



VNIVERSITATĪ VALÈNCIA

 **Facultat de Medicina i Odontologia**

Programa de Doctorado 3139 Medicina  
Departamento de Microbiología y Parasitología Clínica

## **TESIS DOCTORAL**

**FACTORES VIRALES EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON  
LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN LA INFECCIÓN  
CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C**

**Nieves Aparisi Valero**

**Directores:**

**Dra. María Dolores Ocete Mochón**

**Dr. Enrique Ortega González**

**Tutora:**

**Dra. Concepción Gimeno Cardona**

**Octubre 2020**



**INFORME DIRECTORES Y TUTORA PARA DEPÓSITO DE TESIS**

**Codirectores:**

- 1.- Dra. Dña. María Dolores Ocete Mochón.....N.I.F: 24.156.078-Y  
Servicio de Microbiología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.
- 2.- Dr. D. Enrique Ortega González.....N.I.F: 21.364.094-S  
Director Gerente. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

**Tutora**

Dra. Dña. Concepción Gimeno Cardona.....N.I.F: 22.645.778-R  
Departament Microbiología i Ecología. Unidad docente de Microbiología. Facultad de Medicina

Directores y tutora, respectivamente, de la tesis doctoral: "Factores virales en la respuesta al tratamiento con los antivirales de acción directa en la infección crónica por el virus de la hepatitis C"

de Dña. Nieves Aparisi Valero, N.I.F: 20.010.707-V,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) de la Universitat de València, emiten informe *favorable* para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 01 de septiembre de 2020

Fdo.: Dra. MD. Ocete Mochón

Fdo.: Dr. E.Ortega González

Fdo.: Dra. C. Gimeno Cardona

Directora

Director

Tutora



# Agradecimientos

Quiero agradecer a mis directores, la Dra. Dña. M. Dolores Ocete y el Dr. D. Enrique Ortega, y a mi tutora, la Dra. Dña. Concepción Gimeno, su dedicación, su tiempo, y sus conocimientos en la elaboración de esta tesis. Sin su apoyo y ánimo continuo no habría sido posible este trabajo. Me permito decirles que han sido siempre un ejemplo a seguir profesional y personalmente.

A mis compañeros de trabajo del Servicio de Microbiología del Consorcio Hospital General de Valencia, facultativos, residentes, personal de enfermería, personal técnico y auxiliares, por su ayuda y aliento durante toda la realización de este trabajo, especialmente a la sección de Hepatitis y Biología Molecular.

Y a mi familia y amigos, por su ánimo, paciencia, y todo el tiempo que les he robado.



# ÍNDICE





<b>Agradecimientos</b> .....	<b>- 5 -</b>
<b>ÍNDICE</b> .....	<b>- 7 -</b>
<b>Abreviaturas</b> .....	<b>- 13 -</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>- 19 -</b>
Palabras clave:.....	- 22 -
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>- 23 -</b>
1. DESCRIPCIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC).....	- 25 -
1.1. ESTRUCTURA DEL VHC.....	- 26 -
1.2. CICLO DE REPLICACIÓN VIRAL.....	- 39 -
1.3. GENOTIPO Y SUBTIPO.....	- 42 -
1.4. VARIABILIDAD GENÓMICA.....	- 46 -
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	- 48 -
2.1. PREVALENCIA.....	- 48 -
2.2. INCIDENCIA.....	- 49 -
2.3. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS GENOTIPOS.....	- 50 -
2.4. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN.....	- 52 -
3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN.....	- 56 -
3.1. HEPATITIS AGUDA.....	- 56 -
3.2. HEPATITIS CRÓNICA.....	- 58 -
3.3. CIRROSIS HEPÁTICA.....	- 60 -
3.4. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS.....	- 61 -
3.5. HEPATOCARCINOMA.....	- 62 -
4. DIAGNÓSTICO.....	- 64 -
4.1. MARCADORES VIRALES.....	- 64 -
4.2. MARCADORES DEL HUÉSPED.....	- 75 -
4.3. DETERMINACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA.....	- 75 -
4.4. DETERMINACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA.....	- 84 -
5. TRATAMIENTO.....	- 86 -
5.1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO.....	- 88 -
5.2. DEFINICIONES DE RESPUESTA.....	- 88 -
5.3. FÁRMACOS ANTIVIRALES DE LA TERAPIA ESTÁNDAR.....	- 89 -
5.4. ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD).....	- 94 -
5.5. INDICACIONES DE TRATAMIENTO.....	- 137 -

---

<b>II. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>- 157 -</b>
<b>III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>- 161 -</b>
1. HIPÓTESIS .....	- 163 -
2. OBJETIVOS .....	- 163 -
<b>IV. PACIENTES Y MÉTODOS</b> .....	<b>- 165 -</b>
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	- 167 -
2. PERIODO DE ESTUDIO .....	- 167 -
3. PACIENTES Y MÉTODOS .....	- 167 -
3.1. GENOTIPO/SUBTIPO .....	- 169 -
3.2. EDAD .....	- 170 -
3.3. GÉNERO.....	- 171 -
3.4. COINFECCIÓN VHC-VIH .....	- 171 -
3.5. COINFECCIÓN VHC-VHB .....	- 171 -
3.6. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES .....	- 171 -
3.7. POSIBLE VÍA DE TRANSMISIÓN .....	- 172 -
3.8. CONSUMO DE ALCOHOL .....	- 172 -
3.9. TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS .....	- 173 -
3.10. HEPATITIS AGUDA O CRÓNICA .....	- 173 -
3.11. TRATAMIENTOS CON INTERFERÓN.....	- 173 -
3.12. GRADO DE FIBROSIS HEPÁTICA.....	- 173 -
3.13. TRATAMIENTOS CON AAD LIBRES DE INTERFERÓN .....	- 174 -
3.14. ARN-VHC DURANTE EL TRATAMIENTO CON AAD .....	- 174 -
3.15. ESTUDIO DE RESISTENCIAS DEL VHC FRENTE A LOS AAD .....	- 174 -
4. ANÁLISIS DE LOS DATOS .....	- 174 -
<b>V. RESULTADOS</b> .....	<b>- 177 -</b>
1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES .....	- 179 -
1.1. EDAD Y GÉNERO .....	- 179 -
1.2. COINFECCIÓN VHC-VIH .....	- 182 -
1.3. COINFECCIÓN VHC CON OTROS VIRUS HEPATOTRÓPOS .....	- 185 -
1.4. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES .....	- 189 -
1.5. VÍA DE TRANSMISIÓN.....	- 197 -
1.6. CONSUMO DE ALCOHOL .....	- 203 -
1.7. TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS .....	- 203 -

1.8. HEPATITIS AGUDA.....	- 204 -
1.9. TRATAMIENTOS CON INTERFERÓN.....	- 204 -
2. DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS DEL VHC.....	- 207 -
2.1. TÉCNICA DE GENOTIPADO.....	- 207 -
2.2. DISTRIBUCIÓN GLOBAL DE GENOTIPOS.....	- 207 -
2.3. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS EN EL TIEMPO.....	- 209 -
2.4. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS POR EDAD Y GÉNERO.....	- 213 -
2.5. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS Y VIH.....	- 216 -
2.6. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS E INFECCIÓN POR VHB.....	- 219 -
2.7. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS Y PROCEDENCIA DEL PACIENTE.....	- 223 -
2.8. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS Y VÍA DE TRANSMISIÓN.....	- 229 -
2.9. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS Y ALCOHOL.....	- 239 -
2.10. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS.....	- 240 -
2.11. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS Y HEPATITIS AGUDA.....	- 241 -
2.12. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS Y TERAPIAS CON INTERFERÓN.....	- 241 -
2.13. GENOTIPO 5.....	- 244 -
2.14. INFECCIÓN POR VARIOS GENOTIPOS.....	- 244 -
2.15. GENOTIPOS INDETERMINADOS.....	- 245 -
2.16. REINFECCIÓN.....	- 245 -
3. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DEL VHC CON AAD.....	- 247 -
3.1. NÚMERO DE PACIENTES TRATADOS.....	- 247 -
3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TRATADOS.....	- 247 -
3.3. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO AAD.....	- 260 -
3.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON/SIN RVS.....	- 276 -
3.5. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS TRAS LOS AAD.....	- 288 -
4. GENOTIPADO VHC PCR-RT VS SECUENCIACIÓN.....	- 289 -
4.1. SELECCIÓN DE PACIENTES Y GENOTIPOS.....	- 289 -
4.2. COMPARACIÓN DE RESULTADOS.....	- 290 -
<b>VI. DISCUSIÓN.....</b>	<b>- 293 -</b>
1. DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS DEL VHC.....	- 296 -
1.1. DISTRIBUCIÓN GLOBAL DE LOS GENOTIPOS DEL VHC.....	- 298 -
1.2. CARACTERÍSTICAS DE CADA GENOTIPO.....	- 303 -
1.3. DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS TRATADOS CON AAD.....	- 308 -
1.4. DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS TRAS LOS AAD.....	- 310 -
2. GENOTIPADO VHC PCR-RT VS SECUENCIACIÓN.....	- 311 -

---

<b>VII.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>- 315 -</b>
<b>VIII.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>- 319 -</b>
<b>IX.</b>	<b>ÍNDICES COMPLEMENTARIOS .....</b>	<b>- 337 -</b>
	1. Índice de ilustraciones .....	- 339 -
	2. Índice de gráficas.....	- 339 -
	3. Índice de tablas .....	- 341 -

# **Abreviaturas**



<b>2D</b>	2 Direct-acting antivirals, Combinación fija de Ombitasvir/Paritaprevir-ritonavir
<b>3D</b>	3 Direct-acting antivirals, Combinación fija de Ombitasvir/Paritaprevir-ritonavir junto a Dasabuvir
<b>AAD</b>	Antivirales de acción directa
<b>AASLD</b>	American Association for the Study of the Liver Diseases
<b>AC</b>	Anticuerpos
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ADVP</b>	Adicción a drogas por vía parenteral
<b>AEEH</b>	Asociación Española para el Estudio del Hígado
<b>Ag</b>	Antígeno
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>ARNm</b>	Ácido ribonucleico mensajero
<b>ARN-VHC</b>	Cuantificación del ARN del VHC o Carga Viral del VHC
<b>ARN-VIH</b>	Cuantificación del ARN del VIH o Carga Viral del VIH
<b>BOC</b>	Boceprevir
<b>CDC</b>	US Centers for Disease Control and Prevention
<b>CLDN1</b>	Claudina-1
<b>CLIA</b>	Inmunoanálisis por quimioluminiscencia
<b>CHGUV</b>	Consortio Hospital General Universitario de Valencia
<b>CP</b>	Centro penitenciario
<b>DCL</b>	Daclatasvir
<b>DS</b>	Desviación estándar
<b>EASL</b>	European Association for the Study of the Liver
<b>ELB/GRZ</b>	Combinación fija de Elbasvir y Grazoprevir
<b>EIA</b>	Enzimoimmunoanálisis
<b>FDA</b>	US Food and Drug Administration
<b>GEHEP</b>	Grupo de estudio de las hepatitis víricas de la SEIMC
<b>GESIDA</b>	Grupo de estudio de SIDA de la SEIMC
<b>GLE/PIB</b>	Glecaprevir/Pibrentasvir
<b>GOT/AST</b>	Transaminasa Glutámico-Oxalacética, Aspartato Aminotransferasa
<b>GGT</b>	Gamma glutamil transpeptidasa
<b>GPT/ALT</b>	Transaminasa Glutámico-Pirúvica, Alanina Aminotransferasa
<b>GTP</b>	Trifosfato de guanosina
<b>HBcAc-</b>	Anticuerpos totales frente al antígeno core del VHB negativos
<b>HBcAc+</b>	Anticuerpos totales frente al antígeno core del VHB positivos
<b>HBsAg-</b>	Antígeno Australia o de superficie del VHB negativo
<b>HBsAg+</b>	Antígeno Australia o de superficie del VHB positivo

---

<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidad
<b>HSH</b>	Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
<b>IAH</b>	Índice de actividad histolítica
<b>IDSA</b>	Infectious Diseases Society of America
<b>IFN</b>	Interferón
<b>IND</b>	Genotipo Indeterminado por las técnicas comerciales habituales
<b>INNPs</b>	Inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B
<b>INPs</b>	Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la polimerasa NS5B
<b>INR</b>	Tiempo de Protrombina
<b>IP</b>	Inhibidores de la proteasa NS3/4A
<b>IRES</b>	Internal Ribosome Entry Sites
<b>ISDR</b>	Interferon Sensitivity-Determining Region
<b>LDL</b>	Lipoproteína de baja densidad
<b>LIA</b>	Line Immuno Assays
<b>MIX</b>	Infeción por varios genotipos del VHC
<b>NBD</b>	Nucleotide Binding Motif
<b>OCLN</b>	Ocludina
<b>ORF</b>	<i>Open Reading Frame</i> , Región codificante o de lectura abierta del genoma VHC
<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>PCR-RT</b>	PCR Real Time
<b>PKA</b>	Protein-kinasa A
<b>PR</b>	Peg-Interferón y Ribavirina
<b>RdRps</b>	RNA-dependent RNA polimerase
<b>RE</b>	Retículo endoplasmático
<b>Retto</b>	Retratamiento
<b>RFLP</b>	Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción
<b>RHV</b>	Región hipervariable
<b>RIBA</b>	Recombinant Immunoblot Assay
<b>RVR</b>	Respuesta Viral Rápida
<b>RVRe</b>	Respuesta Viral Rápida extendida
<b>RVS</b>	Respuesta Viral Sostenida
<b>SEIMC</b>	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
<b>SEPD</b>	Sociedad Española de Patología Digestiva
<b>SIM</b>	Simeprevir
<b>SNS</b>	Sistema Nacional de Salud
<b>SOF</b>	Sofosbuvir
<b>SOF/LED</b>	Combinación fija de Sofosbuvir y Ledipasvir



<b>SOF/VEL</b>	Combinación fija de Sofosbuvir y Velpatasvir
<b>SNP</b>	Single Nucleotide Polymorphism
<b>TARGA</b>	Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad para el VIH
<b>TEL</b>	Telaprevir
<b>Tto</b>	Tratamiento
<b>TMD</b>	Dominio transmembrana
<b>UBE</b>	Unidades de bebida estándar
<b>US</b>	Ultrasecuenciación
<b>VAR</b>	Variante Asociada a Resistencia
<b>VHB</b>	Virus de la hepatitis B
<b>VHC</b>	Virus de la hepatitis C
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VOX</b>	Voxilaprevir
<b>VPN</b>	Valor Predictivo Negativo
<b>VPP</b>	Valor Predictivo Positivo



# **RESUMEN**



Los datos de prevalencia y distribución de los genotipos del VHC se demostraron útiles para la elaboración de estrategias de control y abordaje de la infección por el VHC. Estudios previos han publicado la epidemiología del VHC a nivel nacional, sin embargo, no hay ningún estudio reciente en la Comunidad Valenciana.

En esta Tesis Doctoral se muestra la prevalencia y distribución de los genotipos del VHC en el área de influencia del CHGUV durante los años 2007-2016, así como la relevancia de la técnica de genotipado en esta distribución o en la indicación de los AAD para el tratamiento de la infección.

Se trata de un estudio retrospectivo de 3.195 pacientes con infección por VHC a los que se les había realizado el genotipo del virus, recogiendo variables demográficas, clínicas y de tratamiento. Posteriormente, en una muestra seleccionada de 100 pacientes se comparó la técnica comercial utilizada para la determinación del genotipo, PCR-RT, con la secuenciación de la región NS5B, método de referencia en la mayoría de estudios comparativos.

Entre las características de la población estudiada se observó que el 70% de los pacientes pertenecía al área sanitaria del CHGUV, mientras que el 30% restante procedían del centro penitenciario de Picassent.

En la distribución de los genotipos destaca el predominio del genotipo 1, con la misma tasa de subtipo 1b (33%) que de 1a (32,7%), seguidos del genotipo 3 (15,9%), y el 4 (11,5%). Al categorizar la población según su origen, se encontraron diferencias entre los pacientes pertenecientes al área sanitaria y la población reclusa. En la población del área predominó el subtipo 1b (43,3%), seguido del 1a (28,2%) y el genotipo 3 y 4 (12,9% y 9,0%), mientras que en el centro penitenciario el subtipo más frecuente fue el 1a (44,9%), seguido de los genotipos 3 y 4 (23,9% y 17,7%), siendo el subtipo 1b el cuarto en frecuencia (10,7%).

Un 27,4% del total de la población eran coinfectados VHC-VIH, entre los que se observó asociación con los genotipos 1a y 4. Sin embargo, no se observó asociación con el genotipo 3, teniendo tanto monoinfectados como coinfectados la misma prevalencia.

En un 31,1% de los pacientes constaba en la historia clínica la vía de transmisión, de los cuales el 63% eran pacientes del área y el 37% del centro penitenciario. La vía de transmisión más frecuente fue la ADVP con un 61,3%, seguida de la transfusión sanguínea con un 14,2%, y la vía desconocida con un 12,4%. Los genotipos 1b y 2 se asociaron con la transmisión nosocomial, mientras que los genotipos 1a, 3 y 4, se asociaron con la ADVP.

Respecto a la evolución de la distribución de los genotipos durante el periodo estudiado, sólo en la población del área sanitaria se observó un incremento del subtipo 1b hasta un 45,4% en 2012, y un 55,5% en 2015, en relación con la aparición de los AAD, Telaprevir y Boceprevir, y las nuevas combinaciones libres de IFN.

De los pacientes incluidos en el estudio, 925 se trataron en el CHGUV con AAD sin IFN. El subtipo 1b fue el tratado con más frecuencia en 2015-2016, seguido del 1a, 4 y 3. En cambio, el

---

subtipo 1a pasó a ser el más tratado durante la primera mitad de 2017. Al final del estudio, tras descartar a los pacientes tratados y con RVS, se observa una nueva distribución de los genotipos, siendo el subtipo 1a el más frecuente con un 38%, seguido del 1b con un 26%.

Respecto a la comparación de los métodos de estudio de genotipo, entre la PCR-RT de uso habitual y la secuenciación de la región NS5B, de referencia, el grado de concordancia fue muy bueno (índice de Kappa 0,81-1,00). Las discordancias de la PCR-RT fueron debidas a la falta de discriminación de subtipo y de detección de las infecciones mixtas, y en ningún caso se detectó error en el genotipo y en el subtipo 1a/1b.

El estudio demuestra que las características de la población estudiada han influido en la diferente distribución de los genotipos con respecto a otros estudios, con una mayor tasa de subtipo 1a y una menor frecuencia de 1b, 2 y 3. Al excluir la población reclusa se mantiene la misma distribución que en otros estudios a excepción de una menor frecuencia del genotipo 3.

Además, se observan cambios en la distribución de los genotipos relacionados con los periodos de tratamiento de la infección por el VHC. El genotipo predominante entre los pacientes pendientes de tratar al finalizar el estudio fue el subtipo 1a.

Por último, la técnica PCR-RT se ha demostrado como un método fácil y económico para el estudio del genotipo del VHC. Sin embargo, los casos con genotipo indeterminado, genotipos mixtos y genotipo 1 no subtipable, deberían ser estudiados mediante secuenciación de la región NS5B.

### **Palabras clave:**

VHC, genotipos, epidemiología, prevalencia, tratamiento, antivirales de acción directa, secuenciación de la región NS5B.

# **I. INTRODUCCIÓN**





## 1. DESCRIPCIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

A mediados de los años 70 comenzó a describirse un tipo de hepatitis, muy frecuente en receptores de transfusiones sanguíneas, en los que no se encontraban marcadores serológicos de hepatitis A ni B, ni de ningún otro virus hepatotrofo conocido. A este tipo de hepatitis se le denominó inicialmente hepatitis “no A no B” (NANB), posteriormente virus de la hepatitis C (VHC).

El VHC fue el primer virus descubierto utilizando técnicas de biología molecular, ya que el mayor obstáculo para su estudio durante los primeros años fue la ausencia de cultivos celulares.

La estructura molecular del virus fue identificada en el año 1989 por Michael Houghton y sus colaboradores de la compañía *Chiron Corporation* (Emerville, California). La reconstrucción del genoma fue posible al conseguir la clonación del ADN complementario a partir de ARN presente en muestras de suero de un chimpancé infectado.

El chimpancé se infectó con un concentrado de factor VIII preparado a partir del plasma de un paciente con hepatitis postransfusional NANB. El ARN obtenido del plasma del chimpancé fue desnaturalizado y sometido a la acción de una transcriptasa inversa para la obtención de moléculas de ADN complementario con las que se formó una genoteca.

Con el bacteriófago lambda gt11 se transfectó a *Escherichia coli* y se sintetizaron los polipéptidos correspondientes a las diferentes secuencias de ADN complementario. Las proteínas obtenidas se enfrentaron con sueros de pacientes con hepatitis NANB.

Tras 8 años, y el estudio de un millón de clones de la genoteca se pudo identificar un clon que expresaba un antígeno reactivo específicamente a los anticuerpos del suero de los enfermos con hepatitis NANB. A partir de este clon se pudo determinar la casi totalidad de la secuencia del genoma viral y el virus se denominó virus de la hepatitis C<sup>1,2</sup>.

Con el desarrollo de los primeros replicones subgenómicos en 1999 y 2000 (un tipo de ARN subgenómico que puede generarse en cantidades prácticamente ilimitadas y en el que se pueden introducir modificaciones), se pudo estudiar la replicación del ARN del VHC en células del hepatocarcinoma humano (HuH7)<sup>3,4</sup>.

En 2001 se desarrollaron replicones completos y genomas del VHC que se replicaban eficientemente en cultivos celulares, extendiéndose el rango de líneas celulares, aunque en ninguna se producían virus infectivos<sup>5</sup>.

La replicación completa se consiguió en 2006 con el aislamiento de una cepa de genotipo 2a (denominada JFH-1) de un paciente japonés con hepatitis fulminante. Los genomas de esta cepa, clonados y transfectados en células HuH7 producían virus infectivos, permitiendo el estudio *in vitro* del ciclo viral completo del VHC<sup>6</sup>.

La identificación de los factores humanos necesarios para la entrada del VHC, junto a los factores relacionados con la respuesta inmune innata, llevaron en 2014 al desarrollo de un modelo de ratón que soporta la entrada, la replicación y producción de VHC<sup>7</sup>.

En conjunto, y durante los últimos años, se ha ampliado nuestra comprensión sobre el ciclo de replicación del VHC, evidenciándose las nuevas dianas para la intervención terapéutica frente al VHC<sup>8</sup>.

## 1.1. ESTRUCTURA DEL VHC

El VHC es un virus ARN monocatenario de la familia *Flaviviridae*, que incluye a muchos patógenos humanos transmitidos por artrópodos como el Virus de la Fiebre Amarilla, el Virus del Nilo Occidental y el Virus del Dengue. Ha sido agrupado dentro del género *Hepacivirus* junto con el virus GBV-B y los recientemente identificados hepacivirus de no-primates, roedores y murciélagos<sup>9</sup>.

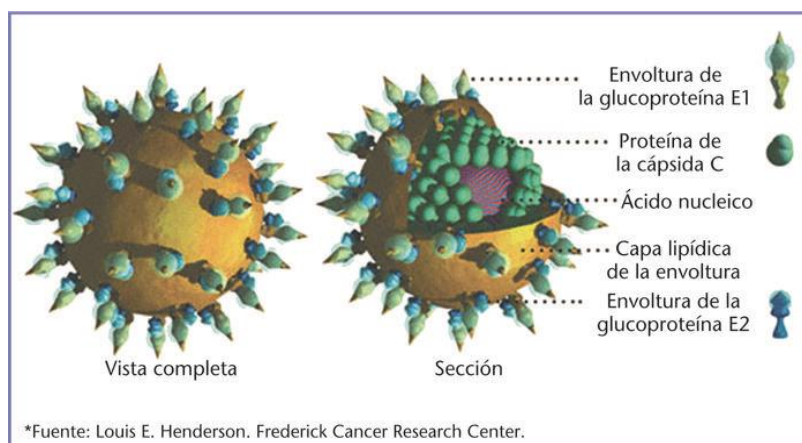


Ilustración 1. Estructura del virus de la hepatitis C<sup>10</sup>

La partícula viral tiene un tamaño que oscila entre 55-65 nm de diámetro, es de simetría helicoidal, y presenta una envoltura lipoproteica de doble capa que envuelve la nucleocápside. La nucleocápside que mide en torno a los 30 nm, está formada por las proteínas del Core vírico y el genoma del virus en su interior.

El **genoma** está compuesto por una única cadena lineal de ácido ribonucleico (ARN) con sentido positivo, de una longitud aproximada de 9.600 nucleótidos que codifica la síntesis de 11 proteínas. La longitud del ARN varía en función del aislamiento y el genotipo del virus<sup>11,12</sup>.

El **ARN** funciona como mensajero y su traducción conduce a un precursor poliproteico de 3.011 aminoácidos, que dará lugar a las proteínas funcionales (estructurales y no estructurales), tras la acción de las proteasas celulares y de codificación vírica<sup>13</sup>.

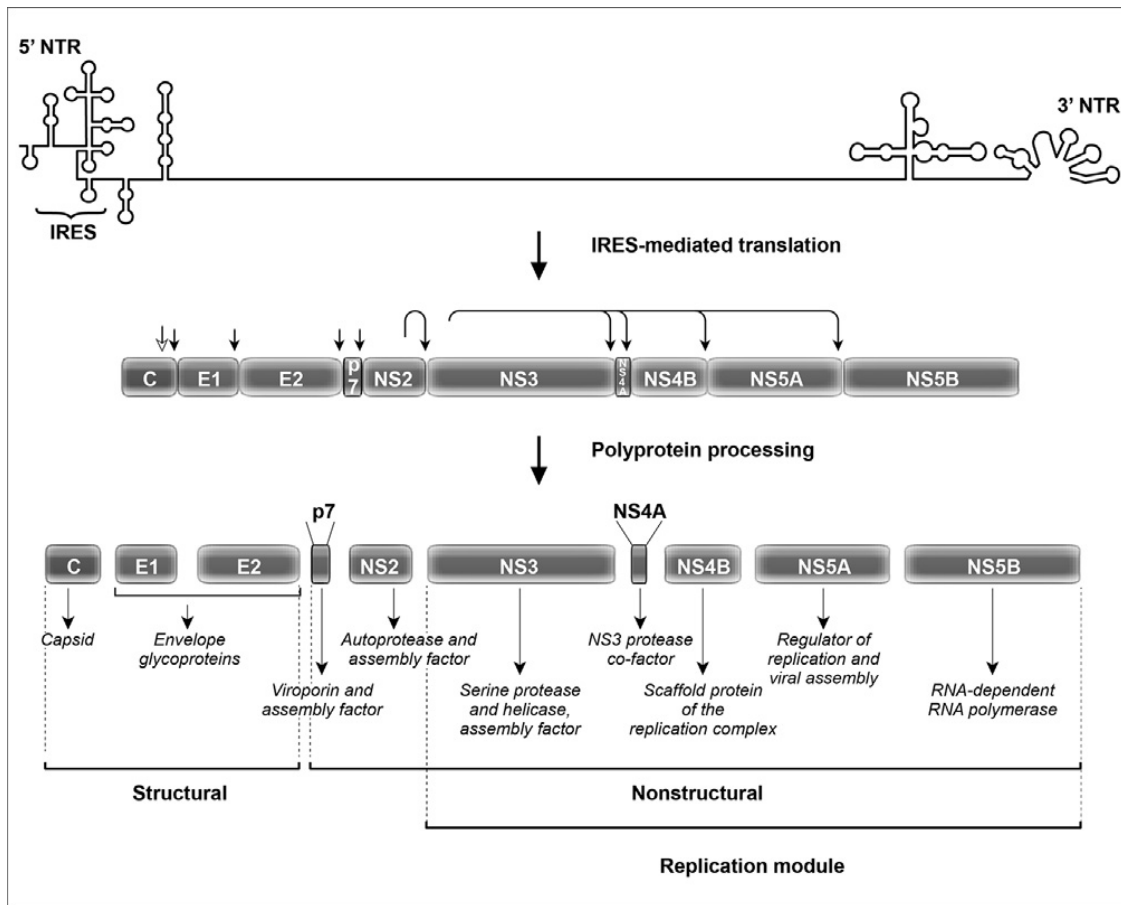


Ilustración 2. Genoma del VHC, precursor poliproteico, y proteínas funcionales<sup>9</sup>

El ARN consta de tres regiones en dirección 5'-3': una sola región codificante y dos regiones no codificantes que flanquean a la anterior<sup>14,15</sup>.

Las dos regiones no codificantes (UTR, *untranslated región*, o NTRs, *non-translated regions*) son zonas altamente conservadas, y se sitúan en el extremo 5' y en el extremo 3'.

La **región 5'-UTR** se inicia con una región de unas 341 bases que precede al codón de arranque de la poliproteína. Esta región tiene analogías superiores al 98% entre el total de cepas hasta ahora secuenciadas.

Su principal función, junto con los primeros 30-40 nucleótidos de la región codificante del Core, es presentar un lugar interno de entrada del ribosoma (IRES, *internal ribosome entry sites*), donde se produce la unión directa de la subunidad ribosomal 40s de la célula huésped al sitio del codón de inicio AUG del marco de lectura del ARN vírico<sup>12</sup>.

El inicio de la traducción dependiente de IRES constituye una estrategia de traducción independiente del cap que algunos virus han desarrollado para poder multiplicarse eficientemente en una célula, de manera que inhiben la traducción celular para favorecer la

---

expresión de sus propios genes. En la síntesis de proteínas cap dependiente, el ribosoma se une a la estructura cap, presente en el extremo 5' terminal del ARN mensajero; mientras que en la IRES dependiente, el ribosoma se une a una región interna del ARNm, cercana al sitio de inicio de la traducción<sup>16</sup>.

El IRES está compuesto por 4 dominios, que se designan del I al IV, siendo el I y II esenciales para la replicación<sup>17</sup>.

Se ha visto que un microARN, el miR-122, incrementa la replicación viral, siendo el VHC el primer ejemplo de un virus que utiliza un microARN celular. El miR-122 es un microARN específico del hígado que estabiliza el genoma viral y lo protege de su degradación en el interior de las células<sup>18</sup>.

Además, con la región 5'-UTR interactúan específicamente varias proteínas celulares que son necesarias para la traducción del genoma por mediación del IRES: la proteína de unión y transporte de pirimidina (PTB), y el autoantígeno LA<sup>19,20</sup>.

La **región 3'-UTR** sigue a la región codificadora y consta de: una secuencia corta pobremente conservada (poli U/UC con unos 80 nucleótidos), y una región casi invariable de 98 nucleótidos llamada cola X. Esta última secuencia puede plegarse en una estructura conservada en forma de tallo y lazo.

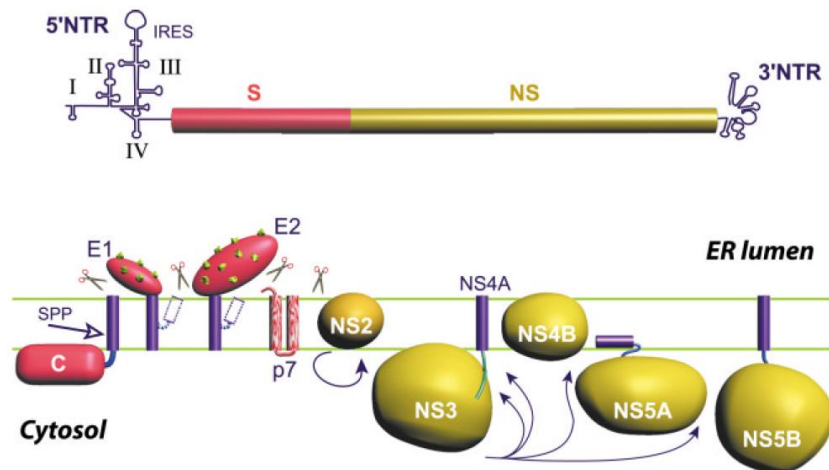
Se ha sugerido que la cola 3' es una región común del genoma del VHC, incluso entre los dos genotipos de VHC genéticamente más distantes (1b y 2a), jugando un papel importante en la iniciación de la replicación de la cadena de polaridad negativa y en la unión con ciertas proteínas celulares.

La PTB y el autoantígeno LA también se unen específicamente a este extremo del genoma, por lo que se estima que se relaciona además con la encapsidación del ARN<sup>14</sup>.

La **región codificante o de lectura abierta** (ORF, *open reading frame*), situada entre las dos anteriores, codifica una poliproteína de 3.011 aminoácidos, a partir de la cual se producen: tres proteínas estructurales (la proteína de la nucleocápside o Core y dos proteínas de la envuelta, E1 y E2); y siete proteínas no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B).

El procesado de las primeras cuatro proteínas (Core/E1, E1/E2, E2/p7 y p7/NS2) se lleva a cabo por las peptidasas de la célula infectada.

Las proteínas no estructurales son procesadas por dos proteasas virales, la autoproteasa NS2/NS3, que corta la unión NS2-NS3 y libera NS3, la cual, junto con su cofactor NS4A, es la proteasa encargada de cortar y liberar al resto de proteínas no estructurales NS4B, NS5A y NS5B<sup>21</sup>.

Ilustración 3. Procesamiento de la poliproteína<sup>17</sup>

Las **proteínas estructurales** se encuentran en el tercio N-terminal (proximal) de la poliproteína, y a continuación se encuentran las proteínas no estructurales o enzimas de replicación dentro de los dos tercios C-terminales (distales).

La secuencia nucleotídica que codifica la **proteína de la nucleocápside o Core** está altamente conservada, con una homología >90% entre los diferentes genotipos.

La proteína Core es una fosfoproteína de 191 aminoácidos y de aproximadamente 22 kDa (p21), producida a partir de la porción N-terminal del precursor proteico. Se puede dividir en tres dominios sobre la base de la hidrofobicidad: el dominio 1, que contiene principalmente residuos básicos con dos regiones hidrofóbicas cortas; el dominio 2, que es menos básico y más hidrófobo; y el dominio 3, que es altamente hidrófobo y actúa como una secuencia señal para la escisión de la proteína de la envoltura E1.

La proteína Core es rica en prolina, en aminoácidos básicos y puede unirse específicamente al extremo 5'-UTR, y de forma muy eficiente a una secuencia de 31 nucleótidos del dominio del lazo IIIId del IRES<sup>22</sup>. Adicionalmente se ha demostrado *in vivo* e *in vitro*, la existencia de interacciones homotípicas, multimerización de la cápside e interacción con E1 y E2<sup>23</sup>.

Durante la traducción de la poliproteína del VHC, el polipéptido naciente se dirige a la membrana del retículo endoplasmático (RE) de la célula para la translocación del ectodominio E1 en el lumen del RE, un proceso mediado por una secuencia "señal interna" situada entre el Core y las secuencias de E1. La escisión de la secuencia señal por la peptidasa celular produce la forma inmadura de la proteína del Core (191 aminoácidos), que contiene la secuencia señal de E1 en su extremo C-terminal. A partir de la peptidasa celular, este péptido señal se procesa y se produce de este modo la proteína madura Core, cuyo extremo C-terminal se encuentra cerca del aminoácido 179.

---

Los primeros 120 aminoácidos N-terminales de la proteína Core constituyen un dominio hidrófilo que contiene tres grupos altamente básicos que llevan señales predichas de localización nuclear. La región N-terminal de este fragmento contiene sitios antigénicos inmunodominantes, y el análisis estructural ha revelado una zona hélice-bucle-hélice en los aminoácidos 17-37, que lleva al menos un epítipo conformacional. La región entre los aminoácidos 82 y 102 contiene una secuencia rica en triptófano que está involucrada en las interacciones con la célula huésped.

Esta región N-terminal de 120 aminoácidos de la proteína Core muestra las características de las proteínas nativas sin plegar, que se cree que se someten a un “plegado inducido” en la unión a su ligando natural. Esta plasticidad permite que la proteína Core interactúe con muchos tipos celulares diferentes y puede explicar las distintas funciones que se atribuyen a esta proteína.

El extremo C-terminal de la proteína Core madura (segmento 121-179 aproximadamente) es principalmente hidrofóbico. Este segmento se pliega en alfa-hélices y es responsable de la asociación de la proteína Core con las gotas de lípidos, y con las membranas celulares y del RE<sup>17</sup>. Por ello, la mayor parte de la proteína Core se encuentra en el citoplasma, aunque una pequeña proporción también se puede encontrar en el núcleo.

La interacción con las membranas celulares, o lípidos y/o glicoproteínas de la envoltura, son necesarios para el ensamblaje, encapsidación y unión de las regiones E1 y E2. Esta interacción con las gotas lipídicas para formar la envoltura lipoproteica afecta al metabolismo de los lípidos y ocasiona el desarrollo de esteatosis hepática que se observa con frecuencia en pacientes con hepatitis crónica por VHC.

Además de su papel en la formación de la nucleocápside, la proteína Core participa en la modulación de la respuesta inmune y supresión de la síntesis de proteínas previa al inicio de la replicación viral.

Existe un marco de lectura abierto alternativo dentro de la región que codifica la proteína Core, y que codifica una nueva proteína llamada “proteína de marco de lectura alternativo” o ARFP (*Alternative Reading Frame Protein*), aunque también se denomina F (*Frameshift*), o Core+1 (indicando la posición). Se ha demostrado al encontrar en algunos pacientes evidencias de anticuerpos y de inmunidad mediada por células contra esta proteína. Todavía no está totalmente dilucidada su acción en el ciclo de vida del virus, aunque en la producción de virus en cultivo celular y en los ratones xenoinjertados se ha demostrado que la expresión de la proteína ARFP no juega ningún papel en la replicación del VHC<sup>24</sup>.

Los genes de la envuelta sintetizan las **glicoproteínas de la envuelta, E1 y E2** (gp31 y gp70), de 37 y 72 kDa respectivamente. Entre las regiones E1 y E2 se encuentra la zona denominada hipervariable 1, que muestra la mayor variación genética.

E1 y E2 son glicoproteínas transmembrana de tipo I que se anclan a la envoltura lipídica que rodea la nucleocápside y participan en la unión a los receptores celulares y su posterior fusión, condicionando la entrada del virus en las células del huésped. Estas funciones implican que adoptan diferentes conformaciones estrechamente controladas para ocurrir en la fase adecuada del ciclo replicativo.

E1 y E2 tienen un ectodominio en el extremo N-terminal de 160 y 334 aminoácidos respectivamente, y un pequeño dominio C-terminal transmembranoso (TMD) de aproximadamente 30 aminoácidos. Las posiciones de glicosilación (5 ó 6 en E1, y 11 en E2) están bien conservadas entre las distintas cepas del VHC, y el patrón de carbohidratos consiste en oligosacáridos complejos, ricos en manosa y que contienen además ácido siálico.

Los extremos N-terminales de E1 y E2 están en los aminoácidos 192 y 384 del precursor proteico, respectivamente. Las posiciones aminoacídicas 746 y 809 fueron identificadas como los extremos C-terminales de E2 conocidos como E2 (E2a) y E2-p7 (E2b).

Las proteínas E1 y E2 se ensamblan formando un heterodímero unido no covalentemente, y sus TMD desempeñan un papel importante en la biogénesis de este heterodímero E1-E2. Estos TMD se componen de dos tramos cortos de aminoácidos hidrófobos separados por un segmento polar corto que contiene residuos totalmente conservados. El segundo tramo hidrófobo actúa como un péptido señal interno para la escisión. Antes de la escisión, los TMD E1 y E2 adoptan una estructura de horquilla, y después de la misma, producida por una peptidasa celular, la secuencia señal se reorienta hacia el citosol, lo que conduce a un canal transmembrana único (Ilustración 4).

Los ectodominios de E1 y E2 contienen residuos altamente conservados ricos en prolina y cisteína, que pueden formar 4 y 9 puentes disulfuro intramoleculares, respectivamente, facilitando el plegamiento debido a los agregados heterogéneos unidos por disulfuro. El plegado y la maduración de estas glicoproteínas de la envuelta es un proceso complejo relacionado con el RE, incluyendo calnexina, y dependiente de la glicosilación y de la coexpresión de la proteína Core.

E1 y E2 contribuyen también a funciones importantes como el anclaje a la membrana, la retención en el RE y la formación de heterodímeros E1-E2 previos a la escisión<sup>17</sup>.

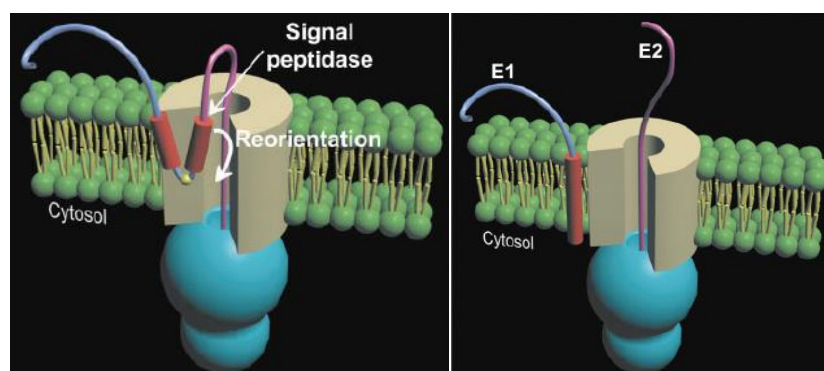


Ilustración 4. Estructura de horquilla de los TMD de E1 y E2, y reorientación hacia el citosol<sup>17</sup>

---

La proteína E2 es conocida como E2/NS1 y tiene función antirreceptora. En su extremo N-terminal se encuentran las regiones más variables de todo el genoma viral, con tramos de aminoácidos que difieren en hasta un 80% entre los genotipos, e incluso entre los subtipos del mismo genotipo. Son denominadas regiones hipervariables (RHV) 1 y 2.

La RHV1 con 30 aminoácidos detectada en todos los genotipos virales, se ubica justo en el inicio de E2 (aminoácido 384 de la proteína precursora) e incluye epítomos inmunodominantes diana de anticuerpos neutralizantes y linfocitos T CD8+. La RHV2 ha sido descrita sólo en los aislamientos del subtipo 1b y tiene 7 aminoácidos (posiciones 91 a 97 de E2), con hasta un 100% de diversidad en su secuencia<sup>14</sup>.

La RHV1 es el mayor epítomo de neutralización del VHC y las mutaciones que se acumulan en esta región permiten al virus escapar de los anticuerpos neutralizantes del huésped, contribuyendo al establecimiento de infecciones persistentes debido a la selección de estas variantes de escape.

A pesar de la variabilidad de la RHV1, las propiedades fisicoquímicas de los residuos ubicados en posiciones específicas y la conformación general de la RHV1, están altamente conservadas entre los diferentes genotipos. Debido a que es una región globalmente básica, con residuos positivos, podría interactuar con moléculas cargadas negativamente en la superficie celular. Esta interacción podría suponer un papel importante en el reconocimiento y la unión a la célula huésped, así como en la compartimentación celular del virus. Por tanto, la RHV1 es básica en el ciclo viral puesto que modula la unión de E2 al receptor celular de entrada del virus a través de interacciones intermoleculares<sup>17,25</sup>.

La proteína E2 se desdobra en dos proteínas, la gp70 y la p7. Este último **péptido de membrana o p7**, de 7 kDa, separa las proteínas estructurales de las no estructurales y se supone que tiene un importante papel en la maduración de la glicoproteína E2 y en el acoplamiento del virus (lugar de anclaje de los CD81).

La proteína p7 es prescindible para la replicación del genoma viral, pero juega un papel crítico en la morfogénesis del virus. Es un pequeño polipéptido de 63 aminoácidos de longitud que atraviesa la membrana del RE. La escisión de p7 está mediada por peptidasas de señal del RE de la célula huésped y aunque la mayoría de los eventos de escisión de la poliproteína precursora se completan durante o inmediatamente después de la traducción, esta escisión se retrasa en los sitios E2/p7 y p7/NS2, lo que sugiere que p7 se libera en un proceso de forma regulada.

Dos dominios transmembrana de p7 están conectados por un bucle citoplásmico y orientados hacia el lumen del RE. El dominio C-terminal funciona como una secuencia señal que promueve la translocación de NS2 en el lumen del RE para su escisión. De esta manera p7 ha demostrado ser esencial para el ensamblaje y maduración de las partículas víricas.

Por otro lado, las propiedades estructurales y la capacidad para formar canales iónicos en la membrana de los liposomas sugieren que p7 pertenece a las llamadas vioporinas. Aunque p7



está ubicado principalmente en las membranas del RE puede ser exportado a la membrana plasmática teniendo un papel importante en la liberación de los viriones infecciosos<sup>9,17,25</sup>.

La segunda zona de la región codificante contiene los genes NS2, NS3, NS4 y NS5 que codifican toda una serie de **proteínas no estructurales** que presentan funciones enzimáticas que comprenden una polimerasa, una helicasa y dos proteasas. Termina en un único codón de parada, al que le sigue la región 3'-UTR.

La **proteína transmembrana NS2** es un polipéptido que contiene residuos altamente hidrofóbicos en su zona N-terminal, formando tres o cuatro hélices transmembrana que se insertan en el RE. La parte C-terminal de NS2 reside probablemente en el citoplasma y constituye un dominio proteasa del tipo cisteína que junto al tercio N-terminal de NS3 forma una metaloproteasa dependiente de Zinc<sup>25</sup>.

La mayor parte de la secuencia de NS2 se requiere para la NS2-NS3, que es responsable de la escisión autocatalítica que separa NS2 de NS3, un proceso que se produce rápidamente después de la traducción e implica un mecanismo dependiente de la conformación. Probablemente el ión Zn<sup>2+</sup> puede ser necesario sólo para la formación adecuada de este dominio<sup>17</sup>.

La tercera **proteína no estructural NS3**, de 70 kDa, posee tres actividades enzimáticas: la actividad metaloproteasa NS2-NS3; la actividad serín-proteasa, localizada en el primer tercio del extremo N-terminal de NS3, con un potencial catalítico trivalente, similar a la tripsina; y la actividad helicasa-nucleósido trifosfatasa (NTPasa), identificada en la mitad del extremo C-terminal de NS3, e involucrada en la replicación y en la traducción del genoma viral.

