ERCHIVES. *Clin Infect Dis* 2017; **65**: 557-565.
- 76 Ramcharran D, Wahed AS, Conjeevaram HS, Evans RW, Wang T, Belle SH *et al.* Serum lipids and their associations with viral levels and liver disease severity in a treatment-naïve chronic hepatitis C type 1-infected cohort. *J Viral Hepat* 2011; **18**: 144-152.
- 77 Miyajima I, Kawaguchi T, Fukami A, Nagao Y, Adachi H, Sasaki S *et al.* Chronic HCV infection was associated with severe insulin resistance and mild atherosclerosis: A population-based study in an HCV hyperendemic area. *J Gastroenterol* 2013; **48**: 93-100.
- 78 Kakinami L, Block RC, Adams MJ, Cohn E, Maliakkal B, Fisher SG. Risk of cardiovascular

disease in HIV, Hepatitis C, or HIV/Hepatitis C patients compared to the general population. *Int J Clin Pr* 2013; **67**: 6-13.

- 79 Roed T, Kristoffersen US, Knudsen A, Wiinberg N, Lebech A-M, Almdal T *et al*. Increased prevalence of coronary artery disease risk markers in patients with chronic hepatitis C--a cross-sectional study. *Vasc Health Risk Manag* 2014; **10**: 55-62.
- 80 Petta S, Maida M, Grimaudo S, Pipitone RM, Macaluso FS, Cabibi D *et al*. TM6SF2 rs58542926 is not associated with steatosis and fibrosis in large cohort of patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Liver Int* 2016; **36**: 198-204.
- 81 Serfaty L. Metabolic Manifestations of Hepatitis C Virus: Diabetes Mellitus, Dyslipidemia. *Clin Liver Dis* 2017; **21**: 475-486.
- 82 Honda A, Matsuzaki Y. Cholesterol and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 2011; **41**: 697-710.
- 83 Marzouk D, Sass J, Bakr I, El Hosseiny M, Abdel-Hamid M, Rekacewicz C *et al*. Metabolic and cardiovascular risk profiles and hepatitis C virus infection in rural Egypt. *Gut* 2007; **56**: 1105-1110.
- 84 Hsu C-S, Liu C-J, Liu C-H, Chen C-L, Lai M-Y, Chen P-J *et al*. Metabolic profiles in patients with chronic hepatitis C: a case-control study. *Hepatol Int* 2008; **2**: 250-7.
- 85 Butt AA, Xiaoqiang W, Budoff M, Leaf D, Kuller LH, Justice AC. Hepatitis C Virus Infection and the Risk of Coronary Disease. *Clin Infect Dis* 2009; **49**: 225-232.
- 86 Corey KE, Kane E, Munroe C, Barlow LL, Zheng H, Chung RT. Hepatitis C virus infection and its clearance alter circulating lipids: Implications for long-term follow-up. *Hepatology* 2009; **50**: 1030-1037.
- 87 Siagris D, Christofidou M, Theocharis GJ, Pagoni N, Papadimitriou C, Lekkou A *et al*. Serum lipid pattern in chronic hepatitis C: histological and virological correlations. *J Viral Hepat* 2006; **13**: 56-61.
- 88 Miyazaki T, Honda A, Ikegami T, Saitoh Y, Hirayama T, Hara T *et al*. Hepatitis C virus infection causes hypolipidemia regardless of hepatic damage or nutritional state: An epidemiological survey of a large Japanese cohort. *Hepatol Res* 2011; **41**: 530-541.
- 89 Li JH, Lao XQ, Tillmann HL, Rowell J, Patel K, Thompson A *et al*. Interferon-lambda genotype and low serum low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2010; **51**: 1904-1911.
- 90 Rojas Á, Del Campo JA, Maraver M, Aparcero R, García-Valdecasas M, Diago M *et al*. Hepatitis

- C virus infection alters lipid metabolism depending on IL28B polymorphism and viral genotype and modulates gene expression in vivo and in vitro. *J Viral Hepat* 2014; **21**: 19-24.
- 91 Petta S, Rosso C, Leung R, Abate ML, Booth D, Salomone F *et al*. Effects of IL28B rs12979860 CC Genotype on Metabolic Profile and Sustained Virologic Response in Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; **11**. doi:10.1016/j.cgh.2012.11.022.
 - 92 Tillmann H, Patel K, Muir AJ, Guy CD, Li JH, Lao XQ *et al*. Beneficial IL28B genotype associated with lower frequency of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; **55**: 1195-1200.
 - 93 Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Poupon R, Chazouille O *et al*. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia : a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. 2001; **34**: 428-434.
 - 94 Petit JM, Benichou M, Duvillard L, Jooste V, Bour JB, Minello A *et al*. Hepatitis C virus-associated hypobetalipoproteinemia is correlated with plasma viral load, steatosis, and liver fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 1150-1154.
 - 95 Tada S, Saito H, Ebinuma H, Ojio K, Yamagishi Y, Kumagai N *et al*. Treatment of hepatitis C virus with peg-interferon and ribavirin combination therapy significantly affects lipid metabolism. *Hepatol Res* 2009; **39**: 195-199.
 - 96 Lange CM, von Wagner M, Bojunga J, Berg T, Farnik H, Hassler A *et al*. Serum lipids in European chronic HCV genotype 1 patients during and after treatment with pegylated interferon- α -2a and ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; **22**: 1303-7.
 - 97 Arain SQ, Talpur FN, Channa NA. A comparative study of serum lipid contents in pre and post IFN-alpha treated acute hepatitis C patients. *Lipids Health Dis* 2015; **14**: 1-9.
 - 98 Mauss S, Berger F, Wehmeyer MH, Ingiliz P, Hueppe D, Lutz T *et al*. Effect of antiviral therapy for HCV on lipid levels. *Antivir Ther* 2017; **22**: 81-88.
 - 99 Endo D, Satoh K, Shimada N, Hokari A, Aizawa Y. Impact of interferon-free antiviral therapy on lipid profiles in patients with chronic hepatitis C genotype 1b. *World J Gastroenterol* 2017; **23**: 2355-2364.
 - 100 Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P *et al*. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology* 2017; **152**: 142-156.e2.
 - 101 Inoue T, Goto T, Iio E, Matsunami K, Fujiwara K, Shinkai N *et al*. Changes in serum lipid profiles caused by three regimens of interferon-free direct-acting antivirals for patients infected

with hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2017; : 203-212.

- 102 El Sagheer G, Soliman E, Ahmad A, Hamdy L. Study of changes in lipid profile and insulin resistance in Egyptian patients with chronic hepatitis C genotype 4 in the era of DAAs. *Libyan J Med* 2018; **13**. doi:10.1080/19932820.2018.1435124.
- 103 Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM, Zamboni L, Sama C, Barbara L. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. *Arch Intern Med* 1997; **157**: 792-6.
- 104 Wang C, Kao J. Hepatitis C virus infection, lipids, and coronary heart disease: a Pandora's box. *Hepatology* 2010; **51**: 343.
- 105 Maggi G, Bottelli R, Gola D, Perricone G, Posca M, Zavaglia C *et al*. Serum cholesterol and chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol*; **28**: 436-40.
- 106 Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H *et al*. Serum lipid profile of patients with genotype 1b hepatitis C viral infection in Japan. *Hepatol Res* 2003; **25**: 371—376.
- 107 Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED, Spatz ES, Olubajo B, Nasir K *et al*. HIV/HCV coinfection and the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Viral Hepat* 2017; **24**: 998-1004.
- 108 Sosner P, Wangermez M, Chagneau-Derrode C, Le Moal G, Silvain C. Atherosclerosis risk in HIV-infected patients: The influence of hepatitis C virus co-infection. *Atherosclerosis* 2012; **222**: 274-277.
- 109 Babiker A, Jeudy J, Kligerman S, Khambaty M, Shah A, Bagchi S. Risk of Cardiovascular Disease Due to Chronic Hepatitis C Infection: A Review. *J Clin Transl Hepatol* 2017; **5**: 1-20.
- 110 Shah P. Link between infection and atherosclerosis: who are the culprits: viruses, bacteria, both, or neither? *Circulation* 2001; **103**: 5–6.
- 111 Zampino R, Marrone A, Restivo L, Guerrera B, Sellitto A, Rinaldi L *et al*. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J Hepatol* 2013; **5**: 528-40.
- 112 Sandler NG, Koh C, Roque A, Eccleston JL, Siegel RB, Demino M *et al*. Host Response to Translocated Microbial Products Predicts Outcomes of Patients With HBV or HCV Infection. *Gastroenterology* 2011; **141**: 1220-1230.e3.
- 113 Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G *et al*. Relationship Between Steatosis, Inflammation, and Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of

- Individual Patient Data. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1636-1642.
- 114 Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, Deveci B, Astan R, Celebi AS *et al.* Hepatitis C infection is associated with increased coronary artery atherosclerosis defined by modified Reardon severity score system. *Circ J Off J Japanese Circ Soc* 2008; **72**: 1960-1965.
- 115 Tsui JJ, Whooley MA, Monto A, Seal K, Tien PC, Shlipak M. Association of Hepatitis C Virus Seropositivity With Inflammatory Markers and Heart Failure in Persons With Coronary Heart Disease: Data From the Heart and Soul Study. *J Card Fail* 2009; **15**: 451-456.
- 116 Riordan SM, Skinner NA, Kurtovic J, Locarnini S, McIver CJ, Williams R *et al.* Toll-like receptor expression in chronic hepatitis C: Correlation with pro-inflammatory cytokine levels and liver injury. *Inflamm Res* 2006; **55**: 279-285.
- 117 Oliveira CPMS, Kappel CR, Siqueira ER, Lima VMR, Stefano JT, Michalczuk MT *et al.* Effects of Hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: A comparative study. *Int J Cardiol* 2013; **164**: 221-226.
- 118 Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol* 2014; **61**: S69-S78.
- 119 Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Lonardo A, Ruggiero L *et al.* Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis* 2012; **221**: 496-502.
- 120 Petta S, Torres D, Fazio G, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V *et al.* Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: A prospective study of risk associations. *Hepatology* 2012; **55**: 1317-1323.
- 121 Mahale P, Engels EA, Li R, Torres HA, Hwang LY, Brown EL *et al.* The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut* 2018; **67**: 553-561.
- 122 Roed T, Lebech AM, Kjaer A, Weis N. Hepatitis C virus infection and risk of coronary artery disease: A systematic review of the literature. *Clin Physiol Funct Imaging* 2012; **32**: 421-430.
- 123 Petta S. Hepatitis C virus and cardiovascular: A review. *J Adv Res* 2017; **8**: 161-168.