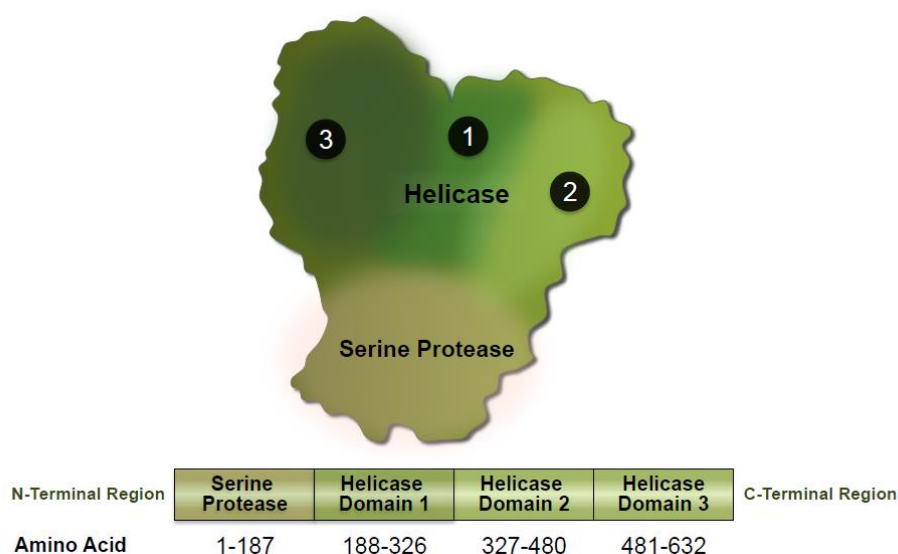


Ilustración 5. Estructura de la proteína NS3<sup>26</sup>

---

La NS3 serín-proteasa comprende los 189 aminoácidos N-terminales y al asociarse con el cofactor NS4A de 54 aminoácidos, que le da estabilidad, inicia la actividad proteasa para escindir los sitios NS4A/NS4B, NS4B/NS5A, y NS5A/NS5B. En el centro del dominio hay una ranura que contiene la tríada catalítica en la que el polipéptido diana se une. La estructura 3D de la NS3 serín-proteasa muestra que la parte central de NS4A es necesaria para el plegamiento correcto de NS3. La parte N-terminal hidrofóbica de NS4A parece formar un segmento transmembrana requerido para el anclaje de NS3 a la membrana del RE<sup>17</sup>.

La proteína NS3 también contiene una secuencia corta que interactúa con la subunidad catalítica de la proteín-kinasa A (PKA). Esta interacción conduce a la retención de esta subunidad en el citoplasma evitando que entre en el núcleo. La función de PKA consiste en modificar las proteínas intracelulares mediante la adición de grupos fosfato alterando su función. Por lo tanto, la interacción de NS3/PKA puede desregular la señalización intracelular. La NS3 serín-proteasa influye además en la respuesta innata celular por la inhibición de la señalización de RIG-I y TLR3<sup>25</sup>.

El dominio de la NS3 helicasa-NTPasa está constituido por los 442 aminoácidos C-terminales. La estructura libre y asociada con el ADN se corresponde con la estructura de las helicasas. Este dominio contiene dos subdominios relacionados estructuralmente y un tercer subdominio C-terminal. El primer subdominio posee la actividad NTPasa y el segundo la función de unión al ARN. Los tres dominios están separados por hendiduras profundas y la función helicasa se encuentra en las regiones que se enfrentan a las hendiduras. Por tanto, la NS3 helicasa-NTPasa tiene múltiples funciones: la actividad NTPasa ARN estimulada, la unión del ARN, el desenrollado de las regiones de ARN con una amplia estructura secundaria y la hidrólisis de NTP<sup>17</sup>.

Además de su papel como enzima multifuncional, NS3 interactúa directamente con NS5B, y también con NS4B y NS5A. Asimismo se han observado interacciones de NS3 con componentes celulares, incluyendo la proteín-kinasa A (ya señalada) y C, p53, y las histonas H2B y H4.

**NS4A** es un péptido hidrofóbico pequeño, de 54 aminoácidos (8 kDa), que posee tres dominios distintos. El dominio central forma un complejo estable con NS3 como cofactor esencial de esta proteinasa. El segmento hidrofóbico N-terminal es responsable de su inserción en la membrana y el reclutamiento de NS3 a la misma. El dominio C-terminal contiene aminoácidos importantes para el establecimiento de la replicación del ARN.

**NS4B** es una proteína que se asocia a la membrana del RE por medio de una secuencia del tipo "señal interna" y tiene un peso molecular de 27 kDa. Tanto el extremo N-terminal como el C-terminal están orientados hacia el citosol, y existen de cinco a seis segmentos transmembrana.

Este polipéptido puede inhibir la traducción de proteínas, modular la función de NS5B, reclutar otras proteínas no estructurales del VHC en un compartimento similar a una balsa lipídica, e induce alteraciones en la membrana intracelular.

La expresión de esta proteína provoca la formación de estructuras compuestas por membranas del retículo endoplasmático y gotas lipídicas, que contienen todas las proteínas, tanto estructurales como no estructurales, para la formación del complejo de replicación viral. La inducción de membranas con NS4B parece ser ligeramente diferente de la red membranosa observada cuando todas las proteínas del VHC se expresan, lo que sugiere que no es la única proteína implicada.

NS4B también tiene sitios de unión a nucleótidos (NBM, *Nucleotide Binding Motif*) que median la unión de trifosfato de guanosa (GTP) y tienen actividad GTPasa, esencial para la replicación del VHC.

Además, la presencia de dominios de NS4B a ambos lados de la membrana del RE sugiere que esta proteína tiene un papel importante en la relación entre la luz del RE y el citosol<sup>27</sup>.

Hacia la última región del genoma se encuentran las dos últimas proteínas no estructurales: NS5A y NS5B, las cuales son cortadas como productos maduros al unísono con NS4A por acción de la NS3.

La **NS5A** es una fosfoproteína hidrófila que juega un papel importante en la replicación viral, la modulación de vías de señalización celular y respuesta al Interferón. Esta proteína se puede encontrar en estado basalmente fosforilado o hiperfosforilado<sup>17</sup>.

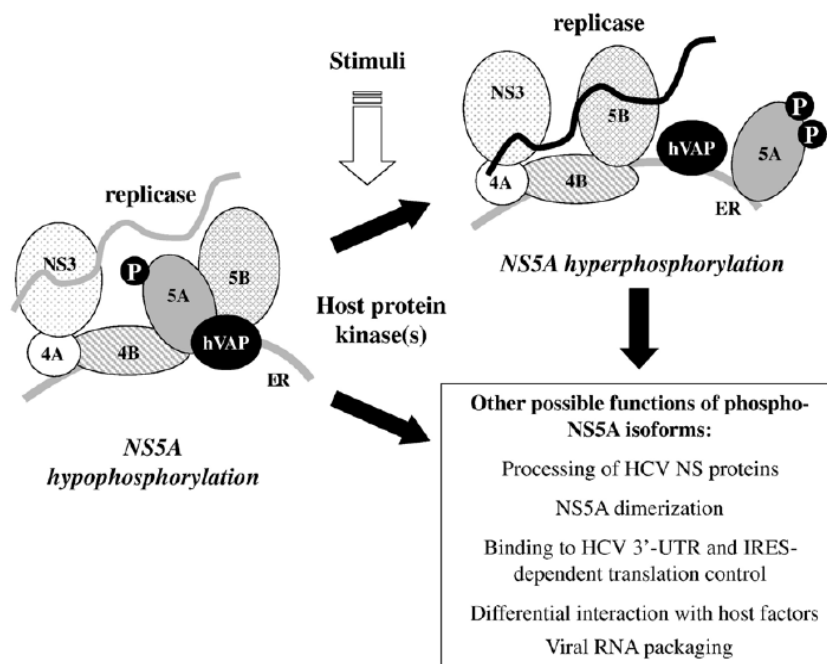


Ilustración 6. Fosforilación de la proteína NS5A<sup>28</sup>

---

NS5A no tiene dominios transmembrana y su anclaje a la membrana está mediado por una secuencia corta de 33 aminoácidos que constituye una alfa-hélice anfipática en su extremo N-terminal, con una parte hidrofóbica, rica en triptófano, embebida en la cara citosólica de la membrana, mientras que la parte polar es expuesta hacia el citosol. La mutación de esta hélice anfipática interrumpe la asociación a la membrana y la formación de replicones, por lo que es esencial para la formación de los complejos replicativos funcionales.

NS5A se compone de tres dominios separados por secuencias cortas de baja complejidad (LCS, *low complexity sequences*). La proteína NS5A completa contiene dos puntos de escisión que son sensibles a tripsina, y que corresponden a los dos LCS con forma de bucles flexibles expuestos en la superficie.

El primer dominio posee una zona conservada que contiene tetracisteína capaz de interactuar con un átomo de Zinc. Las mutaciones en el lugar de la tetracisteína anulan la replicación del genoma, por lo que esta zona es esencial para la función de NS5A. El dominio I contiene también un enlace disulfuro hacia el extremo C-terminal contribuyendo a su estabilización.

El entorno reductor del citoplasma impide la formación de enlaces disulfuro por lo que NS5A se protege de las condiciones de reducción mediante el secuestro dentro de las estructuras membranosas que albergan la maquinaria de replicación de ARN<sup>29</sup>.

El dominio I tiene una forma dimérica con una ranura básica entre los dímeros que se postula como sitio de unión del ARN. Existe una hipótesis según la cual múltiples dímeros de NS5A podrían formar una matriz bidimensional en las membranas intracelulares, creando una especie de raíl por el que se podría deslizar el ARN. Las otras regiones de NS5A protegerían el ARN de la degradación por ARNasas celulares o de su reconocimiento por mecanismos de defensa viral cuando se forma el ARN de doble cadena. Según este modelo, la NS5A enlazaría el ARN viral a las membranas intracelulares y coordinaría las distintas fases de la replicación<sup>30</sup>.

En contraste con el dominio I, los otros dos dominios no tienen estructura, aunque el dominio II se expresa con la LCS I-II en forma de tres estructuras alfa-helicoidales cerca del extremo C-terminal.

Los dominios I y II son necesarios para la replicación del genoma, mientras que el dominio III es importante en el ensamblaje y liberación del virus. Los últimos 15 residuos del extremo C-terminal son necesarios para la interacción de NS5A con el Core cuando ambos se localizan en la superficie de las gotas lipídicas. Se ha demostrado la existencia de dos poblaciones de NS5A, una población que forma grandes estructuras y que tiene restringida la movilidad, y otra población de estructuras pequeñas que pueden moverse alrededor de la célula.

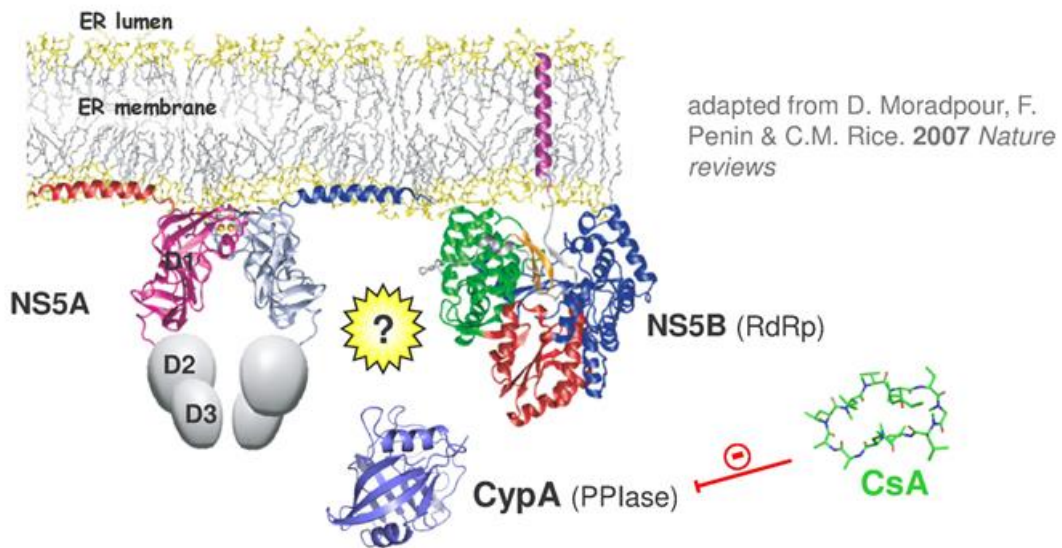


Ilustración 7. Estructura de la proteína NS5A<sup>30</sup>

La lista de proteínas de la célula huésped que se ha demostrado que interactúan con NS5A se ha ido ampliando hasta llegar a las 130. Estas interacciones ilustran las distintas funciones de NS5A: la replicación del genoma, el ensamblaje del virus y la manipulación del entorno celular. Como una proteína viral no puede interactuar simultáneamente con 130 proteínas celulares, los datos pueden apuntar hacia la posible participación de la fosforilación. Se ha propuesto que los dominios II y III de NS5A, descritos como proteínas intrínsecamente desordenadas, podrían adoptar una serie de conformaciones mediante el “plegado inducido” al unirse a su ligando natural. Es posible que algunas de estas interacciones se produzcan bajo ciertas condiciones o en respuesta a estímulos específicos, afectando algunas de ellas a vías implicadas en la señalización mitógena de la célula huésped.

El ARN asociado a NS5A podría reforzar el papel de NS5A en la replicación del genoma y el ensamblaje del virus. Una hipótesis sugiere que la interacción del dominio I con el ARN podría estar involucrada en la replicación del genoma y con las interacciones de los dominios II y III para luego guiar el transporte de los genomas nacientes a los sitios de reunión. Estas dos funciones podrían regularse por un cambio conformacional por fosforilación o mediado por ciclofilina A. Sin embargo, todavía no hay evidencia bioquímica para apoyar o refutar esta hipótesis<sup>29</sup>.

En el extremo C-terminal del dominio II, NS5A presenta el sitio de unión a la protein-kinasa (PKR) y la región determinante de la sensibilidad al Interferón (ISDR, *Interferon sensitivity-determining region*), ambas implicadas en los fenómenos de variabilidad y, por tanto, de resistencia al tratamiento con Interferón. La región ISDR interactúa directamente con la PKR activada por la unión de la doble cadena de ARN dando lugar al cese de la síntesis proteica. Mutaciones de esta región están relacionadas con la inhibición del Interferón y el estudio de esta secuencia puede utilizarse para predecir la sensibilidad o resistencia del VHC al Interferón<sup>27</sup>.

---

La **proteína NS5B** es una ARN polimerasa ARN dependiente o RdRps (*RNA-dependent RNA polymerase*), y constituye el componente catalítico de la maquinaria de replicación del genoma viral. Su secuencia está altamente conservada en relación a todas las RdRps<sup>31</sup>.

El VHC utiliza su ARN de cadena positiva como una plantilla para la traducción y la generación de una cadena negativa complementaria que será la plantilla para la síntesis de las moléculas de ARN de los nuevos virus. Un complejo de replicación asociado a la membrana del RE, compuesto por proteínas celulares y proteínas del virus, es responsable de esta replicación. La subunidad NS5B de este complejo cataliza la polimerización de trifosfatos de ribonucleósido durante la replicación del ARN<sup>27</sup>.

NS5B es una proteína cuya secuencia de inserción atraviesa la membrana del RE como un segmento transmembrana y su dominio funcional se encuentra en el lado citosólico.

Su estructura puede ser representada por la forma de la mano derecha con los dedos discernibles, la palma, y el subdominio del pulgar (constituyen las seis regiones conservadas designadas de la A a la F). El dominio de la palma contiene el sitio activo de la enzima, mientras que los dedos y el pulgar modulan la interacción con la cadena de ARN.

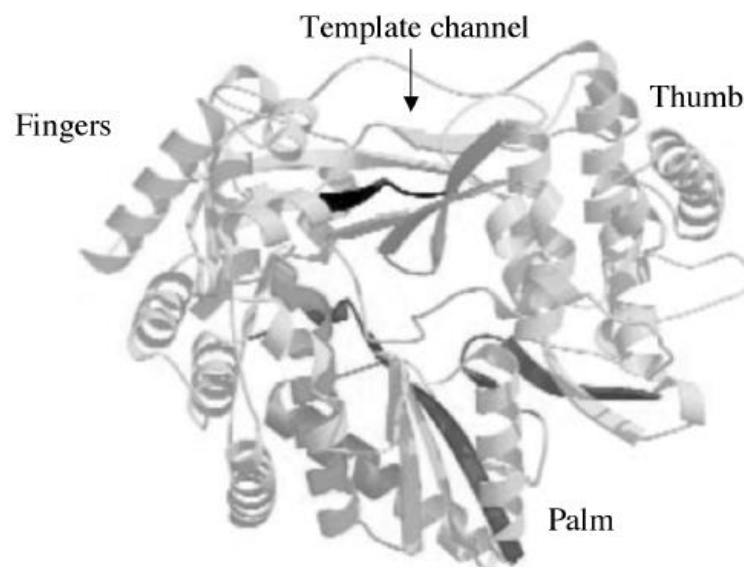


Ilustración 8. Estructura de la proteína NS5B<sup>31</sup>

Una característica de esta polimerasa es que, debido a las interacciones entre los subdominios de los dedos y el pulgar, el sitio activo está rodeado creando un túnel en el que una molécula de ARN monocatenario es guiada directamente al sitio activo, donde se encuentran los aminoácidos catalíticos (Asp 220 y Asp 318) que quelan dos iones metales, dando lugar a la reacción de polimerización. Los nucleótidos entran en el sitio activo a través de otro túnel cargado positivamente.

Otra característica de NS5B es un bucle altamente flexible que sobresale en el sitio activo localizado en la base del subdominio de la palma. Este bucle de 12 aminoácidos puede interferir en la unión a un ARN de doble hebra, además de ayudar en la colocación del extremo terminal 3' del ARN viral para su iniciación, lo que supone la unión de la plantilla de ARN y el inicio de la síntesis de ARN apuntando hacia el sitio activo de forma correcta<sup>27</sup>.

Los residuos implicados en la transferencia de nucleótidos se encuentran en las regiones de la palma A y C. También existe un sitio de unión de baja afinidad de GTP en la superficie de NS5B, entre los dedos y el pulgar, que debido a su posición, lejos del sitio catalítico, y a la exigencia de mayores concentraciones de GTP, podría desempeñar un papel regulador en la síntesis de ARN.

Los últimos 21 aminoácidos del extremo C-terminal tienen un perfil altamente hidrófobo para insertar NS5B en la membrana. La región que precede inmediatamente al anclaje en la membrana forma un bolsillo hidrofóbico que interactúa extensamente con varios elementos estructurales, incluyendo el bucle de la palma. Esta cola C-terminal contribuye mínimamente a la polimerización pero aumenta la interacción con el ARN al tener una hendidura de unión al ARN<sup>31</sup>.

La recombinación del ARN contribuye a la diversidad genética y la patogénesis de los virus ARN. NS5B puede añadir nucleótidos al ARN sin seguir una plantilla molde, un proceso conocido como TNTasa (*Terminal Nucleotidyl Transferase*). Además, también puede generar un producto de ARN recombinante a partir de dos o más plantillas, un proceso conocido como interruptor de plantilla, en el que el complejo de la polimerasa no termina la síntesis de ARN a partir de una plantilla, sino que se une a una segunda plantilla y continúa la síntesis de ARN a partir de esa segunda plantilla<sup>31</sup>.

Por último, destacar que la actividad de NS5B, tal como ya se ha mencionado, está modulada por la interacción con otras proteínas virales, tales como NS3 y NS5A.

## **1.2. CICLO DE REPLICACIÓN VIRAL**

El VHC solamente infecta a humanos y a chimpancés.

El VHC circula en el hospedador de varias formas, asociado a lipoproteínas (LDL o VLDL), como virión unido a inmunoglobulinas o como virión libre.

La célula diana del virus VHC es el hepatocito<sup>32,33</sup> y también se ha detectado genoma viral en las células de Kupffer y en las células endoteliales hepáticas<sup>34</sup>. Se ha objetivado que el virus puede replicarse en células mononucleadas en sangre periférica, como son los linfocitos T y B, y también en células polimorfonucleadas. Otras localizaciones son los nódulos linfáticos y las células epiteliales del tracto intestinal y células dendríticas<sup>35,36</sup>.

---

Se han propuesto como receptores de inicio, el CD81 y el SR-B1 (receptor del fagocito clase B tipo 1 o receptor humano de eliminación). El CD81 se encuentra en la superficie de muchas células, incluidas los hepatocitos<sup>30,37</sup>. El SR-B1 es, además, receptor de la lipoproteína de alta densidad (HDL), y se piensa que la actividad de transferencia de lípidos a partir del SR-B1 modifica la composición de las lipoproteínas del virión para mejorar la exposición y posterior anclaje de la glicoproteína E2 al receptor CD81.

Otro receptor del VHC es el de la lipoproteína de baja densidad o LDL (LDL-R), que parece estar relacionado con un camino de entrada no productivo que conduce más bien a la degradación de las partículas virales<sup>9</sup>.

Por otro lado, las proteínas de la unión estrecha claudina-1 (CLDN1) y ocludina (OCLN), son factores esenciales para la entrada del VHC en la célula por su implicación en la endocitosis<sup>9</sup>.

La proteína E2 también es capaz de unirse a DC-SIGN y L-SIGN, ambas expresadas en las células dendríticas y células endoteliales hepáticas, respectivamente. L-SIGN es una lecitina calcio dependiente que se expresa en las células endoteliales sinusoides hepáticas, facilitando el proceso de infección al atrapar el virus para su interacción con los hepatocitos<sup>38</sup>.

La entrada restringida a los hepatocitos se puede explicar por la existencia del cofactor EWI-2wint que reduce el tropismo del receptor CD81 en las células inmunitarias y cerebrales, y que no se expresa en los hepatocitos. Las proteínas CLDN1 y OCLN, necesarias para la endocitosis del VHC, se expresan en los hepatocitos a un alto nivel, a diferencia de los tejidos epiteliales. Y por último, la restricción de la expresión de miR-122 en tejidos diferentes al hígado, favorece que este órgano sea la principal diana de las partículas de VHC.

Durante la infección primaria las partículas del VHC son transportadas por el torrente circulatorio y entran en contacto con los hepatocitos después de cruzar el endotelio fenestrado de los sinusoides hepáticos<sup>9</sup>.

La entrada se produce por endocitosis. La partícula viral queda englobada en un endosoma. La disminución del pH provoca un cambio conformacional en las glicoproteínas del virus, lo que lleva a la fusión de la membrana viral con la membrana del endosoma, produciéndose la liberación de la partícula viral desnuda en el interior de la célula. El ARN del virus se libera al citoplasma, donde actúa como ARN mensajero, dirigiendo la traducción de la poliproteína viral.

La traducción se inicia a través del IRES en la región 5'-UTR y los primeros nucleótidos de la región del Core. Se forma el complejo binario entre el IRES y la subunidad 40s del ribosoma, seguido del ensamblaje de un complejo parecido a la subunidad 48s al codón de iniciación. Se



produce entonces la traducción y se forma una poliproteína, que se procesa mediante proteasas celulares y virales, dando lugar a las proteínas funcionales del virus<sup>30</sup>.

La proteína del Core permanece en el citoplasma después de su escisión, mientras que E1 y E2 se secretan a la luz del RE, quedando unidas a la membrana y glicosilándose profusamente. Las proteínas no estructurales NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B, producen acúmulos citoplasmáticos de "retículos membranosos" derivados del RE asociados con gotitas lipídicas, que albergarán los centros de replicación del ARN viral. La formación de estos complejos de replicación y la síntesis de ARN viral implican una acción concertada entre las proteínas no estructurales virales y factores del huésped como el microARN-122, la ciclofilina A y la PI4KIIIa. Prácticamente todos los antivirales aprobados o en fase clínica III usados para el tratamiento de la hepatitis por el VHC se dirigen frente a proteínas virales y del huésped implicadas en la síntesis del ARN<sup>39</sup>.

El complejo replicativo llamado replisoma, utiliza la cadena positiva de ARN como molde de transcripción de una cadena de ARN complementaria (negativa). Esta molécula negativa sirve a su vez de molde para la síntesis de más cadenas positivas, que o son traducidas a poliproteína o se empaquetan. Estos replisomas pueden tener una función importante en la protección del ARN viral de doble cadena frente a las defensas del huésped o los fenómenos de interferencia, además de proveer de lípidos importantes para la replicación<sup>40</sup>.

Se ha visto que en las células infectadas se produce un exceso de proteínas no estructurales, de las que sólo una pequeña proporción están dedicadas activamente a la replicación de VHC, por lo que se piensa que esta acumulación podría ser importante para antagonizar las rutas antivirales innatas celulares previas al inicio de la replicación del VHC<sup>30</sup>.

El VHC utiliza una parte del metabolismo celular del hígado, denominado microARN, para su propio beneficio. El genoma humano cuenta con unos 1.000 microARN, y estas pequeñas hebras de ARN celular desempeñan un papel crucial a la hora de regular la expresión de cientos de genes y también en el metabolismo celular. Más de la mitad del microARN presente en el hígado es el denominado microARN-122 (miR-122). En un órgano no infectado, el miR-122 provoca, principalmente, un descenso en el ARN celular al bloquear la expresión de determinadas proteínas. El VHC obliga al miR-122 a actuar de forma completamente opuesta, promoviendo la replicación viral y haciendo que el ARN viral sea más estable. Se ha comprobado, además, que la acción de una enzima conocida como XRN1 es responsable de la degradación del ARN viral y miR-122 evita esta degradación al unirse a un punto crucial de dicho ARN<sup>18</sup>.

El ensamblaje del VHC tiene lugar cerca de las gotas lipídicas, consistentes en un núcleo de triacilglicéridos y ésteres de colesterol recubiertos de una monocapa de fosfolípidos y proteínas, y en las que se va acumulando la proteína Core. Las proteínas NS2 y p7 conectan los complejos de

---

replicación y las proteínas Core a las glicoproteínas E1 y E2. La proteína NS5A tiene la capacidad intrínseca de unirse al ARN y podría liberarse del complejo replicativo hacia la superficie de las gotas lipídicas, donde habría una interacción Core-NS5A desencadenando la formación de la nucleocápside<sup>37</sup>. Las nucleocápsides adquieren su envoltura por gemación dentro del lumen del retículo endoplasmático.

Tras la maduración del virión se produce la salida del hepatocito siguiendo la vía de secreción de las lipoproteínas VLDL.

Lo más destacado de este proceso de replicación, es que el genoma del VHC no se integra en el núcleo celular, todo se realiza en el citoplasma de la célula hepática. Podemos afirmar por tanto, que el VHC no presenta formas de reservorio estable de infección, a diferencia del VIH y del VHB<sup>41</sup>. Por este motivo, es posible la erradicación total del VHC si utilizamos una potencia antiviral adecuada, siendo la única infección viral crónica que podemos erradicar con un tratamiento<sup>42</sup>.

### 1.3. GENOTIPO Y SUBTIPO

El virus de la hepatitis C es uno de los virus con mayor grado de diversidad genética estudiado hasta el momento. Esta variabilidad puede ser intergenoma, dando lugar a los genotipos, subtipos y aislados; e intragenoma, que da lugar a las cuasiespecies víricas.

La variabilidad intergenoma da lugar a los conceptos de genotipo, subtipo y aislado. Se denominan genotipos a aquellos genomas cuyo grado de homología se encuentra entre el 66-69% (se designan con números: genotipos del 1 al 6).

Dentro de un mismo genotipo, cuando el grado de homología se encuentra entre el 77-80% se habla de subtipo (se designan con letras minúsculas, acompañando al número del genotipo). Dentro de un mismo subtipo, se denomina aislado a aquellos genomas en los que el grado de homología no es superior al 91-95%<sup>43</sup>.

La normalización internacional para coordinar la nomenclatura de las distintas variantes del VHC determinaba 6 genotipos (representando a los 6 grupos claramente diferenciados por análisis filogenético) y 58 subtipos, a partir de 258 secuencias genómicas completas<sup>44</sup>.

Actualmente, se conocen más de 1.300 secuencias genómicas completas, se han descrito 7 grandes genotipos y 67 subtipos; y todavía hay 22 secuencias genómicas que aún no se han conseguido clasificar adecuadamente<sup>45</sup>.

La caracterización genotípica del VHC tiene interés clínico y epidemiológico, y en ocasiones, también legal. No tiene influencia en la historia natural de la enfermedad, aunque sí era el factor más influyente en la respuesta al tratamiento antiviral.

La evolución clínica depende de un conjunto de factores, tanto del virus como del huésped, así como de la interacción del virus con el sistema inmunitario<sup>46</sup>.

Se ha observado que en las infecciones por el subtipo 1b existe una mayor tasa de cronificación, de daño hepático, de cirrosis hepática y de hepatocarcinoma. Es posible que esto último se deba a un efecto cohorte, ya que los pacientes con hepatopatía más avanzada tienen más edad y en ellos existe una mayor prevalencia de genotipo 1 que la observada en pacientes más jóvenes, en los que aumenta la frecuencia de otros genotipos como el 2 y el 3. En realidad cualquier subtipo del VHC puede producir infecciones crónicas persistentes, e incluso pacientes infectados por el mismo subtipo pueden evolucionar de forma distinta. Únicamente el genotipo 3 se asocia con el desarrollo de esteatosis hepática grave y se ha relacionado con la secuencia de aminoácidos de la proteína Core<sup>47</sup>.

El genotipo del VHC es un factor pronóstico relacionado con la respuesta viral sostenida en el caso de la terapia estándar, Peg-Interferón y Ribavirina, independientemente de la carga viral inicial o de la fibrosis hepática previa. La tasa de respuesta es 2-3 veces superior en los pacientes con genotipos 2 y 3, incluso con menor tiempo de tratamiento y dosis menores de Ribavirina, que en el genotipo 1. Los genotipos 4, 5 y 6 también parecen tener mejores tasas de respuesta que el genotipo 1, aunque peores que los genotipos 2 y 3<sup>48</sup>.

Existe una relación entre la respuesta a la terapia con Interferón y la variabilidad en la región NS5A. En primer lugar, la proteína NS5A presenta el sitio de unión a la protein-quinasa o proteína mayor inducida por el Interferón (PKR), que puede inhibir la actividad kinasa de la NS5A, y en el caso de los genotipos 1a y 1b, la variabilidad de esta zona supuso el primer mecanismo descrito por el que el virus podría hacerse resistente al Interferón.

Por otro lado, la proteína NS5A contiene la región determinante de la sensibilidad al Interferón (ISDR) y el aumento de mutaciones en esta zona en los aislados de individuos 1b se asocia a una mala respuesta al Interferón<sup>49,50</sup>.

También se ha encontrado una relación entre la mala respuesta a la terapia estándar y sustituciones en los aminoácidos 70 y 91 de la proteína Core<sup>51</sup>.

Asimismo, existe una correlación entre la variación genética humana del gen IL-28B que codifica la Interleucina 28, también conocido como Interferón lambda tipo III (IFN-lambda-3), y la respuesta a la terapia con Interferón. La IL-28B es un mensajero químico de las reacciones inmunológicas con actividad antiviral (citocina relacionada al IFN-alfa).

---

Se han encontrado algunos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*) en este gen, que suponen variaciones genéticas naturales en la población y que están relacionadas con la respuesta al tratamiento o con la eliminación espontánea del virus sin tratamiento.

Los SNPs con una asociación más fuerte se detectaron cerca del gen IL-28B, concretamente rs12979860 y rs8099917, separados por unas 4.378 bases y en fuerte desequilibrio de ligamiento.

Los individuos con dos copias del alelo C (genotipo CC) para el SNP rs12979860 son más propensos a resolver espontáneamente la infección y también a responder al tratamiento. Por el contrario, los individuos portadores del genotipo CT o TT son menos propensos a responder a la terapia.

Los individuos con dos copias del alelo T (genotipo TT) para el SNP rs8099917 se asocian fuertemente con la eliminación natural del VHC. De forma similar al patrón rs12979860, los genotipos TG o GG son menos sensibles al tratamiento.

Es preciso remarcar que la posesión de un genotipo favorable no garantiza la curación y, por el contrario, poseer un genotipo desfavorable no la excluye<sup>51</sup>.

El genotipo del VHC también es un factor predictivo de respuesta terapéutica con algunos antivirales de acción directa, ya que existe una barrera genética de resistencia dependiente del genotipo.

La triple terapia con los primeros antivirales de acción directa (Peg-Interferón, Ribavirina y Telaprevir o Boceprevir) sólo estaba indicada para el tratamiento de la infección crónica por el genotipo 1, ya que estos fármacos se diseñaron en base a las proteínas del subtipo 1b<sup>52,53</sup>. El subtipo 1a tiene peores tasas de respuesta debido a una mayor facilidad de aparición de variantes de resistencia a Telaprevir o Boceprevir<sup>54</sup>.

Por último, las distintas combinaciones de fármacos antivirales de acción directa de segunda generación se basaban principalmente en el genotipo, teniendo en cuenta posteriormente otros factores, como la presencia de cirrosis.

El Simeprevir está indicado para los genotipos 1 y 4, obteniendo mayores tasas de respuesta en el subtipo 1b. El subtipo 1a que presenta el polimorfismo Q80K tiene menor probabilidad de respuesta.

El Sofosbuvir tiene actividad pangotípica, así como el Daclatasvir<sup>55</sup>.

A nivel epidemiológico, la caracterización del subtipo de las cepas circulantes del VHC ha permitido conocer la forma de transmisión y su distribución geográfica (no totalmente caracterizada debido a la heterogeneidad en el muestreo de las poblaciones).

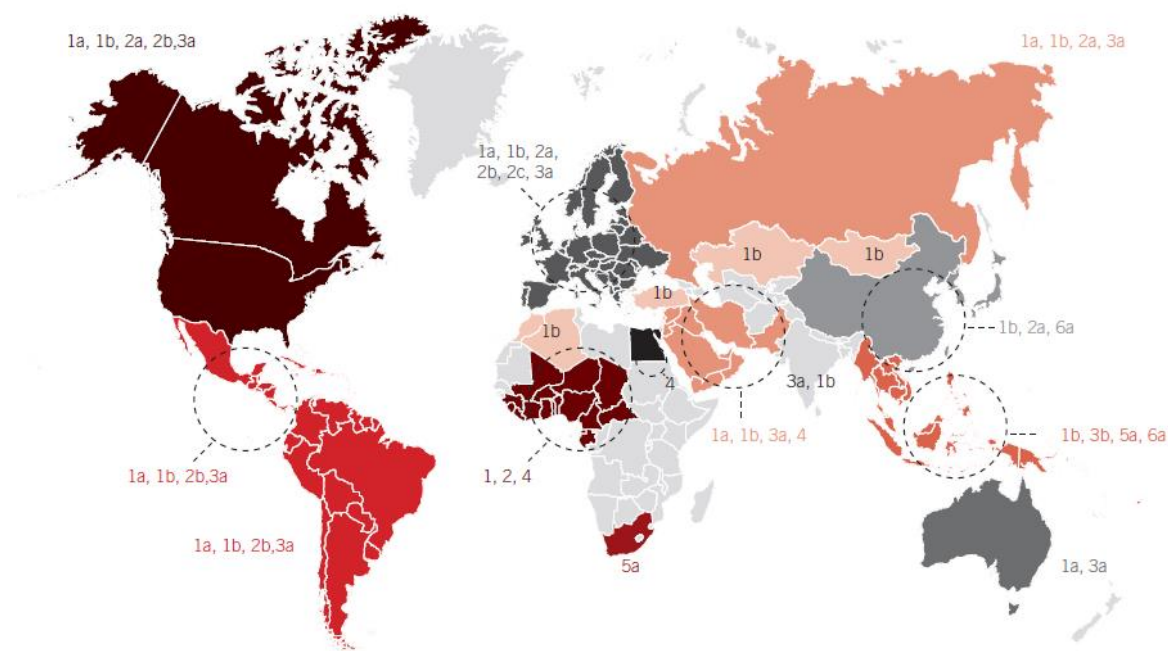


Ilustración 9. Distribución global de los genotipos del VHC<sup>56</sup>

El genotipo 1 es el más frecuente en todo el mundo y constituye el 60-70% de los genotipos detectados en Europa y Estados Unidos. El genotipo 2 está muy expandido, pero es más frecuente en el centro y oeste de África. El genotipo 3 es habitual en India, Extremo Oriente y Australia. El genotipo 4 es el más frecuente en África y aparece en Europa del Este entre varones usuarios a drogas por vía parenteral y varones homosexuales, probablemente de forma secundaria a procesos migratorios a Europa desde el norte de África. El genotipo 5 es el más común en África del Sur. El genotipo 6 es más común en Hong Kong, Vietnam y Australia<sup>57</sup>.

El genotipo 7 es el más reciente y sólo se conoce el 7a, descrito en 2007<sup>58</sup>.

La tipificación genotípica del VHC puede tener importancia legal en casos de brotes epidémicos en los que se necesita vincular la infección por VHC de un paciente con una probable fuente de infección. Sólo el análisis filogenético de la región E1/E2 de las cuasiespecies mayoritarias circulantes permite obtener un vínculo epidemiológico de transmisión nosocomial, sexual o maternofilial<sup>48</sup>.

Existen pacientes infectados por más de un genotipo o subtipo, lo que se denomina infección mixta o coinfección, que puede ser por distintos genotipos, así como por distintos subtipos<sup>59</sup>. La replicación de dos genotipos no se realiza con la misma eficiencia, ya que existen mecanismos de interferencia entre ambos, por lo que siempre habrá uno predominante<sup>60</sup>.

Se han descrito variantes naturales por recombinación intergenotipo, tales como (2k/1b) en Rusia<sup>61</sup> o (2/5) en Francia<sup>62</sup>; e intragenotipo (1a/1b) en Perú<sup>63</sup>.

---

## 1.4. VARIABILIDAD GENÓMICA

En un paciente infectado por el VHC se producen diariamente unos 3.300 virus distintos al virus parental. Por tanto, la población de virus en un solo individuo es una mezcla muy heterogénea de genomas muy relacionados entre sí, con una homología >98%, denominados cuasiespecies, debido a la variabilidad intragenoma.

Esta variabilidad implica un alto grado de heterogeneidad en las secuencias genómicas y por tanto en las proteínas codificadas. Esta característica tiene implicaciones en la patogenia y persistencia del virus, diseño de vacunas, selección de mutantes resistentes durante el tratamiento, y diseño e interpretación de los métodos diagnósticos<sup>49</sup>.

En general, podemos decir que las hepatitis agudas resolutivas tienen un número de cuasiespecies menor que las crónicas activas; y al contrario, una alta variabilidad y diversidad de cuasiespecies del VHC contribuye a la cronicidad de la infección así como al escape inmune, debido a los cambios en las proteínas de la envoltura, siendo responsable de ciertas manifestaciones autoinmunes como la crioglobulinemia<sup>49</sup>.

La elevada cinética de replicación viral y la baja fidelidad de la ARN-polimerasa, son los dos principales factores que explican la elevada variabilidad genética de este virus.

En primer lugar, la velocidad de replicación viral es capaz de producir alrededor de  $10^{12}$  viriones por día en la fase de infección crónica, superior incluso a la del VIH.

En segundo lugar, la ARN-polimerasa dependiente de ARN no posee actividad exonucleasa 3'-5' y es incapaz de corregir los errores que se producen en la replicación del ARN, ya que no hay marcos de lectura superpuestos<sup>49</sup>. La tasa de error es de  $10^{-5}$  a  $10^{-3}$  mutaciones por nucleótido por cada genoma replicado, obteniendo una tasa global de mutaciones superior a 1.500 cambios de nucleótido en cada posición al año, y la probabilidad de una mutación doble es de  $10^{-11}$ .

El grado de variabilidad no es homogéneo a lo largo de todo el genoma, ya que no todas las regiones tienen la misma capacidad de mutar. Las regiones más estables del genoma son las no codificantes, es decir, los extremos 5' y 3'.

El extremo 5' del ARN viral contiene elementos fundamentales para coordinar la síntesis de proteínas virales, por lo que esta región está altamente conservada y es constante entre subespecies, siendo una diana útil para la amplificación en las técnicas de diagnóstico.

En la región de lectura abierta (ORF), los genes más estables son los que codifican las proteínas Core, NS3 y NS4, mientras que las zonas más variables son las que codifican la envoltura E1 y E2/p7, que presenta dos regiones hipervariables, junto a las proteínas no estructurales NS2 y NS5.

Los estudios relacionados con la clasificación o la epidemiología de los genotipos, están dirigidos a las regiones relativamente conservadas: 5'-UTR, Core y NS5B. La región RHV1 se utiliza a menudo para el estudio de la historia natural, la agrupación o transmisión, y la evolución; mientras que para la respuesta al tratamiento y estudio de resistencias se evalúan principalmente las regiones NS3-4A, NS5A y NS5B<sup>64</sup>.

La RHV1 muestra la mayor variabilidad genética y las mutaciones que se acumulan en esta zona conducen a la aparición de variantes que escapan al sistema inmune<sup>13</sup>.

La evasión del virus a nivel celular se produce a partir de varios mecanismos: la producción de variantes que no son reconocidas por las células T, la expresión simultánea de múltiples receptores y la activación de distintas vías de inhibición de células T.

La diversidad genética logra que el virus evite también la respuesta humoral, y el acceso de los anticuerpos neutralizantes a sus epítomos también se ve reducido por la gran cantidad de glicanos presentes en la superficie del virus, así como la asociación a lipoproteínas, y la interferencia de anticuerpos no esenciales producidos por el huésped. Otro factor sería que la diseminación del virus puede ser directa de célula a célula sorteando la exposición a los anticuerpos a nivel extracelular<sup>65</sup>.

Una vacuna frente al VHC sigue siendo un activo muy deseable como control de la epidemia en todas las regiones del mundo. Los avances recientes optan por una vacunación dirigida a inducir una respuesta de células T CD4 y CD8, similar a lo que se observa en la infección aguda por el VHC. A través de ensayos clínicos en personas con alto riesgo de infección por el VHC, es necesario conocer si la preexistencia de esta respuesta de células T dirigida es suficiente para evitar de manera fiable la infección crónica por el VHC, y si esta protección se extiende mucho más allá del genotipo<sup>65</sup>.

---

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios de prevalencia se comenzaron a llevar a cabo cuando fue posible la demostración de anticuerpos frente al VHC (AC anti-VHC) en los años 90 del siglo pasado.

### 2.1. PREVALENCIA

Según la OMS, se estima que entre 130-150 millones de personas están infectadas por el VHC, lo que equivale aproximadamente a un 2,5% de la población mundial<sup>66</sup>. Las regiones del Mediterráneo Oriental y Europa son las más afectadas. En función del país, la infección por el VHC puede concentrarse en algunas poblaciones, como por ejemplo entre los consumidores de drogas inyectables y/o en la población en general<sup>67</sup>.

Estudios más recientes, calculan una prevalencia global de pacientes con AC anti-VHC del 1,6% (1,3-2,1%), correspondiendo a 115 (92-192) millones de personas con infección virémica previa. La mayoría de estas infecciones se encuentran en adultos (definidos como los mayores de 15 años) con tasas de AC anti-VHC del 2%, unos 104 millones de personas<sup>68</sup>. Las poblaciones de alto riesgo se excluyeron (por ejemplo, usuarios a drogas vía parenteral, pacientes en hemodiálisis, pacientes con cáncer, sangre de donantes remunerados, etc.), al no ser representativas de la prevalencia del VHC en la población general, aunque esto supone subestimar un máximo de 10 millones de pacientes en todo el mundo (aunque se encuentran incluidos en el rango de incertidumbre), sobretudo los adictos a drogas vía parenteral (ADVP) que son una importante fuente de nuevas infecciones en Europa y América del Norte<sup>68</sup>.

La prevalencia mundial de pacientes con viremia positiva, a partir de la detección de ARN del VHC, se ha estimado en un 1,1% (0,9-1,4%), correspondiendo a 80 (64-103) millones de personas. Como previamente, la mayoría son adultos con tasas del 1,4% (1,2 a 1,7%), que representan a 75 (62-89) millones de personas con viremia positiva. Sólo 31 países representan el 80% del total de pacientes virémicos en el mundo; y los siguientes países juntos suponen más de la mitad de la población con infección virémica: China, Pakistán, Nigeria, Egipto, India y Rusia<sup>68</sup>.

En Europa, la prevalencia de VHC se puede dividir en tres patrones. En el Norte de Europa, la transmisión se produce principalmente por ADVP, con tasas entre el 0,1-1% de viremia positiva; en Europa Central la prevalencia es intermedia, entre 0,2-1,2%; y en el Sur encontramos las mayores tasas, entre el 2,5-3,5%.

En los países del Sur de Europa, una epidemia inicialmente de naturaleza iatrogénica, a través de las transfusiones de sangre y hemoderivados, fue el origen de la alta prevalencia en personas mayores de 70 años, seguida unos 30 años más tarde, por la propagación de la infección entre los



más jóvenes debido al consumo de drogas intravenosas. En los países del Este de Europa los datos epidemiológicos en la población general son limitados<sup>69,70</sup>.

La prevalencia de los AC anti-VHC en España, con datos previos al 2006, estaba entre el 1-2,6% de la población, con una tasa de viremia del 75%, siendo la prevalencia estimada de infección activa del 1,2-1,9%, entre 480.000-760.000<sup>71</sup>.

Estimaciones más recientes del 2012, sitúan la prevalencia de AC anti-VHC en el 1,5% (1,1-1,9%), con una tasa de viremia del 69%, unos 481.000 (361.000-602.000) pacientes con infección crónica<sup>72</sup>.

En España, la prevalencia en la población <20 años es muy baja y a partir de los 30 años va aumentando en relación con la edad. Presos, vagabundos, ADVP y personas con hemofilia tratados con factores de la coagulación antes de 1992, son quienes presentan las tasas más elevadas de infección, entre un 40 y un 98%. Algunas poblaciones de inmigrantes tienen una prevalencia elevada de infección por el VHC, como los asiáticos y los subsaharianos, mientras que los procedentes de Latinoamérica presentan tasas más bajas que la población autóctona<sup>73</sup>.

En España la infección está presente en el 10% de las muertes naturales, alcanzando casi el 40% en los centros penitenciario y el 60% en relación al consumo de drogas<sup>74</sup>.

La prevalencia del VHC ha ido disminuyendo en muchos países debido a varios factores: el aumento de la mortalidad debida a la infección, el envejecimiento de la población, un descenso en las nuevas infecciones debido a la detección en los donantes de sangre y al descenso en los comportamientos de alto riesgo de transmisión. El tratamiento, hasta el 2010, ha tenido un impacto mínimo en el número total de infecciones<sup>68</sup>.

## **2.2. INCIDENCIA**

Se estima que la incidencia de nuevas infecciones es de unos 4 millones de personas al año en el mundo.

En Europa, el número de nuevos casos registrados por 100.000 habitantes en 2007, osciló entre 0,05 casos en Grecia y 36 en Irlanda, con una incidencia media de  $6,9 \times 10^5$ . Los países que notifican sólo casos de hepatitis C aguda tuvieron una tasa de incidencia por debajo de  $1,4 \times 10^5$ , mientras que los países que incluyen casos crónicos muestran una incidencia por encima de  $20 \times 10^5$ . Existe una tendencia creciente en el tiempo debido al aumento de  $4,5$  a  $6,9 \times 10^5$  entre 1995 y 2007. La interpretación de tendencias y comparación de los datos entre países es difícil, ya que los sistemas de vigilancia difieren considerablemente, así como la definición de nuevo caso, que no siempre diferencia infección aguda de crónica, tal y como ocurre en España<sup>69</sup>.

---

En España, unas 140.000 personas estaban diagnosticadas de hepatitis C en 2004. Este valor se ajusta anualmente teniendo en cuenta la mortalidad y la curación, y la extrapolación para el 2010 reflejó 167.300 casos. Se aprecia un aumento de 15.300 personas con viremia positiva cada año<sup>72</sup>.

La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) cambió la definición de caso en el año 2013, teniendo en cuenta exclusivamente los criterios de laboratorio, descartando los casos no virémicos.

En la Comunidad Valenciana, según el Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico de la Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud de la Generalitat Valenciana, se considera caso confirmado de hepatitis por VHC cuando clínicamente es compatible y está confirmado por el laboratorio.

En esta Comunidad Autónoma, la hepatitis C es una enfermedad de declaración obligatoria desde 1997, y se notifica bajo el epígrafe "otras hepatitis víricas" para distinguirla de las hepatitis A y B. A partir del año 2005 pasó a tener su epígrafe propio.

Los casos notificados disminuyeron progresivamente desde el año 1998 cuando se produjo el pico de máxima incidencia con una tasa de  $7,36 \times 10^5$  habitantes hasta una tasa de  $0,59 \times 10^5$  en el año 2009. A partir de este momento se ha producido un ligero aumento con una tasa de incidencia en 2012 de  $1,21 \times 10^5$  habitantes<sup>75,76,77</sup>.

### **2.3. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS GENOTIPOS**

Hay variaciones significativas en la distribución de los genotipos en el mundo. Globalmente, el genotipo 1 es el más común ya que supone el 46% de todas las infecciones, seguido por el genotipo 3 (22%), 2 y 4 (13% cada uno). El subtipo 1b constituye el 22% de las infecciones a nivel global.

El genotipo 1 predomina en Australia, Europa, América Latina y América del Norte (53-71% de todos los casos). Las infecciones por el genotipo 1b suponen el 26% en América del Norte, el 39% en América Latina y el 50% en Europa; mientras que en Australia el subtipo 1b está presente en el 16% de los casos.

El genotipo 2 es el más extendido en Asia, pero es más frecuente en el centro y oeste de África.

El genotipo 3 predomina en Asia con el 40%, seguido del genotipo 1 con el 36%, en gran medida por las infecciones en la India y Pakistán. El subtipo 1b representa el 25% del total en esta región.

El genotipo 4 predomina con un 71% en el norte de África y el Medio Oriente, pero cuando se excluye Egipto, pasa a ser el segundo con el 34% detrás del genotipo 1 que supone el 46% de las infecciones en esta región.

El genotipo 5 predomina en África del Sur con un 35,7%, y el 6 en el sudeste asiático y Australia<sup>68</sup>.

A pesar de las variaciones geográficas, existen diferencias dentro de una misma área que se pueden explicar por los movimientos poblacionales, el uso de drogas por vía parenteral y la contaminación por transfusiones sanguíneas.

El subtipo 1b es el más frecuente en Europa, y también en España, destacando entre los nacidos antes de 1950, por su asociación con la transmisión por una transfusión previa al cribaje universal del VHC de todos los donantes de sangre a principios de los años 90<sup>78,79</sup>.

En los países occidentales destaca la mayor prevalencia de los genotipos 1a y 3a entre los ADVP. En España parecen haber sucedido dos episodios de importación de cepas del VHC a partir de este tipo de pacientes, muchos de ellos coinfectados con el VIH: el primero supuso la diseminación de cepas de los genotipos 1a y 3, y el segundo supuso la introducción de cepas del genotipo 4<sup>71</sup>.

Los genotipos distintos de 1b en los receptores de transfusiones comenzaron a aparecer en 1970, aproximadamente en paralelo con el inicio del consumo de drogas intravenosas en España. Los ADVP representaron la fuente de transmisión más importante de los genotipos diferentes de 1b a otros grupos de riesgo: el genotipo 3 desde los ADVP del norte de Europa y sudeste de Asia; y el subtipo 1a del norte de Europa y los Estados Unidos. Este patrón cambiante a lo largo del tiempo también se observó en Alemania, cuando los pacientes se agruparon por su edad; y en pacientes hemodializados en Francia con la aparición del genotipo 3 después de 1983. La variabilidad de los genotipos, evidente en Europa, no se observó en pacientes estadounidenses<sup>80</sup>.

Con datos del 2006, el subtipo 1b era el genotipo más frecuente en España con el 70%, mientras que el subtipo 1a constituía un 10%, y los genotipos 2 y 3, un 3 y 14% respectivamente, siendo los de menor frecuencia los genotipos 4 y 5<sup>74,78</sup>.

El subtipo 1b se había relacionado con un mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, aunque probablemente fuera porque en algunas áreas geográficas este genotipo podía haber existido desde mucho más tiempo y su asociación con una hepatopatía grave y el hepatocarcinoma reflejaría una mayor duración de la enfermedad<sup>81</sup>. Estudios posteriores han demostrado que el genotipo del VHC no parece ser un determinante importante para la progresión de la enfermedad hepática<sup>80</sup>.

Datos más recientes del 2014 en España, mantienen el subtipo 1b como el más frecuente pero con un 43,8% y el 1a como segundo en frecuencia con un 25,5%; le siguen el genotipo 3 con un 19,6%, el 4 con un 8% y el 2 con un 3,1%<sup>68,72</sup>.

---

## 2.4. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

El virus de la hepatitis C se transmite generalmente por la exposición a sangre de una persona infectada. Actualmente, la mayoría de las personas se infectan al compartir material de inyección (ADVP), mediante transmisión nosocomial o a través de la infección vertical. Con menor frecuencia, a través del uso compartido de artículos de cuidado personal, en la realización de tatuajes, *piercings*, tratamientos de acupuntura o a través del contacto sexual.

La **transmisión nosocomial** fue la vía de transmisión más frecuente hasta principios de los 90.

Por un lado, a través del uso de jeringuillas de vidrio no estériles para la administración de medicamentos antes de 1975, que fue cuando se introdujo el empleo de material de un solo uso.

Las tasas de prevalencia son elevadas en distintos grupos de población enferma, como los pacientes diabéticos, los sometidos a cirugía ortopédica, o los examinados en una consulta de reumatología, probablemente a partir de la utilización de material contaminado no desechable en la realización de actos sanitarios relacionados con su enfermedad; no obstante, estos grupos incluyen pacientes adultos y ancianos entre los que se espera una tasa de infección más elevada que en los pacientes jóvenes<sup>71</sup>.

Por otro lado, a partir de las transfusiones de sangre o hemoderivados y los trasplantes de órganos, representando en 1994-1996 el 25,5% de la transmisión de la infección por VHC en España. Desde el año 1990 todas las donaciones de sangre son sometidas a la detección de AC anti-VHC, y desde 2002 en todos los Centros de Transfusión se utiliza además la biología molecular para la detección del virus, desechando todas las unidades reactivas para alguna de estas pruebas. Los sistemas de Hemovigilancia implantados en todas las CCAA, confirman que actualmente la transmisión por transfusión es prácticamente inexistente, ya que no se ha notificado ningún caso durante el período 2007-2013<sup>82</sup>.

El trasplante de órganos también es una vía de transmisión de la infección por el VHC, demostrada en trasplantes renales, hepáticos, de médula ósea, de pulmón y de corazón. La transmisión se produce cuando el donante es ARN-VHC positivo.

El cribaje universal del VHC en donantes de derivados sanguíneos, tejidos y órganos, ha conseguido que esta vía de transmisión haya desaparecido prácticamente en países desarrollados<sup>83</sup>.

La prevalencia de la infección por el VHC en las Unidades de Hemodiálisis españolas era superior al 30% a principios de los años 90, pero ha disminuido progresivamente, aunque la incidencia de pacientes con AC anti-VHC en estas unidades sigue siendo importante con un 0,4-15%<sup>84</sup>. Las unidades que aplican medidas de aislamiento de los pacientes infectados y que

ejercen un mejor control del cumplimiento de las precauciones universales son las que tienen las menores tasas de incidencia anual de infección aguda por el VHC<sup>71</sup>.

Se han descrito casos de hepatitis C adquiridas en los hospitales por la contaminación de viales multidosis de medicación o a partir de otras actuaciones médicas. Actualmente la transmisión nosocomial representa el 15-25% de los casos, aparece en forma de brote y suele ser debido al no cumplimiento de las normas estándar de higiene<sup>85,86</sup>.

El riesgo de contagio tras exposición a sangre u otros fluidos corporales en el caso de un pinchazo o salpicadura accidental en el ámbito laboral es bajo, estimándose entre un 0,3 y un 2,8%<sup>87</sup>.

La institucionalización en centros para disminuidos psíquicos no parece comportar un riesgo especial de infección por el VHC. La prevalencia estimada en algunas series fue del 0-1%<sup>71</sup>.

Las manipulaciones odontológicas no parece que sean un factor de riesgo de transmisión del VHC, ya que no se han descrito observaciones relacionadas con estas prácticas.

Los **adictos a drogas vía parenteral** (ADVP) presentan las tasas más altas de infección por el VHC (42-98%), y la tasa es particularmente elevada cuando además están infectados por el VIH. La infección se adquiere en los primeros meses de iniciarse en la drogadicción ya que hasta el 80% de los ADVP presentan AC anti-VHC a los 12 meses de haber iniciado el uso de las drogas.

Los drogadictos no parenterales presentan tasas más bajas de prevalencia, pero entre 10 y 30 veces superiores a la población general. Se ha asociado un aumento de incidencia de infección por VHC al uso de cocaína por vía intranasal aunque no está totalmente esclarecido si es un nuevo modo de transmisión o si está relacionado con la conducta de los usuarios de este tipo de drogas<sup>83</sup>.

El gran número de ADVP entre los internos de las cárceles explica las tasas de infección por VHC superiores al 38% en estudios de distintos centros penitenciarios españoles<sup>71</sup>.

Estimaciones recientes refieren que la mayoría de las nuevas infecciones (>60%) se producen en pacientes ADVP que se han inyectado en los seis meses previos, ya que un 77% de estos pacientes poseen AC anti-VHC. Sin embargo, se ha observado un descenso en la prevalencia de infecciones por esta vía en los últimos 20 años, atribuido al menor número de consumidores de drogas vía intravenosa, a la implantación de los programas de intercambio de jeringuillas, al uso de drogas mediante prácticas no inyectables o, simplemente, a la muerte por sobredosis, infección u otros riesgos asociados al consumo de drogas<sup>85,88</sup>.

---

Alrededor del 30% de los pacientes con hepatitis crónica C no presentan **ningún factor de riesgo conocido**. Se piensa que la mayoría de ellos adquirieron el VHC a través del uso de material médico reutilizable, práctica frecuente en España hasta hace unos 30 años, lo cual explicaría la alta prevalencia de la enfermedad en mayores de 60 años<sup>89</sup>.

La **transmisión vía vertical** es el principal mecanismo relacionado con nuevas infecciones en niños de los países desarrollados. El riesgo es aproximadamente del 2%, más elevado en mujeres con carga viral detectable durante la gestación y/o parto, y en las coinfectadas por el VIH. El 10-20% de los niños infectados eliminan el virus durante los dos primeros años de vida. Casi todos los niños que permanecen con viremia a partir de entonces presentan hepatitis crónica<sup>90</sup>.

La lactancia materna no parece suponer un riesgo en la transmisión de la infección, aunque algunos autores han detectado ARN-VHC en la leche materna<sup>83</sup>.

La **transmisión vía sexual** representa un pequeño porcentaje de los casos. El VHC se transmite mediante contacto sexual con una efectividad mucho menor que la presentada por otros virus como el VHB o el VIH. El riesgo es mayor en heterosexuales con múltiples contactos sexuales, hombres que tienen sexo con hombres (HSH), coinfectados por el VIH u otra enfermedad de transmisión sexual.

Recientemente se ha observado un aumento de incidencia de infecciones en varones homosexuales coinfectados por el VIH<sup>91</sup>.

En las mujeres no ADVP que ejercen la prostitución la prevalencia de VHC varía en función del origen geográfico de las prostitutas. Entre las prostitutas ADVP, la prevalencia de hepatitis C es muy elevada<sup>71</sup>.

El papel de la **transmisión intrafamiliar** no está clara, ya que los resultados de los múltiples estudios realizados muestran resultados contradictorios<sup>83</sup>.

La inmigración ejerce cierta influencia aumentando la prevalencia de hepatitis C en la población residente en España. Algunos estudios realizados en muestras pequeñas muestran altas tasas entre los asiáticos (15,3%), y subsaharianos (8,6-17%), mientras que en los latinoamericanos es inferior a la población española y en los norteafricanos es similar<sup>71</sup>.

Una persona con hepatitis aguda por el VHC puede infectar a otros una a varias semanas antes de presentar síntomas. En caso de infección crónica, la infectividad puede persistir indefinidamente.

Las medidas preventivas más eficaces son las pruebas de detección del VHC en los donantes de sangre y de órganos, el procesamiento de inactivación de virus en los productos sanguíneos, un buen control de la infección, y las prácticas seguras de inyección en los centros sanitarios.

El cribado de AC anti-VHC está indicado hacerlo en los siguientes casos: personas que hayan sido transfundidas antes de 1991, pacientes hemofílicos, pacientes hemodializados, recién nacidos de madres portadoras del VHC, ADVP, donantes de sangre y órganos, y pacientes con transaminasas elevadas de forma persistente<sup>92</sup>.

---

### 3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN

Alrededor del 55-85% de las personas que se infectan por el VHC desarrollarán una infección crónica, un 15-30% una cirrosis, y un 2-4% morirán debido a distintas complicaciones, incluido el carcinoma hepatocelular<sup>56</sup>.

El VHC es la principal causa de cirrosis y carcinoma hepatocelular en el mundo. En la Unión Europea, en 2010, se observaron aproximadamente 10 veces más muertes atribuibles a virus hepatotropos que al VIH, con dos tercios de las muertes por hepatitis viral asociada con el VHC. Datos similares se han obtenido en EE.UU., donde la mortalidad asociada al VHC superó a la del VIH en 2007. Esta tasa de mortalidad será mayor debido a las complicaciones de la etapa final de la enfermedad hepática, décadas después de la infección, que se produjo en una gran mayoría en los años 1960 y 1970<sup>93</sup>.

Si se consigue la eliminación del virus con un tratamiento eficaz, se ralentiza e incluso se detiene la progresión de la enfermedad hepática, y por tanto, se reduce el riesgo de cirrosis o carcinoma hepatocelular<sup>94</sup>.

La historia natural de la infección crónica es difícil de establecer puesto que el contagio suele pasar inadvertido y en la mayoría de los casos, es una enfermedad leve o asintomática en sus inicios<sup>13</sup>.

Tras la inoculación del VHC, el periodo de incubación es de 6-9 semanas, aunque este intervalo puede extenderse de dos semanas a seis meses. El periodo de transmisibilidad puede comenzar una o varias semanas antes del comienzo de los síntomas y puede persistir por tiempo indefinido.

#### 3.1. HEPATITIS AGUDA

La mayoría de los pacientes no presentan clínica, sólo el 25-30% de los pacientes desarrollan síntomas inespecíficos similares a cualquier hepatitis aguda de otra etiología (fiebre, malestar general, astenia, anorexia, náuseas, molestias abdominales y/o ictericia). Estos síntomas aparecen a las 3-12 semanas tras la infección<sup>95,96</sup>.

El marcador más precoz es la viremia o detección de ARN del VHC en sangre, que puede detectarse en 1-2 semanas tras la infección, ya que sus niveles se elevan rápidamente hasta  $10^5$ - $10^7$  UI/mL. Los AC anti-VHC aparecen a partir de las 6-8 semanas, aunque en algunos casos no se detectan hasta los 3-6 meses de la infección. La presencia de viremia en ausencia de AC anti-VHC es muy indicativa de infección aguda<sup>11,65</sup>.

La infección aguda suele ir acompañada de una elevación de transaminasas a las 2-8 semanas del inicio de la infección. El aumento de transaminasas es menos llamativo que en las



hepatitis agudas causadas por otros virus, pero en ocasiones alcanzan hasta 10 veces el límite superior de la normalidad<sup>92</sup>.

Un 18-34% de los pacientes puede eliminar el virus espontáneamente durante la infección aguda. Esta eliminación se correlaciona con una rápida respuesta innata del sistema inmunitario y un retraso en la respuesta adaptativa del virus.

Existen determinados factores genéticos del huésped asociados a la resolución espontánea de la infección, en concreto la variación genética humana del gen IL-28B, el genotipo CC para el SNP rs12979860 y el genotipo TT para el SNP rs8099917. La resolución de la infección también se asocia al alelo DQB1/0301 del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II<sup>51</sup>.

En estos casos, se normalizan las transaminasas más o menos rápidamente y se negativiza la viremia, desapareciendo los síntomas tan pronto bajan los niveles de transaminasas y la carga viral. La negatividad se confirma con al menos dos determinaciones de ARN del VHC no detectables después de 6 meses a 1 año de una detección inicial de viremia. No se suele acompañar de lesiones histológicas hepáticas.

Entre los factores que se asocian con la recuperación de una infección aguda por el VHC, además de una respuesta inmunocelular eficaz, figuran: el sexo femenino, el modo de adquisición, la gravedad de la infección aguda, la presentación clínica sin ictericia, la edad inferior a 25 años, la raza blanca, el genotipo IL-28B CC (ya comentado), y la cinética viral (un descenso del ARN-VHC >2,5 log a las cuatro semanas tras el diagnóstico se relaciona con mayor probabilidad de resolución). Sin embargo, los factores virales, como el genotipo o la viremia, no se han asociado con la resolución de la infección.

Por el contrario, la inmunosupresión puede afectar negativamente al aclaramiento del virus, como el tratamiento con corticoides, así como la coinfección con el VIH (en estos pacientes es más frecuente la evolución hacia la cronicidad, especialmente en presencia de CD4 bajos)<sup>13,55,97</sup>.

En los casos de hepatitis aguda, se recomienda el tratamiento en aquellos pacientes con un descenso de la carga viral <2,5 log a las 4 semanas y en aquellos con carga viral detectable 12 semanas después del diagnóstico, ya que las probabilidades de evolución espontánea hacia la curación son bajas. Otra posibilidad, es diferir el tratamiento de la fase aguda para aumentar las posibilidades de aclaramiento espontáneo, y tratar sólo en caso de cronificación, aunque esta opción debe individualizarse<sup>55</sup>.

La reinfección después del aclaramiento del VHC sigue siendo una posibilidad. Se define reinfección como la detección de una cepa del VHC distinta de la cepa primaria después de la supresión espontánea o inducida por el tratamiento<sup>97</sup>.

---

## 3.2. HEPATITIS CRÓNICA

Un 80-85% de los pacientes no es capaz de eliminar el virus y desarrolla persistencia viral durante un periodo superior a 6 meses tras el comienzo de la enfermedad. Esta infección crónica no se manifiesta hasta que no han pasado 20 años o más, aunque se han descrito casos de progresión más rápida en personas infectadas después de los 50 años de edad, con inmunosupresión, infectados por el VIH, o con agammaglobulinemia.

La respuesta inmune innata y adaptativa serán el origen del daño hepático, al provocar una respuesta inflamatoria mantenida sobre los hepatocitos o hepatitis crónica. La principal consecuencia de la infección persistente es el desarrollo de fibrosis hepática, que puede evolucionar hacia cirrosis y aumenta considerablemente el riesgo de carcinoma hepatocelular.

La fibrosis hepática es un proceso dinámico en el que el colágeno y otras proteínas se depositan en el espacio subendotelial existente entre los hepatocitos y el endotelio sinusoidal. En la hepatitis viral, empieza en la zona periportal y se extiende gradualmente en forma de tabiques por los lobulillos hacia las venas centrales. Al extenderse la matriz y cambiar su composición, la fisiología hepática normal se altera y su arquitectura cambia, aunque no está claro si este proceso es clínicamente evidente antes del desarrollo de cirrosis. Parece que las células estrelladas (células de Ito) son las principales formadoras de esta matriz, en respuesta a varios estímulos.

El espectro clínico de la infección crónica es muy variable y está en relación con la evolución de la enfermedad. La evolución hacia la hepatitis crónica es silente y suele diagnosticarse en controles rutinarios, controles de empresas, al ser donantes de sangre o por razones intercurrentes. La mayoría se encuentran asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos (fatiga, náuseas, anorexia, mialgias, artralgias, debilidad y/o pérdida de peso). Resulta difícil determinar el grado en que los síntomas son debidos a la infección o a la hepatopatía relacionada, al impacto psicológico de tener una enfermedad crónica o a la depresión subyacente relacionada con el consumo de drogas.

Aproximadamente un 30% de los pacientes con infección crónica experimenta una progresión mínima o nula de la fibrosis en 20-40 años y posiblemente aún en más tiempo. Muchos de ellos nunca desarrollarán cirrosis y la gran mayoría de ellos tiene niveles de transaminasas persistentemente normales con viremia positiva, aunque personas con niveles elevados de transaminasas también pueden presentar lesiones histológicas leves<sup>98</sup>.

En general, el 80-100% de los pacientes tienen viremia positiva y entre el 60-80% niveles séricos elevados de transaminasas, aunque con fluctuaciones a lo largo de la evolución de la infección

crónica. Sólo un 25% presentan transaminasas mayores a dos veces el límite de la normalidad, y es raro encontrar elevaciones superiores a 10 veces este límite<sup>92,97,99</sup>.

El desarrollo de la fibrosis en la infección por el VHC es multifactorial. Los factores que aumentan el riesgo incluyen: el contagio a una edad superior a los 40, el sexo masculino, el consumo de alcohol mayor a 50-125 g/día, la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, la coinfección con el VIH o el VHB, el tratamiento inmunosupresor, y determinados factores genéticos. Las enfermedades que afectan al metabolismo del hierro (hemocromatosis, porfiria cutánea tarda) también han sido asociadas a un rápido desarrollo de fibrosis hepática. Por el contrario, el genotipo y la carga viral no parecen influir en la progresión de la enfermedad<sup>92</sup>.

La progresión de la fibrosis aumenta de forma significativa con la edad. La progresión puede ser hasta 300 veces más alta en los pacientes afectados en su séptima década de vida en relación con los infectados en su tercera década. La infección durante la infancia y en mujeres jóvenes suelen asociarse a un curso mucho más lento.

El sexo masculino tiene tasas de fibrosis hasta diez veces superiores, independientemente de la esteatosis hepática y de la edad. Se ha observado una actividad inflamatoria más grave en los varones, con una mayor progresión de la fibrosis y una mayor incidencia de hepatocarcinoma.

El VHC y el VIH pueden compartir vías de transmisión. Los pacientes infectados por el VIH tienen una prevalencia de infección por VHC del 72-92% entre los ADVP, un 1-12% en los hombres que tienen sexo con hombres, y un 9-27% en heterosexuales. La coinfección con el VIH aumenta la viremia del VHC y en consecuencia tiene un impacto negativo sobre la historia natural del VHC aumentando la progresión de la fibrosis, teniendo 2-3 veces más riesgo de cirrosis y de complicaciones asociadas.

La prevalencia de coinfección con el VHB es del 2-10% en los pacientes con hepatitis crónica por VHC, y del 5-20% en los pacientes con hepatitis crónica por VHB, dependiendo de la geografía. La interacción entre ambos virus no puede definirse debido al gran número de variables virológicas, pero esta coinfección también puede acelerar la progresión de la enfermedad<sup>97</sup>.

El consumo excesivo de alcohol puede producir cirrosis de forma independiente, pero su asociación a la infección por el VHC tiene un efecto sinérgico aumentando el riesgo unas 100 veces. El posible mecanismo subyacente es la producción de esteatosis microvesicular por una vía común, dando lugar a la lesión mitocondrial.

---

Los pacientes con hepatitis C crónica presentan a menudo esteatosis, con alta correlación en el genotipo 3. Esta esteatosis está relacionada con la carga viral y desaparece en caso de resolución de la enfermedad.

La asociación con la obesidad y la resistencia a la insulina que puede progresar a diabetes tipo 2, acelera la progresión de la fibrosis y de hepatocarcinoma en relación al síndrome metabólico<sup>100</sup>.

La resolución espontánea de la hepatitis C crónica es relativamente rara, pero puede ocurrir. La normalización de las transaminasas precede siempre al aclaramiento de la viremia.

Un 57-94% de los pacientes muestra una mejoría en la inflamación y la fibrosis hepática tras la respuesta al tratamiento. Sin embargo, un 14,1% han mostrado progresión de la fibrosis después de la respuesta viral sostenida. Cofactores como el alcohol y el síndrome metabólico pueden suponer un papel significativo. De ahí la importancia del seguimiento de todos los factores de riesgo hepático en los pacientes con fibrosis avanzada<sup>97</sup>.

Años después de la resolución de la hepatitis C crónica en pacientes que han respondido al tratamiento se pueden encontrar niveles muy bajos de ARN del VHC en plasma o suero, en las células linfoides de la sangre periférica y en el cerebro, así como una forma replicativa intermedia del genoma del VHC, probablemente defectuoso, en las células mononucleares de sangre periférica<sup>97</sup>.

### 3.3. CIRROSIS HEPÁTICA

Las complicaciones de la hepatitis crónica por el VHC se relacionan generalmente con el incremento progresivo de la fibrosis hepática y el desarrollo de la cirrosis. Un 10-20% desarrollará una cirrosis en los 20-30 años siguientes a la infección, aunque los datos son muy variables, con tasas de progresión a cirrosis de un 2,3-51% en 22 años<sup>11,97</sup>.

Se estima que unos 30 años es el tiempo necesario para el desarrollo de cirrosis, asumiendo una progresión lineal con cuatro períodos sucesivos para cada uno de los grados de fibrosis, desde F1 a F4, siendo el estadio final la cirrosis. La progresión de la fibrosis es más lenta en estadios iniciales que en los más avanzados y puede acelerarse con la edad, en especial a partir de los 50 años. El primer periodo desde la infección hasta el estadio F1 es muy lento, con una media de 10 años y una mediana de 16; el segundo desde F1 a F2 es lento con una media de 15 años y una mediana de 32; el tercero desde F2 a F3 es intermedio con unos 10 años; y el último desde F3 a F4 es el más rápido siendo de unos 5 años<sup>95</sup>.

La cirrosis hepática consiste en una alteración difusa de la arquitectura del hígado por fibrosis y nódulos de regeneración. Estos cambios condicionan una alteración vascular intrahepática y una reducción de la masa funcional hepática, que conllevan al desarrollo de hipertensión portal y de insuficiencia hepática.

La historia de la cirrosis hepática está caracterizada por una fase asintomática inicial o cirrosis compensada, donde la presión portal puede ser normal o por debajo del nivel necesario para el desarrollo de varices esofágicas o ascitis. Cuando la enfermedad progresa, aumenta la presión portal y la función hepática disminuye apareciendo ascitis, hemorragia por varices esofágicas, gastropatía hipertensiva, encefalopatía e ictericia. El desarrollo de cualquiera de estas complicaciones marca la transición de una cirrosis compensada a una descompensada. Las varices gastroesofágicas están presentes en el 50% de los pacientes con cirrosis y el sangrado de las mismas es la segunda causa de mortalidad en pacientes cirróticos después del hepatocarcinoma. Después de un episodio de descompensación el riesgo de muerte es del 15-20% en un año.

La progresión se puede acelerar por el desarrollo de otras complicaciones tales como la insuficiencia renal con ascitis refractaria y el síndrome hepatorenal, el síndrome hepatopulmonar y la sepsis por peritonitis bacteriana espontánea.

El desarrollo de carcinoma hepatocelular puede acelerar el curso de la enfermedad en cualquier etapa<sup>101</sup>. Una vez que la cirrosis se ha desarrollado existe un riesgo anual del 1-5% de desarrollar un hepatocarcinoma y un 3-6% anual de descompensación hepática.

El beneficio del tratamiento en pacientes no cirróticos con respuesta viral sostenida reside en que no habrá evolución a insuficiencia hepática o hipertensión portal. En los pacientes cirróticos se asocia con un descenso en la hipertensión portal y a un menor número de descompensaciones hepáticas, así como a la reducción del riesgo de carcinoma hepatocelular<sup>97</sup>.

### **3.4. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS**

Un 38-76% de los pacientes con infección crónica por el VHC desarrollan alguna manifestación extrahepática debido a la asociación de la enfermedad con trastornos inmunológicos y anomalías metabólicas<sup>102</sup>.

La relación del VHC con estas manifestaciones aumenta la morbimortalidad de la enfermedad hepática y suelen llevar al diagnóstico de la infección por el VHC.

---

La crioglobulinemia mixta es la manifestación extrahepática más frecuente, y su asociación con el VHC está claramente demostrada. Se trata de un trastorno linfoproliferativo donde se depositan complejos inmunes circulantes en las arterias de mediano y pequeño calibre. Un 50% de los pacientes infectados tienen crioglobulinas circulantes, sin embargo, sólo un pequeño porcentaje desarrolla el síndrome vasculítico de crioglobulinemia esencial. Las manifestaciones clínicas pueden variar desde síntomas generales inespecíficos hasta artralgias, afectación renal, neuropática y cutánea.

La glomerulonefritis membranoproliferativa y la porfiria cutánea tarda también están claramente relacionadas con el VHC. La glomerulonefritis puede aparecer asociada a la crioglobulinemia aunque habitualmente en ausencia de vasculitis. Por otro lado, en el 60-80% de los pacientes con porfiria cutánea tarda esporádica se asocia la infección crónica por VHC.

La infección crónica por el VHC también se relaciona con trastornos linfoproliferativos de linfocitos B, y otras enfermedades menos frecuentes: el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y las enfermedades autoinmunes tiroideas.

Además de la asociación con estas enfermedades particulares, las personas con infección crónica por el VHC tienen un mayor riesgo de morbimortalidad por causas hepáticas, así como por causas no hepáticas, incluyendo enfermedades cardiovasculares, nefropatías y ciertos tipos de cáncer, independientemente de otros factores de riesgo<sup>100</sup>.

Se han descrito algunas enfermedades oftalmológicas, renales, trastornos musculoesqueléticos, miocarditis, miocardiopatías o disfunción neurocognitiva, aún sin suficiente evidencia para establecer su asociación con la infección crónica por el VHC<sup>103</sup>.

### **3.5. HEPATOCARCINOMA**

El carcinoma hepatocelular es la neoplasia primaria de hígado más frecuente y ocupa el quinto lugar a nivel mundial. Constituye la tercera causa de muerte por cáncer.

El VHC es el mayor factor de riesgo para desarrollar un carcinoma hepatocelular especialmente en pacientes con cirrosis, puesto que más del 80% de los sujetos afectados presentan una cirrosis hepática subyacente. Además, el hepatocarcinoma supone la principal causa de muerte en pacientes cirróticos, por lo que son necesarios controles periódicos en estos pacientes mediante ecografía abdominal.

El VHC genera una inflamación crónica donde las interacciones complejas entre múltiples tipos de células que participan en el desarrollo de la fibrosis y la proliferación celular forman un microambiente que fomenta y promueve la progresión de clones neoplásicos<sup>104</sup>.

La presencia de síntomas en los pacientes con carcinoma hepatocelular indica un estadio tumoral avanzado. Los síntomas primarios suelen ser debidos a la presencia de una masa abdominal a nivel hepático. En aquellos pacientes con enfermedad cirrótica subyacente, un aumento progresivo de alfa-fetoproteína (AFP) o fosfatasa alcalina, o un deterioro rápido de la función hepática pueden ser el único indicio de la presencia de la neoplasia.

Varios estudios y meta-análisis han concluido que la erradicación del VHC con la terapia antiviral reduce el riesgo de hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis C crónica, independientemente del estadio de fibrosis, aunque no eliminan este riesgo por completo, especialmente cuando los pacientes tienen fibrosis avanzada, lo que indica la necesidad de desarrollar terapias de prevención para mejorar el pronóstico de estos pacientes<sup>97</sup>.

---

## 4. DIAGNÓSTICO

La primera aproximación diagnóstica ante una sospecha de infección por el VHC debe incluir una historia clínica completa y un examen físico del paciente. Será necesario solicitar una analítica general con niveles de transaminasas séricas, bilirrubina, tiempo de protrombina y albúmina, marcadores de función renal, un panel lipídico, marcadores de función tiroidea y recuentos completos de células sanguíneas. Es importante también solicitar marcadores serológicos frente al VHC y otros virus hepatotropos, así como frente al VIH<sup>105</sup>.

La elevación de transaminasas se inicia en la fase prodrómica de la hepatitis, antes del aumento de bilirrubina. Se puede observar de forma transitoria, neutropenia y linfopenia, seguidas de linfocitosis relativa. Son frecuentes los linfocitos atípicos durante la fase aguda. También durante esta fase, se pueden detectar anticuerpos antimúsculo liso, antinucleares y frente a otros componentes celulares, así como el factor reumatoide y anticuerpos heterófilos a títulos bajos. Es común una ligera elevación de gammaglobulinas.

Existen criterios adicionales que pueden apoyar el diagnóstico de sospecha: los niveles de transaminasas ligeramente elevados, la sospecha de un contacto de riesgo los 6 meses previos y haber descartado cualquier otra causa de daño hepático<sup>85</sup>.

### 4.1. MARCADORES VIRALES

El diagnóstico definitivo etiológico de infección por VHC sólo se establece con el soporte de las pruebas de laboratorio microbiológicas. En la actualidad se dispone de un conjunto de marcadores virales esenciales tanto para el diagnóstico como para la indicación y monitorización del tratamiento.

Las técnicas indirectas a partir de los Anticuerpos constituyen la primera línea diagnóstica y son indicativas de exposición al virus, no de inmunidad frente al mismo; mientras que las técnicas directas de demostración de viremia, a partir de ARN del VHC o Antígeno del Core, son marcadores directos de replicación viral indicando infección activa.

La determinación del genotipo en los pacientes con viremia positiva puede ser fundamental ante un posible tratamiento.

#### 4.1.1. Anticuerpos frente al VHC

Para la detección de los anticuerpos frente al VHC (AC anti-VHC) se utilizan antígenos sintéticos o recombinantes y su positividad indica que el paciente estuvo o está infectado por el VHC, no siendo posible distinguir entre infección aguda, infección crónica o curación. Las



diferentes proteínas producidas durante la replicación del VHC producen una respuesta serológica muy variada aunque no existe relación entre los diferentes patrones de respuesta y el estadio de la infección.

Los primeros anticuerpos en aparecer en la infección aguda son los anticuerpos frente al Core (antígeno c22-c o relacionados) y NS3 (c33-c y similares)<sup>106</sup>.

Existen diferentes ensayos para la detección de AC anti-HCV en suero o plasma, basados en la detección de anticuerpos frente a polipéptidos del VHC.

El primero y más utilizado es el enzoinmunoanálisis (EIA) o su variante quimioluminiscente (CLIA), que aporta ventajas en cuanto a automatización, simplicidad de uso y productividad. Se utiliza como ensayo de cribado con una sensibilidad superior a un 99% y una especificidad de un 99% en pacientes inmunocompetentes.

Este método contiene una mezcla de antígenos del VHC (péptidos sintéticos o recombinantes, o ambos) frente a los que se miden los anticuerpos IgG que tiene la muestra. Un resultado positivo indica que el suero tiene anticuerpos, pero no sabemos frente a qué antígeno o antígenos. Ha habido varias generaciones de EIA que detectaban anticuerpos contra secuencias de NS4, proteínas de la cápside, NS3 y NS5.

Los ensayos de tercera generación incluyen antígenos derivados de la nucleocápside o Core (c22-3), de la región no estructural NS3/NS4 y parte de NS5 (c33-c, c100-3, C200). Con ellos se ha acortado el periodo ventana de las primoinfecciones a unas 4 semanas, y en el 80% de los casos el paciente es seropositivo en la cuarta semana desde la infección.

Los sistemas de detección de AC anti-VHC más utilizados están comercializados por Abbott (Architect®, CLIA), Siemens (formato ELISA para BEP III y BEP 2000 Advance y formato CLIA para Advia Centaur XP), DiaSorin-Murex (ETI-Max 3000, ELISA y Liaison® CLIA), BioRad (Monolisa™, formato ELISA), Ortho (Vitros ECi Immunodiagnostic System, CLIA), BioMérieux (VIDAS, ELISA en formato monotest) y Roche (Elecsys®, CLIA)<sup>105</sup>.

Los *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) consideran evidencia serológica de infección por el VHC solamente después de un resultado de AC anti-VHC positivo que ha sido verificado con una prueba serológica más específica o una prueba de detección de ARN. Sin embargo, actualmente, la mayoría de los laboratorios consiguen resultados de AC anti-VHC positivos basados en un sólo ensayo de cribado positivo. Para ello, se ha calculado un punto de corte para cada técnica a partir del cual un resultado positivo se puede considerar un verdadero positivo en el 95% de los casos, en relación con una prueba serológica más específica,

independientemente de la prevalencia del VHC o características de la población que se está estudiando. Algunos puntos de corte predictivos de un verdadero positivo son:

Tabla 1. Puntos de corte en el cribaje de la serología de VHC + que no necesita confirmación

LABORATORIO Y TÉCNICA DE DETECCIÓN	Punto de corte
<b>Ortho HCV Version 3.0 ELISA Test System de Ortho (EIA)</b>	≥ 3,8
<b>Abbott HCV EIA 2.0 de Abbott (EIA)</b>	≥ 3,8
<b>VITROS Anti-HCV de Ortho (CIA)</b>	≥ 8,0
<b>AxSYM Anti-HCV de Abbott (MEIA)</b>	≥ 10,0
<b>Architect Anti-HCV de Abbott (CMIA)</b>	≥ 5,0
<b>Advia Centaur HCV de Bayer (CIA)</b>	≥ 11,0

El resultado de la determinación de AC anti-VHC se expresa como “positivo” o “negativo”. Un resultado positivo indica exposición al VHC y en muchos de los casos se correlaciona con la presencia de ARN del VHC en la sangre, por lo que es un marcador de alto valor predictivo de infección viral. Un resultado negativo es suficiente para descartar infección en sujetos inmunocompetentes.

En pacientes inmunodeprimidos y en hemodiálisis, la negatividad para AC anti-VHC no excluye totalmente la infección por lo que es necesario realizar una prueba directa de detección del VHC.

Un 15-35% de los positivos tienen un valor inferior a los puntos de corte descritos o denominados también como “débilmente positivo”, por lo que en estos casos siempre debe asociarse una prueba serológica más específica o de confirmación<sup>107</sup>.

Algunos ensayos de segunda generación todavía se comercializan. Difieren de los de tercera generación en sensibilidades y especificidades más limitadas y en su periodo ventana, que puede llegar a las 10 semanas.

Existen pruebas rápidas que se pueden realizar en el punto de atención del paciente, basadas en técnicas de inmunoadherencia por inmunofiltración o inmunocromatografía, que detectan AC anti-VHC con buenas sensibilidades y especificidades. Estos sistemas pueden ser utilizados con diferentes muestras como suero, plasma, sangre o incluso saliva, y ofrecen resultados en menos de 30 minutos. Algunas técnicas de diagnóstico rápido comercializadas son: ABON Biopharm, UK que detecta anticuerpos en suero o plasma; y Ora-Quick® HCV (OraSure Technologies, USA) que admite sangre, suero, plasma e incluso exudados bucales<sup>105</sup>.

Otro formato disponible son los inmunoblots con antígenos recombinantes (RIBA y LIA) que nos permite detectar anticuerpos frente a diferentes antígenos de forma independiente. Los resultados se evidencian sobre una tira de celulosa o nylon sobre la que se han depositado antígenos

recombinantes derivados de la región Core, de la región hipervariable de E2, de la región helicasa NS3 y de las regiones NS4A, NS4B y NS5B. Son ensayos con excelente especificidad por lo que suelen ser utilizados como confirmatorios, siendo muy útiles para descartar reacciones falsamente positivas en las pruebas de cribado. En unos pocos casos esta prueba puede no aportar un resultado confirmatorio y se informa con el resultado "indeterminado".

Los principales proveedores de sistemas confirmatorios de detección de AC anti-HCV en formato RIBA o Western Blot son BioRad, Fujirebio y DiaSorin.

Las pruebas confirmatorias son ensayos de alto coste que no aportan información de utilidad clínica cuando se comparan con la detección directa del virus. No obstante, se deben utilizar siempre que sea necesario confirmar la presencia de AC anti-VHC, como en el caso de donantes de sangre y de órganos, sobre todo si la detección de ARN del VHC es negativa.

En recién nacidos de madres infectadas por el VHC y en algunos pacientes inmunodeprimidos, infectados por el VIH, receptores de trasplantes o pacientes en hemodiálisis, con una respuesta humoral reducida, es posible que no se detecten fácilmente los AC anti-VHC, especialmente si se utilizan sistemas con sensibilidades subóptimas. En estos casos, está indicada la utilización de técnicas moleculares para la detección del ARN del VHC que descartan la infección.

La detección de AC anti-VHC también tiene una utilidad reducida en la sospecha de la infección reciente, debido al periodo ventana. En estos casos, también debería utilizarse alguna técnica directa para la detección del virus dado que evidenciaríamos las primeras etapas replicativas del virus en las que se alcanzan altos niveles de viremia<sup>105</sup>.

Respecto a los AC de tipo IgM no se ha demostrado que su determinación en el diagnóstico de la infección aporte datos claros y concluyentes sobre el estadio de la infección viral. Se ha detectado respuesta IgM anti-VHC, que habitualmente coincide en el tiempo con la de tipo IgG, de duración breve y que frecuentemente se sigue detectando en la fase crónica de la enfermedad<sup>106</sup>.

### 4.1.2. Antígeno Core del VHC

Existen ensayos comerciales para la detección del Antígeno Core del VHC (Ag Core VHC) en suero o plasma, en formato de detección enzimática en microplaca (EIA) o por quimioluminiscencia (CLIA).

Se trata de ensayos de detección directa de viremia y tienen ciertas ventajas sobre las técnicas de detección molecular: son mucho más económicos, pueden realizarse sin necesidad de acumular muestras, y son muy rápidas.

---

A pesar de estas ventajas, el uso de estas técnicas no está muy extendido, básicamente porque son menos sensibles en caso de cargas virales bajas (no son reactivas por debajo de 5.000-10.000 UI/ml de ARN del VHC), y porque la técnica de referencia en muchas guías de diagnóstico y tratamiento es la detección molecular, que cuenta con muchísimos datos publicados que la avalan.

La detección de antigenemia podría ser ventajosa en determinadas situaciones como en el estudio de donantes de órganos para trasplante, cuando se sospecha una infección muy reciente (periodo ventana de anticuerpos), o en las serologías dudosas. Algunos autores han propuesto incluso la posible utilidad de los ensayos de antigenemia en el seguimiento de pacientes virémicos hasta su negativización; en ese momento, podría pasarse al seguimiento con métodos moleculares, consiguiéndose así un considerable ahorro.

El Ag Core VHC aparece en sangre 1-2 días después de que aparezca el ARN tras la infección y sus variaciones suelen ser paralelas a las del ARN a lo largo de la infección aguda y crónica<sup>103</sup>.

Abbott cuenta con un ensayo de detección de Ag Core VHC (Architect HCV Ag), que se realiza en suero o plasma en pocos minutos. DiaSorin (MUREX DiaSorin HCV Ag/Ab) y BioRad (Monolisa™ HCV Ag-Ab ULTRA) comercializan sendas aplicaciones tipo ELISA en microplaca que detectan de forma conjunta los AC anti-VHC y el Ag Core VHC<sup>105</sup>.

En concreto, el ensayo Architect HCV Ag de Abbott muestra una especificidad del 100% y una sensibilidad de 3 fmol/L, que corresponden a 700-1.100 UI/ml de ARN del VHC, siendo igual de efectiva en todos los genotipos. Como demuestran algunos estudios, puede ser útil para la detección de infección por VHC en pacientes con AC anti-VHC negativos, ya sea en los casos de hepatitis aguda en población de alto riesgo, hemodializados o receptores de un trasplante<sup>108</sup>.

### **4.1.3. Cuantificación del ARN del VHC**

La cuantificación del ARN del VHC (ARN-VHC) o carga viral, detecta y mide el número de partículas de ARN vírico en la sangre, habitualmente en plasma, aunque también en suero, mediante varias técnicas moleculares. Es el indicador más sensible para la detección de la infección por el VHC. Su positividad confirma la presencia del virus pero su negatividad no descarta la infección debido a que la viremia es intermitente.

Inicialmente, las pruebas utilizadas para medir la cantidad de virus (pruebas cuantitativas) eran menos sensibles que las empleadas para detectar el ARN del VHC (pruebas cualitativas), y tampoco caracterizaban con precisión el ARN viral en las personas con niveles estimados en más de 6 log<sub>10</sub> UI/mL. Los análisis actuales cuantifican el virus en un amplio rango de valores y tienen

una sensibilidad comparable (10-15 UI/mL) a los análisis cualitativos con volúmenes entre 0,5-1 mL de plasma o suero. Por este motivo, técnicas cualitativas como el TMA (*Transcription Mediated Amplification*) o el bDNA (*branched DNA*) están cayendo en desuso.

La detección del ARN-VHC en plasma implica infección activa y, por lo tanto, capacidad infectiva, siendo útil para el diagnóstico de la infección aguda por el VHC, ya que se detecta más precozmente que los AC anti-VHC (1-2 semanas postexposición), así como para el diagnóstico en sujetos inmunodeprimidos donde los AC anti-VHC pueden ser negativos. También se utiliza para verificar una infección vertical debido a la transferencia pasiva de AC anti-VHC maternos.

El ARN-VHC aumenta sus niveles hasta alcanzar un máximo antes de la aparición de los signos biológicos de hepatitis aguda, luego desaparece rápidamente en los casos que se resuelven espontáneamente, o desciende hasta estabilizarse en los que desarrollan infección persistente.

En los casos de infección crónica, el ARN-VHC podría ser indetectable en la fase aguda durante semanas, y reaparecería posteriormente con niveles muy estables y que no están relacionados con la gravedad de la lesión hepática<sup>103</sup>.

Un resultado de ARN-VHC negativo (o indetectable) no excluye totalmente la infección y en estos casos se debe pensar en una de las siguientes posibilidades: la curación de la infección (espontánea o tras tratamiento), la ausencia transitoria de viremia durante la evolución de una hepatitis crónica, en un nivel de viremia inferior al del límite detectado por el análisis o en un resultado no específico en la detección de AC anti-VHC (falso positivo)<sup>109</sup>.

Todos los ensayos de detección de ARN-VHC están calibrados utilizando un estándar internacional de ARN del VHC, cuantificado en Unidades Internacionales (UI) para asegurar precisión y garantizar resultados comparables entre sí. Sin embargo, se basa exclusivamente en secuencias genómicas del genotipo 1 y en cualquier caso, podría haber diferencias entre los diferentes ensayos, por lo que se recomienda el seguimiento de cada paciente con un único ensayo.

Existen multitud de técnicas para la cuantificación de la carga viral en plasma o suero que cuentan con la aprobación para su uso en la Unión Europea (marcado CE).

Desde el 2015 se han lanzado al mercado nuevos sistemas de PCR a tiempo real como VERIS MDx HCV (Beckman Coulter)<sup>110</sup>, HCV COBAS 6.800/8.800 (Roche)<sup>111</sup> o Xpert HCV (Cepheid)<sup>112</sup>. Estos sistemas ofrecen reactivos refrigerados y listos para usar, carga continua o incluso formatos mono-test.

Las diferencias técnicas fundamentales radican en los formatos, automatización, tiempos y capacidad de procesamiento. La mayoría de las técnicas utilizadas se basan en la PCR con transcriptasa inversa en tiempo real (PCR-RT) con sondas fluorescentes. Son técnicas rápidas que permiten rangos dinámicos amplios, y en todas ellas, la introducción de la extracción automática de ácidos nucleicos implica un ahorro de trabajo manual y reduce las posibilidades de variabilidad<sup>105</sup>.

La carga viral del VHC, además de ser útil para el diagnóstico y la indicación de tratamiento, es esencial para monitorizar la respuesta al mismo, ya sea para confirmar la erradicación del virus tras finalizar el tratamiento o para suspenderlo en caso de no ser efectivo.

Una terapia efectiva provoca una disminución del 99% o más ( $\geq 2 \log_{10}$ ) en la carga vírica poco después de su inicio (tan pronto como 4-12 semanas) y evoluciona habitualmente a una carga viral indetectable. Una carga vírica elevada o en aumento indica que el tratamiento no es efectivo.

Según los CDC, el hecho de obtener una carga viral indetectable después de 24 semanas de haberse finalizado el tratamiento indica que ha habido respuesta al mismo o Respuesta Viral Sostenida (RVS).

Las diferentes técnicas para la detección y cuantificación del ARN-VHC, así como sus límites de detección son:

Tabla 2. Límite de detección de ARN-VHC en función del laboratorio

LABORATORIO Y TÉCNICA DE DETECCIÓN	Límite de detección
<b>Roche Diagnostics</b> <b>COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan HCV (PCR-RT)</b>	15 UI/mL
<b>Siemens Medical Solutions Diagnostics</b> <b>VERSANT HCV RNA 1.0 Assay (kPCR) (PCR-RT)</b>	15 UI/mL
<b>Abbot Molecular</b> <b>Abbot Real Time HCV (PCR-RT)</b>	12 UI/mL
<b>QIAGEN Diagnostics</b> <b>Artus HCV QS-RGD Kit (PCR-RT)</b>	21 UI/mL

Recientemente, en abril de 2018, se publicó en la web de las sociedades AEEH, SEPD, y SEIMC, un documento con recomendaciones en relación al diagnóstico de la infección activa por VHC, denominado "Diagnóstico de la hepatitis C en un solo paso", en el que se sugiere la investigación de viremia en todos los pacientes de nuevo diagnóstico serológico sin mediar nueva petición clínica o la determinación de AC anti-VHC y ARN-VHC en una misma muestra. De esta manera se podría disminuir el tiempo de acceso al tratamiento<sup>113</sup>.

#### **4.1.4. Genotipo del VHC**

Existen 7 genotipos confirmados del VHC y cada uno puede subdividirse en subtipos relacionados (67 confirmados)<sup>45</sup>.

La identificación del genotipo se ha utilizado durante mucho tiempo en la práctica clínica porque los genotipos principales tienen diferentes tasas de respuesta y requieren diferentes dosis y duraciones de tratamiento con Interferón y Ribavirina. La identificación de subtipos se ha estado utilizando para estudios epidemiológicos.

Los estudios con diferentes clases de antivirales de acción directa (AAD) han mostrado tasas de respuesta más bajas para el subtipo 1a del VHC que para el subtipo 1b, debido a que tanto la frecuencia como el patrón de resistencia a diferentes clases de AAD son subtipo específico, al menos en el genotipo 1. Este fenómeno es probable que ocurra también con otros genotipos, sobretodo en el 2, 4 y 6, debido a su alta diversidad de subtipo (11 subtipos en el genotipo 2, 17 en el 4 y 24 en el 6)<sup>114</sup>.

La determinación del genotipo/subtipo forma parte de la evaluación del paciente para la planificación del tratamiento.

El método de referencia para la determinación del genotipo y subtipo es la secuenciación directa del genoma completo del virus y el posterior análisis filogenético tras comparar la secuencia obtenida con otras prototípicas, lo cual resulta impracticable en el ámbito hospitalario. La secuenciación únicamente de la región polimórfica de NS5B permite obtener la misma información con un grado de certeza casi absoluto, de modo que esta estrategia se ha establecido como el método de referencia en la mayoría de estudios comparativos publicados.

Los métodos genómicos basados en el análisis de la región 5'UTR permiten tipificar la mayoría de genotipos, pero son imprecisos para la determinación del subtipo. Por otra parte, la caracterización de variantes y cuasiespecies requiere procedimientos más complejos que incluyen la amplificación, el clonado y la secuenciación de la región E1/E2<sup>48</sup>.

La mayoría de los métodos comercializados para la práctica clínica se basan en el análisis de la región 5'UTR que contiene suficientes polimorfismos para discriminar correctamente entre los genotipos del VHC más prevalentes.

Los diversos métodos comerciales más comúnmente utilizados son: la secuenciación de la región 5' no codificante (Trugene 5'NC HCV Genotyping Kit, Siemens), la hibridación inversa del producto amplificado con sondas genotipo-específicas de la misma región fijadas a un soporte de nitrocelulosa (Versant HCV Genotyping Assay de Siemens o LINEAR ARRAY HCV Genotyping Test de Roche), y la PCR-RT (Abbott HCV GTII). Seegene produce un sistema de genotipado por PCR multiplex (Seeplex, HCV genotyping kit), y Roche cuenta con 2 sistemas, el COBAS® 4800 HCV

---

Genotyping Test basado en una PCR-RT y el sistema de subtipado de alta resolución por secuenciación masiva y análisis filogenético.

Casi todos los métodos disponibles detectan correctamente los 6 genotipos principales, aunque algunos no logran identificar el subtipo en el 10-25% de casos<sup>48,105,115</sup>. Además, estos ensayos no han sido diseñados para identificar infecciones mixtas y la coinfección con dos o más cepas de HCV de diferentes genotipos o subtipos es un hallazgo común en algunos grupos de alto riesgo. Varios estudios en personas ADVP y entre hombres que tienen sexo con hombres han registrado la presencia simultánea de dos o más subtipos de VHC entre el 25-39% de las infecciones<sup>116</sup>.

Los errores en la clasificación del genotipo y/o subtipo pueden tener un impacto negativo en la selección de tratamiento, y consecuentemente en la respuesta al mismo. Se ha demostrado en algunos estudios que las técnicas comerciales tienen distintas tasas de error en la identificación en función de la plataforma. En cuanto a las discordancias mayores (de genotipo o subtipo 1a/1b) la técnica de hibridación inversa VERSANT HCV Genotype 2.0 (LiPA) de Siemens® llega a una tasa de error del 6%, siendo todas de subtipo 1a/1b; mientras que la PCR RealTime HCV Genotype II Assay de Abbott® no presentaba ninguna. En relación a las discrepancias menores (de subtipo no 1a/1b), VERSANT HCV 2.0 llegaba al 15% y el ensayo de ABBOTT al 34% (todos subtipos de los genotipos 2, 3, 4 y 5)<sup>114,117</sup>.

La secuenciación de Sanger de la región NS5B y el análisis filogenético de un fragmento de 339 nucleótidos, se ha utilizado para identificar correctamente el genotipo y subtipo en los casos indeterminados, así como para el diagnóstico ante la sospecha de infección mixta.

Actualmente, la secuenciación de nueva generación, mucho más eficiente, podría reemplazar a los métodos de secuenciación clásicos en los laboratorios de diagnóstico clínico, para la resolución de los subtipos indeterminados o para una identificación fiable de las infecciones de tipo mixto<sup>114,115,117</sup>.

#### **4.1.5. Resistencias a los antivirales de acción directa**

La selección de variantes del VHC resistentes a los AAD es el resultado de una incompleta supresión de la replicación viral con la utilización de estos fármacos. Los factores que dan lugar a esta selección forman parte de las características del VHC y del fármaco utilizado.

El VHC tiene una alta tasa de replicación con una producción de  $10^{12}$  viriones por día, que junto a la baja fidelidad de copia, con una tasa de error estimada de  $10^{-3}$  a  $10^{-5}$  mutaciones por nucleótido por genoma replicado, y la ausencia de actividad correctora de errores de la ARN polimerasa, favorece la generación de cuasiespecies. Entre las cuasiespecies podemos encontrar



variantes con mutaciones específicas asociadas con resistencias a los distintos AAD. Estas variantes preexistentes antes del inicio del tratamiento se pueden seleccionar de forma positiva bajo la presión del fármaco al que son resistentes, hacerse predominantes y dar lugar a un fracaso del tratamiento al no conseguir la eliminación completa del virus. Por otro lado, una potencia antiviral subóptima del fármaco, una barrera genética baja para la resistencia y una mala adherencia del paciente a la terapia, también favorecen la aparición de variantes asociadas a resistencia (VAR).

Las VAR suelen tener disminuida su capacidad de replicación en comparación con la cepa salvaje, que representa la cepa dominante dentro de las cuasiespecies virales. Las variantes de tipo salvaje se eliminan rápidamente por la presión selectiva del tratamiento antiviral mientras que las VAR siguen replicando y pudiendo llegar a ser la cepa viral dominante. Cuando continúa la replicación a pesar del tratamiento con los antivirales, se pueden producir las mutaciones compensatorias (o secundarias), que permiten que la replicación sea más eficiente en presencia del fármaco, reduciendo aún más la sensibilidad al mismo<sup>118</sup>.

Los AAD que presentan una barrera genética baja para el desarrollo de resistencias tienen una actividad antiviral que puede verse comprometida por la selección de una única mutación en el genoma viral. Por este motivo, el uso en monoterapia de estos fármacos puede favorecer la rápida selección de resistencias y el fracaso terapéutico. La combinación de diferentes antivirales que bloqueen diferentes etapas del ciclo de replicación es la mejor estrategia para una inhibición completa de la replicación del VHC que evita el escape y selección de las VAR.

Debido a la extraordinaria variabilidad genética del VHC, incluso más pronunciada que en el caso de la infección por VIH, con 7 grandes genotipos y 67 subtipos, se pueden observar diferencias importantes entre la proteasa, la proteína NS5A y la polimerasa, entre distintas variantes. Esto da lugar a que un polimorfismo genético puede ser frecuente en algunas variantes virales y estar ausente en otras, además de estar en una posición asociada con la resistencia a uno o varios AAD, o no.

La prevalencia de los polimorfismos basales asociados con resistencias a los AAD varía en función del genotipo y subtipo del VHC, de forma que la actividad antiviral de los AAD es dependiente del genotipo/subtipo<sup>54</sup>.

El impacto específico de cada uno de los polimorfismos sobre la susceptibilidad in vitro a un fármaco puede ser cuantificado, estableciendo los cambios específicos en el *fold-change* (FC) para cada mutación frente a una cepa salvaje. La concentración media efectiva 50 y 90 (EC<sub>50</sub> y EC<sub>90</sub>) es la concentración de fármaco en la que el nivel de ARN-VHC se reduce en un 50% y un 90%, respectivamente; y el FC es la cantidad que aumenta esa concentración de fármaco (EC<sub>50</sub>)

---

con la presencia de uno o varios polimorfismos. Mediante estudios fenotípicos se ha podido establecer el FC de cada una de estas mutaciones para los distintos antivirales<sup>119</sup>.

Para la detección y caracterización de VAR se utilizan técnicas de secuenciación poblacional y de secuenciación masiva<sup>118</sup>.

Para la evaluación preclínica se pueden usar líneas celulares, que identifican mutaciones asociadas con la disminución a la susceptibilidad a los antivirales. Estas líneas celulares también miden la capacidad de replicación de las VAR en relación al virus salvaje, aunque también se puede evaluar en cultivos de crecimiento competitivo.

Las VAR identificadas en experimentos *in vitro* no pueden ser seleccionadas *in vivo*, por lo tanto, los análisis *in vivo* son obligatorios y se suelen hacer en diferentes ensayos con diferentes sensibilidades.

La secuenciación poblacional representa el enfoque más simple y es el método más comúnmente realizado en los ensayos clínicos, sin embargo, sólo se pueden detectar las principales poblaciones virales, ya que el método no detecta variantes que representen <20-25%.

La secuenciación clonal puede detectar VAR con frecuencias muy bajas, dependiendo del número de clones secuenciados (por ejemplo, se requieren 80 clones para un límite de detección del 4% con un nivel de confianza del 95%), aunque el tiempo que requiere limita su uso en investigación.

Los métodos de secuenciación de alto rendimiento (por ejemplo el Genome Analyser, Illumina, San Diego, CA, EE.UU. o el 5500, Applied Biosystems, Carlsbad, CA, EE.UU.) y los pirosecuenciadores (Genome Sequencer FLX junior o 454 de Roche, Branford, CT, EE.UU.) pueden detectar poblaciones menores. El inconveniente de esta secuenciación de nueva generación o de alto rendimiento es que la cantidad de datos generados es tan grande que requiere complejas herramientas bioinformáticas para el análisis de los datos.

Finalmente, los estudios fenotípicos o ensayos basados en enzimas son necesarios para confirmar la resistencia genotípica de un fármaco. La cuantificación del grado de resistencia utiliza la medición de la EC<sub>50</sub> y EC<sub>90</sub><sup>118</sup>.

Un panel internacional de expertos (HCV DRAG, *HCV Drug Development Advisory Group*) ha establecido las recomendaciones para las pruebas de resistencia durante la evaluación clínica de los nuevos AAD. Por ejemplo, las muestras pretratamiento deben ser analizadas por secuenciación poblacional que identifica patrones de mutación simples para proporcionar la línea de base o secuencia de consenso. La secuenciación clonal se debe aplicar para los patrones de mutación

complejos. Si se detectan al inicio del estudio mutaciones desconocidas, se debe realizar también el análisis fenotípico. Durante el tratamiento, las muestras deben ser analizadas en el momento de la meseta viral para documentar clínicamente la resistencia. Finalmente, las muestras postratamiento de los pacientes que no han respondido deben ser estudiadas a corto y a largo plazo para valorar la desaparición o persistencia de las VAR, ya que estas variantes pueden volver a surgir en el retratamiento con un fármaco AAD de la misma clase. Como la recaída puede ocurrir después del tratamiento AAD debido a la emergencia de virus resistentes que no habían sido totalmente erradicados, la secuenciación clonal puede informar de patrones de resistencia especiales<sup>118</sup>.

## **4.2. MARCADORES DEL HUÉSPED**

Con la biterapia o terapia estándar, se tuvieron en cuenta ciertos marcadores que parecen ser de utilidad para predecir tanto el pronóstico de la infección como la eficacia terapéutica con Interferón y Ribavirina frente al VHC. Se trata de los polimorfismos del gen de la IL-28B.

Parece que los pacientes con genotipos favorables en las posiciones rs12979860 y rs8099917 en el gen de la IL-28B, genotipos CC y TT respectivamente, tendrían mejores respuestas al tratamiento que los pacientes con genotipo CT o TT en rs12979860 y TG o GG en rs8099917.

Los pacientes con genotipos favorables tendrían también una menor probabilidad de cronificar la infección y una mayor probabilidad de aclaramiento viral espontáneo<sup>120</sup>.

Existen sistemas comercializados, basados en PCR en tiempo real para el análisis separado y conjunto de los polimorfismos C/T (LightMix IL28B, Roche) en rs12979860 y T/G en rs8099917<sup>105</sup>.

## **4.3. DETERMINACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA**

La medida del grado de fibrosis es esencial para la evaluación de los pacientes con infección por VHC. Permite el manejo clínico de la enfermedad hepática al establecer el pronóstico de la infección, la urgencia e indicación del tratamiento.

La fibrosis es un proceso dinámico, no lineal y variable entre pacientes, por lo que su evaluación requiere valoraciones repetidas a lo largo del tiempo, incluso tras alcanzar la respuesta viral sostenida con los tratamientos<sup>121</sup>.

Se puede realizar por métodos directos, mediante **biopsia**, o bien con métodos indirectos no invasivos. Éstos últimos son fáciles de realizar, reproducibles y capaces de diferenciar distintos estadios de fibrosis hepática y pueden ser de dos tipos: **biológicos**, que se basan en parámetros bioquímicos que expresan la actividad inflamatoria y fibrótica; y **físicos**, que miden

---

fundamentalmente la fibrosis con técnicas de imagen como la elastografía, ecografía, tomografía axial computarizada y la resonancia hepática<sup>122</sup>.

### 4.3.1. Biopsia hepática

El análisis histológico de tejido obtenido mediante biopsia constituye la técnica de referencia para conocer el grado de fibrosis hepática. Además de cuantificar la actividad necroinflamatoria, permite descartar otras patologías hepáticas asociadas a un ARN-VHC positivo, como la enfermedad de Wilson, la hemocromatosis, o la hepatitis autoinmune; sin embargo, no está justificada exclusivamente para descartar otras patologías si no hay sospecha clínica.

La muestra se obtiene por punción directa del hígado con control ecográfico, aunque en circunstancias especiales también se puede realizar mediante una punción controlada por laparoscopia o mediante cateterismo de las venas suprahepáticas.

Tiene la limitación de ser una prueba invasiva y por la escasa aceptación por parte del paciente, especialmente si es necesaria su repetición. Otras limitaciones no menos importantes son su elevado coste económico y de recursos, al precisar horas de ingreso hospitalario.

Existen contraindicaciones en pacientes con alteraciones de la coagulación, problemas hepáticos asociados, y en caso de falta de colaboración. Se han descrito complicaciones menores como el dolor, hemorragias leves o hipotensión transitoria, y complicaciones mayores (3,1% de los casos) como cualquier hemorragia que requiera transfusión o cirugía, perforación de órganos adyacentes, neumo-hemotórax, peritonitis biliar, sepsis, reacción alérgica a anestésicos, y en un porcentaje muy pequeño (1:10.000 a 1:20.000), puede producirse la muerte<sup>123,124</sup>.

La biopsia hepática no está considerada como un requisito obligado para el tratamiento. Previamente, con la terapia estándar con Interferón y Ribavirina en los genotipos 2 ó 3, con tasas de respuesta elevadas, la biopsia no solía ser necesaria para tomar una decisión. Tampoco si había clara evidencia clínica de fibrosis o enfermedad progresiva; o en los casos de personal sanitario, mujeres con deseo de embarazo, crioglobulinemia, y coinfectados VHC-VIH<sup>125</sup>.

La biopsia hepática como apoyo a la decisión terapéutica en la terapia estándar, estaba indicada si las enzimas hepáticas eran normales o poco elevadas, si las pruebas no invasivas no eran concluyentes, ante factores que hacían predecir una mala respuesta al tratamiento, o para la toma de decisiones cuando había poca evidencia de enfermedad avanzada.

Actualmente, la biopsia hepática sigue siendo el patrón de referencia para la evaluación del estadio de fibrosis, pero en la práctica, se debe disponer de más de una técnica no invasiva con resultados no concluyentes o discordantes antes de decidir su realización<sup>121</sup>.

El tamaño de la muestra obtenida por biopsia oscila entre 1 y 4 cm de longitud y entre 1,2 y 2 mm de diámetro (1/50.000 veces la masa total del hígado). Su exactitud y reproducibilidad han sido cuestionadas ya que el tamaño de las muestras es muy pequeño y la distribución de la fibrosis es heterogénea. En cuanto al tamaño se ha observado que <2 cm puede suponer <11 espacios portales, y se requiere un mínimo de 11 para que el valor diagnóstico de la biopsia sea fiable. Por otro lado, se han comprobado diferencias inter e intraobservador en la interpretación, que pueden conducir a una infra o sobreestimación del estadio de fibrosis<sup>123,126</sup>.

La biopsia proporciona una visión estática de la enfermedad y no puede proponerse como técnica para realizar el seguimiento evolutivo de los pacientes<sup>125,127</sup>.

El análisis histopatológico de la biopsia informa distintos parámetros como la arquitectura general del hígado, el grado de necrosis y su localización (a nivel centrolobulillar, periportal y sobre todo si a nivel portal rompe la membrana limitante y se introduce en el lobulillo), el componente inflamatorio y tipo celular, la expansión de la fibrosis, así como la presencia y grado de esteatosis hepática.

Las lesiones histológicas en la evolución de una fibrosis hepática se distribuyen desde cambios mínimos inflamatorios hasta la cirrosis.

La lesión histológica más frecuente es la hepatitis crónica activa, caracterizada por la existencia de un infiltrado inflamatorio (esencialmente linfocitos) en los espacios porta y parénquima periportal, junto a una necrosis más o menos extensa de los hepatocitos de la membrana limitante y a diferentes grados de fibrosis.

Algunos pacientes presentan necrosis en puente, consistentes en áreas de necrosis que se extienden entre espacios porta vecinos o entre éstos y las venas centrolobulillares. Los puentes de fibrosis son el resultado de la cicatrización de estas lesiones de necrosis confluyente. Es común que en los bordes de los puentes de fibrosis persistan los fenómenos de necrosis o inflamación que indican la existencia de actividad continuada del proceso<sup>128</sup>.

Es bastante común la presencia de macroesteatosis y de esteatosis microvesicular, que pueden contribuir a la progresión de la fibrosis, que no suelen aparecer en la hepatitis por el VHB o en la hepatitis autoinmune.

Existen varios sistemas para cuantificar el estadio de fibrosis hepática mediante la biopsia hepática.

Un primer sistema de clasificación de la hepatitis crónica propuesto en 1968, diferenciaba la hepatitis crónica persistente de la hepatitis crónica agresiva o activa. Estos patrones representaban la forma leve y agresiva de la enfermedad.

---

En 1981, Knodell y cols. publicaron el primer índice de actividad histológica (IAH) que valora semicuantitativamente la actividad de la enfermedad (Tabla 3). Este índice determina la actividad y gravedad de la hepatitis crónica activa, pero no tiene en cuenta los cambios en la fibrosis ni otras características como la esteatosis<sup>129</sup>.

El sistema de clasificación de Scheuer (Tabla 5) descrito en 1991 y modificado posteriormente por Batts y Ludwig, mide por un lado la actividad necroinflamatoria y por otro la fibrosis-cirrosis<sup>130</sup>.

En 1995 Ishak propuso una revisión del IAH de Knodell aplicando una terminología descriptiva para la actividad necroinflamatoria y la fibrosis. Este IAH tiene 6 estadios de fibrosis que permite una evaluación más detallada de la misma<sup>131</sup>.

El sistema de puntuación METAVIR (Tabla 4) fue descrito para la valoración específica de biopsias de pacientes con hepatitis crónica por VHC, a diferencia de otros que eran genéricos. Su principal ventaja es su relativa simplicidad, aunque no incluye la intensidad de la inflamación portal en el algoritmo. Este sistema está compuesto por dos letras y dos sistemas numéricos de codificación<sup>132</sup>.

Se considera fibrosis significativa cuando el estadio de fibrosis es  $\geq$  F2 y fibrosis avanzada cuando se informa un estadio de fibrosis  $\geq$  F3.

La detección de pacientes en estadio F2 o superior conlleva importantes implicaciones clínicas pues, en la mayoría de los casos, se considera el umbral para iniciar el tratamiento.

Tabla 3. Índice de actividad histológica de Knodell

<b>1. Necrosis periportal y/o puentes de necrosis</b>	
Ausencia	0
Necrosis periportal leve	1
Necrosis periportal moderada (<50% circunferencia periportal)	3
Necrosis periportal marcada (> 50% circunferencia periportal)	4
Necrosis periportal moderada y puentes de necrosis	5
Necrosis periportal marcada y puentes de necrosis	6
Necrosis multilobulillar	10
<b>2. Necrosis focal y degeneración intralobular</b>	
Ausencia	0
Leve (<1/3 del lobulillo)	1
Moderada (1/3-2/3 del lobulillo)	3
Marcada (>2/3 del lobulillo)	4
<b>3. Inflamación portal</b>	
Ausencia	0
Leve (<1/3 espacio porta)	1
Moderada (1/3-2/3 espacio porta)	3
Marcada (>2/3 espacio porta)	4
<b>4. Fibrosis</b>	
Ausencia	0
Expansión portal fibrosa	1
Fibrosis en puentes (porto-portal o porto-central)	3
Cirrosis	4

Tabla 4. Sistema de puntuación METAVIR

<b>A. Actividad histológica (piecemeal necrosis + necrosis lobular)</b>
A0 = No actividad
A1 = Actividad leve
A2 = Actividad moderada
A3 = Actividad grave
<b>1. Fibrosis</b>
F0 = No fibrosis
F1 = Fibrosis portal sin septos
F2 = Fibrosis portal con algún septo
F3 = Numerosos septos de fibrosis sin cirrosis
F4 = Cirrosis

Tabla 5. Sistema de clasificación de Scheuer

<b>1. GRADO de actividad necroinflamatoria</b>	
<u>Grado 0</u>	Actividad portal/peripoportal Ausente-mínima Actividad lobular Ausente
<u>Grado 1</u>	Inflamación portal Hepatitis crónica persistente Actividad lobular Mínima
<u>Grado 2</u>	Necrosis "piecemeal" leve Hepatitis crónica activa leve Actividad lobular Leve con necrosis focal
<u>Grado 3</u>	Necrosis piecemeal moderada Hepatitis crónica activa moderada Actividad lobular Moderada Notables cambios hepatocelulares
<u>Grado 4</u>	Necrosis piecemeal severa Hepatitis crónica activa grave Actividad lobular Grave Daño difuso hepatocelular
<b>2. ESTADIO de la fibrosis y cirrosis</b>	
<u>Estadio 0</u>	Fibrosis normal
<u>Estadio 1</u>	Expansión fibrosa portal
<u>Estadio 2</u>	Fibrosis periportal o escasos septos porto-portales
<u>Estadio 3</u>	Septos de fibrosis con distorsión de la arquitectura hepática
<u>Estadio 4</u>	Cirrosis



### 4.3.2. Métodos biológicos

Los métodos biológicos se basan en el empleo de distintos sistemas de puntuación derivados del resultado de una ecuación en la que se incluyen factores clínicos o analíticos relacionados con el estadio de fibrosis.

Estos factores pueden ser marcadores directos o indirectos de fibrosis hepática. Los indirectos son los que reflejan las alteraciones de la función hepática, no tienen relación directa con la síntesis o degradación del colágeno hepático pero se modifican al progresar la enfermedad.

Uno de los primeros modelos matemáticos para determinar la fibrosis hepática fue el **Fibrotest** que utiliza la combinación de los siguientes marcadores para identificar a los pacientes con y sin fibrosis significativa con suficiente exactitud: alfa-2-macroglobulina, gammaglobulina, bilirrubina total, haptoglobina, apolipoproteína A1 y GGT. Predice casi al 100% la fibrosis avanzada, pero presenta falsos positivos con la inflamación y la hemólisis<sup>122,133</sup>.

El **Índice APRI** se caracteriza por su simplicidad ya que se basa en el cociente GOT/Plaquetas. Esta ecuación tiene un alto VPP para determinar fibrosis avanzada o cirrosis<sup>134</sup>.

$$\text{Fórmula APRI} = \left\{ \frac{\text{GOT}}{\text{límite superior de normalidad de GOT}} \right\} / \text{plaquetas} \times 100$$

APRI  $\leq$  0,5 discrimina grado F0-F1

APRI  $>$  1,5 discrimina grado F2-F4

APRI  $\leq$  1 discrimina F0-F3

APRI  $>$  2 discrimina grado F4

El **Índice de Forns** utiliza el colesterol, GGT, plaquetas y el tiempo de protrombina junto con la edad del paciente, e identifica fundamentalmente los grados F0-F1, con un elevado VPN<sup>135</sup>:

$$\text{Fórmula FORNS} = 7,811 - A + B + C - D$$

$$A = 3,131 \times \ln(\text{plaquetas})$$

$$B = 0,781 \times \ln(\text{GGT})$$

$$C = 3,467 \times \ln(\text{edad})$$

$$D = 0,014 \times \text{colesterol}$$

Forns  $<$  4,2 discrimina grado F0-F1

Forns  $>$  6,9 discrimina grado F2-F4

Los Test APRI y Forns, se han comparado con el Fibrotest, con una menor exactitud para determinar la fibrosis hepática y con un área bajo la curva menor, pero ampliamente extendidos por su sencillez, sobre todo el índice de APRI.

A partir de la cohorte del estudio **HALT-C**, se diseñó un sencillo índice de predicción de cirrosis mediante los valores de la actividad de protrombina (INR), GOT, GPT y el recuento de plaquetas.

---

Tiene un VPN del 86% (posibilidad de descartar la presencia de cirrosis) y un VPP (posibilidad de cirrosis) del 75%. El acceso a la fórmula y su cálculo está disponible a través de una página de internet<sup>136</sup>.

<http://www.haltctrial.org>

HALT-C < 0,2 excluye la cirrosis

HALT-C > 0,5 identifica los pacientes con cirrosis

Por otra parte, se construyó el **Índice FIB-4**, diseñado para pacientes coinfectados VIH-VHC, y que posteriormente se validó para mono infectados. Es un índice simple que incluye la edad, los valores de GOT y GPT, y el recuento de plaquetas. Alcanza un VPN (ausencia de fibrosis significativa) del 95% y un VPP (presencia de fibrosis significativa F3/F4) del 82%<sup>137,138</sup>.

Fórmula FIB4 = (Edad x GOT) / {Plaquetas x (GPT)<sup>½</sup>}

FIB4 < 1,45 discrimina grado F0-F1-F2

FIB4 > 3,25 discrimina grado F3- F4

Otro índice llamado **FibroIndex**, incluye el recuento de plaquetas y los valores de GOT y gammaglobulinas. Tiene una alta especificidad y VPP en la identificación de pacientes con fibrosis significativa. Sin embargo, su sensibilidad no es suficiente para reconocer a los pacientes que necesitan tratamiento, aunque permite valorar las variaciones de la fibrosis de forma longitudinal en el tiempo<sup>139</sup>.

Todos estos métodos serológicos deben utilizarse en función de las predicciones más eficaces. El Índice de Forns es mejor para descartar la presencia de una fibrosis significativa, mientras que el APRI o el HALT-C son más útiles en la confirmación de fibrosis avanzada y/o cirrosis. El hecho de disponer de algunos de estos índices permite, en la mayoría de los casos, realizar una correcta evaluación de la progresión de la enfermedad y de sospecha de cirrosis<sup>140</sup>.

Un método alternativo para estimar la fibrosis hepática de un modo no invasivo es determinar los valores séricos de marcadores relacionados con la fibrogénesis. Aunque la fibrosis hepática es un proceso local, en los casos avanzados algunas sustancias implicadas alcanzan valores elevados en sangre. Dichas sustancias incluyen tanto enzimas implicadas en la síntesis o degradación del colágeno como proteínas de la matriz extracelular, moléculas resultantes del metabolismo del colágeno o citocinas profibrogénicas. Estos marcadores son útiles en la fibrosis F3-F4, pero con la limitación de no ser específicos de la fibrosis hepática, por lo que pueden estar elevados en caso de fibrosis en otros tejidos como la fibrosis miocárdica y/o pancreática en pacientes alcohólicos.

Los marcadores de fibrogénesis más estudiados son el ácido hialurónico y el PIIINP. La concentración sérica del ácido hialurónico identifica de manera fiable la presencia de fibrosis avanzada, descartando la existencia de cirrosis<sup>122</sup>.

Las concentraciones séricas de colagenasas y sus inhibidores como el TIMP-1 también han sido utilizados para investigar el estadio de la fibrosis. Las citocinas profibrogénicas, como el TGF- $\beta$ 1, también son útiles para la identificación de fibrosis avanzada<sup>140</sup>.

Las combinaciones de estos marcadores pueden alcanzar un alto valor pronóstico, tanto en la determinación de fibrosis significativa como en su exclusión. Una de las fórmulas combina la edad, el ácido hialurónico, la PIIINP y la TIMP-1, con una sensibilidad para la detección de fibrosis > F2 del 90%; otra combina el ácido hialurónico, alfa-2-macroglobulina y TIMP-1<sup>141</sup>.

En el caso de los pacientes coinfectados VIH-VHC, la utilidad de los índices biológicos puede verse comprometida debido a que la infección por el VIH o el TARGA introducen factores de confusión que alteran los marcadores serológicos.

### 4.3.3. Métodos físicos

Los métodos físicos incluyen como método más utilizado y validado, la elastografía transitoria o FibroScan®, siendo el ARFI o "*Acoustic radiation forced impulse*" el segundo en uso y con menor grado de validación. La cuantificación de la fibrosis con la Tomografía Axial Computarizada (TC) está en desuso por los problemas de radiación y coste, y la Resonancia Magnética (RNM) tiene costes importantes y está poco validada en la actualidad.

La elastografía de transición unidimensional (ET) comercializada con el nombre de FibroScan® por la empresa Echosens (París, Francia), aparece por primera vez en una publicación científica en el año 2003<sup>142,143</sup>. Constituye actualmente el método más utilizado para valorar la fibrosis hepática y está ampliamente evaluado en la infección por el VHC y otras enfermedades hepáticas. El principio físico consiste en emitir ondas de ultrasonidos de 5 MHz cuya velocidad de propagación se correlaciona de forma directa con la elasticidad tisular, la cual se halla directamente relacionada con la fibrosis, por lo que la velocidad será mayor cuanto más rígido o fibrótico sea el hígado. Esta velocidad oscila entre 2,5 y 75 Kilopascales (valores >8,7 KPa indican F2 y en caso de ser >14,5 indican F3-F4)<sup>144</sup>.

Se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la elasticidad hepática obtenida con la ET y los distintos estadios de fibrosis histológica, y esta asociación es mayor en fibrosis graves o cirrosis, y menor en estadios iniciales e intermedios<sup>142</sup>. El aumento de la rigidez hepática no siempre es consecuencia de la fibrosis, ya que una gran actividad necroinflamatoria puede aumentar la elasticidad medida con la ET, por lo que un alto grado de inflamación puede reducir la concordancia de la ET con la biopsia.

---

La ET se utiliza para el seguimiento de la fibrosis hepática ya que se trata de una técnica no invasiva, rápida y poco costosa<sup>143</sup>.

Ésta técnica puede presentar dificultades en algunos pacientes: personas con obesidad, aunque la utilización de una sonda de tipo XL logra la realización de la técnica en casi todos los casos; en enfermos con colestasis extrahepática o hígado con estasis venoso los resultados pierden fiabilidad; en enfermos con ascitis no se puede realizar; y en caso de lesiones nodulares hepáticas con heterogeneidad del parénquima no es útil.

En la actualidad existe un modelo de FibroScan® que permite valorar junto a la fibrosis el grado de esteatosis a través del CAP (*Controlled Attenuation Parameter*) que expresa los resultados en db/m<sup>145</sup>.

Diversos estudios incluyen la combinación de marcadores serológicos junto a los métodos por imagen. El mejor rendimiento se obtiene combinando el FibroTest y la ET, ya que aumenta de forma significativa la capacidad de identificar a pacientes con fibrosis significativa, confirmando un 84% de los casos  $\geq$ F2, el 95%  $\geq$ F3 y el 94% con F4, en relación con los resultados de la biopsia hepática, por lo que se utiliza para evitar una biopsia en la mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica<sup>146</sup>.

El ARFI ha mostrado una fiabilidad similar a la ET<sup>147</sup>. Igualmente se han diseñado sistemas para valorar la fibrosis con la TC y con la RNM, pero el coste y ciertos riesgos como la necesidad de administrar contraste o la exposición a radiaciones, los hace poco practicables en comparación con los métodos referidos anteriormente<sup>122</sup>.

El uso de ultrasonidos no discrimina entre hepatitis crónica y cirrosis compensada, y los cambios extrahepáticos secundarios a la hipertensión portal que podría detectar corresponden a fases avanzadas de cirrosis diagnosticados fácilmente con la clínica. La eco-Doppler puede detectar cambios hemodinámicos habituales en las fases precirróticas de la enfermedad, ya que la velocidad del flujo en los vasos hepáticos está relacionada con el grado de fibrosis<sup>122</sup>.

#### **4.4. DETERMINACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA**

Para valorar el pronóstico de la cirrosis hepática y estimar la supervivencia, existen distintos índices basados en distintos datos clínicos y analíticos. Entre los más utilizados encontramos el Índice de Child-Pugh y el Índice MELD (*Model for End stage Liver Disease*)<sup>148</sup>.

La clasificación original de Child-Turcotte y su posterior modificación por Pugh fueron propuestas para estimar el riesgo de los pacientes cirróticos sometidos a cirugía de la hipertensión portal. El Índice o clasificación de Child-Pugh, categoriza a los pacientes cirróticos en tres niveles

en función de su pronóstico. Las variables utilizadas y su cálculo son sencillas, por lo que se sigue utilizando actualmente en la práctica clínica. Incluye la presencia de ascitis, encefalopatía, y niveles de bilirrubina, albumina e índice de coagulación INR (*International Normalized Ratio*) o Tiempo de Protrombina.

Tabla 6. Variables y puntuación para la clasificación de Child-Turcotte-Pugh

Variable	1 punto	2 puntos	3 puntos
<b>Bilirrubina (mg/dL)</b>	<2	2-3	>3
<b>Albúmina (g/dL)</b>	>3,5	2,8-3,5	<2,8
<b>Tiempo Protrombina (seg.)</b>	<4	4-6	>6
<b>Ascitis</b>	No	Responde a diuréticos	Refractaria a diuréticos
<b>Encefalopatía</b>	No	Mínima	Avanzada (coma)

En función de la puntuación obtenida en cada una de las variables los pacientes se clasifican en tres grupos, de mejor a peor pronóstico: A (5-6 puntos) con una supervivencia al año del 95%, B (7-9 puntos) con una supervivencia al año del 80%, y C (10-15 puntos) con una supervivencia al año del 45%. El trasplante hepático se debería considerar en los pacientes con una puntuación  $\geq 7$ .

El modelo MELD fue desarrollado por la Clínica Mayo para identificar a los pacientes cirróticos con una supervivencia inferior a tres meses tras la colocación de un TIPS (shunt portosistémico intrahepático transyugular). El Índice MELD utiliza los valores de bilirrubina sérica, creatinina sérica y el INR. Una mayor puntuación se asocia con mayor severidad de la disfunción hepática y aumenta el riesgo de mortalidad.

$$\text{MELD} = [9,57(\ln \text{ creatinina mg/dL})] + [3,78(\ln \text{ bilirrubina mg/dL})] + [11,2(\ln \text{ INR})] + 6,43$$

El resultado se encuentra entre 6 y 40, de mejor a peor pronóstico, siendo la puntuación  $\geq 15$  la que más se beneficiaría del trasplante hepático en términos de supervivencia.

---

## 5. TRATAMIENTO

La infección por el VHC no siempre requiere tratamiento, ya que algunas personas son capaces de generar una respuesta inmunitaria efectiva y eliminan el virus espontáneamente durante la infección aguda. En caso de cronificarse la infección su erradicación de forma espontánea es excepcional y sólo la administración de terapia antiviral es capaz de lograr la eliminación del VHC con una tasa variable de eficacia. Por tanto, en el caso de evolución hacia la hepatitis crónica se recurre al tratamiento con fármacos, que variarán dependiendo del genotipo.

Hasta el 2011, el tratamiento recomendado según las guías de consenso española, europea y americana, era la terapia doble, estándar o convencional del VHC, que consiste en la combinación de Interferón pegilado junto con Ribavirina, y cuya actividad se basa en potenciar el sistema inmunitario para aumentar la efectividad de su respuesta<sup>149</sup>. Estos dos fármacos son eficaces en mayor o menor medida contra todas las variantes genotípicas del virus, siendo un 54% los pacientes que responden al tratamiento, en promedio. En los genotipos 2 y 3 se alcanza una respuesta viral sostenida (RVS) entre el 70-80% tras 24 semanas de tratamiento, mientras que sólo el 40-50% de los pacientes con genotipo 1 obtienen una RVS tras 48 semanas. En el genotipo 4 el índice de curación no llega al 50%, y por este motivo, a los pacientes con genotipo 1 y 4 se les ha llamado "pacientes difíciles de tratar".

En 2010, unos 9.800 pacientes recibieron tratamiento para la erradicación del VHC en España, y en 2011 se realizaron 1.137 trasplantes de hígado, de los que un 32% tenían la infección por el VHC como causa del trasplante<sup>72</sup>.

La terapia triple consiste en añadir un tercer fármaco a la biterapia con Interferón y Ribavirina, Telaprevir o Boceprevir. Estos dos fármacos, aprobados en 2011 solamente para los pacientes con genotipo 1, fueron los primeros agentes antivirales de acción directa (AAD), denominados así porque actúan de forma específica sobre algunas de las diversas fases del ciclo viral del VHC.

Los AAD reciben diferentes nombres agrupándolos por clases o familias de fármacos según la fase del ciclo de replicación viral sobre la que actúan.

Telaprevir y Boceprevir son inhibidores de la proteasa NS3/4A, y su incorporación en el genotipo 1 incrementó las tasas de curación hasta niveles superiores a un 70%, junto con una reducción de la duración del tratamiento incluso a la mitad para muchos de ellos. Sin embargo, se sumaron nuevos efectos adversos e interacciones farmacológicas que implicaban una evaluación previa y un seguimiento más frecuente de estos enfermos.

Telaprevir y Boceprevir están basados en el subtipo 1b del VHC y por ello su eficacia en otros genotipos/subtipos es subóptima; además, estas moléculas deben asociarse a la terapia estándar debido a que en monoterapia aparecen rápidamente resistencias a los 7-10 días<sup>53</sup>.

En la primera mitad de 2014 se aprobaron en Europa tres nuevos AAD de segunda generación, Sofosbuvir, Simeprevir y Daclatasvir, que formaron parte de las nuevas opciones de tratamiento recomendadas en abril de 2014 por la EASL<sup>150</sup>, y entre las que aparecen por primera vez pautas libres de Interferón, con o sin Ribavirina. La eliminación del Interferón era una de las prioridades de los nuevos regímenes terapéuticos debido a sus efectos adversos graves, la limitación de su uso en cerca de la mitad de pacientes en los que está contraindicado, y la prolongada duración del tratamiento que reduce la adherencia y aumenta los efectos secundarios en el tiempo.

Sofosbuvir, un análogo nucleótido inhibidor de la polimerasa fue aprobado en España en noviembre de 2014, junto con Simeprevir, un inhibidor de la proteasa de segunda generación. Daclatasvir, un inhibidor de NS5A, se aprobó en España en septiembre de 2014. Sofosbuvir fue la primera opción de tratamiento sin Interferón, en combinación o no de Ribavirina y otros AAD como Simeprevir o Daclatasvir.

En noviembre de 2014 se autorizó por la Comisión Europea la comercialización de la combinación en un solo comprimido de Sofosbuvir con Ledipasvir, otro inhibidor de NS5A.

En enero de 2015 se autorizó una combinación de dos o tres fármacos: Ombitasvir, un inhibidor de NS5A y Paritaprevir, un inhibidor de la proteasa NS3/4A potenciado por Ritonavir, en la combinación llamada 2D; y cuando se suma Dasabuvir, un inhibidor de la polimerasa NS5B no análogo nucleósido, la combinación se denomina 3D.

Estos nuevos AAD de segunda generación tienen la posibilidad de curar a la mayor parte de los pacientes con hepatitis crónica por virus C con tasas que rondan el 85-100% según el grado de enfermedad del paciente. Además tienen posologías más sencillas, duraciones más cortas y menos efectos adversos, junto con la ventaja de ofrecer la posibilidad de pautas libres de Interferón.

La aparición de los nuevos AAD aumentó el número de combinaciones posibles y para elegir la opción más beneficiosa para el paciente se debía elegir el tratamiento en función del genotipo, el estadio de la enfermedad y la historia de fracaso a tratamientos previos de la infección crónica por VHC.

La epidemiología y la historia natural de la enfermedad sugieren claramente que todos los pacientes deberían ser tratados. Por una parte, se reduciría el reservorio del virus, a partir del cual se producen nuevas infecciones; en segundo lugar, se eliminaría la necesidad de atención médica de estos pacientes, con el ahorro que esto supone; y finalmente, porque un tratamiento capaz de conseguir la eliminación del virus, ralentiza e incluso detiene la progresión de la enfermedad hepática y reduce por tanto, el riesgo de cirrosis o carcinoma hepatocelular<sup>151,94</sup>.

---

A principios de 2015, en España se elaboró el Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud cuya finalidad principal era establecer una estrategia y ordenamiento para el acceso en condiciones de igualdad efectiva a los nuevos fármacos, debido a la dificultad de tratar de forma inmediata a todos los pacientes. Con este plan se establecían los criterios generales para el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica por VHC en el Sistema Nacional de Salud<sup>82</sup>.

## 5.1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo fundamental del tratamiento es la erradicación de la infección viral, consiguiendo con ello la normalización analítica de las transaminasas y de la carga viral, y una estabilización e incluso una regresión del daño histológico hepático, consiguiendo también la prevención de las complicaciones tardías de la enfermedad<sup>152</sup>.

Los pacientes que alcanzan una respuesta virológica sostenida (RVS), presentan un mejor pronóstico que los pacientes no tratados o tratados sin éxito, reduciéndose el riesgo de desarrollar cirrosis, carcinoma hepatocelular e incluso la muerte<sup>153,154</sup>.

La recaída tardía en los pacientes con RVS es infrecuente (1% de los pacientes), por lo que de persistir la negatividad del ARN-VHC a los 6 meses de finalizar el tratamiento puede asumirse la curación de la infección<sup>155</sup>. Sin embargo, la RVS no confiere inmunidad frente a una posible reinfección, por lo que en determinados grupos de riesgo (varones homosexuales coinfectados con VIH, usuarios de drogas por vía parenteral y pacientes en régimen penitenciario), se debe recomendar, además de la interrupción de las prácticas de riesgo, la monitorización periódica del ARN del VHC<sup>151</sup>.

Algún trabajo muestra la detección de pequeñas cantidades de ARN del VHC que pueden persistir en el hígado, macrófagos y linfocitos después de hasta 9 años tras una RVS<sup>156</sup>. Esta infección oculta por VHC, si existe, carece de relevancia clínica.

En pacientes expuestos a tratamiento inmunosupresor o quimioterapia tras la RVS, la posibilidad de reactivación del VHC es baja, si bien no existen prácticamente datos en este sentido<sup>151</sup>.

## 5.2. DEFINICIONES DE RESPUESTA

Clásicamente han habido tres tipos de respuesta: bioquímica, con la normalización de las transaminasas; histológica, con la mejoría de al menos dos puntos del grado de actividad histológica; y virológica, con la negativización del ARN-VHC o carga viral de VHC No Detectable<sup>152</sup>. Actualmente, la determinación de la respuesta se centra en la respuesta virológica.



La **respuesta viral sostenida** (RVS) se define como la ausencia de ARN-VHC en plasma durante 24 semanas (RVS24) tras la finalización del tratamiento, independientemente de la duración del mismo. En ocasiones se ha adelantado este margen de tiempo a la semana 12 (RVS12), ya que es en el primer trimestre tras finalizar el tratamiento donde se producen la mayor parte de las recidivas<sup>155</sup>.

La **respuesta viral rápida** (RVR) es la ausencia de ARN-VHC en plasma a las 4 semanas de inicio del tratamiento.

La **respuesta viral rápida extendida** (RVRe) es la ausencia de ARN-VHC en plasma a las 4 y a las 12 semanas de inicio del tratamiento. Utilizada en la triterapia con los primeros AAD (Telaprevir o Boceprevir).

La **respuesta parcial** supone la disminución en  $\geq 2$  log del valor basal de ARN-VHC a las 12 semanas de inicio del tratamiento y carga viral Detectable a las 24 semanas de completar el tratamiento.

La **respuesta nula** supone una disminución  $< 2$  log del valor basal de ARN-VHC a las 12 semanas de inicio del tratamiento.

La **recáida** es la reaparición de viremia detectable antes de finalizar el tratamiento tras su negativización en algún momento del mismo.

La **recidiva** es la reaparición de viremia detectable antes de que transcurran 24 semanas de haber finalizado el tratamiento tras su negativización durante y al finalizar el mismo.

## 5.3. FÁRMACOS ANTIVIRALES DE LA TERAPIA ESTÁNDAR

### 5.3.1. Interferón (IFN)

El alfa-Interferón endógeno es secretado por los leucocitos en respuesta a la infección viral o a varios inductores sintéticos y biológicos. Tiene distintos efectos biológicos: antiviral, mediante la inhibición de la replicación viral en las células infectadas; secreción de citocinas; efectos antiproliferativos; y efecto inmunomodulador al estimular la respuesta antiviral específica del huésped (aumentando la producción de células Th1 y reduciendo la producción de células supresoras, Th2), lo que acelera la muerte de las células infectadas<sup>157</sup>.

El Interferón alfa es capaz de unirse a dos receptores de la membrana de los hepatocitos (Ilustración 10), causando la activación de los factores de transcripción STAT1 y STAT2, los cuales se unen a IRF-9 (*Interferon Regulatory Factor*) y activan el factor de transcripción ISGF3 (*Interferon Stimulated Genes Factor*). Este factor ISGF3 actúa como activador transcripcional sobre una serie

de genes que darán lugar a la codificación de proteínas celulares como la MxA, la 2',5'-OAS/RNAasa L o la PKR, entre otras (Ilustración 11). Estas proteínas alteran el metabolismo celular e interfieren en la replicación viral mediante la activación de endorribonucleasas que escinden el ARN viral de cadena sencilla, quedando por lo tanto, inhibida la traducción de las proteínas virales. La actividad de las enzimas inducidas por el Interferón depende de la presencia de ARN de doble cadena que se forma durante la replicación viral. Las enzimas inducidas por el Interferón también pueden inhibir la penetración viral en las células, el ensamblaje viral y la salida de los virus de la célula. La expresión de antígenos mayores de histocompatibilidad por los interferones también puede contribuir a la actividad antiviral mediante el aumento de los efectos líticos de los linfocitos T citotóxicos<sup>158</sup>.

El Interferón alfa se utilizó inicialmente en pacientes con hepatitis crónica NoANoB de origen postransfusional en 1986, antes del descubrimiento del VHC en 1989, con tasas de RVS del 8-15%<sup>159</sup>.

Hay 4 tipos de Interferón alfa, obtenidos por tecnología de ADN recombinante y aprobados en pacientes con hepatitis cónica por VHC. A partir de 1994 se combina con Ribavirina, aumentando las tasas de RVS globales al 35-43%<sup>160, 161</sup>.

La mayoría de los fracasos se debían a la corta vida media del Interferón (entre 8-10 horas), dando lugar a grandes variaciones en sus concentraciones séricas y permitiendo el desarrollo de mutantes de escape del VHC.

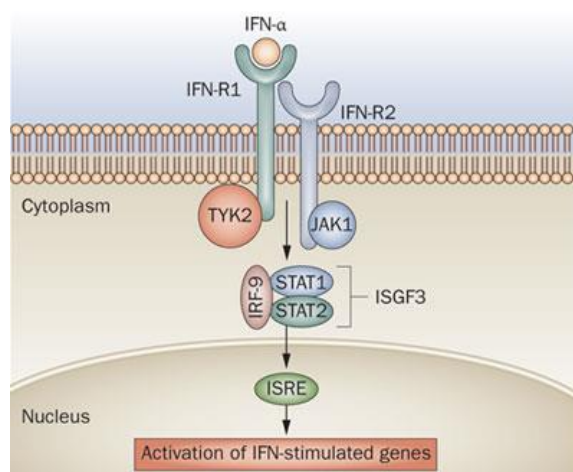


Ilustración 10. Efectos del Interferón en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC<sup>162</sup>

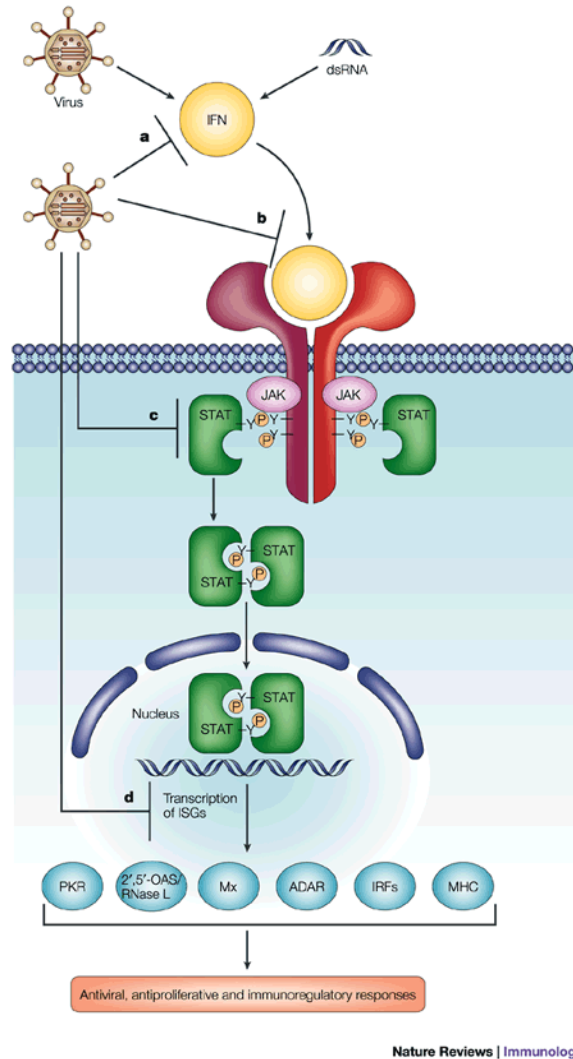


Ilustración 11. Efectos del Interferón en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC<sup>163</sup>

En 2001 apareció el Interferón pegilado, que consiste en unir de forma covalente una molécula de Interferón a una molécula de polietilenglicol, hecho que modifica de forma significativa la farmacodinámica del principio activo al alargar su vida media y evitar los picos y valles derivados de la administración intermitente del Interferón recombinante. Los estudios realizados indicaban mayores tasas de RVS con similares efectos adversos que con el Interferón no pegilado.

Están comercializados dos Interferones pegilados, uno basado en el Interferón alfa-2b, unido a una cadena lineal de polietilenglicol de 12 kDa (PEG-Intron®, Schering-Plough Corporation), y otro en el Interferón alfa-2a, unido a una cadena ramificada de 40 kDa (Pegasys®, Roche Pharmaceuticals). Esta diferencia estructural justifica las diferencias farmacocinéticas que existen entre ellos. El Interferón pegilado alfa-2a tiene una vida media más larga y un menor volumen de distribución corporal en comparación con el Interferón pegilado alfa-2b. Esta última forma es metabolizada principalmente por vía renal, mientras que la primera lo hace por vía hepática. En

---

ambos casos su prolongada vida media permite administrarlos en una sola dosis semanal por vía subcutánea<sup>164,165</sup>.

No se encuentran diferencias en la actividad antivírica entre ambas fórmulas de Peginterferón, pero sí se han encontrado diferencias en la tasa de efectos adversos, siendo mayor en los tratados con PEG-INF alfa-2b<sup>166</sup>.

La dosis recomendada de Peginterferón alfa-2a, es de 180 µgr una vez a la semana por vía subcutánea en abdomen o muslo, en combinación con Ribavirina, sin tener que ajustar en función del peso. En el caso de aparición de reacciones adversas de moderadas a graves, se recomienda reducir la dosis a 135 µgr, aunque a veces es necesaria la reducción a 45-90 µgr. Se puede aumentar la dosis una vez que disminuye la gravedad de la reacción adversa<sup>167</sup>.

La dosis de Peginterferón alfa-2b debe ajustarse al peso, de modo que se administren 1,5 µgr/Kg a la semana, en una inyección subcutánea, también en combinación con Ribavirina<sup>168</sup>.

Los principales efectos secundarios del Interferón son la astenia, síntomas pseudogripales, trastornos neuropsiquiátricos, trastornos hematológicos y reacciones cutáneas generalmente leves. El síndrome pseudogripal es el más frecuente, pero desaparece a los dos días. Los síntomas depresivos aparecen entre el 20 y el 45% de los pacientes, sobretudo en el último trimestre del tratamiento. La neutropenia no asociada a infecciones bacterianas, afecta al 20% de los tratados y se controla reduciendo la dosis de Interferón cuando es necesario. La trombocitopenia es menos frecuente y no se suele asociar a hemorragias, aunque es causa de abandono en pacientes cirróticos con hiperesplenismo. El Interferón también produce anemia, a través de la supresión medular, junto con el descenso de leucocitos y plaquetas.

Las contraindicaciones para el tratamiento con Interferón incluyen la hipersensibilidad al principio activo, la hepatitis autoinmune, la disfunción hepática grave o cirrosis descompensada, algún tipo de enfermedad cardíaca grave, la presencia o antecedentes de enfermedad psiquiátrica grave, especialmente una depresión no controlada, ideas suicidas o intentos de suicidio previos<sup>167,168</sup>.

Se recomienda no utilizar Interferón en pacientes con un número absoluto de neutrófilos en sangre <1.500/mm<sup>3</sup> y/o un conteo de plaquetas ≤90.000/ mm<sup>3</sup>.

### **5.3.2. Ribavirina (RBV)**

La Ribavirina es un nucleósido análogo de la guanosina, utilizada como antiviral frente a múltiples virus.

La administración de Ribavirina en monoterapia produce una reducción moderada (<0,5 log ARN-VHC UI/mL) y transitoria de la carga viral en el 50% de los pacientes, ya que desaparece al cuarto día. Por lo tanto, no tiene un efecto antiviral propio frente al VHC y no es eficaz en

monoterapia. Junto al Interferón alfa tiene un efecto sinérgico, y actúa cooperando y potenciando su acción<sup>169</sup>.

La Ribavirina entra en la célula hepática como un profármaco y es convertida en monofosfato, difosfato y trifosfato de Ribavirina, a través de una acción secuencial de 3 kinasas celulares. Como mecanismos de acción encontramos, en primer lugar, que favorece la inmunidad del huésped frente al VHC potenciando una respuesta Th1 con aumento de citocinas como IFN-gamma y TNF-alfa e IL-2, lo que aumenta la lisis de los hepatocitos infectados y reduce la producción de viriones<sup>170</sup>; en segundo lugar, inhibe la IMPDH (inosina monofosfato deshidrogenasa), una enzima que transitoriamente depleciona el *pool* intracelular de trifosfato de guanosina, esencial para la transcripción viral y la replicación de los virus ARN; y por último, actúa como mutágeno del VHC al incorporarse dentro de los nuevos genomas sintetizados, dando lugar a mutaciones inducidas por la Ribavirina, que producen un error de replicación<sup>171,172</sup>.

La terapia combinada Peg-Interferón con Ribavirina se aprobó para el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica por VHC, y ofrecía tasas de RVS de alrededor del 50%.

El efecto de la Ribavirina depende de la capacidad del Interferón alfa de bloquear la producción de viriones. Cuando la efectividad del Interferón es máxima, como en la hepatitis C aguda, el tratamiento con Interferón alfa en monoterapia es suficiente. Si la efectividad del Interferón alfa es adecuada, como en el genotipo no-1, la Ribavirina probablemente tiene un efecto algo menor, por lo que una dosis de 800 mg/día, repartida en dos tomas, puede ser eficaz. En pacientes difíciles de tratar, como el genotipo 1, la efectividad del Interferón alfa es menor, y son necesarias dosis máximas de 1.000-1.400 mg/día, para aumentar la RVS<sup>165</sup>.

Se administra por vía oral, tiene una vida media larga, presenta excreción renal, y en general es bien tolerada. Los efectos adversos asociados incluyen hemólisis, astenia, depresión, insomnio, vértigo, anorexia, náuseas, congestión nasal, tos y prurito.

La hemólisis es el principal efecto adverso limitante de la dosis en la terapia con Ribavirina. Una anemia con hemoglobina <10 g/dL requiere una reducción de la dosis, siendo un efecto reversible tras la supresión del fármaco. Con el Peg-Interferón alfa-2a el descenso de la hemoglobina a <10 g/dL ocurre hasta en el 15% de los pacientes tratados con dosis de Ribavirina de 1.000-1.200 mgr durante 48 semanas. Cuando se combina Peg-Interferón alfa-2a junto con dosis de Ribavirina de 800 mgr durante 24 semanas, sólo el 3% de los pacientes tiene un descenso en los niveles de hemoglobina <10 g/dL<sup>173</sup>.

La relación entre RVS y las concentraciones séricas de Ribavirina, especialmente en pacientes infectados por el genotipo 1, ha dado lugar a la utilización de estimuladores de la eritropoyesis, tratando de evitar en lo posible la reducción de la dosis de Ribavirina<sup>174</sup>.

La Ribavirina está contraindicada en casos de hipersensibilidad al principio activo, en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, en pacientes con historia previa de enfermedad cardíaca grave, disfunción hepática grave o cirrosis hepática descompensada, y en pacientes con hemoglobinopatías como la talasemia o la anemia de células falciformes<sup>175</sup>.

Es teratógena, por lo que se debe evitar el embarazo durante el tratamiento y hasta 6 meses después de haberlo suspendido.

En la terapia doble con Peg-Interferón y Ribavirina (PR), la ausencia de respuesta viral precoz o temprana (RVR), o cuando a las 12 semanas la carga viral desciende  $<2$  log con respecto a la basal, tiene un VPN del 97% y constituye una de las reglas de parada en las que se debe suspender el tratamiento, considerando a estos pacientes Respondedores Nulos. En los casos en los que la carga viral ha descendido  $\geq 2$  log en la semana 12, y en la semana 24 de tratamiento se mantiene detectable la carga viral, también se debe suspender el tratamiento y los pacientes se consideran Respondedores Parciales<sup>103</sup>.

## 5.4. ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD)

Cada uno de los pasos del ciclo de replicación del VHC puede ser una diana terapéutica, por lo que se pueden diseñar inhibidores específicos a partir de varios mecanismos. Por un lado nos encontramos los antivirales de acción directa (AAD) frente a proteínas del VHC, y por otro lado, están los agentes dirigidos frente a los factores de la célula huésped que participan en el ciclo viral o HTAs (*host-targeted agents*), como las ciclofilinas<sup>176</sup>.

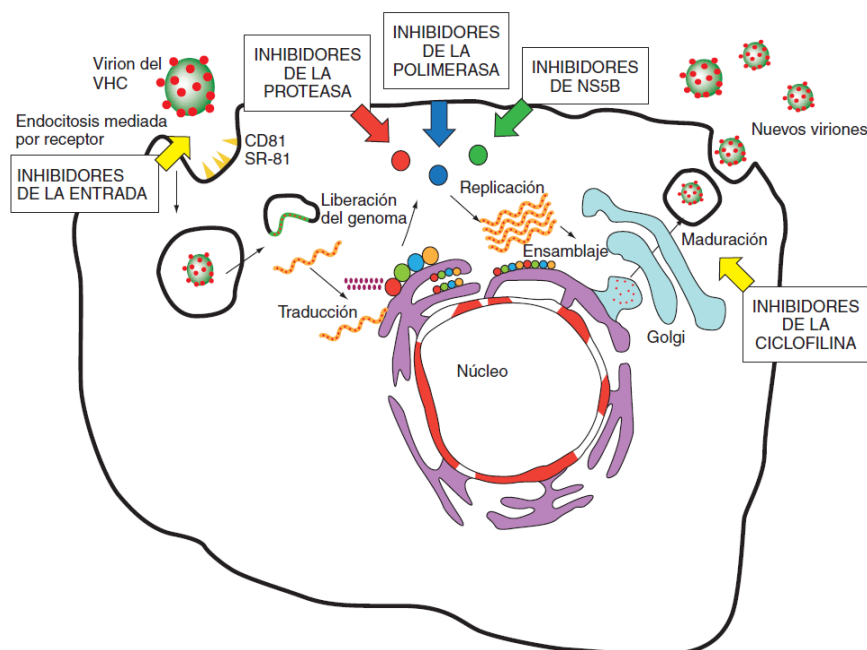


Ilustración 12. Mecanismos de acción de los AAD<sup>53</sup>

Los AAD son moléculas cuya diana son las proteínas no estructurales específicas del VHC, dando lugar a la interrupción de la replicación viral y por tanto de la infección. Se distinguen 4 clases de AAD (Tabla 7), los cuales se definen por su mecanismo de acción y su diana terapéutica: los inhibidores de la proteasa NS3/4A (IP), los inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la polimerasa (INPs), los inhibidores no nucleósidos de la polimerasa (INNPs) y los inhibidores de NS5A<sup>177</sup>. En general, tienen una alta eficacia antiviral, difieren en su actividad en función del genotipo, y tienen distinta capacidad de selección de variantes resistentes a su acción.

Tabla 7. Clasificación de los AAD

<p><b>1. Inhibidores NS3/4A o Inhibidores de la Proteasa (IP)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lineales</b>  <b>TELAPREVIR (TEL)</b>  <b>BOCEPREVIR (BOC)</b></li> <li>• <b>Macrocíclicos</b>  <b>SIMEPREVIR (SIM)</b></li> <li>• <b>Pangenotípicos</b>  <b>PARITAPREVIR</b>  <b>GRAZOPREVIR (GRZ)</b>  <b>GLECAPREVIR (GLE) (2018)</b>  <b>VOXILAPREVIR (VOX) (2018)</b></li> </ul>
<p><b>2. Inhibidores NS5A</b></p> <p><b>DACLATASVIR (DCL)</b>  <b>LEDIPASVIR (LED)</b>  <b>OMBITASVIR</b>  <b>VELPATASVIR (VEL)</b>  <b>ELBASVIR (ELB)</b>  <b>PIBRENTASVIR (PIB) (2018)</b></p>
<p><b>3. Inhibidores NS5B análogos y no análogos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Análogos Nucleót(s)idos (INPs)</b>  <b>SOFOSBUVIR (SOF)</b></li> <li>• <b>No análogos (INNPs)</b>  <b>DASABUVIR</b></li> </ul>

---

Una terapia antiviral inefectiva basada en AAD favorece el desarrollo de cepas resistentes:

Debido a que el VHC existe como cuasiespecies, con una producción de  $\approx 10^{12}$  virus al día y  $\approx 1$  error por cada nuevo virus, es posible que alguna cepa sea resistente a los fármacos pautados. Si estas cepas no son eliminadas durante el tratamiento, continuarán replicando y se convertirán en las cepas dominantes al haberse eliminado las cepas sensibles, con la consecuente recidiva viral.

Estas variantes asociadas a resistencia (RAV) se producen a partir de sustituciones de aminoácidos en las distintas proteínas del virus por mutaciones en el genoma. Se denominan fármacos con una baja barrera de resistencia cuando se seleccionan rápidamente variantes virales resistentes; y fármacos con una alta barrera de resistencia cuando no se seleccionan tales variantes, ya sea porque es poco probable que de forma natural existan estas variantes o porque no se ajustan lo suficiente como para replicar a niveles clínicamente significativos.

La combinación de varios fármacos que bloqueen diferentes etapas del ciclo de replicación tiene efectos aditivos o sinérgicos e incrementa la barrera a la resistencia optimizando su actividad antiviral<sup>176</sup>.

### 5.4.1. Inhibidores de la proteasa NS3/4A

Los inhibidores de la proteasa viral NS3/4A del VHC (IP) son los terminados en **-previr**. La serinproteasa NS3, junto a su cofactor NS4A y otras proteasas celulares, es la encargada de cortar y liberar el resto de proteínas no estructurales NS4B, NS5A y NS5B, algunas de ellas encargadas, entre otros aspectos de la replicación viral. Los IP del VHC bloquean el centro catalítico de NS3 o interrumpen el sitio de unión con NS4A. Además de su papel en el procesamiento viral, el bloqueo de NS3/4A da lugar al deterioro de la inducción de interferones<sup>178</sup>.

Estructuralmente, los IP se clasifican en lineales y macrocíclicos.

Los IP de primera generación, Telaprevir y Boceprevir (lineales), fueron los primeros AAD aprobados en 2011 para el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC genotipo 1, siempre en combinación con PR.

Estos primeros AAD presentaban una elevada actividad antiviral frente al genotipo 1 con una baja barrera genética a la resistencia, menor en el subtipo 1a. Únicamente tras 10 días en monoterapia ya se seleccionan variantes virales resistentes, por lo que es necesaria su utilización en combinación con otros fármacos<sup>53</sup>.

Entre los IP de segunda generación se encuentran el Simeprevir, Danoprevir y Asunaprevir (macrocíclicos), que ofrecen varias ventajas sobre sus predecesores, entre ellas la menor



frecuencia y gravedad de los efectos secundarios, un menor número de interacciones entre fármacos, una mejor posología y una mayor eficacia contra el genotipo 1 del VHC. Sin embargo, todavía tienen una eficacia limitada contra otros genotipos, mantienen una baja barrera genética a la resistencia y existe una elevada resistencia cruzada de clase<sup>53</sup>.

Otros inhibidores de la proteasa son el Paritaprevir y el Grazoprevir, éste último de tercera generación, pangénotípico y con alta barrera genética a la resistencia. En 2018, fuera del periodo de estudio de esta tesis, se aprobaron dos nuevos IP, también pangénotípicos: Glecaprevir y Voxilaprevir. Estos cuatro últimos IP forman parte de combinaciones fijas de AAD, descritas en el punto 5.4.4.

A continuación se describen los IP de primera (Telaprevir y Boceprevir), y segunda generación (Simeprevir), que no forman parte de combinaciones fijas de AAD.

## **A. TELAPREVIR (Incivo®) y BOCEPREVIR (Victrelis®)**

Telaprevir (TEL) o Boceprevir (BOC) en una triple combinación junto al PR aumenta las tasas de RVS frente a la terapia estándar, sin embargo, la disponibilidad de sustancias más efectivas y mejor toleradas ha limitado su uso a localizaciones en las que los nuevos agentes no están disponibles<sup>179</sup>.

### A.1. TEL/BOC. Estructura y Mecanismo de acción

Telaprevir y Boceprevir son fármacos peptidomiméticos selectivos para la enzima NS3. El mecanismo de acción de estos inhibidores de la proteasa implica la formación de un enlace covalente reversible y estable, entre la cetoamida del fármaco y la serina del sitio activo de la serinproteasa NS3 (Ser139), formando un complejo enzima-inhibidor que impide su función<sup>180</sup>.

### A.2. TEL/BOC. Ensayos clínicos

En el caso del Telaprevir, su eficacia en triple terapia, junto con PR, se demostró en los pacientes *naïve* genotipo 1 en los estudios multicéntricos PROVE 1, PROVE 2 y PROVE 3, y en los ensayos clínicos de fase III, ADVANCE e ILLUMINATE; y también en los pacientes con fracaso previo del tratamiento estándar con PR en el ensayo clínico de fase III REALIZE. Además, con el estudio ILLUMINATE se introdujo la terapia guiada por la respuesta, determinando la duración del tratamiento en función de la respuesta viral rápida (RVR) y rápida extendida (RVRe)<sup>181</sup>. Por último, el estudio OPTIMIZE demostró la no inferioridad de la administración del Telaprevir dos veces al día frente a 3 veces al día<sup>179</sup>.

El concepto de terapia guiada por respuesta, supone poder reducir la duración del tratamiento completo de 48 a 24 semanas, en función de la negativización de la viremia en las

---

semanas 4 y 12 de tratamiento. De forma global, un 70% de los pacientes alcanzan la RVR y un 66% alcanzan la RVRe, lo que permite reducir la duración del tratamiento en todos ellos.

En los pacientes *naïve* con fibrosis leve, subtipo 1b, no diabéticos y genotipo IL-28B CC, las tasas de RVS superaban el 90%. Del total de pacientes *naïve* con genotipo IL-28B favorable que alcanzaban RVRe, un 97% obtenían una RVS; y si además eran no cirróticos, el 100% lograban la RVS incluso con un tratamiento de 12 semanas.

La eficacia del Boceprevir se demostró con el ensayo clínico en fase IIb, SPRINT-1, que sugirió el papel potencial de un periodo de iniciación de 4 semanas de Peg-Interferón y Ribavirina, llamado *lead-in*, previo al inicio del Boceprevir para alcanzar tasas óptimas de RVS y minimizar las tasas de resistencia virológica con el régimen de tres fármacos. El estudio clínico en fase III, SPRINT-2, evaluó la triple terapia con Boceprevir en pacientes *naïve*, mientras que el estudio RESPOND-2 la estudió en pacientes con fracaso previo del tratamiento estándar, aunque a diferencia del Telaprevir, con el Boceprevir se excluyeron de este ensayo a los pacientes con Respuesta Nula previa<sup>181</sup>.

En los pacientes coinfectados por el VIH, se autorizó el uso de Boceprevir y Telaprevir mediante su inclusión en programas de acceso temprano y de uso compasivo de acuerdo a los criterios establecidos por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad en 2011, en base a los resultados de los ensayos clínicos en pacientes mono infectados y a la espera de los resultados de los ensayos que estaban en marcha en esta población<sup>182</sup>. Posteriormente, se contempló a los pacientes coinfectados por el VIH y con genotipo 1 del VHC como indicación para el uso de la triple terapia con Telaprevir o Boceprevir, teniendo especial atención en reducir o evitar las posibles interacciones farmacológicas en estos pacientes<sup>183</sup>. El ensayo INSIGHT demostró que la seguridad y tolerabilidad de la pauta con triple terapia con Telaprevir, fueron comparables a las observadas en mono infectados. El estudio TELAPREVIH obtuvo resultados similares en pacientes coinfectados por el VIH que en mono infectados, demostrando que la respuesta no estaba condicionada por la terapia antirretroviral.

### A.3. TEL/BOC. Posología y Reglas de parada

El Telaprevir se administra por vía oral en forma de comprimidos de 375 mg, con una dosificación total de 2 comprimidos (750 mg) 3 veces al día (TID, *ter in die*), aunque es igual de eficaz la administración de la misma dosis (2.250 mg/día) en 3 comprimidos 2 veces al día (BID, *bis in die*).

El Boceprevir, también oral, se administra en forma de comprimidos de 200 mg, con una dosis de 4 cápsulas (800 mg) 3 veces al día (2.400 mg/día).

Ambos se toman junto con alimentos; en el caso del Telaprevir se recomienda con alimentos con un contenido de grasa de  $\geq 20$  gr para una óptima absorción. Boceprevir, una vez absorbido, se metaboliza a través de la vía de reducción de cetonas, y en menor medida metabolismo oxidativo a través del CYP3A4/5. Telaprevir se metaboliza mediante reacciones de hidrólisis, oxidación y reducción, por el citocromo CYP3A4, aunque puede haber metabolismo independiente de CYP<sup>184</sup>.

La triple terapia con Telaprevir es de 12 semanas, seguida de doble terapia con PR durante el resto del tratamiento establecido: otras 12 semanas en pacientes *naïve* con RVR y RVRe, o de otras 36 semanas en los pacientes con fracaso de un tratamiento previo con doble terapia (Recaída, Respuesta Parcial o Respuesta Nula), en los pacientes con cirrosis, o en ausencia de RVR y RVRe<sup>184</sup>.

En el caso del Boceprevir, el *lead in* o biterapia con PR durante las primeras 4 semanas puede predecir en algunos casos la buena o la mala respuesta, evitando en el primer caso la necesidad de la triple terapia y en el segundo identificando a los pacientes con escasa sensibilidad al Interferón al reducir su carga viral  $< 1$  log (estos pacientes desarrollarán rápidamente resistencias a los IP, especialmente al Boceprevir)<sup>149</sup>. Por tanto, durante las primeras 4 semanas únicamente se administra PR, y a partir de la semana 5 se inicia la triple terapia añadiendo el Boceprevir, que se retirará en la semana 36 en caso de que el tratamiento se alargue a las 48 semanas. La duración del tratamiento será de 28 semanas en los pacientes *naïve* con RVR a las 8 semanas y RVRe a las 24 semanas; y de 48 semanas en caso de pacientes con fracaso de tratamiento previo (aunque no se hayan valorado en los estudios los pacientes con Respuesta Nula), pacientes con cirrosis, o en ausencia de RVR y RVRe<sup>184</sup>.

En la terapia triple, tanto con Telaprevir como con Boceprevir, hay unas reglas de parada en los pacientes que no responden al tratamiento para evitar costes y efectos adversos innecesarios, y sobre todo, para reducir el riesgo de desarrollo de cepas resistentes.

En el caso del Telaprevir, las reglas de parada son presentar un ARN-VHC  $> 1.000$  UI/ml en las semanas 4 ó 12 de tratamiento y un ARN-VHC detectable en la semana 24. Si se cumple alguna de estas condiciones, es obligado suspender toda la medicación antiviral, ya que en los ensayos clínicos en fase III, se observó que ningún paciente con ARN-VHC  $> 1.000$  UI/ml en la semana 4 ó 12 consiguió RVS a pesar de seguir con el tratamiento<sup>179</sup>.

Con el Boceprevir se debe retirar el tratamiento con cifras de ARN-VHC  $> 100$  UI/ml en la semana 12 y en caso de ARN-VHC detectable en la semana 24, ya que al igual que el Telaprevir, es improbable que en estos casos se consiga una RVS<sup>184</sup>.

Las tasas de respuesta con estos IP varían dependiendo del tratamiento previo del paciente: en pacientes sin tratamiento previo las tasas de respuesta se encuentran entre el 67-75%<sup>185,186</sup>, en

---

pacientes con Recaída previa entre el 69-88%, en Respondedores Parciales previos entre el 40-59% y en pacientes con Respuesta Nula entre 23-38%<sup>187,188</sup>.

Ningún ensayo ha comparado directamente los regímenes basados en Telaprevir y Boceprevir, pero parecen generalmente comparables. Telaprevir tiene una relativa mayor eficacia que Boceprevir en pacientes con Recaída previa, pero que no hay pruebas suficientes para detectar diferencias de resultados entre los dos agentes en la población general<sup>189</sup>.

#### A.4. TEL/BOC. Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes asociados con Telaprevir son erupción cutánea, prurito, anemia, náuseas, hemorroides, diarrea, malestar anorrectal, disgeusia, fatiga, vómitos y prurito anal. La erupción aparece típicamente como un eczema pruriginoso con distintos grados de severidad dentro de los primeros 16-20 días de tratamiento en aproximadamente la mitad de los pacientes, es generalmente leve o moderado y se resuelve en las 4-6 semanas después de finalizar su administración. Un 5% de los pacientes tienen erupciones cutáneas graves o con síntomas sistémicos y deben interrumpir la triple terapia inmediatamente.

Los efectos adversos más comunes de Boceprevir incluyen fatiga, anemia, náuseas, cefalea y disgeusia. Otros efectos secundarios son sequedad de boca, vómitos y diarrea.

Tanto Telaprevir como Boceprevir se han asociado con anemia más allá de la observada con PR (un 49% de los pacientes en el caso del Boceprevir y un 37% de los que recibieron Telaprevir), por lo que se deben realizar analíticas de control durante todo el tratamiento. Para los pacientes con anemia significativa, puede estar indicado el uso de factores de crecimiento eritropoyético. La neutropenia aparece en un 85% de los pacientes y la trombocitopenia en el 30%, siendo más frecuente en el tratamiento con Boceprevir<sup>180</sup>.

La anemia asociada con PR se agrava con pautas que incluyen Telaprevir o Boceprevir, sobre todo en cirróticos. La reducción de dosis de Ribavirina hasta 600 mg/día no afecta a la RVS, siempre y cuando no se baje del 50% de la dosis total programada de Ribavirina. En caso de la no estabilización o recuperación de la hemoglobina está indicado el tratamiento con eritropoyetina<sup>55</sup>.

#### A.5. TEL/BOC. Interacciones y Contraindicaciones

Boceprevir y Telaprevir son inhibidores del sistema enzimático citocromo P4503A (CYP3A), por lo que están contraindicados en aquellos pacientes que reciben fármacos que se metabolizan por la CYP3A. Entre ellos se encuentran la lovastatina, simvastatina y atorvastatina, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 cuando son utilizados para la hipertensión pulmonar, productos derivados del ergot y alfuzosina. Por otro lado debería evitarse el uso concomitante de Telaprevir o Boceprevir con fármacos que inducen fuertemente la CYP3A, ya que se podría disminuir su

eficacia y facilitar la aparición de variantes resistentes, siendo necesaria la suspensión de estos medicamentos, cuando sea posible, antes de iniciar el tratamiento<sup>181</sup>.

Las interacciones tienen especial relevancia en el paciente coinfectado por el VIH, puesto que pueden afectar al tratamiento antirretroviral. No obstante hay datos que demuestran que Telaprevir puede coadministrarse con fármacos de distintas familias de antirretrovirales (Análogos nucleós(t)idos: Abacavir, Emtricitabina, Lamivudina y Tenofovir; Análogos no nucleósidos: Efavirenz (incrementando la dosis de Telaprevir a 1.125 mg/8h), Etravirina y Rilpivirina; Inhibidores de la proteasa: Atazanavir/ritonavir; Inhibidores de la integrasa: Raltegravir; Inhibidores de la entrada: Maraviroc), por lo que casi todos los pacientes coinfectados por VIH y VHC genotipo 1 pueden ser tratados con Telaprevir<sup>190</sup>. Sin embargo los Inhibidores de la fusión: Enfuvirtide, no están permitidos. En el caso del Boceprevir puede coadministrarse con los mismos fármacos antirretrovirales salvo Efavirenz<sup>191</sup>.

No todos los pacientes con genotipo 1 eran candidatos a recibir triterapia con Telaprevir o Boceprevir. En los pacientes con carga viral basal baja, genotipo IL28B CC y bajo índice de fibrosis, todos ellos factores predictores de buena respuesta con biterapia, no estaba recomendada la triterapia, al tener alta probabilidad de RVS únicamente con PR. En todos estos casos, a las 4 semanas de tratamiento debía comprobarse la existencia de RVR, y en caso de no producirse, iniciar la terapia con el IP. Esta estrategia de *lead in* permitía identificar a los sujetos con escasa sensibilidad al Interferón al observar una reducción <1 log en su carga viral, favoreciendo la aparición de resistencias a los IP, especialmente a Boceprevir<sup>53</sup>.

#### A.6. TEL/BOC. Variantes asociadas a resistencia

La serinproteasa está localizada en el dominio N-terminal de la poliproteína precursora del VHC y contiene los aminoácidos del 1 al 181, numerados en la cepa del VHC H77-1a. La NTPasa/ARN-helicasa continúa con los aminoácidos del 182 al 623<sup>192</sup>.

Las variantes de resistencia pueden existir antes del inicio del tratamiento y a diferentes niveles, ya que la NS3/4 es diferente entre los diferentes genotipos/subtipos. Por ejemplo, la variante V170 está presente con más frecuencia en el genotipo 1 y el polimorfismo D168 es característico del genotipo 3.

Los polimorfismos naturales asociados con resistencia a IP tienen una tasa <1% cuando la mutación se produce en las posiciones 36, 155, 156 ó 168, y entre el 3-7% para las posiciones 54 ó 55.

Se han identificado diferentes cambios de aminoácidos en distintas posiciones de la proteasa del VHC asociados con resistencia a la primera generación de IP del VHC. Estas posiciones son la 36, 54, 55, 155, 156, y 177.

---

Las sustituciones R155K/T y A156S/T/V confieren un alto nivel de resistencia a Telaprevir y Boceprevir, junto con resistencia cruzada a otros IP. Las sustituciones V36A/M y T54A/S confieren un bajo nivel de resistencia a Telaprevir y Boceprevir. La mutación V170A/T es más común en los pacientes tratados con Boceprevir y le confiere un alto nivel de resistencia.

La aparición de mutaciones durante el tratamiento es diferente en función del subtipo del VHC. En los pacientes con el subtipo 1a se seleccionan principalmente mutaciones en las posiciones 36 y 155, mientras que en el subtipo 1b lo hacen en las posiciones 36, 54, 55, 156 y 170.

La selección de la variante de resistencia R155K, importante para los IP de primera y segunda generación, en el subtipo 1a requiere tan sólo de un cambio en una base (R155K: AGG-AAG), mientras que en el subtipo 1b se requieren 2 cambios (R155K: CGG-AAG), lo que hace más fácil su selección en los pacientes con subtipo 1a. En la práctica clínica implica que el subtipo 1b tiene una mayor barrera genética para esta resistencia que el subtipo 1a, por la mayor facilidad que tiene para su selección.

Los ensayos clínicos ADVANCE, ILLUMINATE y REALIZE, permitieron identificar las mutaciones asociadas con resistencia en los pacientes que no alcanzaron una RVS con la terapia combinada con Telaprevir. El 84% de los fracasos del tratamiento con el subtipo 1a presentaban alguna variante resistente, predominando V36M (8%), R155K (13%) y V36M+R155K (46%, alto grado de resistencia). En el subtipo 1b, el 54% de los fracasos del tratamiento presentaban variantes resistentes como V36A (8%), T54A (18%) y A156T/V (10%, alto grado de resistencia).

Según el estudio ADVANCE, en los pacientes *naïve*, sólo un 12% de los que no alcanzaron RVS tenían mutaciones de resistencia. Según el estudio REALIZE, en los pacientes con Recidiva de un tratamiento previo con la terapia estándar que recibieron triple terapia y no alcanzaron RVS, un 6% seleccionó mutaciones de resistencia, en su mayoría de bajo grado de resistencia, mientras que en los pacientes Respondedores Parciales a terapia previa o No Respondedores llegó hasta el 40%, predominando las mutaciones con alto grado de resistencia<sup>54</sup>.

Con el Boceprevir, además de las variantes de resistencia con mutaciones en las posiciones V36, T54, R155, A156 y V170, se detectaron mutaciones en las posiciones Q41, F43, V55 y V158, con descenso en la sensibilidad *in vivo*. A diferencia del Telaprevir, la variante V170A es más frecuente en el Boceprevir y con un alto grado de resistencia<sup>118</sup>.

En los estudios de fase III del Boceprevir se observa que el 53% de los pacientes sin RVS tenía alguna variante de resistencia. En el subtipo 1a se asocian con más frecuencia las variantes V36M, T54S y R155K, mientras que en el subtipo 1b fueron las variantes T54A/S (79%), V55A (24%), A156S (26%), and V170A (32%)<sup>193</sup>.

Una vez seleccionadas las VAR a Telaprevir y Boceprevir, se ha observado que en aproximadamente 2 años desaparecen en un 85-90% de los casos, en función de la capacidad de replicación de esa variante. Este punto es importante, por un lado, debido a la resistencia cruzada de clase entre los IP, ya que permite a los pacientes que no han obtenido RVS recibir un nuevo tratamiento con los nuevos IP; y por otro, la falta de utilidad a nivel asistencial del estudio de las RAV en los pacientes con fracaso con la triple terapia con Telaprevir o Boceprevir<sup>53</sup>.

## **B. SIMEPREVIR (Olysio®)**

Simeprevir (SIM) fue el primer IP de segunda generación. No debe utilizarse en monoterapia, por lo que en un principio se aprobó su utilización en combinación con PR, o en combinación con Sofosbuvir con o sin Ribavirina para el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC genotipo 1, la primera combinación libre de Interferón. En el momento de su aprobación supuso una excelente alternativa a los IP disponibles (Telaprevir y Boceprevir) para el tratamiento del genotipo 1, con la ventaja de la dosificación una vez al día, una mejor tolerabilidad y menos interacciones farmacológicas. También está aprobado para el tratamiento del genotipo 4.

Es activo para los genotipos 5 y 6 pero no se ha estudiado su eficacia en ensayos clínicos, por lo que no debe utilizarse en estos pacientes.

En un principio, estaba indicado en triple terapia con PR o con Sofosbuvir, dependiendo de distintos factores como el genotipo, los tratamientos previos y las características clínicas del paciente<sup>194</sup>.

### B.1. SIM. Estructura y Mecanismo de acción

Simeprevir es un compuesto macrocíclico con actividad antiviral mediada por la unión del fármaco de forma no covalente, competitiva y reversible a la proteasa NS3/4A, inhibiendo su acción. Se considera un IP de segunda generación debido al aumento de afinidad en la unión y especificidad para NS3/4A, en comparación con los IP de primera generación con estructura lineal. La unión a la proteasa se produce rápidamente y la disociación es lenta<sup>195</sup>.

### B.2. SIM. Ensayos clínicos

Simeprevir en combinación con PR, ha demostrado ser más eficaz que la biterapia en pacientes genotipo 1 *naïve* en el ensayo clínico en fase III QUEST-1 y QUEST-2; y en pacientes tratados previamente con biterapia en el ensayo clínico en fase III PROMISE y ASPIRE. Por tanto, la triple terapia basada en el Simeprevir es más efectiva y mejor tolerada que con los IP de primera generación, con un perfil de efectos adversos no muy diferente al de la doble terapia; y además es segura<sup>194</sup>.

---

En el estudio QUEST-1 se establecieron los criterios de terapia de respuesta guiada en la que los pacientes con RVR y RVRe con Simeprevir junto con PR recibieron sólo 12 semanas adicionales de PR (total 24 semanas), mientras que el resto recibieron 36 semanas adicionales de PR (total 48 semanas). El subgrupo de pacientes subtipo 1a tratados con Simeprevir que tenía de base un polimorfismo Q80K obtuvo una tasa de respuesta RVS12 similar a aquellos que recibieron la terapia estándar sin Simeprevir.

En el estudio QUEST-2 se comprobó que no había diferencias en las tasas de respuesta en función del tipo de Peginterferón utilizado, alfa-2a o alfa-2b, y los resultados fueron comparables al QUEST-1.

En el estudio PROMISE los pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4 según el sistema de puntuación METAVIR) también tuvieron tasas de RVS12 superiores con la adición de Simeprevir<sup>195</sup>.

En el estudio ASPIRE se demostró la eficacia y seguridad del Simeprevir en la dosis indicada actualmente de 150 mg/día.

Cuando se diseñaron los estudios con Simeprevir el tratamiento estándar era la biterapia con PR, por lo que en la mayoría de los estudios no hay comparación con los IP de primera generación ni con Sofosbuvir. El ensayo ATTAIN compara directamente Simeprevir con Telaprevir en pacientes No Respondedores a terapia previa con PR. En este estudio se demostró que la triple terapia con Simeprevir es más eficaz que la triple terapia con Telaprevir<sup>196</sup>.

Simeprevir en combinación con Sofosbuvir, con o sin Ribavirina, ha demostrado ser más eficaz que la terapia estándar en pacientes genotipo 1, tanto *naïve* como en los previamente tratados, y con diferentes grados de fibrosis en el ensayo clínico fase IIa COSMOS y en los ensayos fase III OPTIMIST-1 y OPTIMIST-2<sup>195</sup>.

En el estudio COSMOS, la extensión de la terapia de 12 a 24 semanas mejoró las tasas de RVS en los pacientes con Recaída previa y fibrosis avanzada. Los pacientes con el polimorfismo de base G80K (Gln80Lys) tenían altas tasas de RVS, incluyendo aquellos con cirrosis compensada. La RVR no predijo la RVS<sup>197</sup>.

El ensayo clínico de fase III C212 demostró la eficacia de Simeprevir combinado con PR en pacientes coinfectados por el VIH con VHC genotipo 1, tanto *naïve* como previamente tratados con doble terapia. Se siguieron los criterios de la terapia guiada por respuesta y se observó que la presencia del Q80K no impactó en las tasas de respuesta al tratamiento<sup>194</sup>.

El ensayo clínico fase III RESTORE demuestra la eficacia de Simeprevir con PR para los pacientes con genotipo 4, tanto *naïve* como los que fracasaron en un tratamiento previo con doble terapia. Se siguieron los criterios de la terapia guiada por respuesta establecidos para el



genotipo 1. Este estudio apoya el uso de Simeprevir en el genotipo 4 en las mismas condiciones recomendadas para su uso en el genotipo 1 establecidas en la ficha técnica<sup>194</sup>.

### B.3. Posología y Reglas de parada

El Simeprevir se administra por vía oral, una vez al día, en cápsulas de 150 mg, junto con alimentos. No debe utilizarse en monoterapia ni se debe modificar la dosis indicada. No es necesario ajustar la dosis en la insuficiencia renal, la eliminación de Simeprevir se produce a través del hígado.

Cuando se valora utilizar un tratamiento combinado con Simeprevir en los pacientes con subtipo 1a, antes de iniciar el tratamiento se debe realizar un test de identificación del polimorfismo Q80K en NS3, y cuando este polimorfismo esté presente o en los casos donde el test no esté accesible, se debe considerar una terapia alternativa<sup>198</sup>.

En un principio, antes de la indicación de los tratamientos libres de Interferón, en los pacientes con VHC genotipo 1 ó 4 no tratados previamente o con recidiva previa, el tratamiento con Simeprevir se iniciaba en combinación con PR durante 12 semanas, y continuaba únicamente con PR hasta completar 24 semanas. En los pacientes sin respuesta previa también se iniciaba Simeprevir junto con PR durante 12 semanas y continuaba únicamente con PR hasta completar, en estos casos, 48 semanas.

Esta posología estaba indicada también en los pacientes coinfectados por VIH con VHC genotipos 1 ó 4<sup>194</sup>.

Para la terapia libre de Interferón con Sofosbuvir, en pacientes con VHC genotipo 1 ó 4, independientemente del historial de tratamiento previo, se administran ambos fármacos durante 12 semanas. Se puede añadir Ribavirina y/o se puede valorar una duración de tratamiento de hasta 24 semanas en base a la evaluación clínica individual de cada paciente<sup>194</sup>.

En los pacientes con enfermedad hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C), la exposición de Simeprevir es mayor que en el resto de pacientes por lo que no se recomienda en estos casos. En los pacientes de ascendencia asiática oriental se ha observado también un aumento de la exposición a Simeprevir, por lo que debe utilizarse con precaución en este grupo<sup>155</sup>.

Para los pacientes con una pauta basada en Simeprevir junto con PR existían reglas de parada, por las que se suspendía el tratamiento si en la semana 4, 12 ó 24, el ARN-VHC era Detectable.

---

La terapia con Simeprevir suponía unas tasas de RVS comparables a las alcanzadas con PR y Boceprevir o Telaprevir (80-85% frente a 67-79%, respectivamente) y aumentaba el porcentaje de pacientes que alcanzaban una RVRe permitiendo acortar la duración del tratamiento a 24 semanas en aproximadamente un 90% de los pacientes *naïve* y Recaedores.

Un meta-análisis donde se comparaba de forma indirecta Simeprevir, Sofosbuvir, Boceprevir y Telaprevir, estimaba las tasas globales de RVS12 en los pacientes *naïve*: Simeprevir en ausencia del polimorfismo Q80K alcanzaba un 84%, Sofosbuvir un 83%, Boceprevir un 73% y Telaprevir un 74%. Este meta-análisis, con sus limitaciones, concluía que en pacientes *naïve* con genotipo 1, Simeprevir y Sofosbuvir tenían una eficacia muy similar y superior a la de Telaprevir y Boceprevir.

Las tasas de RVS con Simeprevir en pacientes con Recidiva a un tratamiento previo se consideraban adecuados y comparables a Boceprevir y Telaprevir (79,2% frente a 84% y 79%, respectivamente), aunque se observaba menor incidencia de reacciones adversas graves y menor número de abandonos por reacciones adversas al utilizar Simeprevir<sup>199</sup>.

#### B.4. SIM. Efectos adversos

En general, el Simeprevir se tolera bien. Los efectos adversos más comunes son la erupción cutánea (incluyendo una reacción de fotosensibilidad potencialmente grave), el prurito y las náuseas, con una frecuencia del 22% para cada uno de ellos.

La reacción de fotosensibilidad ocurre en un 5% de los casos y se produce con más frecuencia en las primeras 4 semanas de tratamiento, aunque puede desarrollarse en cualquier momento. Los pacientes deben limitar la exposición al sol (o aparatos de rayos UVA) y utilizar medidas de protección solar. En caso de producirse una erupción severa se debe retirar el tratamiento.

La erupción no relacionada con la fotosensibilidad también se produce con mayor frecuencia durante las primeras 4 semanas de tratamiento.

Los niveles de bilirrubina en suero pueden aumentar de forma transitoria en la segunda semana de tratamiento, de forma leve a grave, con una frecuencia del 7,4%. Se normaliza al finalizar el tratamiento y no se asocia con elevación de transaminasas hepáticas<sup>198</sup>.

#### B.5. SIM. Interacciones y Contraindicaciones

El Simeprevir tiene un metabolismo hepático por CYP3A, e intestinal por CYP3A4, por lo que los inductores o inhibidores del CYP3A4 pueden alterar las concentraciones de Simeprevir. Y a su vez, éste puede afectar a los niveles de otros agentes.

Entre los antirretrovirales frente al VIH, Simeprevir no se recomienda con Ritonavir, Inhibidores de la Proteasa del VIH, y los Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa inversa, Efavirenz y

Nevirapina. Simeprevir se puede administrar sin ajustes de dosis con Rilpivirina, Raltegravir, Maraviroc, y todos los Inhibidores Nucleós(t)idos de la Transcriptasa inversa, como Tenofovir.

En los pacientes trasplantados de hígado, la coadministración de Simeprevir y Ciclosporina no se recomienda. Se puede administrar de manera segura con Tacrolimus o Sirolimus<sup>155</sup>.

#### B.6. SIM. Variantes asociadas a resistencia

Al igual que otros IP, la resistencia y la resistencia cruzada es un problema significativo con Simeprevir. Entre los pacientes tratados con una terapia triple que contenía Simeprevir y que no lograron una RVS, más del 90% desarrolló variantes resistentes.

In vitro, las mutaciones de NS3 más comunes fueron en las posiciones Q80, S122, R155 y D168, y las que se asocian más frecuentemente con el fracaso del tratamiento fueron D168V y R155K. Para el subtipo 1a, la mutación más frecuente en relación con el fracaso del tratamiento es la mutación R155K (sola o en combinación con mutaciones en los codones Q80, S122, y D168). Para el subtipo 1b, la mutación más común es D168V<sup>200</sup>.

Una de las mutaciones más frecuentes y clínicamente relevantes es la sustitución Q80K con una reducción de la sensibilidad a simeprevir de 10 veces. En los ensayos clínicos de Simeprevir junto a PR, este polimorfismo estuvo presente al inicio del estudio en el 30% de los pacientes con subtipo 1a y se asoció con una tasa de RVS menor (58% frente al 84% si la mutación Q80K no estaba presente). La tasa de RVS del Simeprevir a dosis de 100 mg fue significativamente menor en los genotipos 1a portadores de la mutación Q80K en comparación con los que no la tenían (22% frente al 70%, respectivamente). Sin embargo, a dosis de 150 mg ya no se observaban diferencias en la RVS (61% frente al 66%, respectivamente). Hay que destacar que, independientemente de la presencia del polimorfismo Q80K, las tasas de RVS en el subtipo 1a fueron menores que en el subtipo 1b (el 63% frente al 80%, respectivamente), igual que se ha observado para otros IP.

Hay otro polimorfismo, D168Q, que se encuentra de forma mayoritaria en los genotipos 3 (>99%) y que es el responsable de la resistencia natural a Simeprevir en estas variantes.

### **5.4.2. Inhibidores de la polimerasa NS5B**

Los inhibidores de la polimerasa NS5B son los terminados en **-buvir** y pueden ser análogos de nucleósido/nucleótido o no análogos. La polimerasa viral NS5B es una ARN polimerasa dependiente de ARN que cataliza la polimerización de trifosfatos de ribonucleósidos durante la replicación del ARN.

Los inhibidores análogos de nucleósidos/nucleótidos (INPs) son fármacos con una estructura similar a los sustratos naturales de la enzima y conducen a la terminación de la cadena después de haber sido incorporados en el ARN viral recién sintetizado. El centro activo de NS5B está altamente conservado entre los diferentes aislados del VHC, y por ello, estos fármacos tienen de

---

moderada una alta eficacia en todos los genotipos (actividad pangénotípica), con la misma actividad entre los subtipos 1a y 1b<sup>53</sup>.

Como clase, los INPs tienen una muy alta barrera para la resistencia debido a que el centro activo de NS5B es relativamente intolerante a sustituciones de aminoácidos. Las mutaciones en el sitio activo de NS5B que confieren resistencia a los INPs afectan también a la actividad de la ARN polimerasa, haciendo así que el virus mutante sea menos efectivo que el virus salvaje. Tras monoterapia durante 3-14 días, estos fármacos consiguen una reducción entre 0,7-2,7 log de la carga viral. Además de una alta barrera genética, presentan baja resistencia cruzada de clase.

El limitado número de medicamentos que han completado el desarrollo tardío de esta clase se debe a problemas de toxicidad.

El Mericitabine es un análogo de nucleósido que necesita 3 fosforilaciones para ser activado. En contraste, los análogos de nucleótidos, tales como el Sofosbuvir y el VX-135, necesitan sólo 2 fosforilaciones, haciéndolos activos en el sitio diana mucho más rápido<sup>176</sup>.

Los inhibidores no análogos de nucleósidos (INNPs) son inhibidores alostéricos de la ARN polimerasa. Se han localizado hasta 4 lugares de unión en la superficie de la enzima, a los que, tras incorporarse una molécula, se produce una alteración conformacional que bloquea su función catalítica e impide de forma indirecta la replicación del ARN. La estructura de NS5B se parece a una mano derecha con los dedos discernibles, la palma, y el subdominio del pulgar. Los INNPs se dividen en 4 grupos, en función de los 4 sitios de unión a la enzima: los inhibidores del dominio pulgar I como el BMS-791325 y TMC647055, del dominio pulgar II como Lomibuvir y GS-9669, del dominio de palma I como el Setrobuvir, el Dasabuvir y el ABT-072, y el dominio de palma II<sup>176</sup>.

Como clase, son menos potentes y más genotipo-específicos (todos los INNPs en desarrollo clínico se han optimizado para el genotipo 1) y tienen perfiles de toxicidad variables. Por otro lado, al actuar en zonas más alejadas del centro activo de la enzima, la posibilidad de aparición de RAV con estos fármacos es mayor. Tras monoterapia durante 3-14 días, consiguen una reducción de entre 0,6-3,7 log de la carga viral. Presentan baja barrera genética a la resistencia y la resistencia cruzada de clase es variable en función de las diferentes moléculas<sup>53</sup>.

La primera generación de INNPs son activos frente al genotipo 1 y tienen una baja barrera de resistencia. Existe resistencia cruzada entre los fármacos que tienen el mismo dominio alostérico y, en cierta medida, también frente a los que tienen diferente dominio.

La segunda generación de INNPs tienen una amplia actividad genotípica y una barrera superior a la resistencia<sup>176</sup>.

Esta clase de fármacos se ha estudiado principalmente como un complemento a los compuestos más potentes con las barreras más altas a la resistencia.

## A. SOFOSBUVIR (Sovaldi®)

Sofosbuvir (SOF) es el primer antiviral directo frente al VHC con actividad antiviral pangénica. Presenta alta potencia antiviral combinada con una alta barrera genética a la resistencia, lo que le permite ser utilizado en múltiples combinaciones, incluyendo pautas libres de Interferón. Además, su tolerabilidad es muy buena, con pocas toxicidades significativas.

### A.1. SOF. Estructura y Mecanismo de acción

El Sofosbuvir es un INP, análogo estructural del uridilato (monofosfato de uridina, UMP), una de las cuatro bases nucleicas que constituyen el ARN, y además, incluye un resto de L-alanina.

El Sofosbuvir es un profármaco monofosfato que a nivel intracelular pasa a la forma trifosfato análogo de la uridina (GS-461203), farmacológicamente activo al actuar como un falso trifosfato de uridina (UTP), y que al incorporarse al ARN del VHC es capaz de bloquear a la ARN polimerasa dependiente del ARN viral provocando la finalización prematura del proceso de replicación funcionando como terminador de cadena<sup>201</sup>.

### A.2. SOF. Ensayos clínicos

La eficacia de Sofosbuvir junto a PR en pacientes con VHC genotipos 1, 4, 5 ó 6, no tratados previamente, fue demostrada en el ensayo clínico de fase III NEUTRINO, en el que la tasa global de RVS tras 12 semanas de tratamiento supuso el 90%, con diferencias entre los distintos genotipos. El genotipo 1 fue el más frecuente del estudio, con tasas de RVS del 92% en el subtipo 1a, y del 82% en el subtipo 1b. La muestra de los pacientes con otros genotipos era relativamente pequeña, y se obtuvieron tasas de RVS del 96% en el genotipo 4, y del 100% en los genotipos 5 y 6. Se incluyeron pacientes con cirrosis (el 17% de la población estudiada), con tasas de RVS del 80% con respecto al resto con un 92%<sup>202</sup>.

Se estudió la eficacia del Sofosbuvir junto con Ribavirina en pacientes *naïve* y tratados previamente con VHC genotipos 2 ó 3, en cuatro ensayos clínicos de fase III.

En el estudio FISSION en el que se compara el tratamiento de Sofosbuvir con Ribavirina durante 12 semanas frente al tratamiento clásico con PR durante 24 semanas, se obtuvo una RVS12 del 97% frente al 78% en pacientes con genotipo 2, y del 56% frente al 63% en pacientes con genotipo 3. Aunque no hay una mejoría clínica frente a la terapia estándar, sobretudo en el genotipo 3, no hay inferioridad, con los beneficios de la menor duración del tratamiento y el mejor perfil de seguridad<sup>202</sup>.

En el estudio POSITRON se evaluó a los pacientes intolerantes o no candidatos al tratamiento con Interferón, así como aquellos que no deseaban un tratamiento con Interferón. Se obtuvieron tasas de RVS del 77,8%, siendo del 92,7% en el genotipo 2 y del 61% en el genotipo 3. Se incluyeron pacientes con cirrosis, que obtuvieron una tasa de RVS del 94% en el genotipo 2 y del 21% en el genotipo 3<sup>203</sup>.

---

En el estudio FUSION se incluyeron los pacientes con fracaso de un tratamiento previo con Interferón, comparando el tratamiento de 12 semanas con el de 16 en estos pacientes. La tasa de RVS en pacientes con genotipo 2 que recibieron 12 semanas y 16 semanas de tratamiento fue de 86% y 94%, respectivamente, siendo para el genotipo 3 del 30% y 62%, respectivamente. Este tratamiento supuso una alternativa para pacientes No Respondedores o Recaedores a un tratamiento previo con Interferón, y acortaba a 12 semanas el tratamiento en pacientes con genotipo 2<sup>203</sup>.

Como soporte al ensayo FUSION, se presentaron resultados del estudio LONESTAR-2, un estudio que evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con Sofosbuvir junto a PR durante 12 semanas en sujetos con fracaso del tratamiento previo. La RVS mejoró a un 83% en pacientes cirróticos genotipo 3 con este régimen.

En el estudio VALENCE se evaluaron pacientes *naïve* y con fracaso del tratamiento anterior con Interferón. Se obtuvieron tasas de RVS del 93% en los pacientes con genotipo 2 con 12 semanas de tratamiento, mientras que en el genotipo 3 fue del 27%. Cuando en el genotipo 3 la duración del tratamiento era de 24 semanas, la tasa de RVS fue del 85%, siendo >90% en pacientes sin tratamiento previo<sup>204</sup>.

En pacientes coinfectados por VIH-VHC se realizó el ensayo clínico PHOTON-1, en que se evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento con Sofosbuvir y Ribavirina durante 12 ó 24 semanas en pacientes con hepatitis crónica por los genotipos 1, 2 ó 3. Para el genotipo 1, los pacientes no habían recibido ningún tratamiento previo y para los genotipos 2 y 3, los pacientes no necesariamente eran *naïve*. La tasa global de RVS en el genotipo 1 fue del 76% con una duración de 24 semanas, siendo mayores las tasas en los pacientes 1a (82%) que en 1b (54%). En los genotipos 2 y 3, las tasas fueron mejores cuando la duración del tratamiento se alargó a 24 semanas, con 93 y 92%, frente a 88 y 67% con 12 semanas<sup>205</sup>.

### A.3. SOF. Posología

Sofosbuvir se administra vía oral en comprimidos de 400 mg una vez al día, acompañado de alimentos. Se debe usar siempre en combinación con otros agentes antivirales.

El aclaramiento renal es la principal forma de eliminación y no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), aunque este ajuste si es necesario en pacientes con insuficiencia renal grave, incluyendo los que reciben diálisis.

Cuando se utiliza en pacientes con cirrosis, no se debe ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C)<sup>201</sup>.

Sofosbuvir fue aprobado en un principio para su uso con PR durante 12 semanas en los genotipos 1 y 4; aunque también se podía utilizar este régimen en los genotipos 2, 3, 4 y 5.

Sofosbuvir junto con Ribavirina no se recomienda en el genotipo 1 y 4, ni tampoco en los genotipos 5 y 6. Esta asociación se puede utilizar en el genotipo 2 durante 12 semanas y en el genotipo 3 durante 24 semanas<sup>155</sup>.

En los pacientes con la combinación de Sofosbuvir junto con PR, se debía monitorizar la eficacia del tratamiento realizando medidas de la carga viral en la semana 4 y 12 de tratamiento.

Cuando la terapia no contiene Interferón, la monitorización de la carga viral durante el tratamiento se realiza en la semana 2 ó 4 (para evaluar la adherencia), y 12 ó 24 (según la duración).

No existen reglas de parada definidas en las pautas de tratamiento con Sofosbuvir<sup>155</sup>.

#### A.4. SOF. Efectos adversos

Sofosbuvir es un fármaco bien tolerado. En los ensayos clínicos, los efectos adversos más comúnmente recogidos de la asociación de Sofosbuvir y Ribavirina, fueron la fatiga, dolor de cabeza, náuseas, insomnio y anemia, relacionados con la Ribavirina. Se observó una proporción más elevada de efectos adversos cuando en la terapia estaba incluido el Interferón, tales como fatiga, hiporexia, pirexia, mialgias, síndrome pseudogripal, depresión y neutropenia, y todos ellos atribuibles al Interferón. No se han identificado reacciones adversas específicas para Sofosbuvir<sup>206</sup>.

#### A.5. SOF. Interacciones y Contraindicaciones

Las interacciones medicamentosas con Sofosbuvir son menores que las observadas en los IP. Sofosbuvir es un sustrato de la Glicoproteína P, un transportador de fármacos presente en las paredes del intestino, por lo que las sustancias inductoras de esta proteína pueden disminuir los niveles de Sofosbuvir, como la Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Oxcarbazepina, Rifampicina, Rifabutina, Rifapentina y la hierba de San Juan. No parece que Sofosbuvir interactúe significativamente con los antirretrovirales para el VIH a excepción del Tipranavir/ritonavir, que también induce la Glicoproteína P.

La coadministración de Sofosbuvir y Amiodarona no se recomienda debido a informes de bradicardia sintomática y paro cardíaco fatal entre los pacientes que tomaban Amiodarona y que iniciaron un tratamiento que contenía Sofosbuvir<sup>207</sup>.

#### A.6. SOF. Variantes asociadas a resistencias

Se han observado variantes resistentes a Sofosbuvir con la exposición *in vitro*, aunque su importancia clínica no está clara. Estas variantes incluyen mutaciones en las posiciones S282T, L159F, y E341D de la polimerasa. En particular, el polimorfismo S282T está asociado con susceptibilidad reducida a Sofosbuvir, aunque esta mutación sólo se ha identificado clínicamente en un paciente de forma transitoria al recibir Sofosbuvir en monoterapia en el estudio clínico

---

ELECTRON (el paciente logró la RVS al repetir la terapia de Sofosbuvir pero con Ribavirina). La mutación S282T no se encontró en las muestras de los pacientes con recidiva en los ensayos de fase III. Otras sustituciones se han identificado en los pacientes que fueron expuestos a un máximo de 48 semanas de Sofosbuvir más Ribavirina a la espera de un trasplante de hígado, pero la importancia clínica de estas sustituciones se desconoce.

El retratamiento de los fracasos de una terapia con Sofosbuvir con otra combinación que incluya también Sofosbuvir ha sido apoyado por datos de diferentes estudios, sin la necesidad de tener en cuenta las variantes resistentes residuales<sup>208</sup>.

### 5.4.3. Inhibidores de NS5A

Los inhibidores del complejo de replicación NS5A del VHC son los terminados en **-asvir**. La proteína que codifica NS5A es esencial para el ciclo viral, tanto para la replicación como para el ensamblaje y la manipulación del entorno celular. Sin embargo, los mecanismos moleculares por los que NS5A logra estas funciones no son del todo conocidos. El mecanismo de acción de los inhibidores de NS5A es la unión del fármaco al dominio 1 de la proteína, bloqueando así la capacidad para regular la replicación del VHC en el complejo de replicación, además de inhibir el mecanismo de ensamblaje y liberación de partículas virales. Este doble mecanismo aporta un rápido y potente descenso en la replicación en los primeros días de su administración.

Los inhibidores de NS5A de primera generación tienen una buena actividad antiviral frente a los genotipos 1 y 4, y no todos lo son frente a los genotipos 2 y/o 3. Tienen una baja barrera de resistencia, sobretodo en el subtipo 1a, que condiciona su acción antiviral. Entre estos fármacos se incluyen el Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, PPI-668, PPI-461, ACH-2928, BMS824393, GSK2336805 y Samatasvir<sup>176</sup>.

La resistencia cruzada de clase es variable en función de las diferentes moléculas. Tras monoterapia durante 3-14 días, estos fármacos consiguen una reducción de entre 2,1-3,9 log de la carga viral<sup>53</sup>.

Los de segunda generación son activos frente a todos los genotipos, aunque algunos de ellos son menos activos frente a los genotipos 2 y 3. Su barrera de resistencia es mejor al compararla con los de primera generación, sin embargo, se pueden seleccionar RAV, especialmente en las posiciones Q30, L31 y Y93, que también son seleccionadas con los fármacos de primera generación. Se espera que los inhibidores de NS5A de tercera generación tengan actividad pangénotípica y una alta barrera de resistencia<sup>176</sup>.

A continuación se describen las características de Daclatasvir, inhibidor de NS5A de primera generación que no forma parte de una combinación fija de AAD:



## **A. DACLATASVIR (Daklinza®)**

Daclatasvir (DCL) fue el primer inhibidor específico de la proteína NS5A del VHC, una proteína multifuncional sin actividad enzimática, esencial en el complejo de replicación y en la modulación de la fisiología del huésped. El Daclatasvir inhibe tanto la replicación del ARN viral como el ensamblaje del virión. Es el inhibidor del VHC más potente hasta ahora conocido.

### A.1. DCL. Estructura y Mecanismo de acción

Con un mecanismo de acción diferente a los AAD autorizados en 2014, muestra efectos sinérgicos con el Interferón alfa, los IP y los inhibidores de NS5B, tanto INP como INNP.

El fármaco se une selectivamente en concentraciones picomolares a la proteína NS5A, alterando su localización subcelular, sus procesos de hiperfosforilación e inhibiendo la síntesis de ARN viral.

Daclatasvir presenta una característica estructura simétrica, en la que destacan el núcleo central de la molécula, formado por un grupo bifenilo ligado por sus dos extremos a sendos anillos imidazólicos, formando cuatro anillos aromáticos que facilitan la unión a la proteína NS5A, estabilizando su estructura y bloqueando sus funciones. Por otro lado, se aprecian sendas estructuras en los extremos de la molécula que emulan secuencias peptídicas que facilitan la inserción del fármaco en los huecos (bolsillos) de la proteína<sup>209</sup>.

### A.2. DCL. Ensayos clínicos

Daclatasvir es activo *in vitro* frente a los genotipos 1, 2, 3 y 4, aunque en ficha técnica sólo se ha incluido régimen y duración recomendada para los genotipos 1, 3 y 4<sup>210</sup>.

El estudio de no inferioridad de fase III AI444052 en pacientes *naïve* genotipo 1, incluyendo pacientes cirróticos, que recibieron Daclatasvir 60 mg junto a PR, en comparación con la triple terapia con Telaprevir, demostró la no inferioridad en el subtipo 1b con tasas de RVS12 del 85% frente al 81% del comparador. En el subtipo 1a, ambas combinaciones resultaron subóptimas con un 64,9% para Daclatasvir y un 69,7% para Telaprevir<sup>211</sup>.

La eficacia de Daclatasvir en pacientes *naïve* fue evaluada junto con PR en 4 estudios de fase IIa/b: dos en pacientes con VHC genotipo 1 (AI444014 y AI444011), uno en pacientes con VHC genotipo 1 ó 4 (AI444010) y uno en pacientes con VHC genotipo 2 ó 3 (AI444031).

En el estudio AI444010 con pacientes *naïve* genotipo 1, se obtuvieron tasas de RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento del 59 y 60% en los grupos tratados con Daclatasvir 20 mg y 60 mg, frente al 38% obtenido en el grupo control. En los pacientes con subtipo 1b se alcanzaron mejores tasas que en el 1a, con 76-77% frente a 55-57%. En el grupo de pacientes con cirrosis, se consiguió RVS en 8 de los 13 pacientes, frente a 3 de los 8 pacientes del grupo control. Con el

---

genotipo 4 se obtuvo el 100% de RVS en los 12 pacientes del grupo de Daclatasvir 60 mg, siendo todos candidatos al tratamiento de 24 semanas<sup>212</sup>.

La eficacia de Daclatasvir también fue evaluada en estudios de fase III en combinación con PR en pacientes *naïve* con VHC genotipo 4 durante 24-48 semanas (A1444042). La tasa de RVS en los pacientes con este régimen fue del 82% (81% en no cirróticos y 78% en cirróticos) en contra del 43% de los que se trataron con PR únicamente. Un 67% de los pacientes del grupo de Daclatasvir lograron una RVR y fueron candidatos al tratamiento de 24 semanas<sup>213</sup>.

Se dispone de un estudio fase IIb que evalúa la eficacia y seguridad de la combinación de Daclatasvir junto con Sofosbuvir con o sin Ribavirina (A1444040) en pacientes con VHC genotipo 1, tanto tratados como no tratados previamente, y en pacientes sin tratamiento previo con genotipos 2 ó 3. La tasa de RVS12 en pacientes *naïve* con genotipo 1 fue del 98,4%, muy similar en los genotipos 1a y 1b, siendo del 100% cuando no se administraba Ribavirina. En el caso de los pacientes con genotipo 1 con fracaso del tratamiento previo, la tasa de RVS fue del 97,6%. En los pacientes con genotipo 2 ó 3, se obtuvo una tasa de RVS del 90,9%, siendo del 93,3% cuando no se administraba Ribavirina. En general, no se observó un incremento de la eficacia con la adición de la Ribavirina, al igual que tampoco se observó con la adición de 12 semanas más de tratamiento, aunque el tamaño muestral para emitir conclusiones no era el adecuado<sup>214</sup>.

Se dispone también de los datos de una comunicación presentada en el congreso de la AASLD de 2014, referentes al estudio de Fase III ALLY-3, que evalúa la eficacia de Daclatasvir en combinación con Sofosbuvir durante 12 semanas en pacientes infectados con genotipo 3. La tasa de RVS en los pacientes *naïve* fue del 90% y del 86% en los pacientes con fracaso de un tratamiento previo. Globalmente, la RVS fue del 96% en pacientes sin cirrosis y 63% en los pacientes con cirrosis<sup>215</sup>.

### A.3. DCL. Posología

La dosis recomendada de Daclatasvir es de 60 mg una vez al día por vía oral con o sin alimentos. No se recomienda la modificación de la dosis para manejar las reacciones adversas y no se debe administrar en monoterapia.

Los regímenes recomendados y duración del tratamiento para la terapia combinada de Daclatasvir, sólo incluyen los genotipos 1, 3 y 4.

En pacientes con genotipo 1 ó 4 sin cirrosis, se administra Daclatasvir junto con Sofosbuvir durante 12 semanas, y se debe considerar la extensión del tratamiento a 24 semanas en pacientes con fracaso de un tratamiento previo incluidos los basados en un IP.

En los pacientes con genotipo 1 ó 4, con cirrosis compensada, el tratamiento con Daclatasvir y Sofosbuvir será de 24 semanas y se puede considerar una reducción de la duración del tratamiento a 12 semanas en pacientes no tratados previamente con cirrosis y factores pronósticos positivos como genotipo IL28B CC y/o baja carga viral basal. La adición de Ribavirina se puede valorar en pacientes con enfermedad hepática muy avanzada o con otros factores pronósticos negativos como el fracaso a un tratamiento anterior.

En los pacientes con genotipo 3 con cirrosis compensada y/o fracaso del tratamiento previo, el tratamiento incluye Daclatasvir, Sofosbuvir y Ribavirina con una duración de 24 semanas.

El tratamiento con Daclatasvir junto con PR, sólo estaba recomendado en el genotipo 4, durante 24 semanas. En el caso de no alcanzar RVRe en las semanas 4 y 12 de tratamiento, se debía retirar Daclatasvir a las 24 semanas y se continuaba con PR hasta una duración total de 48 semanas<sup>210</sup>.

No hay reglas virológicas de interrupción del tratamiento aplicables a la combinación de Daclatasvir y Sofosbuvir. Estas reglas sí que existían en la terapia de Daclatasvir junto con PR, en las semanas 4 (si ARN-VHC >1.000 UI/ ml), 12 y 24 (si  $\geq$  25 UI/ml).

#### A.4. DCL. Efectos adversos

En la combinación Daclatasvir y Sofosbuvir, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cansancio, cefalea y náuseas. No se notificaron reacciones adversas graves o fatales.

La combinación Daclatasvir junto con PR, no presentaba efectos diferentes a los ya encontrados en los tratamientos con Interferón y Ribavirina, incluyendo a los pacientes con cirrosis. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cansancio, cefalea, prurito, insomnio, síndrome pseudogripal, sequedad de piel, náuseas, disminución del apetito, alopecia, erupción cutánea, astenia, irritabilidad, mialgia, anemia, pirexia, tos, disnea, neutropenia, diarrea y artralgia. Las reacciones adversas graves con una frecuencia  $\geq$ 1% fueron neutropenia, anemia y linfopenia.

#### A.5. DCL. Interacciones y Contraindicaciones

Daclatasvir es un sustrato del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y el transportador de la glicoproteína P, por lo que la administración conjunta con medicamentos inductores de los mismos, está contraindicada, ya que podrían conducir a una menor exposición y a una pérdida de eficacia de Daclatasvir.

#### A.6. DCL. Variantes asociadas a resistencia

---

Las mutaciones asociadas a la resistencia frente a Daclatasvir, se han identificado en varias posiciones, incluyendo M28, Q30, L31 y Y93, principalmente en el VHC subtipo 1a, y L31 y Y93 en el subtipo 1b. En un análisis detallado del genotipo 1 de pacientes sometidos a una terapia triple basada en Daclatasvir, la presencia de mutaciones de base (Y93H y L31V, que confiere resistencia de nivel medio) no se asoció con fracaso del tratamiento<sup>118</sup>.

No se ha descrito la resistencia cruzada con otros AAD y los replicones del VHC que expresan sustituciones de resistencia asociada a Daclatasvir siguen siendo sensibles a otros AAD con diferentes mecanismos de acción, como los IP y los Inhibidores de la polimerasa NS5B (INP e INNP).

En el tratamiento de Daclatasvir junto con Sofosbuvir no se correlacionó la presencia de polimorfismos de resistencia con la respuesta virológica ya que todos los pacientes presentaron RVS, excepto un paciente genotipo 3 que tenía el polimorfismo A30K en la muestra basal y en la muestra obtenida cuando recidivó<sup>214</sup>.

#### **5.4.4. Combinaciones con dosis fijas de AAD**

Los últimos AAD vienen formulados en combinaciones de 2 ó 3 fármacos con dosis fijas en un solo comprimido.

La combinación de dos o más AAD con distintos mecanismos de acción optimiza los resultados, excluyendo el uso del Interferón, reduciendo la duración de los tratamientos y evitando en lo posible la aparición de variantes resistentes. Por este motivo, muchos de los nuevos medicamentos son combinaciones a dosis fijas de inhibidores de NS3/NS4A, NS5A y NS5B, con el objetivo adicional de optimizar la adherencia al tratamiento.

#### **A. SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR (Harvoni®)**

La combinación a dosis fijas de Sofosbuvir y Ledipasvir (SOF/LED) ha sido autorizada en ficha técnica para el tratamiento de los genotipos 1, 3 y 4.

Ledipasvir es un inhibidor específico de la proteína NS5A, utilizado en combinación con otros fármacos activos frente al VHC. Este fármaco ha mostrado alta actividad antiviral frente a los genotipos 1a y 1b, y además, presenta actividad en presencia de la mutación S282T, la única variante hasta ahora conocida que reduce la respuesta al Sofosbuvir.

##### A.1. LED. Estructura y Mecanismo de acción

El Ledipasvir inhibe la proteína NS5A alterando su localización subcelular, sus procesos de hiperfosforilación e inhibiendo la síntesis de ARN viral.

El Ledipasvir presenta una notable similitud estructural con el Daclatasvir, con el que comparte el mecanismo de acción bloqueando la NS5A. El Ledipasvir presenta una estructura casi simétrica, en la que encontramos un núcleo central que facilita la unión a la proteína NS5A, estabilizando su estructura y bloqueando sus funciones, y dos estructuras en los extremos de la molécula que facilitan la inserción del fármaco en los huecos o bolsillos de la proteína.

### A.2. SOF/LED. Ensayos clínicos

En el ensayo clínico de fase II LONESTAR, se incluyeron pacientes con genotipo 1, *naïve* y no respondedores a un tratamiento previo, con un 55% de estos últimos con cirrosis. SOF/LED fueron administrados en un solo comprimido que contenía 400 mg y 90 mg, respectivamente. La tasa de RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento fue similar en las dos cohortes de tratamiento, con un 95% de respuesta en los pacientes *naïve* que no recibieron Ribavirina independientemente de la duración (8 ó 12 semanas), y un 100% cuando se administró Ribavirina. Los mismos valores se obtuvieron en los pacientes tratados previamente, con un 95% en los que no recibieron Ribavirina y un 100% en el grupo con Ribavirina. Por tanto, la mayoría de los pacientes respondieron a la terapia independientemente de la presencia o ausencia de cirrosis, de Ribavirina o de la raza<sup>216</sup>.

La eficacia y la seguridad de la combinación SOF/LED ha sido comprobada mediante tres ensayos clínicos principales de fase III, tanto en pacientes *naïve* como en aquellos con tratamiento previo.

En el estudio ION-3 se incluyeron pacientes *naïve* y sin cirrosis genotipo 1. Las tasas de RVS fueron del 94% con SOF/LED durante 8 semanas, del 94% al asociar Ribavirina y del 95% cuando el tratamiento fue de 12 semanas<sup>217</sup>.

En el estudio ION-1 se incluyeron pacientes *naïve* genotipo 1 (67% subtipo 1a) siendo cirróticos un 16%. Las tasas de RVS fueron del 99% con SOF/LED durante 12 semanas, del 97% al asociar Ribavirina y del 98% cuando la duración del tratamiento fue de 24 semanas<sup>218</sup>.

En el estudio ION-2 se incluyeron pacientes genotipo 1 (79% subtipo 1a) que no respondieron a un tratamiento previo con o sin IP, siendo el 20% pacientes cirróticos. Las tasas de RVS fueron del 94% con SOF/LED durante 12 semanas, del 96% al asociar Ribavirina y del 99% cuando la duración del tratamiento fue de 24 semanas<sup>219</sup>.

En un análisis de los datos procedentes de los tres estudios anteriores, se estudió la RVS en los pacientes con cirrosis compensada, siendo un 69% de ellos un fracaso de un tratamiento previo y un 47% un fracaso de la triple terapia con Boceprevir o Telaprevir. La tasa global de RVS fue del 96%, siendo del 98% en los pacientes *naïve* y del 95% en los pretratados. Las tasas de respuesta fueron del 95% con un tratamiento de 12 semanas y del 98% con uno de 24 semanas. En función de la asociación o no de Ribavirina la tasa de RVS fue del 97% y 95%, respectivamente<sup>220</sup>.

---

En el estudio SYNERGY de fase II, 21 pacientes *naïve* y pretratados, tanto cirróticos como no cirróticos, infectados por el VHC genotipo 4 fueron tratados con SOF/LED durante 12 semanas. Un 95% consiguieron RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento<sup>221</sup>.

El estudio ELECTRON-2 es un estudio de fase II, que evalúa la eficacia y seguridad de SOF/LED con o sin Ribavirina en pacientes con factores pronósticos de mala respuesta al tratamiento, genotipos 1 y 3, cirrosis descompensada y fracaso en la terapia previa con Sofosbuvir. Las tasas de RVS globales fueron del 64% en el tratamiento de 12 semanas con Sofosbuvir/Ledipasvir y del 100% al asociar Ribavirina<sup>222</sup>.

En pacientes *naïve* genotipo 3, el 64% de los pacientes tratados alcanzaron la RVS a las 12 semanas, llegando al 100% cuando se asocia Ribavirina. En el grupo sin Ribavirina los pacientes cirróticos eran el 12% y en el grupo que asociaba Ribavirina eran el 19%.

En pacientes previamente tratados con genotipo 3 la tasa de RVS a las 12 semanas fue del 82%, siendo del 89% en los pacientes sin cirrosis y del 73% en los pacientes cirróticos.

El estudio ION-4 es un estudio de fase III que incluye pacientes coinfectados VHC-VIH *naïve* o previamente tratados. Con respecto al VIH los pacientes estaban recibiendo una pauta de TARGA. La tasa general de RVS12 fue del 96%, siendo en pacientes *naïve* del 95% y en pacientes que habían recibido tratamiento del 97%. La tasa fue del 96% en pacientes sin cirrosis frente a un 94% en pacientes con cirrosis<sup>221</sup>.

En un estudio fase II, con pacientes *naïve* y sin cirrosis pero coinfectados por VIH, la tasa de RVS tras la combinación SOF/LED durante 12 semanas fue del 98%<sup>223</sup>.

### A.3. SOF/LED. Posología

La combinación SOF/LED se presenta en comprimidos con 400 mg de Sofosbuvir y 90 mg de Ledipasvir. La dosis recomendada es de 1 comprimido una vez al día por vía oral con o sin alimentos.

La duración recomendada con SOF/LED en los pacientes con genotipo 1 ó 4, con o sin coinfección VHC-VIH, es de 12 semanas en los pacientes sin cirrosis, aunque se puede contemplar la administración durante 8 semanas en los pacientes *naïve* genotipo 1. En los pacientes previamente tratados con opciones inciertas de retratamiento se puede alargar el tratamiento hasta las 24 semanas. En los pacientes con cirrosis compensada la duración debe ser de 24 semanas, valorando acortar a 12 semanas en los pacientes de bajo riesgo de progresión de la enfermedad clínica y con opciones de retratamiento. En los pacientes con cirrosis descompensada, pre o post-trasplante hepático, el SOF/LED se administrará junto con Ribavirina durante 24 semanas.

En los pacientes genotipo 3 con cirrosis y/o fracaso de un tratamiento anterior se recomienda un tratamiento de 24 semanas con la asociación de Ribavirina<sup>221</sup>.

No existen reglas de parada con esta combinación.

#### A.4. SOF/LED. Efectos adversos

Las reacciones adversas fueron más frecuentes en los grupos que recibieron tratamiento con Ribavirina.

Esta combinación es muy bien tolerada y sólo en el 0,6% de los casos es necesario suspender el tratamiento, o en el 0,9% de los casos cuando se asocia Ribavirina.

Los efectos adversos más comunes fueron náuseas, anemia, infecciones del tracto respiratorio superior y cefalea, en su mayoría leves, ya que sólo el 1% de los pacientes tuvo algún efecto grave o fatal.

#### A.5. SOF/LED. Interacciones y Contraindicaciones

Ledipasvir es un inhibidor *in vitro* del transportador de fármacos Glucoproteína P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), por lo que puede aumentar la absorción intestinal de los sustratos de estos transportadores administrados de forma concomitante.

Los datos *in vitro* indican que Ledipasvir puede ser un inductor débil de enzimas metabolizantes como CYP3A4, CYP2C y UGT1A1. Los compuestos que son sustratos de estas enzimas pueden tener unas concentraciones plasmáticas menores cuando se administran de forma concomitante con SOF/LED.

Los medicamentos que son inductores potentes de la Glucoproteína P pueden reducir las concentraciones plasmáticas de SOF/LED, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de esta combinación<sup>224</sup>.

En los pacientes coinfectados VHC-VIH, SOF/LED no debe utilizarse en combinación con Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabina y Tenofovir, y debe utilizarse con precaución en pautas que contengan Tenofovir y un Inhibidor de la Proteasa potenciado con Ritonavir.

Es importante tener en cuenta el ajuste de dosis que se requiere para el Sofosbuvir en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### A.6. SOF/LED. Variantes asociadas a resistencia

En los genotipos 1a y 1b se asocia una sensibilidad reducida al Ledipasvir con la sustitución de un solo aminoácido Y93H (sustitución de tirosina por histidina en la posición 93 de la proteína NS5A). En el subtipo 1a, las mutaciones que se asocian con una pérdida más notable de sensibilidad (entre 100-1.000 veces) son la Q30H/R, L311/M, P32L, Y93T, M28A/G, Q30E/G/K, H58D y Y93C/H/N/S; mientras que en el subtipo 1b son las mutaciones P58D, Y93S, A92K y Y93H<sup>225</sup>.

---

El fracaso virológico con SOF/LED se ha asociado con diferentes mutaciones de NS5A que reducen la susceptibilidad a Ledipasvir, siendo las más comunes Q30R, Y93H/N, y L31M en el subtipo 1a, y la mutación Y93H en el subtipo 1b.

En pacientes *naïve* genotipo 1, aproximadamente el 20% de los polimorfismos preexistentes que confieren susceptibilidad reducida a Ledipasvir no afectaron a la eficacia de SOF/LED.

En pacientes previamente tratados, la presencia de mutaciones en NS5A no requiere ajuste de la duración o administración del tratamiento con SOF/LED, a pesar de que pueden atenuar la eficacia en pacientes tratados durante 12 semanas.

En el estudio LONESTAR, dos pacientes con terapia sin Ribavirina y recaída postratamiento presentaron variantes asociadas con resistencia a Ledipasvir, y en uno de ellos se detectó la mutación S282T que reduce la eficacia de Sofosbuvir<sup>216</sup>.

## **B. 2D (Viekirax®) Y 3D (Exviera®)**

La combinación de Ombitasvir/Paritaprevir-ritonavir o 2D (2 *Direct-acting antivirals*) y la misma combinación junto a Dasabuvir o 3D (3 *Direct-acting antivirals*), constituyen el primer régimen autorizado libre de Interferón, que combina tres AAD y que no incluye Sofosbuvir. Los AAD tienen diferentes mecanismos de acción, actuando en diferentes etapas del ciclo viral, además de tener perfiles de resistencia no superponibles.

### B.1. 2D y 3D. Mecanismo de acción

El Ombitasvir es un inhibidor de la NS5A y el Paritaprevir un IP. El Ritonavir no tiene actividad directa frente al VHC, se incluye para aumentar los niveles de Paritaprevir mediante la inhibición del metabolismo mediado por CYP3A, que tiene al Paritaprevir como sustrato. La combinación Ombitasvir/Paritaprevir-ritonavir o 2D se formula en un solo comprimido indicado para los genotipos 1 y 4.

Este régimen se administra con o sin Ribavirina.

El Dasabuvir, un INNP, se administra como un comprimido adicional, indicado únicamente para el genotipo 1.

Ombitasvir es un inhibidor de la NS5A, indicado para los genotipos 1 y 4. Según los resultados del modelo replicón, podría haber sido útil en el tratamiento del genotipo 3 pero sólo está disponible asociado con Paritaprevir, que tiene una actividad significativamente reducida frente a este genotipo. Su mecanismo de eliminación es biliar, ya que su principal metabolismo es a través de CYP3A4, y su concentración aumenta 2,2 veces en la insuficiencia hepática severa.

Paritaprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A, indicado para los genotipos 1 y 4. Administrado con Ritonavir se elimina en mayor proporción por las heces. Principalmente, se



metaboliza a través de CYP3A4/5, y su concentración aumenta un 62% en la insuficiencia hepática moderada y 9 veces en la severa. Ritonavir no tiene actividad sobre el VHC.

Dasabuvir es un INNP activo frente a los genotipos 1a y 1b. Está indicado para el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC genotipo 1 junto a otros fármacos. Su catabolismo es a través de CYP2C8 y CYP3A4 y su eliminación es sobretodo biliar. La insuficiencia hepática afecta a su concentración, sobretodo en la forma grave con un aumento del 325%. Los cambios en la concentración de Dasabuvir en la insuficiencia hepática leve y moderada no se consideran clínicamente relevantes<sup>226</sup>.

### B.2. 2D y 3D. Ensayos clínicos

Para la terapia con Ombitasvir/Paritaprevir-ritonavir en combinación con Dasabuvir (3D) hay estudios de fase II y III.

El estudio de fase II AVIATOR en pacientes genotipo 1 sin cirrosis, tanto *naïve* como con fracaso de tratamiento previo, determinó la dosis de la combinación 3D con o sin Ribavirina para los estudios de fase III. En pacientes con subtipo 1a, 3D junto con Ribavirina obtuvo la mejor tasa de RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento, con el 94,4% en pacientes *naïve* y una duración de 12 semanas, y con el 96,3% en pacientes con fracaso de un tratamiento previo, pero con una duración de 24 semanas. En el subtipo 1b, en pacientes *naïve*, todas las combinaciones durante 12 semanas, con/sin Dasabuvir, o con/sin Ribavirina obtuvieron tasas de RVS del 100%. En Respondedores Nulos con subtipo 1b, la combinación 3D o 2D con Ribavirina y durante 12 semanas obtuvieron tasas del 100%, aunque esta última combinación con 2D no se utilizó en los ensayos de fase III. En todos los grupos, los criterios tradicionales de mala respuesta (IL28B no-CC, elevada viremia, raza negra) carecieron de utilidad<sup>226</sup>.

El estudio de fase III SAPPHERE-I demostró la eficacia y seguridad del tratamiento con 3D junto a Ribavirina durante 12 semanas en pacientes *naïve* sin cirrosis genotipo 1 frente a placebo, con tasas de RVS del 95,3% en el subtipo 1a y del 98% en el 1b<sup>227</sup>. El estudio SAPPHERE-II evaluó la eficacia y seguridad del mismo régimen en pacientes previamente tratados con genotipo 1, con una tasa global de RVS de 96,3%, siendo del 96% en el subtipo 1a y del 96,8% en el 1b<sup>228</sup>.

Los estudios PEARL-III y IV evaluaron la combinación 3D con y sin Ribavirina durante 12 semanas en pacientes *naïve* con subtipo 1b y 1a, respectivamente. Para el subtipo 1b se obtuvo una tasa global de RVS del 99,3%, siendo del 99,5% cuando se asocia Ribavirina y del 99% sin Ribavirina. En el 1a, la tasa global fue del 93%, con un 97% con Ribavirina y del 90,2% sin Ribavirina<sup>229</sup>. El estudio PEARL-II evaluó la combinación 3D con y sin Ribavirina durante 12 semanas en pacientes previamente tratados únicamente en subtipo 1b, obteniendo una tasa global del 98,3%, con un 97,7% al asociar Ribavirina y un 100% sin Ribavirina<sup>230</sup>.

---

El estudio TURQUOISE-II evaluó la eficacia de la combinación 3D con Ribavirina en pacientes con genotipo 1 con cirrosis compensada, obteniendo una tasa de RVS del 91,8% en el tratamiento de 12 semanas y del 95,9% en el de 24 semanas. En el genotipo 1b, las tasas fueron del 100% tanto en los pacientes *naïve*, como en los pretratados, independientemente de la duración del tratamiento. En el subtipo 1a, las tasas fueron superiores al 90% en pacientes *naïve* y previamente tratados, excepto en los Respondedores Nulos con la duración de 12 semanas<sup>231</sup>.

El estudio de fase II PEARL-I, incluye pacientes *naïve* y tratados previamente con los genotipos 4 y 1b, para evaluar la eficacia del tratamiento con 2D durante 12 y 24 semanas. Se observó una tasa de RVS del 100% en los pacientes *naïve* y pretratados con genotipo 4 en el tratamiento de 12 semanas al asociar Ribavirina, y del 97% en el subtipo 1b con cirrosis compensada, *naïve* y pretratados asociando Ribavirina durante 24 semanas<sup>232</sup>.

El estudio de fase II CORAL-I evalúa la eficacia de 3D con o sin Ribavirina durante 24 semanas en pacientes receptores de trasplante hepático con genotipo 1. La tasa de RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento fue del 97%<sup>233</sup>.

El estudio de fase II TURQUOISE-I evaluó la terapia con 3D más Ribavirina en pacientes coinfectados con el genotipo 1 del VHC y el VIH-1. Se obtuvieron tasas de RVS del 93,5% en el tratamiento de 12 semanas y del 90,6% en el de 24 semanas. Se obtuvo el 100% de RVS en el subtipo 1b y el 91,1% en el subtipo 1a<sup>234</sup>.

### B.3. 2D y 3D. Posología

Cada comprimido de la asociación Ombitasvir/Paritaprevir-ritonavir, está compuesto por 12,5 mg de Ombitasvir, 75 mg de Paritaprevir y 50 mg de ritonavir. La dosis recomendada es de 2 comprimidos tomados con algún alimento, una vez al día.

Cada comprimido de Dasabuvir está compuesto por 250 mg. La dosis recomendada es de 1 comprimido cada 12 horas, tomado con alimentos.

La duración recomendada para el tratamiento con 3D en los pacientes con subtipo 1b sin cirrosis será de 12 semanas. En los pacientes con subtipo 1b con cirrosis compensada y 1a sin cirrosis, se añadirá Ribavirina al tratamiento de 12 semanas, que se alargará a 24 semanas en los pacientes subtipo 1a con cirrosis compensada.

Para el genotipo 4 se recomienda el tratamiento con 2D junto con Ribavirina durante 12 semanas en pacientes sin cirrosis y 24 semanas en pacientes con cirrosis compensada.

Estas pautas de tratamiento son las mismas en los pacientes coinfectados VHC genotipos 1 ó 4 y VIH.

No existen reglas de parada con esta combinación.

#### B.4. 2D y 3D. Efectos adversos

La frecuencia de acontecimientos adversos fue mayor en los pacientes tratados con el régimen triple que incluye Ribavirina, y son aquellos previamente descritos para la Ribavirina como fatiga, astenia, cefalea, náuseas, diarrea, prurito y exantema.

La modificación de las dosis de Ribavirina no influyó en la RVS. En el 8,5% de pacientes que precisaron ajuste de la dosis de Ribavirina durante el tratamiento, la tasa de RVS, 98,5%, fue equiparable a la de los pacientes que no modificaron la dosis de Ribavirina.

El Ombitasvir parece carecer de acontecimientos adversos específicos.

El Dasabuvir parece tener un mínimo efecto anemizante y una limitada capacidad dosis-dependiente para prolongar el intervalo QT, clínicamente no relevante a las dosis utilizadas.

El Paritaprevir es un inhibidor de OATP1B1 y la combinación 3D inhibe UGT1A1. Esta combinación puede producir elevaciones de bilirubina, predominantemente indirecta. Su incidencia es de un 3,8% (1,9% de ictericia) y aparece en la primera semana de tratamiento, seguido de un rápido descenso aunque no se retire el tratamiento. Un 0,2% de los pacientes presentaron cólico biliar o colecistitis durante el tratamiento<sup>226</sup>.

#### B.5. 2D y 3D. Interacciones y Contraindicaciones

El perfil de interacciones de 3D es importante debido a que Ritonavir afecta a numerosas enzimas y transportadores. Se recomienda no utilizar 3D conjuntamente con inductores de CYP3A y CYP2C8, sustratos de CYP3A e inhibidores de CYP3A4 y CYP2C8.

La administración de 3D junto con etinilestradiol supone un aumento del riesgo de hepatotoxicidad.

En pacientes trasplantados, la Ciclosporina o el Tacrolimus afecta los niveles plasmáticos de 3D y requiere un ajuste de dosis y monitorización<sup>235</sup>.

#### B.6. 2D y 3D. Variantes asociadas a resistencia

La exposición a Ombitasvir, Paritaprevir, y Dasabuvir puede seleccionar mutaciones en las proteínas NS5A, NS3, y NS5B, respectivamente, que se traducen en una disminución de la actividad del agente determinado. En los ensayos clínicos, las mutaciones más comunes que surgieron durante el tratamiento o en la recaída de los pacientes con subtipo 1a fueron D168V en NS3, M28A/T/V y Q30E/K/R en NS5A, y S556G/R en NS5B. Hubo muy pocos fracasos virológicos en el subtipo 1b. Aunque la prevalencia basal de algunas mutaciones asociadas a resistencia fue ligeramente mayor entre los pacientes que no lograron RVS en comparación con aquellos que sí lograron la RVS, no se observó un valor pronóstico con respecto a la respuesta al tratamiento<sup>236</sup>.

---

Los estudios *in vitro* sugieren que Dasabuvir mantiene su actividad con el polimorfismo S282T, asociado con una disminución de la susceptibilidad al Sofosbuvir.

### C. SOFOSBUVIR/VELPATASVIR (Epclusa®)

Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) es una combinación oral en dosis fijas de Sofosbuvir y Velpatasvir (GS-5816). Esta combinación es la primera con actividad pangotípica<sup>237</sup>.

#### C.1. VEL. Mecanismo de acción

Con diferentes regímenes y duraciones, en función del genotipo del VHC, Velpatasvir es un nuevo inhibidor de NS5A que tiene una potente actividad *in vitro* frente a todos los genotipos del VHC a nivel picomolar.

#### C.2. SOF/VEL. Ensayos clínicos

En el ensayo clínico de fase III ASTRAL-1 se trataron un total de 624 pacientes con infección crónica frente a los genotipos 1, 2, 4, 5 ó 6 del VHC. Un 32% con cirrosis compensada y un 19% con fracaso a un tratamiento previo, salvo a Inhibidores de NS5A o NS5B. La tasa de RVS a las 12 semanas fue de un 99%, con un rango del 97-100% en función del genotipo. Se produjeron dos recaídas, ambas con genotipo 1 (1a y 1b). Entre los pacientes con cirrosis, el 99% logró una RVS12. La presencia de VAR basales frente a los Inhibidores de NS5A, presentes en el 42% de los pacientes evaluados, no influyó en la RVS12<sup>238</sup>.

En el ensayo clínico de fase III ASTRAL-2 se comparó la seguridad y la eficacia de la combinación de SOF/VEL con dosis fijas durante 12 semanas frente al tratamiento con Sofosbuvir y Ribavirina en pacientes con infección crónica por el genotipo 2 del VHC. Se incluyeron 266 pacientes, *naïve* y previamente tratados, así como con cirrosis compensada (14%). La tasa de RVS12 fue del 99%, siendo superior al 94% de los que recibieron Sofosbuvir más Ribavirina. Sólo un paciente no alcanzó la RVS12 en el grupo de SOF/VEL debido a que se le retiró el tratamiento por cefalea y ansiedad. La incidencia de eventos adversos graves fue baja (1%) por lo que se concluyó que el régimen de SOF/VEL era superior al régimen estándar de Sofosbuvir más Ribavirina en pacientes con infección crónica por genotipo 2 del VHC<sup>239</sup>.

En el ensayo clínico de fase III ASTRAL-3 se comparó la eficacia de la combinación SOF/VEL durante 12 semanas con Sofosbuvir más Ribavirina durante 24 semanas en pacientes con infección por el genotipo 3 del VHC. Se incluyeron 552 pacientes, el 30% con cirrosis compensada y el 26% con fracaso a un tratamiento previo. La tasa de RVS12 fue del 95% frente al 80% de Sofosbuvir más Ribavirina. La tasa de RVS12 entre los pacientes con cirrosis fue del 93% para los *naïve* y del 89% para los previamente tratados. La tasa de RVS12 fue del 88% para los 43 pacientes con VAR basales en comparación con el 97% que no las tenían<sup>239</sup>.

En el ensayo clínico de fase III ASTRAL-4 se examinó la eficacia de SOF/VEL con o sin Ribavirina en pacientes con cirrosis descompensada de todos los genotipos, tanto *naïve* como previamente tratados. Se estudiaron tres regímenes: uno durante 12 semanas, otro durante 12 semanas junto a Ribavirina y otro durante 24 semanas. Fueron altamente eficaces entre los pacientes con genotipo 1 (88%, 96% y 92% respectivamente) y los genotipos 2, 4 y 6 pacientes (100%, 100% y 86%, respectivamente). Entre los pacientes con genotipo 3, los grupos de tratamiento sin Ribavirina presentaron tasas de RVS12 <50%, frente al 85% del brazo con Ribavirina. Un total de 22 pacientes recidivaron, la mayoría tenían la VAR Y93H/N en el momento del fracaso<sup>240</sup>.

El ensayo clínico de fase III ASTRAL-5 de un solo brazo con SOF/VEL durante 12 semanas en pacientes coinfectados por VIH-VHC, incluyó 106 pacientes con genotipo 1, 2, 3, 4 ó 6. El 18% tenían cirrosis compensada y el 29% habían fracasado a algún tratamiento. La tasa de RVS12 fue del 95%. Se produjeron dos recaídas, ambas en el subtipo 1a. La presencia de cirrosis o fracaso de tratamiento previo no influyó en la respuesta al tratamiento<sup>241</sup>.

### C.3. SOF/VEL. Posología

SOF/VEL está disponible como una combinación de una sola pastilla coformulada con 400 mg de Sofosbuvir y 100 mg de Velpatasvir. La dosis recomendada es de un comprimido una vez al día con o sin alimentos. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada no se recomienda el ajuste de dosis; y en pacientes con insuficiencia renal grave o terminal que requiera hemodiálisis no hay datos suficientes. En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave no se recomienda ajustar la dosis. En pacientes con cirrosis descompensada únicamente se recomienda la monitorización clínica y de laboratorio<sup>237</sup>.

La duración recomendada de SOF/VEL es de 12 semanas en pacientes sin cirrosis y con cirrosis compensada en todos los genotipos del VHC. Se puede contemplar la adición de Ribavirina en los pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada. En los pacientes con cirrosis descompensada la indicación es de SOF/VEL junto con Ribavirina durante 12 semanas. Estas indicaciones incluyen a los pacientes coinfectados por el VIH y a los pacientes con VHC recurrente después de un trasplante hepático<sup>237</sup>.

### C.4. SOF/VEL. Efectos adversos

La combinación SOF/VEL tiene una buena tolerancia. Los efectos adversos fueron comunes en los ensayos clínicos, con tasas similares y de gravedad, al comparar con los pacientes que recibieron placebo. La cefalea, fatiga, náuseas, nasofaringitis e insomnio, fueron los más frecuentes<sup>242</sup>.

Tanto Velpatasvir como Sofosbuvir, son sustratos de la Glicoproteína P, un transportador de fármacos presente en las paredes del intestino, por lo que los fármacos que son potentes

---

inductores intestinales de la Glicoproteína P pueden disminuir los niveles de Velpatasvir. No se recomienda la coadministración de SOF/VEL con Rifampina, Rifabutina, Rifapentina, Hierba de San Juan, Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Oxcarbazepina o Tipranavir/Ritonavir.

La coadministración tampoco se recomienda con Efavirenz, que disminuye los niveles de Velpatasvir. Además, como inhibidor de la Glicoproteína P, el Velpatasvir puede aumentar la absorción de los sustratos de la misma.

El aumento de los niveles de pH gástrico puede disminuir la absorción de Velpatasvir. Si se administra junto inhibidores de la bomba de protones, el SOF/VEL debe administrarse sin alimentos y tomarse cuatro horas antes de una dosis baja del inhibidor de la bomba de protones.

Cualquier medicamento que no se debe usar con Sofosbuvir, teniendo como ejemplo la Amiodarona, tampoco debe usarse con SOF/VEL<sup>237</sup>.

#### C.6. SOF/VEL. Variantes asociadas a resistencia

El fracaso virológico con SOF/VEL se ha asociado con la aparición de la mutación Y93N/H en el gen NS5A en los genotipos 1 y 3 virus<sup>238,239</sup>. En pacientes con infección por el genotipo 3 la presencia de sustituciones asociadas a la resistencia preexistente (en particular, Y93H) parece estar asociada con una mayor probabilidad de recaída, aunque incluso con elevadas tasas de RVS (88%). No se documentaron fracasos virológicos en los ensayos iniciales de Sofosbuvir/Velpatasvir en otros genotipos.

### **D. ELBASVIR/GRAZOPREVIR (Zepatier®)**

Grazoprevir o MK-T5172 (GRZ) es un potente IP, con una alta barrera de resistencia, que sólo está disponible en combinación con Elbasvir o MK-8742 (ELB), un Inhibidor de NS5A.

Elbasvir/Grazoprevir (ELB/GRZ) se coformulan en un único comprimido. Este régimen se administra con o sin Ribavirina, dependiendo de las características del paciente<sup>243</sup>.

#### D.1. ELB/GRZ. Mecanismo de acción

Grazoprevir, en un ensayo bioquímico, inhibió la actividad proteolítica de la proteasa NS3/4A de los genotipos 1a, 1b, 3 y 4a del VHC recombinante.

El mecanismo de acción de Elbasvir se ha caracterizado en base a su actividad antiviral en cultivo celular y en estudios de cartografía de resistencia a los fármacos.

La evaluación de la combinación ELB/GRZ con o sin Ribavirina no mostró ningún efecto antagonista en la reducción de los niveles de ARN del VHC en las células de replicación.

#### D.2. ELB/GRZ. Ensayos clínicos

El ensayo clínico C-WORTHY de fase II, aleatorizado y abierto, fue diseñado para examinar la eficacia y seguridad del ELB/GRZ con o sin Ribavirina en pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC.

La parte A del ensayo mostró tasas de RVS12 entre el 89-100% en 65 pacientes *naïve* y previamente tratados, no cirróticos e infectados con el genotipo 1 del VHC. Los resultados apoyaron la expansión del ensayo a la parte B, que incluía pacientes cirróticos no descompensados. La duración del tratamiento fue de 12 ó 18 semanas. Se observaron altas tasas de RVS12 en todas las cohortes de tratamiento.

En los pacientes *naïve*, tratados durante 12 semanas, se obtuvo una tasa de RVS12 del 90% con Ribavirina y del 97% sin Ribavirina; y cuando el tratamiento fue de 18 semanas las tasas de SVR12 fueron del 97% con Ribavirina y del 94% sin Ribavirina. Para los Respondedores Nulos previos, las 12 semanas de tratamiento dieron tasas de RVS12 del 94% con Ribavirina frente al 91% sin Ribavirina, y las 18 semanas dieron tasas del 100% con Ribavirina y del 97% sin Ribavirina. El análisis de los subgrupos no reveló predictores significativos de la respuesta al tratamiento, incluyendo la duración del tratamiento. Al agrupar los pacientes tratados durante 12 ó 18 semanas, las tasas de RVS12 fueron del 95% con Ribavirina y del 94% sin Ribavirina; del 93% para los pacientes con subtipo 1a y del 99% para el subtipo 1b; del 94% para pacientes *naïve* frente al 95% para Respondedores Nulos; y del 95% para los pacientes con o sin cirrosis. Entre el subgrupo de 25 pacientes con cirrosis y nula respuesta previa, se obtuvo una tasa de RVS12 del 92% tras 12 semanas de tratamiento con o sin Ribavirina. La tasa de fracaso fue del 4% para toda la población del estudio, con 2 recaídas y 8 recaídas virales, estando sólo 3 pacientes en tratamiento con ELB/GRZ y Ribavirina<sup>244</sup>.

El ensayo se amplió incluyendo a 159 pacientes mono infectados por VHC junto a 59 pacientes coinfectados VHC-VIH. Los pacientes mono infectados obtuvieron las siguientes tasas de RVS12: un 80% con 8 semanas de tratamiento asociando Ribavirina, un 93% con 12 semanas junto a Ribavirina y un 98% con 12 semanas sin Ribavirina. Para los pacientes coinfectados VIH-VHC en tratamiento durante 12 semanas, las tasas de RVS12 fueron: un 97% con Ribavirina y un 87% sin Ribavirina. En un análisis combinado de todos los pacientes que recibieron 12 semanas de tratamiento, las tasas de RVS12 basadas en el subtipo 1a frente al 1b del VHC variaron del 92% al 95%. No hay diferencia entre los pacientes mono infectados y coinfectados, o entre los regímenes con o sin Ribavirina.

Los resultados del estudio C-WORTHY indican que el ELB/GRZ puede ser eficaz tanto para pacientes mono infectados como coinfectados, aunque el pequeño número de pacientes coinfectados, así como los pacientes no complicados pueden ser limitaciones de este ensayo<sup>245,246,247</sup>.

---

El ensayo clínico C-SCAPE de fase II, evalúa la eficacia y seguridad de la combinación ELB/GRZ con Ribavirina o Grazoprevir con Ribavirina durante 12 semanas, en pacientes con genotipo 2 del VHC; y la combinación ELB/GRZ con o sin Ribavirina durante 12 semanas en los genotipos 4, 5 y 6; todos ellos naïve y no cirróticos. Los datos demuestran una alta eficacia de la combinación ELB/GRZ con Ribavirina en los pacientes con genotipo 2, con una tasa de RVS12 del 80%; en los pacientes con genotipo 4, con una tasa del 100% con Ribavirina y del 90% sin Ribavirina; y con genotipo 6, con una tasa del 80% con y sin Ribavirina. Esta combinación tiene una baja eficacia en el genotipo 5, en los pacientes tratados sin Ribavirina<sup>248</sup>.

El ensayo clínico C-SALVAGE de fase II, incluyó 79 pacientes (30 con subtipo 1a y 49 con subtipo 1b), para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación ELB/GRZ con Ribavirina durante 12 semanas, en pacientes con hepatitis C crónica previamente tratados con un fármaco AAD (Telaprevir, Boceprevir o Simeprevir en combinación con PR), con o sin cirrosis. La tasa global de RVS24 fue del 96,2%. De los 3 pacientes que fracasaron al tratamiento, todos presentaban mutaciones basales en NS3 y/o NS5A<sup>249</sup>.

El ensayo clínico C-SWIFT de fase II, compara la eficacia y seguridad de la combinación ELB/GRZ con la de Sofosbuvir en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 y 3, que no han recibido tratamiento previo. El objetivo del estudio fue identificar la duración mínima efectiva del tratamiento en múltiples genotipos entre 4-12 semanas.

Las tasas de RVS12 fueron del 32% (10 de 31) y del 87% (26 de 30) en pacientes sin cirrosis con infección por el genotipo 1 tratados durante 4 y 6 semanas; y del 80% (16 de 20) y 81% (17 de 21) en pacientes con cirrosis tratados durante 6 y 8 semanas.

Entre los pacientes infectados con genotipo 3 y sin cirrosis, la RVS12 fue del 93% (14 de 15) y 100% (14 de 14) después de 8 y 12 semanas. La RVS12 en pacientes genotipo 3 con cirrosis fue del 83% (10 de 12) después de 12 semanas de tratamiento.

Los 23 pacientes con infección por genotipo 1 que fracasaron en la terapia inicial fueron retratados con ELB/GRZ, Sofosbuvir y Ribavirina durante 12 semanas, logrando todos ellos una RVS12. Sólo hubo un evento adverso grave, una neumonía que condujo a la interrupción del tratamiento; y durante el retratamiento, un paciente interrumpió la Ribavirina debido al prurito.

Los datos de este estudio apoyan el tratamiento durante 8 semanas, incluso para pacientes con infección por el genotipo 3 del VHC<sup>250</sup>.

El ensayo clínico C-SURFER de Fase II/ III evalúa la eficacia y seguridad de la combinación ELB/GRZ sin Ribavirina durante 12 semanas, en pacientes con hepatitis C crónica por el genotipo 1 e insuficiencia renal crónica (estadio 4-5 con o sin dependencia de hemodiálisis). La RVS12 en el grupo de tratamiento fue del 99% (115/116) con una tasa baja de eventos adversos<sup>251</sup>.



El ensayo clínico C-EDGE TN de fase III evalúa la eficacia de la combinación ELB/GRZ durante 12 semanas, en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1, 4, y 6, que no han recibido tratamiento previo, con o sin cirrosis<sup>252</sup>. El ensayo clínico C-EDGE CO-INFECTION incluye a los pacientes coinfectados por VHC-VIH<sup>253</sup>, el C-EDGE TE incluye a los pacientes previamente tratados con PR<sup>254</sup>, y el C-EDGE-H2H incluye a los pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 y 4<sup>255</sup>.

La tasa de RVS12 en pacientes *naïve* con genotipo 1 fue del 95%, tanto mono infectados como coinfectados, y del 97-100% en pacientes con cirrosis. En los pacientes con genotipo 1 previamente tratados y mono infectados la RVS12 fue del 94%, y del 97% en los coinfectados VHC-VIH, siendo las tasas muy similares en pacientes con cirrosis. En el caso del genotipo 4 la tasa de RVS12 en pacientes *naïve* fue del 97%, mientras que en pacientes previamente tratados fue del 100%.

### D.3. ELB/GRZ. Posología

ELB/GRZ se presenta como un comprimido con 100 mg de Grazoprevir y 50 mg de Elbasvir. Se administra una vez al día con o sin alimentos. Previamente a su indicación en pacientes con subtipo 1a se debe realizar un estudio de resistencias para detectar la presencia de VAR asociadas a NS5A.

Los datos apoyan el uso de ELB/GRZ durante 12 semanas en pacientes con subtipo 1b. También se debe utilizar esta pauta en aquellos con subtipo 1a o genotipo 4 que presentan viremias basales  $\leq 800.000$  UI/mL, independientemente de haber recibido tratamiento previo o de la existencia de cirrosis. En pacientes con subtipo 1a o genotipo 4 con viremias basales  $> 800.000$  UI/mL, o en pacientes subtipo 1a con RAV basales frente a NS5A que confieran una reducción  $> 5$  veces en la actividad de Elbasvir, se puede considerar la pauta ELB/GRZ junto a Ribavirina durante 16 semanas, para minimizar el riesgo de selección de resistencias y preservar la tasa de RVS.

Es el primer régimen que puede utilizarse en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, incluyendo aquellos en diálisis, sin necesidad de modificaciones en la dosis, aunque está contraindicado en pacientes con Child-Pugh clase B o C<sup>256</sup>.

### D.4. ELB/GRZ. Efectos adversos

ELB/GRZ es un fármaco bien tolerado. Los efectos adversos más comunes fueron cefalea, fatiga y náuseas. Aproximadamente el 1% de los pacientes desarrollaron elevaciones tardías de transaminasas  $> 5$  veces el límite superior de la normalidad, sin aumento de bilirrubina asociado, que se resolvieron una vez retirado el fármaco; por lo que se recomienda la monitorización de las transaminasas al inicio y en las semanas 8, 12 y 16; interrumpiendo el tratamiento si la elevación de transaminasas van acompañadas de otros signos o síntomas de lesión hepática como el aumento de la bilirrubina, del INR, o la ictericia<sup>244,252</sup>.

---

Las concentraciones de Grazoprevir se incrementan en la insuficiencia hepática leve, moderada y grave, mientras que la farmacocinética de Elbasvir no se modifica en la cirrosis. Este medicamento no requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal, insuficiencia hepática leve, hemodiálisis o diálisis peritoneal. Está contraindicada su utilización en la insuficiencia hepática moderada o grave<sup>243</sup>.

#### D.5. ELB/GRZ. Interacciones y Contraindicaciones

La eliminación de ambos medicamentos se produce en heces, con <1% por vía renal; y su metabolismo se realiza principalmente a través de la CYP3A. El uso concomitante con inductores de CYP3A y de Glicoproteína P está contraindicado. El uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A tampoco está recomendado. Las concentraciones plasmáticas de ELB/GRZ no se modifican con medicamentos que aumentan el pH gástrico.

Está contraindicada la administración de ELB/GRZ con Rifampicina, Fenitoína, Carbamazepina, Hierba de San Juan, Ciclosporina y ciertos agentes antirretrovirales (Inhibidores de la Proteasa y Efavirenz). Tampoco se recomienda con Etravirina, Cobicistat y Modafinilo<sup>243</sup>.

#### D.6. ELB/GRZ. Variantes asociadas a resistencia

Aproximadamente un 11% de pacientes con subtipo 1a del VHC poseen de forma basal VAR en la proteína NS5A que se asocian con la resistencia a Elbasvir y con tasas menores de RVS; estas VAR se encuentran en las posiciones M28, Q30, L31 o Y93<sup>252</sup>. Por tanto, en los pacientes con subtipo 1a, se debe realizar un estudio previo de estos polimorfismos, y en los casos positivos, añadir Ribavirina y ampliar la duración del tratamiento, para aumentar las tasas de RVS.

La presencia de estas VAR no parece afectar significativamente las tasas de RVS en el subtipo 1b.

Los polimorfismos en la proteína NS3, incluyendo Q80L en el subtipo 1a, no afectan la tasa de RVS.

Los polimorfismos en NS3/4 que aparecen después de un fracaso del tratamiento con ELB/GRZ tienden a desaparecer después de 100-200 días, mientras que los polimorfismos NS5A emergentes tienden a persistir >900 días<sup>243,252</sup>.

### **E. GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR (Maviret®)**

Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) es una combinación a dosis fijas de dos antivirales pangénóticos de acción directa, teniendo como diana múltiples etapas del ciclo de vida del VHC.

#### E.1. GLE/PIB. Mecanismo de acción

Glecaprevir (GLE) es un inhibidor pangénotípico de la proteasa NS3/4A del VHC, y Pibrentasvir (PIB) es un inhibidor pangénotípico de la proteína NS5A del VHC, la cual es esencial para la replicación del ARN viral y el ensamblaje de los viriones.

El mecanismo de acción de Pibrentasvir se ha caracterizado mediante estudios de actividad antiviral en cultivo celular y estudios de mapeo de resistencia farmacológica<sup>257</sup>.

### E.2. GLE/PIB. Ensayos clínicos

La evidencia de la eficacia y seguridad de GLE/PIB en el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos proviene de siete estudios fase III y cuatro estudios de soporte fase II que incluyen un número adecuado de pacientes (n=2.365).

El desarrollo del fármaco incluye un estudio de no inferioridad con comparador activo (ENDURANCE-3) y un estudio doble ciego frente a placebo (ENDURANCE-2). El perfil de seguridad global en pacientes co-infectados por VHC-VIH (ENDURANCE-1 y EXPEDITION-2) fue comparable al observado en pacientes infectados solo con VHC.

En pacientes sin cirrosis con genotipos 1, 2, 4, 5 y 6, tanto *naïve* como pre-tratados, la pauta de GLE/PIB durante 8 semanas mostró tasas de RVS12 próximas al 100%. En los mismos genotipos pero en pacientes con cirrosis se obtuvieron tasas de respuesta óptimas con una duración de 12 semanas.

En el ensayo ENDURANCE-3 en pacientes con genotipo 3 se comparó GLE/PIB durante 8 semanas (en pacientes sin cirrosis) y 12 semanas (en pacientes con o sin cirrosis) frente a SOF+DCV durante 12 semanas. Se consideró que los resultados apoyaban el tratamiento durante 8 semanas en los pacientes no cirróticos genotipo 3 previamente no tratados.

En cuanto a los pacientes genotipo 3 con fracaso a tratamientos previos (PR o SOF+RBV) o con cirrosis, los resultados del SURVEYOR-2 y EXPEDITION-4 apoyan el tratamiento con GLE/PIB durante 16 semanas.

La experiencia del tratamiento con GLE/PIB en pacientes con exposición previa a Inhibidores NS3/4A y/o NS5A estudiada en MAGELLAN-1 concluyó que en pacientes con infección por genotipo 1 no se recomienda el uso de GLE/PIB para el retratamiento sin conocer las mutaciones de resistencia. Sí podría valorarse en pacientes que únicamente hubieran recibido tratamiento previo con un inhibidor de la NS3/4A. No existen datos para otros genotipos.

PIB es el primer inhibidor de NS5A con actividad mantenida contra virus con la mutación Y93H. *In vitro* es activo en presencia de la mutación responsable del fracaso a otros inhibidores NS5A (Y93H), pero se desconoce la respuesta *in vivo*.

---

La capacidad para evaluar el impacto de los polimorfismos basales en NS5A fue limitada en los pacientes no tratados previamente con cirrosis y en los pacientes tratados previamente, debido a la baja prevalencia de A30K (1,6 %, 2/128) o Y93H (3,9 %, 5/128).

Se observó que ante el fracaso a un tratamiento con GLE/PIB existe un riesgo de desarrollar resistencia a las dos clases de tratamiento, NS3/4A y NS5A<sup>258</sup>.

### E.3. GLE/PIB. Posología

GLE/PIB está disponible como una combinación de una sola pastilla coformulada con 100 mg de Glecaprevir y 40 mg de Pibrentasvir. La pauta posológica recomendada es de 3 comprimidos, administrados por vía oral en una única toma junto con alimentos.

La duración recomendada de GLE/PIB es de 8 semanas en pacientes genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6, no tratados previamente, con o sin cirrosis. En los pacientes genotipos 1, 2, 4, 5 y 6 tratados previamente con PR con o sin Sofosbuvir, o Sofosbuvir y RBV, la duración del tratamiento será de 8 semanas en los no cirróticos y de 12 semanas en los cirróticos. En los pacientes genotipo 3 con o sin cirrosis, la duración será de 16 semanas.

No es necesario ajustar la dosis de GLE/PIB en los pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, ni siquiera en los pacientes en diálisis. Tampoco es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh-Turcotte), pero no está recomendada su indicación en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B), y está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C)<sup>257</sup>.

### E.4. GLE/PIB. Efectos adversos

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (incidencia  $\geq 10$  %) fueron cefalea y fatiga. Menos del 0,1 % de los pacientes tratados con GLE/PIB presentaron reacciones adversas graves (accidente isquémico transitorio). El tipo y la intensidad de las reacciones adversas en los pacientes con cirrosis fueron, en general, similares a los de los pacientes sin cirrosis.

La proporción de pacientes tratados que interrumpieron de forma permanente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 0,1 %.

Glecaprevir y Pibrentasvir son inhibidores de la glucoproteína-P (gp-P), de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/3.

Glecaprevir y Pibrentasvir también son inhibidores débiles del citocromo P450 (CYP) 3A y la uridina glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 in vivo. No se han observado incrementos clínicamente

relevantes de la exposición con sustratos sensibles del CYP3A (midazolam, felodipino) o de la UGT1A1 (raltegravir) cuando se administran junto con GLE/PIB.

Tanto Glecaprevir como Pibrentasvir inhiben la bomba exportadora de sales biliares (BSEP) *in vitro*.

No se dispone de datos sobre el uso de GLE/PIB en pacientes coinfectados por VHC y VHB. Se han notificado casos de reactivación del VHB, por lo que se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento, y se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales<sup>257</sup>.

#### E.6. GLE/PIB. Variantes asociadas a resistencia

Los polimorfismos basales en los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6 de pacientes no tratados con AAD (excepto Sofosbuvir) no tuvieron ningún efecto sobre el resultado del tratamiento. En los pacientes genotipo 3 los polimorfismos basales en NS5A (Y93H incluido) o NS3 tampoco tuvieron un impacto relevante sobre los resultados del tratamiento.

En el estudio MAGELLAN-1 se evaluó a pacientes con infección por el genotipo 1 (y a un número muy reducido de pacientes con infección por el genotipo 4) con un fracaso terapéutico previo que podía conferir resistencia a GLE/PIB. Tal y como se esperaba, el mayor riesgo de fracaso se observó en los pacientes expuestos a ambas clases. No se ha establecido un algoritmo de resistencias para predecir el riesgo de fracaso terapéutico en función de las resistencias basales. No se dispone de datos relativos al tratamiento en pacientes con infección con los genotipos 2, 3, 5 o 6.

GLE/PIB no está recomendado para el tratamiento de pacientes expuestos previamente a Inhibidores de la proteasa NS3/4A y/o Inhibidores NS5A y que han fracasado, salvo que exista un estudio de resistencia que sustente su uso<sup>258</sup>.

## **F. SOFOSBUVIR/VELPATASVIR/VOXILAPREVIR (Vosevi®)**

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) es una combinación oral en dosis fijas de Sofosbuvir, Velpatasvir y Voxilaprevir.

#### F.1. VOX. Mecanismo de acción

Voxilaprevir es un inhibidor pangeno-típico de la proteasa NS3/4A del VHC. Se comporta como un inhibidor reversible y no covalente de dicha proteasa.

La adición de VOX a la combinación SOF/VEL parece aumentar la barrera genética a la resistencia, en particular reduce el riesgo de aparición de resistencias NS5A tras fracaso virológico<sup>259</sup>.

---

## F.2. SOF/VEL/VOX. Ensayos clínicos

Se evaluó la eficacia de SOF/VEL/VOX en cuatro estudios de fase III en pacientes con enfermedad hepática compensada. Dos estudios con pacientes no tratados previamente con AAD (POLARIS-2 en todos los genotipos excluyendo cirróticos con genotipo 3 y POLARIS-3 en pacientes cirróticos genotipo 3); y dos estudios en pacientes tratados previamente con AAD (POLARIS-1 en pacientes tratados previamente con inhibidores de NS5A y POLARIS-4 en pacientes no tratados previamente con inhibidores de NS5A). Todos los estudios excluyeron pacientes con enfermedad hepática descompensada, así como pacientes coinfectados con el VHB o VIH.

El estudio POLARIS-1 incluyó un brazo control con placebo para una evaluación adecuada del perfil de seguridad. La combinación de SOF/VEL/VOX durante 12 semanas en 263 pacientes tratados previamente con Inhibidores de NS5A alcanzó tasas de RVS12 del 96%, independientemente del genotipo y del estatus cirrótico. La presencia de variantes basales del VHC asociadas a resistencia pareció no influir en la eficacia.

El estudio POLARIS-2 se diseñó para establecer la comparación de no inferioridad de SOF/VEL/VOX frente a la pauta de SOF/VEL. El régimen SOF/VEL/VOX durante 8 semanas tuvo una eficacia del RVS12 del 95%, pero no demostró no-inferioridad con respecto al tratamiento con SOF/VEL durante 12 semanas. La diferencia en la RVS12 se debió a que la tasa de respuesta fue menor en pacientes cirróticos, sobre todo en los infectados por el genotipo 1a (tasa RVS12 del 90%) y sobretodo en pacientes con polimorfismos NS3 en la posición 80 (Q80K/L/R). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes sin cirrosis, SOL/VEL/VOX durante 8 semanas demostró no-inferioridad respecto al tratamiento con SOF/VEL durante 12 semanas. Es por ello que el uso de SOL/VEL/VOX durante 8 semanas se ha indicado en pacientes no cirróticos que no han sido tratados previamente con AAD.

En el estudio POLARIS-3 se incluyeron 219 pacientes genotipo 3 no tratados previamente con AAD con cirrosis compensada, alcanzándose una tasa de RVS12 de un 96% en ambos grupos de tratamiento: SOF/VEL/VOX 8 semanas y SOF/VEL 12 semanas. A partir de los resultados de este estudio POLARIS-3, se autorizó la pauta de 8 semanas en pacientes cirróticos y sin cirrosis. A la hora de considerar la pauta de 8 ó 12 semanas de tratamiento es importante tener en cuenta que los pacientes cirróticos del ensayo POLARIS-3 eran cirróticos leves (solo el 30% presentaban plaquetas < 110.000).

Los estudios POLARIS-1 y POLARIS-4 indicaron que la pauta de SOL/VEL/VOX durante 12 semanas era adecuada en pacientes tratados previamente con AAD, independientemente del genotipo y del estatus cirrótico, y en pacientes no tratados previamente con cirrosis<sup>260</sup>.

La triple combinación SOF/VEL/VOX es altamente efectiva contra todos los genotipos de VHC y tiene como valor añadido la indicación en aquellos pacientes con fracaso previo a cualquier régimen de antivirales de acción directa.

### F.3. SOF/VEL/VOX. Posología

SOF/VEL/VOX está disponible como una combinación de una sola pastilla coformulada con 400 mg de Sofosbuvir, 100 mg de Velpatasvir y 100 mg de Voxilaprevir. La pauta posológica recomendada es de un comprimido administrado por vía oral una vez al día, acompañado de alimentos.

La duración recomendada de SOF/VEL/VOX es de 8 semanas en pacientes no tratados previamente y sin cirrosis. En los pacientes no tratados previamente con AAD y con cirrosis compensada la duración indicada es de 12 semanas, aunque se puede considerar la duración de 8 semanas en pacientes infectados por el genotipo 3. En pacientes tratados previamente con AAD sin cirrosis o pacientes con cirrosis compensada la duración recomendada es de 12 semanas.

No es necesario ajustar la dosis de SOF/VEL/VOX en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada o con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh-Turcotte). No se han evaluado ni la seguridad ni la eficacia de SOF/VEL/VOX en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal que precisan hemodiálisis, y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave<sup>259</sup>.

### F.4. SOF/VEL/VOX. Efectos adversos

El porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los ensayos clínicos con SOF/VEL/VOX fue del 0,1% cuando la duración era de 8 semanas, mientras que en los pacientes tratados durante 12 semanas ninguno suspendió el tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes son la cefalea, la diarrea y las náuseas, seguidos del dolor abdominal, anorexia, vómitos, trastornos de la piel como erupciones y mialgias.

Cualquier medicamento que no se debe usar con Sofosbuvir o con SOF/VEL, teniendo como ejemplo la Amiodarona, tampoco debe usarse con SOF/VEL/VOX.

No se dispone de datos sobre el uso de SOF/VEL/VOX en pacientes coinfectados por VHC y VHB. Se han notificado casos de reactivación del VHB, por lo que se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento, y se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

---

En pacientes coinfectados VHC-VIH, SOF/VEL/VOX ha demostrado aumentar la exposición al Tenofovir, especialmente cuando se usa junto con un potenciador farmacocinético (Ritonavir o Cobicistat). Estos pacientes serán de especial vigilancia en relación a las reacciones adversas relacionadas con el Tenofovir, especialmente la monitorización de la función renal<sup>259</sup>.

#### F.6. SOF/VEL/VOX. Variantes asociadas a resistencia

En los ensayos clínicos ya citados, la presencia de variantes basales del VHC asociadas a resistencia pareció no influir en la eficacia de SOF/VEL/VOX.

Esta combinación aporta un beneficio terapéutico en pacientes que han fracasado previamente a otros regímenes con combinaciones de AAD debido a que las alternativas disponibles presentan ciertas limitaciones que incluyen un estudio de resistencia o requerir duraciones de tratamiento más largas<sup>260</sup>.

### **5.4.5. Efectos adversos de clase**

Se ha descrito la reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en algunos casos con insuficiencia hepática fulminante, durante el tratamiento con AAD. Una revisión posterior identificó 524 casos de insuficiencia hepática notificados a la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) a lo largo de un año, con un estimado de 250.000 personas tratadas en un período de tiempo similar. No está claro qué proporción representan los casos de reactivación del VHB o de complicaciones en pacientes con enfermedad hepática avanzada (incluyendo el uso inapropiado de IP en pacientes con enfermedad descompensada), situaciones en las que el riesgo de insuficiencia hepática es mayor que la población general<sup>261,262</sup>.

### **5.4.6. Agentes frente al huésped**

Los agentes frente a factores de la célula huésped, necesarios para el ciclo viral del VHC, también pueden bloquear la replicación viral. Estos fármacos tienen una cierta ventaja teórica frente a la terapia con AAD debido a su actividad pangénotípica y a una alta barrera de resistencia.

La ciclofilina A se une a NS5A, se cree que para catalizar cambios conformacionales necesarios para la replicación del ARN del VHC. Los inhibidores de la ciclofilina inhiben la replicación al bloquear la actividad de la peptidil-prolil *cis-trans* isomerasa de la ciclofilina A y también pueden mejorar la inmunidad innata antiviral mediante la inducción del Interferón (IFNs I y III), y la inducción de genes estimuladores del Interferón (ISGs).

La ciclosporina A es un inmunosupresor que tiene una potente actividad antiviral debido a la inhibición de la ciclofilina A.



Un análogo no inmunosupresor de la ciclosporina es el Alisporivir<sup>177</sup>. Este fármaco demostró una buena actividad antiviral frente a los genotipos 1-4 del VHC, consiguiendo descensos de hasta 4,5 log en la carga viral tras 4 semanas de tratamiento, en combinación con PR.

Presenta una alta barrera genética a la resistencia y la resistencia cruzada de clase es baja<sup>53</sup>. La resistencia a los Inhibidores de la ciclofilina se observa en una región de NS5A donde coinciden los sitios de unión de la ciclofilina A y NS5B.

Sin embargo, debido a varios casos de pancreatitis aguda, una de ellas fatal, entre los participantes del ensayo en fase III tratados con Alisporivir junto a PR, este inhibidor ahora está en espera clínica<sup>177</sup>.

El miR-122 interactúa directamente con la región no codificante 5' del genoma del VHC y regula al alza los niveles de ARN viral en las células infectadas. Un antagonista del microARN-122, el Miravirsén, ha demostrado su actividad antiviral al inhibir la unión del microARN-122 a esa región no codificante 5', que se requiere para una eficiente replicación.

Todos los genotipos del VHC tienen conservado el sitio de unión al miR-122, con una potencial actividad pangénica y hasta el momento no se ha observado resistencia viral detectada por secuenciación profunda en chimpancés. Sin embargo, la administración parenteral es una desventaja potencial. Por otro lado, el agotamiento de los microARN-122 se ha asociado con el desarrollo de carcinomas hepatocelulares en ratones, por lo que plantea cuestiones acerca de su seguridad humanos<sup>176</sup>.

## **5.5. INDICACIONES DE TRATAMIENTO**

Entre 2001 y 2011, el estándar de tratamiento de la hepatitis crónica por VHC, fue una combinación de Peg-Interferón y Ribavirina (PR). A partir de mayo de 2011, se aprobó la triple terapia con los nuevos IP de primera generación, Boceprevir y Telaprevir, junto con PR durante 24 ó 48 semanas en el genotipo 1. En diciembre de 2013, Simeprevir, un IP de segunda generación, sustituyó a los de primera generación en la triple terapia; y con la llegada de Sofosbuvir en 2014, aparecieron las pautas libres de Interferón.

En febrero de 2015 se autorizó Daclatasvir, en marzo de 2015 las combinaciones fijas Sofosbuvir/Ledipasvir, Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir (2D), y con Dasabuvir (3D); y en julio de 2016 las combinaciones Sofosbuvir/Velpatasvir y Grazoprevir/Elbasvir.

En marzo de 2018 se autorizó la combinación Glecaprevir/Pibrentasvir, y en agosto de 2018 se autorizó la combinación Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir.

A partir del Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C<sup>82</sup>, aprobado en España el 26 de marzo de 2015, los criterios generales para el tratamiento con AAD incluían como candidatos a

---

todos los pacientes mono infectados o coinfectados VHC-VIH, aunque hubieran recibido un tratamiento previo.

El tratamiento debía priorizarse en los enfermos con fibrosis hepática avanzada (F3-F4), pacientes en lista de espera de trasplante hepático, pacientes ya trasplantados con recidiva de la infección en el injerto hepático, pacientes que no hubieran respondido a la triple terapia con Telaprevir o Boceprevir, pacientes trasplantados no hepáticos, coinfectados VHC-VIH o VHC-VHB, y pacientes con manifestaciones extrahepáticas relevantes. Por otro lado, también debían tratarse de forma prioritaria, independientemente del grado de fibrosis, a los pacientes con alto riesgo de transmisión de la infección y a las mujeres en edad fértil con deseo de embarazo.

El tratamiento elegido, en un principio debía ser libre de Interferón, y en los pacientes con fibrosis F0-F1, el tratamiento era diferible.

El régimen antiviral libre de Interferón y totalmente oral, implica la combinación de un Inhibidor nucleótido de la polimerasa NS5B junto con un Inhibidor de la proteasa NS3/4A de segunda generación o con un inhibidor del complejo de replicación NS5A, con o sin Ribavirina. La duración habitual recomendada es de 12 semanas, la adición de Ribavirina se debe individualizar, y no se realiza terapia guiada por la respuesta.

### **5.5.1. Tratamiento de la hepatitis crónica**

Desde la aparición de los AAD se han ido publicando en distintas guías de práctica clínica las recomendaciones de las pautas para el tratamiento de la infección por el VHC, en función del genotipo y otras variables. Conforme han ido apareciendo nuevos AAD o los resultados de los distintos ensayos clínicos, estas guías se han ido actualizando.

A nivel nacional, y coincidiendo con el Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C<sup>82</sup>, aprobado en 2015, se publicaron: por un lado, el Documento del II Consenso Español sobre el Tratamiento de la Hepatitis C, realizado por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) en su versión final del 12 de abril de 2015<sup>151</sup>; y por otro, la Guía de Práctica Clínica de GeSIDA, de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), para el Manejo de las Hepatitis Virales en Pacientes Infectados por el VIH, en febrero y junio de 2015, y que ofrecen las Recomendaciones sobre el tratamiento de los distintos genotipos del VHC, consensuadas por los paneles de expertos de GeSIDA y GEHEP (grupos de estudio del SIDA y de las Hepatitis, respectivamente)<sup>263,264</sup>.

En 2015, apareció el Documento del III Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C, una guía de práctica clínica conjunta entre la AEEH y la SEIMC<sup>121</sup>. Se actualizó como "Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C" en junio de 2016<sup>265</sup>, y en marzo de 2017<sup>266</sup>, en la que se

recomendaban las distintas combinaciones categorizadas a partir de los criterios de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*)<sup>267</sup>, y por orden alfabético si tenían el mismo nivel de priorización.

En 2018, con la aparición de nuevos fármacos AAD de uso pangotípico, se modificaron las estrategias de tratamiento descritas en las “Recomendaciones de GEHEP para el tratamiento de la hepatitis C” en marzo de 2018<sup>268</sup>, y en la “Guía AEEH/SEIMC de tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C 2018” en septiembre de 2018<sup>269</sup>.

A nivel Europeo se publicaron en 2015 las Recomendaciones en el Tratamiento de la Hepatitis C por la EASL (*European Association for the Study of the Liver*)<sup>155</sup>. La siguiente tabla con las combinaciones disponibles para cada uno de los genotipos está basada en la versión del 2016<sup>270</sup>.

Tabla 8. Recomendaciones de las combinaciones de AAD en función del Genotipo (EASL)<sup>270</sup>

Combinación AAD	Genotipo				
	1	2	3	4	5 y 6
<b>SOF y RBV</b>	No	Subóptimo	Subóptimo	No	No
<b>SOF/LED ± RBV</b>	Si	No	No	Si	Si
<b>SOF/VEL ± RBV</b>	Si	Si	Si	Si	Si
<b>3D ± RBV</b>	Si	No	No	No	No
<b>2D ± RBV</b>	No	No	No	Si	No
<b>ELB/GRZ ± RBV</b>	Si	No	No	Si	No
<b>SOF+DCL ± RBV</b>	Si	Si	Si	Si	Si
<b>SOF+SIM ± RBV</b>	Subóptimo	No	No	Si	No

A nivel Americano se encontraba la Guía de la AASLD (*American Association for the Study of the Liver Diseases*) con Recomendaciones para el Diagnóstico, Manejo y Tratamiento de la Hepatitis C, publicada en diciembre de 2014<sup>271</sup>. La versión en formato web continuamente actualizada, facilita un recurso en el que se puede seleccionar el perfil de un paciente para acceder de forma rápida a las recomendaciones de tratamiento más adecuadas<sup>272</sup>. En la siguiente ilustración se muestra la versión de septiembre de 2017:

Ilustración 13. [www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org)<sup>272</sup>

A continuación se muestran las recomendaciones del tratamiento en función del genotipo o del tipo de paciente, al inicio de 2015 y en 2017:

## A. Genotipo 1

### A.1. Recomendaciones 2015 Genotipo 1

En 2015 todavía se encontraban combinaciones que incluían Interferón:

Según la AEEH, en pacientes naïve se recomendaban las siguientes combinaciones:

- Como primera opción se podía elegir entre:
  - SOF/LED 12 semanas. En pacientes sin cirrosis con ARN-VHC <6,8 log se podía reducir a 8 semanas, en pacientes con cirrosis compensada SOF/LED +RBV durante 12 semanas, y en pacientes con cirrosis descompensada ampliar a 24 semanas.
  - 3D 12 semanas en pacientes con subtipo 1b. En pacientes con subtipo 1a y pacientes con cirrosis (1a ó 1b), 3D +RBV durante 12 semanas. No había suficiente información en pacientes con cirrosis avanzada.
  - SOF+SIM ±RBV 12 semanas. En pacientes con subtipo 1b, sin cirrosis y ARN-VHC <6,6 log, se podía considerar SOF+SIM 8 semanas. No era conocida la pauta óptima en pacientes con cirrosis.
- Como segunda opción:
  - SOF+DCL 12 semanas. En pacientes con cirrosis compensada y descompensada SOF+DCL +RBV 12 semanas.
  - Sofosbuvir junto a PR 12 semanas.
- Y como última o tercera opción:

- Simeprevir junto a PR 24 semanas. En la semana 4 se debía interrumpir el tratamiento en caso de RNA detectable.

El GeSIDA-SEIMC, incluía en sus recomendaciones las 4 primeras combinaciones y desaconsejaba en los pacientes *naïve* infectados por el genotipo 1 el uso de la terapia estándar, sola o en combinación con Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Boceprevir o Telaprevir, así como Sofosbuvir en combinación con RBV.

Y en pacientes previamente tratados con PR, según la AEEH, se recomendaban:

- Primera opción:
  - SOF/LED 12 semanas, incluyendo a los pacientes tratados previamente con Telaprevir o Boceprevir. En pacientes con cirrosis o con fallo previo a pautas con Sofosbuvir, se recomendaba SOF/LED +RBV 12 semanas o SOF/LED 24 semanas.
  - 3D 12 semanas en pacientes con subtipo 1b. En pacientes subtipo 1a y pacientes subtipo 1b con cirrosis, 3D +RBV 12 semanas. En pacientes subtipo 1a con cirrosis, 3D +RBV 24 semanas. No había datos en los fallos con Telaprevir o Boceprevir.
  - SOF+SIM ±RBV 12 semanas. No había datos en pacientes con cirrosis ni en los fallos con Telaprevir o Boceprevir.
- Segunda opción:
  - SOF+DCL ±RBV 24 semanas. Incluía a los pacientes tratados previamente con Telaprevir o Boceprevir. El GeSIDA-SEIMC recomendaba SOF+DCL 12 semanas y en pacientes cirróticos SOF+DCL +RBV 12 semanas, incluyendo los fracasos previos con Telaprevir o Boceprevir.
- Tercera opción:
  - Sofosbuvir junto a PR 12 semanas.
  - Simeprevir junto a PR 24 semanas sólo en pacientes recaedores.

El GeSIDA-SEIMC añadía que:

- En los pacientes genotipo 1 con fracaso previo a la terapia estándar con un IP se desaconsejaba el uso de cualquier pauta con Simeprevir o 3D, si no se podía descartar la presencia de mutaciones de resistencia en NS3/4A.
- En pacientes con fracaso previo a Inhibidores de NS5A se desaconsejaba cualquier pauta con Ledipasvir, Daclatasvir u Ombitasvir, si no se podía descartar la presencia de mutaciones de resistencia en NS5A.
- En pacientes con fracaso previo a Sofosbuvir y RBV, sola o con PR, se consideraban aceptables las pautas recomendadas en pacientes con fracaso previo a la terapia estándar, ya que la única pauta estudiada en estos pacientes era SOF/LED +RBV 12 semanas.

- 
- En pacientes con fracaso previo a SOF/LED ±RBV durante 8-12 semanas, la única pauta estudiada había sido SOF/LED 24 semanas, aunque mostró una baja eficacia en pacientes con mutaciones de resistencia en NS5A. En los pacientes no cirróticos se podía valorar diferir el tratamiento.
  - En pacientes con cirrosis descompensada se desaconsejaba el uso de las combinaciones SOF+SIM y 3D.

La EASL describía en 2015 seis opciones disponibles para el genotipo 1, dos con Interferón y cuatro libres de Interferón. En cada una de las opciones se planteaba la duración y la adición de RBV en función de si se trataba de pacientes *naïve* o tratados previamente. Estas opciones, ya estaban descritas anteriormente:

- Sofosbuvir junto con PR 12 semanas.
- Simeprevir junto con PR<sup>155</sup>. Se debían administrar los tres fármacos durante 12 semanas y continuar otras 12 semanas con PR en pacientes *naïve* y recaedores (total 24 semanas), incluyendo los pacientes cirróticos; en caso de respondedores parciales y nulos, se añadirían otras 24 semanas de PR (total 48 semanas).
- SOF/LED 12 semanas en pacientes sin cirrosis, ya fueran *naïve* o con tratamiento previo. En pacientes *naïve* sin cirrosis el tratamiento se podía acortar a 8 semanas si la carga viral era <6,8 log, teniendo precaución en los pacientes con fibrosis F3. En pacientes con cirrosis compensada se añadía RBV durante las 12 semanas de tratamiento, y en caso de estar contraindicada la RBV el tratamiento con SOF/LED en estos pacientes era de 24 semanas. La combinación SOF/LED +RBV en pacientes con cirrosis compensada y fracaso de tratamiento previo se podía alargar a 24 semanas.
- 3D 12 semanas en el subtipo 1b. Se añadía RBV en los pacientes 1b con cirrosis o 1a sin cirrosis. El tratamiento en el subtipo 1a con cirrosis era 3D +RBV 24 semanas.
- SOF+SIM 12 semanas. En los pacientes con cirrosis, SOF+SIM +RBV 12 semanas, y en caso de estar contraindicada la RBV, 24 semanas.
- SOF+DCL 12 semanas. SOF+DCL +RBV en los pacientes con cirrosis y en caso de estar contraindicada la RBV, 24 semanas.

La AASLD ofrecía como recomendaciones tres pautas para el genotipo 1, diferentes en función del subtipo 1a ó 1b. En caso de no conocerse el subtipo, la infección se trataba como si fuera un subtipo 1a.

- En pacientes *naïve* subtipo 1a:
  - SOF/LED 12 semanas.
  - 3D +RBV 12 semanas. En pacientes con cirrosis 24 semanas.
  - SOF+SIM ±RBV 12 semanas. En pacientes con cirrosis 24 semanas.
- En pacientes *naïve* subtipo 1b:

- SOF/LED 12 semanas.
- 3D 12 semanas. En pacientes con cirrosis 3D +RBV.
- SOF+SIM ±RBV 12 semanas. En pacientes con cirrosis 24 semanas.
- No se recomendaba el tratamiento del genotipo 1 con Sofosbuvir y RBV, con PR asociando Sofosbuvir, Simeprevir, Telaprevir o Boceprevir, o cualquier pauta en monoterapia.

Para el tratamiento de pacientes con fallo de un tratamiento previo con PR, las pautas de la AASLD eran las mismas que en los pacientes *naïve* cuando no había cirrosis. En pacientes con cirrosis compensada por los genotipos 1a y 1b, se recomendaban:

- SOF/LED 24 semanas.
- SOF/LED +RBV 12 semanas.
- 3D +RBV 24 semanas en el subtipo 1a y 12 semanas en el 1b.
- SOF+SIM ±RBV 24 semanas.

Para los pacientes con fallo previo de una terapia con Sofosbuvir, en caso de fibrosis no avanzada, la AASLD recomendaba esperar. En los pacientes con fibrosis avanzada se recomendaba SOF/LED +RBV 24 semanas.

Cuando la terapia previa incluía un IP se recomendaba SOF/LED 12 semanas en pacientes sin cirrosis. En pacientes con cirrosis compensada la combinación podía ser SOF/LED 24 semanas ó 12 semanas junto a RBV. En estos pacientes no se recomendaban pautas con sólo PR o asociado a Simeprevir, Sofosbuvir, Telaprevir o Boceprevir; pautas con Simeprevir o Paritaprevir; o cualquier pauta en monoterapia.

### A.2. Recomendaciones 2016 Genotipo 1

En 2016 las recomendaciones no incluían ninguna combinación con Interferón:

Según la "Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C" del 2016<sup>265</sup> las recomendaciones de terapia para el genotipo 1 eran diferentes en función del subtipo, y si este no era conocido, se debían tener en cuenta las recomendaciones del subtipo 1a.

Los factores desfavorables en estas recomendaciones eran el subtipo 1a, la existencia de VAR basales a Elbasvir, la no respuesta previa a la biterapia estándar y la cirrosis.

Las combinaciones ELB/GZR y SOF/VEL aparecían con la condición de su disponibilidad, y en la actualización de marzo de 2017<sup>266</sup> ya estaban disponibles.

#### ● **Subtipo 1b**

##### Pacientes sin cirrosis

- ELB/GRZ 12 semanas (AI). No se puede administrar en pacientes Child-Pugh-Turcotte B o C. En la actualización de marzo de 2017<sup>266</sup> esta condición no aparece.

- 
- SOF/LED 12 semanas (AI), 8 semanas en pacientes naïve, con carga viral menor de 6 millones UI/ml (All)
  - 3D 12 semanas (AI), 8 semanas en pacientes naïve con fibrosis F0-F2 (All). No se puede administrar en pacientes Child-Pugh-Turcotte B o C. En la actualización de marzo de 2017<sup>266</sup> esta última condición no aparece, y el tratamiento de 8 semanas en pacientes naïve con fibrosis F0-F2 pasa a tener la categoría y grado de recomendación AI.
  - SOF+DCL 12 semanas (AI)
  - SOF+SIM 12 semanas (AI)
  - SOF/VEL 12 semanas (AI).

#### Pacientes con cirrosis compensada

- ELB/GRZ 12 semanas (AI). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh-Turcotte B o C.
- SOF/LED 12 semanas en pacientes naïve (AI)
- 3D 12 semanas. No se puede administrar en pacientes con antecedentes de descompensación (AI). Tampoco se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh-Turcotte B o C.
- SOF/VEL 12 semanas (AI)
- ALTERNATIVAS:
  - SOF/LED +RBV 12 semanas en pacientes no respondedores a un tratamiento previo, 24 semanas en pacientes intolerantes a RBV (AI)
  - SOF+DCL +RBV 12 semanas (BII)
  - SOF+SIM +RBV 12 semanas (BII). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh B o C.

#### • **Subtipo 1a**

##### Pacientes sin cirrosis

- ELB/GRZ 12 semanas en pacientes sin factores desfavorables (AI). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh B o C. En la actualización de marzo de 2017<sup>266</sup> la condición de ausencia de factores desfavorables desaparece y en su lugar se recomienda en pacientes con concentración basal de ARN-VHC  $\leq 800.000$  UI/mL (AI).
- SOF/LED 12 semanas (AI), 8 semanas en pacientes naïve con carga viral menor de 6 millones UI/ml (All)
- SOF+SIM 12 semanas (AI)
- SOF/VEL 12 semanas (AI)
- ALTERNATIVAS:



- ELB/GRZ +RBV 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (AI). En la actualización de marzo de 2017<sup>266</sup> desaparece la condición de factores desfavorables y aparece la recomendación en pacientes con concentración basal de ARN-VHC >800.000 UI/ml (AI)
- 3D +RBV 12 semanas (AI). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh B o C.
- SOF+DCL 12 semanas (BI)

#### Pacientes con cirrosis compensada

- ELB/GRZ 12 semanas en pacientes sin factores desfavorables (AI). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh B o C. En la actualización de marzo de 2017<sup>266</sup> la condición de ausencia de factores desfavorables desaparece y en su lugar se recomienda en pacientes con concentración basal de ARN-VHC ≤ 800.000 UI/mL (AI)
- SOF/LED 12 semanas en pacientes naïve (AI)
- SOF/VEL 12 semanas (AI)
- ALTERNATIVAS:
  - ELB/GRZ +RBV 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (AI). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh B o C. En la actualización de marzo de 2017<sup>266</sup> desaparece la condición de factores desfavorables y aparece la recomendación en pacientes con concentración basal de ARN-VHC >800.000 UI/ml (AI).
  - SOF/LED +RBV 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo (AI), 24 semanas en pacientes intolerantes a RBV (AI)
  - 3D +RBV 12 semanas en pacientes naïve o recaedores, 24 semanas en no respondedores (AI). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh B o C.
  - SOF+DCL +RBV 12 semanas (All)
  - SOF+SIM +RBV 12 semanas si no tiene Q80K (All). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh B o C.

#### ● **Pacientes con genotipo 1 y fracaso previo a Telaprevir o Boceprevir (1a ó 1b)**

- ELB/GRZ +RBV 12 semanas (AI), 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (BIII). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh B o C.
- SOF/LED +/-RBV 12 semanas (AI), 24 semanas en pacientes intolerantes a RBV (AI)
- SOF/VEL 12 semanas (AI)

---

## B. Genotipo 2

### B.1. Recomendaciones 2015 Genotipo 2

Según la AEEH y el GeSIDA-SEIMC, las recomendaciones para el genotipo 2 eran las siguientes:

- En pacientes *naïve* y recaedores de la terapia estándar con PR, la pauta de elección era Sofosbuvir y RBV 12 semanas. En los pacientes con cirrosis 16 semanas.
- En pacientes no respondedores a la terapia estándar o a la combinación anterior Sofosbuvir y RBV, se recomendaba Sofosbuvir junto a PR 12 semanas o Sofosbuvir y RBV 16-24 semanas.

La EASL coincidía en las recomendaciones de este genotipo, aunque añadía la combinación SOF+DCL 12 semanas.

La AASLD también recomendaba la combinación Sofosbuvir y RBV en los pacientes *naïve*, sin opciones alternativas. Desaconsejaba las pautas de PR, los regímenes que contenían Telaprevir, Boceprevir o Ledipasvir, y cualquier pauta en monoterapia.

En pacientes con fallo previo de un tratamiento con PR, se recomendaba Sofosbuvir y RBV 12-16 semanas, y como alternativa, Sofosbuvir con PR 12 semanas. Se desaconsejaban las mismas opciones que en los pacientes *naïve*.

### B.2. Recomendaciones 2016 Genotipo 2

Según la "Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C" del 2016<sup>265</sup> las recomendaciones de terapia para el genotipo 2 eran las siguientes:

- Pacientes sin cirrosis
  - SOF/VEL 12 semanas (AI)
  - ALTERNATIVAS:
    - SOF+DCL 12 semanas (AI)
    - Sofosbuvir y RBV 12 semanas (AI)
- Pacientes con cirrosis compensada
  - SOF/VEL 12 semanas (BIII)
  - ALTERNATIVAS:
    - SOF+DCL 12 semanas (AI)
    - Sofosbuvir y RBV 16 semanas (BII)
- No respondedores a PR o Sofosbuvir y RBV
  - SOF/VEL 12 semanas (AI)

En la actualización de marzo de 2017<sup>266</sup> estas recomendaciones no se modifican.

## C. Genotipo 3

### C.1. Recomendaciones 2015 Genotipo 3

La AEEH, en pacientes naïve recomendaba las siguientes combinaciones:

- Sofosbuvir con PR durante 12 semanas.
- Sofosbuvir y RBV 24 semanas.
- SOF+DCL 12 semanas. Esta pauta no se recomendaba en los pacientes cirróticos.
- SOF/LED +RBV 12 semanas.

Y en pacientes recaedores o no respondedores, incluyendo la no respuesta a Sofosbuvir y RBV:

- Sofosbuvir con PR 12 semanas.
- SOF+DCL 12 semanas. En pacientes cirróticos se recomendaban 24 semanas o añadir RBV.
- SOF/LED +RBV 12 semanas.

El GeSIDA-SEIMC no diferenciaba a los pacientes con genotipo 3 en función de un tratamiento previo, sino que se tenía en cuenta si el paciente era o no cirrótico. En pacientes sin cirrosis la combinación recomendada era SOF+DCL 12 semanas. Y en pacientes con cirrosis la combinación de elección era Sofosbuvir junto con PR 12 semanas, salvo en caso de contraindicación del IFN, donde se utilizaba SOF+DCL +RBV 12 semanas como opción alternativa.

La EASL refería tres combinaciones, ya citadas previamente:

Sofosbuvir con PR 12 semanas, incluyendo a los pacientes con fallo de un tratamiento previo con Sofosbuvir y RBV.

Sofosbuvir y RBV 24 semanas. Esta combinación no está recomendada en pacientes cirróticos con fallo de tratamiento previo.

SOF+DCL 12 semanas en pacientes sin cirrosis. SOF+DCL +RBV en pacientes con cirrosis 12 semanas, aunque también pueden ser 24 semanas en estos pacientes ±RBV.

La AASLD recomendaba la combinación Sofosbuvir y RBV 24 semanas en pacientes naïve, y ofrecía como alternativa Sofosbuvir junto con PR durante 12 semanas. Se recomendaban estas mismas pautas en pacientes con fallo de tratamiento previo con PR. Se desaconsejaban las pautas de PR, los regímenes que contenían Telaprevir, Boceprevir y Simeprevir, y cualquier pauta en monoterapia.

### C.2. Recomendaciones 2016 Genotipo 3

Según la "Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C" del 2016<sup>265</sup> las recomendaciones de terapia para el genotipo 3 eran las siguientes:

- Pacientes sin cirrosis
  - SOF+DCL 12 semanas (AI)

- 
- SOF/VEL 12 semanas (AI)
  - Pacientes con cirrosis compensada
    - SOF/VEL 12 semanas (AI)
    - ALTERNATIVAS:
      - SOF+DCL +RBV 12 semanas (AI)
      - SOF+DCL ±RBV 24 semanas (BI)
  - Pacientes con fracaso previo a SOF+DCL o SOF/VEL
    - SOF +PR 12 semanas, incluidos pacientes con cirrosis sin contraindicaciones para recibir IFN (BII). En la actualización de marzo de 2017<sup>266</sup> esta pauta con IFN se sustituye por SOF + ELB/GRZ + RBV 12 semanas (BII).

## D. Genotipo 4

### D.1. Recomendaciones 2015 Genotipo 4

Según la AEEH, en pacientes naïve o recaedores se recomendaba:

- Primera opción:
  - SOF/LED 12 semanas.
  - 2D +RBV 12 semanas. En pacientes con cirrosis 24 semanas.
  - Sofosbuvir y RBV 24 semanas.
- Segunda opción:
  - SOF+SIM 12 semanas.
  - Sofosbuvir junto a PR 12 semanas.
  - SOF+DCL 12 semanas. En pacientes con cirrosis 24 semanas.
- Tercera opción:
  - Simeprevir junto con PR 24-48 semanas.
  - Daclatasvir junto con PR 24 semanas.

Y según la AEEH, en pacientes previamente tratados con PR:

- Primera opción:
  - SOF/LED 12 semanas.
  - 2D +RBV 12 semanas en pacientes no cirróticos.
- Segunda opción:
  - Sofosbuvir y RBV 24 semanas.
  - SOF+DCL 12 semanas. En pacientes cirróticos 24 semanas.
- Tercera opción:
  - SOF+SIM 12 semanas.

Para el GeSIDA-SEIMC, se consideraban las siguientes combinaciones:

- 2D +RBV 12 semanas o 24 semanas en pacientes con cirrosis. Esta combinación no se recomendaba en caso de cirrosis descompensada.
- SOF/LED 12 semanas. En los pacientes con cirrosis compensada se añadía RBV y en los pacientes con cirrosis descompensada, además de añadir Ribavirina, se alargaba el tratamiento a 24 semanas.

La EASL incluía dos combinaciones con IFN y cuatro sin IFN:

- Sofosbuvir con PR 12 semanas.
- Simeprevir con PR 12 semanas. Se administraban los tres fármacos durante 12 semanas y se continuaban otras 12 semanas con PR en pacientes *naïve* y recaedores (total 24 semanas), incluyendo los pacientes cirróticos. En los respondedores parciales y nulos se añadían otras 24 semanas de PR (total 48 semanas).
- SOF/LED 12 semanas. En pacientes con cirrosis compensada, SOF/LED +RBV 12 semanas, aunque este tratamiento podía alargarse a 24 semanas en pacientes con fallo de tratamiento previo o factores predictores de respuesta negativos. En caso de contraindicación de la RBV se utilizaba SOF/LED 24 semanas.

La AASLD ofrecía tres opciones recomendadas para el tratamiento del genotipo 4 en pacientes *naïve*:

- SOF/LED 12 semanas.
- 2D +RBV 12 semanas.
- Sofosbuvir y RBV 24 semanas.

Y como alternativas estaban:

- Sofosbuvir junto con PR 12 semanas.
- SOF+SIM ±RBV 12 semanas.

Se desaconsejaban las pautas de PR con o sin Simeprevir, así como las pautas que contenían Telaprevir o Boceprevir, y cualquier pauta en monoterapia.

Para los pacientes con fallo de tratamiento previo con PR, se recomendaban las mismas tres opciones, así como la primera alternativa. Se desaconsejaban las pautas de PR con o sin Telaprevir o Boceprevir, así como cualquier pauta en monoterapia.

### D.2. Recomendaciones 2016 Genotipo 4

Según la "Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C" del 2016<sup>265</sup> las recomendaciones de terapia para el genotipo 4 eran las siguientes:

- Pacientes sin cirrosis
  - ELB/GRZ 12 semanas en pacientes sin factores desfavorables de respuesta (AI). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh-Turcotte B o C. En la

- 
- actualización de marzo de 2017<sup>266</sup> la condición de ausencia de factores desfavorables desaparece, y en su lugar se recomienda en pacientes *naïve* (AI) o en pacientes pretratados con PR y carga viral  $\leq 800.000$  UI/mL (AI)
- ELB/GRZ +RBV 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (AI). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh-Turcotte B o C. En la actualización de marzo de 2017<sup>266</sup> desaparecen ambas condiciones y aparece la recomendación en pacientes pretratados con PR y carga viral  $>800.000$  UI/mL (AI)
  - SOF/LED 12 semanas (BII)
  - 2D +RBV 12 semanas (AI). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh-Turcotte B o C. Esta condición desaparece en la actualización de marzo de 2017<sup>266</sup>.
  - SOF+DCL ±RBV 12 semanas (BII)
  - SOF+SIM 12 semanas (AI). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh-Turcotte B o C. Esta condición desaparece en la actualización de marzo de 2017<sup>266</sup>.
  - SOF/VEL 12 semanas (AI)
- Pacientes con cirrosis compensada
    - ELB/GRZ 12 semanas en pacientes sin factores desfavorables de respuesta (AI). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh-Turcotte B o C. En la actualización de marzo de 2017<sup>266</sup> la condición de ausencia de factores desfavorables desaparece, y en su lugar se recomienda en pacientes *naïve* (AI) o en pacientes pretratados con PR y carga viral  $\leq 800.000$  UI/mL (AI)
    - ELB/GRZ +RBV 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (AI). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh-Turcotte B o C. En la actualización de marzo de 2017<sup>266</sup> desaparecen ambas condiciones y aparece la recomendación en pacientes pretratados con PR y carga viral  $>800.000$  UI/mL (AI)
    - SOF/LED 12 semanas (BII)
    - 2D +RBV 12 semanas (AI). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh-Turcotte B o C.
    - SOF+DCL ±RBV 12 semanas (BII)
    - SOF+SIM 12 semanas (AI). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh-Turcotte B o C.
    - SOF/VEL 12 semanas (AI). No se puede administrar en pacientes con un estadio Child-Pugh-Turcotte B o C.

## E. Genotipos 5 ó 6

### E.1. Recomendaciones 2015 Genotipo 5 ó 6

Según la AEEH, en pacientes *naïve* se recomendaba Sofosbuvir junto con PR durante 12 semanas.

La EASL citaba tres opciones de tratamiento:

- Sofosbuvir con PR durante 12 semanas.
- SOF/LED 12 semanas. En pacientes con cirrosis compensada SOF/LED +RBV 12 semanas, aunque este tratamiento podía alargarse a 24 semanas con fallo de tratamiento previo o factores predictores de respuesta negativos. En caso de contraindicación de la RBV se utilizaba la combinación SOF/LED 24 semanas.
- SOF+DCL 12 semanas. Se recomendaba añadir RBV en los pacientes con cirrosis y en caso de contraindicación de la RBV se utilizaba SOF+DCL 24 semanas.

La AASLD recomendaba en el genotipo 5, tanto en pacientes *naïve* como en pretratados, la combinación Sofosbuvir junto con PR durante 12 semanas, teniendo como alternativa la pauta de PR durante 48 semanas.

Para el genotipo 6, en pacientes *naïve* o pretratados, se recomendaba la combinación SOF/LED 12 semanas, y como alternativa Sofosbuvir junto con PR durante 12 semanas.

No se recomendaba en estos genotipos las pautas con Telaprevir o Boceprevir, o cualquier pauta en monoterapia.

### E.2. Recomendaciones 2016 Genotipo 5 ó 6

Según la “Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C” del 2016<sup>265</sup> las recomendaciones de terapia para el genotipo 5 ó 6 eran las siguientes:

- Pacientes con y sin cirrosis
  - SOF/LED 12 semanas (A1)
  - SOF/VEL 12 semanas (A1)
  - ALTERNATIVAS:
    - SOF+DCL 12 semanas (B1)

En la actualización de marzo de 2017<sup>266</sup> estas recomendaciones no se modifican.

## F. Tratamiento de la hepatitis aguda por el VHC

Según la “Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C” del 2016<sup>265</sup> y también en su actualización de marzo de 2017<sup>266</sup>, el tratamiento se debe diferir en los casos con  $\geq 3$  factores favorables: edad  $\leq 35$  años, bilirrubina  $\geq 6$  mg/dL, polimorfismo genético CC de la IL28B, y el

---

descenso de la carga viral  $\geq 1$  log en la semana 4. En los demás casos o con escasa probabilidad de curación espontánea, se debe plantear el tratamiento antiviral a partir de la semana 4, evitando las terapias basadas en IFN. El tratamiento con SOF/LED durante 4 ó 6 semanas ha demostrado una elevada eficacia y seguridad en los pacientes con genotipo 1. En el resto de genotipos es esperable una elevada eficacia utilizando las combinaciones recomendadas para la hepatitis crónica sin necesidad de RBV.

En los pacientes coinfectados VHC-VIH con hepatitis aguda, el tratamiento está indicado si la carga viral no desciende  $\geq 2$  log en las primeras 4 semanas.

## **G. Tratamiento en los pacientes con Insuficiencia Renal**

Según la “Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C” del 2016<sup>265</sup> y también en su actualización de marzo de 2017<sup>266</sup>, en los pacientes con insuficiencia renal en estadios IV-V, no está recomendado el uso de Sofosbuvir. El resto de AAD se pueden administrar sin ajuste de dosis, y la dosis de RBV recomendada es de 200 mg/día.

### G.1. Genotipos 1 y 4

En los pacientes con genotipo 1, con y sin cirrosis, el tratamiento recomendado es ELB/GRZ 12 semanas. Como alternativa se deben tratar con 3D durante 12 semanas, salvo en el subtipo 1a, en el que se asociará RBV, y se alargará a 24 semanas en caso de cirrosis.

En el caso del genotipo 4 se utilizarán las mismas recomendaciones que en el genotipo 1.

### G.1. Resto de genotipos

No existen pautas establecidas.

## **5.5.2. Monitorización del tratamiento**

Según la “Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C” del 2016<sup>265</sup> y también en su actualización de marzo de 2017<sup>266</sup>, en los pacientes con infección por el VHC es esencial la evaluación precisa del grado de fibrosis, sobre todo a la hora de considerar un tratamiento antiviral, ya que se deben identificar a los pacientes con la enfermedad más avanzada, y por tanto, con peor pronóstico.

Por otro lado, la monitorización de la carga viral o ARN-VHC es importante para decidir en un principio la pauta de AAD a utilizar, y posteriormente para conocer si ha habido curación virológica o RVS, y si esta RVS supone la curación de la enfermedad hepática.



### A. Antes de iniciar el tratamiento con AAD

Antes del inicio del tratamiento con AAD se debe disponer de una analítica general, del genotipo y subtipo viral, de una determinación de carga viral y una elastografía transitoria u otro método no invasivo que evalúe el grado de fibrosis de forma fiable.

Se debe realizar un estudio de las comorbilidades del paciente y de la medicación concomitante, así como conocer la historia de fracasos a tratamientos antivirales previos.

En pacientes con fibrosis avanzada F3-F4 se descartarán nódulos sospechosos de carcinoma hepatocelular con una ecografía abdominal, y en pacientes con cirrosis hepática establecida se realizará una endoscopia digestiva para el despistaje de varices esofágicas. Se debe conocer el estadio Child-Pugh-Turcotte y las posibles descompensaciones previas.

### B. Durante el tratamiento con AAD

Es imprescindible la carga viral al inicio del tratamiento y tras 12 semanas de finalizarlo para confirmar la RVS.

Son opcionales las cargas virales en la semana 4 de tratamiento y al final del tratamiento, dado que la presencia de carga viral detectable en esos momentos no influye en la duración del tratamiento, aunque pueden dar información de la adherencia del paciente al mismo.

Son recomendables analíticas con hemograma y bioquímica de la función hepática y renal en la semana 4 y al finalizar el tratamiento, para monitorizar los posibles efectos adversos.

En pacientes con cirrosis hepática o con edad avanzada, sobre todo si en su tratamiento llevan asociada RBV, se realizará determinación de la hemoglobina y recuento de leucocitos cada cuatro semanas hasta la finalización del tratamiento.

### C. Respuesta viral sostenida

El uso de los AAD ha demostrado que la aparición de recidiva viral es excepcional después de los 3 meses de finalizar el tratamiento, aunque parece razonable la confirmación a los 6 meses<sup>266</sup>.

En los pacientes sin fibrosis o con fibrosis moderada F0-F2, una vez comprobada la RVS, se recomienda el alta médica con una confirmación de la carga viral a los 12 meses de finalizar el tratamiento.

En los pacientes con fibrosis avanzada F3-F4 o cirrosis compensada, la RVS reduce pero no elimina el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular. Se recomienda mantener las estrategias de diagnóstico precoz con ecografías cada 6 meses para la detección del carcinoma

---

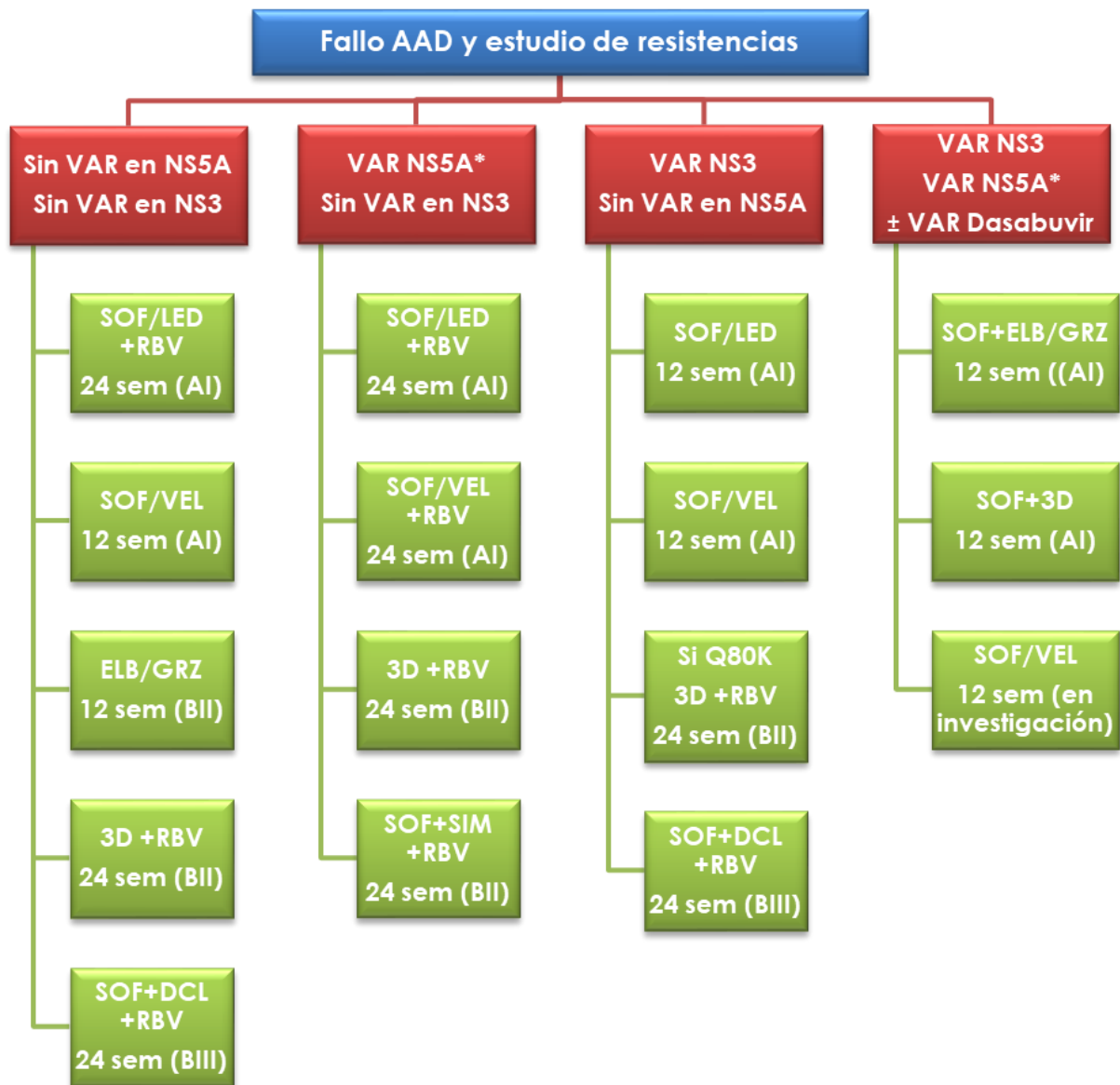
hepatocelular en los pacientes con cirrosis hepática y RVS. En caso de cirrosis descompensada y RVS se mantendrán los criterios generales de vigilancia y profilaxis de la descompensación y carcinoma hepatocelular.

### **5.5.3. Resistencias a los distintos AAD**

No se puede hacer una recomendación general para el estudio de las resistencias basales, pero en algunos casos son necesarias, como en los pacientes con subtipo 1a con cirrosis que vayan a ser tratados con pautas de inicio o de rescate que incluyan Simeprevir o Elbasvir.

En caso de no disponer de pruebas de resistencias para la selección de un tratamiento de rescate, se deben incluir fármacos que no presenten resistencia cruzada junto con RBV, y se debe prolongar el tratamiento a 24 semanas. Se aconseja utilizar regímenes basados en Sofosbuvir, acompañado de 1 ó 2 AAD.

Según la "Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C" del 2016<sup>265</sup> y también en su actualización de marzo de 2017<sup>266</sup>, los esquemas terapéuticos de rescate recomendados en pacientes con genotipo 1 de acuerdo con la prueba de resistencia son los siguientes:



\*RAVs con impacto clínico observadas en >10% de los pacientes que no alcanzan RVS en genotipo 1.

Para el rescate, en caso de estar presentes no se deben utilizar combinaciones que incluyan a cada uno de los fármacos: **Ledipasvir**, subtipo 1a (30, 31,93), subtipo 1b (93); **Ombitasvir**, subtipo 1a (28, 30, 93), subtipo 1b (93), **Daclatasvir**, subtipo 1a y 1b (28, 30, 31, 58, 93)

Figura 1. Tratamiento de rescate tras el estudio de las VAR<sup>266</sup>



## **II. JUSTIFICACIÓN**



Los datos en España del 2010 muestran una prevalencia del 1,7% (0,4-2,6%) de AC anti-VHC en adultos, y una tasa de viremia del 1,2% (0,3-1,8%), equivalente a un total de 688.000 adultos con anticuerpos y 472.000 adultos con viremia<sup>68,72</sup>. Entre el 55-85% de las personas que se infectan por el VHC desarrollan una infección crónica, un 15-30% una cirrosis, y un 2-4% mueren debido a distintas complicaciones, incluido el carcinoma hepatocelular<sup>56</sup>.

Si se consigue la eliminación del virus con un tratamiento eficaz, se ralentiza e incluso se detiene la progresión de la enfermedad hepática, y por tanto, se reduce el riesgo de cirrosis o carcinoma hepatocelular<sup>94</sup>. En España, se aprobó en abril de 2015 la utilización de los nuevos AAD en combinaciones libres de Interferón, dentro de un Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud<sup>82</sup>. La determinación del genotipo y subtipo del VHC es básica para establecer la mejor combinación terapéutica, debido a la resistencia genotipo/subtipo dependiente de algunos AAD, y a que las distintas combinaciones de fármacos detalladas en los documentos de consenso se basan principalmente en el genotipo, teniendo en cuenta posteriormente otros factores<sup>55,121</sup>.

Con datos del 2006, el genotipo más frecuente en España fue el 1b, con un 70%, relacionado con un mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, aunque podría ser debido a que en algunas áreas geográficas el subtipo 1b podría haber existido desde hace más tiempo y su asociación con la hepatopatía grave y el hepatocarcinoma reflejaría una mayor duración de la enfermedad<sup>81</sup>. Datos más recientes del 2014 mantienen el subtipo 1b como el más frecuente pero con un 43,8% y el 1a como segundo en frecuencia con un 25,5%; le siguen el genotipo 3 con un 19,6%, el 4 con un 8% y el 2 con un 3,1%<sup>68,72</sup>.

El estudio nacional más reciente de prevalencia y distribución de genotipos del VHC, realizado por el Grupo de Estudio de Hepatitis de la SEIMC (GEHEP), durante el periodo 2000-2015, refiere que el genotipo 1 predomina con un 68,3%, siendo el más frecuente el 1b con el 38,1%, seguido del 1a con el 26,2%, el 3 con un 17,3%, y el 4 con un 11,4%, siendo los menos frecuentes el 2 con un 2,8%, y los genotipos 5 y 6 con un 0,1%. Este estudio confirma que la distribución de los genotipos varía en función de la edad, el género, la coinfección VHC-VIH, el área geográfica y los grupos epidemiológicos; al mismo tiempo que demuestra los cambios en la distribución de los genotipos en el tiempo<sup>273</sup>.

En la Comunidad Valenciana los estudios de prevalencia y distribución de genotipos más recientes son del 2003 y presentaban también al subtipo 1b como el más frecuente con diferencia. Un estudio realizado en el área sanitaria del Hospital de Elche sobre un total de 281 pacientes, muestra el subtipo 1b con un 38,4%, seguido de los subtipos 3a con un 23,1% y 1a con un 13,5%<sup>274</sup>. Otro estudio realizado en el área sanitaria del Hospital Clínico de Valencia sobre 375 pacientes seleccionados, determina que el 56,3% son subtipo 1b, 24,8% subtipo 1a y 12,0% genotipo 3<sup>80</sup>.

---

El método de referencia para la determinación del genotipo/subtipo del VHC es la secuenciación directa del genoma completo del virus y el posterior análisis filogenético, pero se utiliza poco por su laboriosidad.

La secuenciación de la región polimórfica de NS5B en exclusiva permite obtener esa misma información con un grado de certeza casi absoluto, por lo que constituye el método de referencia en la mayoría de estudios comparativos publicados.

La secuenciación de Sanger de esta región NS5B y el análisis filogenético de un fragmento de 339 nucleótidos, es el método de referencia a la hora de identificar correctamente el genotipo y subtipo, así como para el diagnóstico de infecciones mixtas.

La secuenciación de nueva generación del VHC es más eficiente a la hora de identificar correctamente el genotipo y subtipo, así como para el diagnóstico de infecciones mixtas. En los laboratorios de diagnóstico clínico podría reemplazar a los métodos de secuenciación clásicos en la resolución de los subtipos indeterminados. Actualmente en el genotipo 1 las indicaciones de las distintas pautas terapéuticas diferencian el subtipo 1a del 1b, debido a sus diferentes barreras genéticas frente a la resistencia en algunos AAD, y a la presencia de forma natural de mutaciones de resistencia en función del subtipo. Este fenómeno es probable que ocurra con otros genotipos, sobre todo en los genotipos 2, 4 y 6, debido a su alta diversidad de subtipo (11 subtipos en el genotipo 2, 17 en el genotipo 4 y 24 en el genotipo 6). Por otro lado, esta técnica permite una identificación fiable de las infecciones de tipo mixto, teniendo su importancia clínica, ya que podría dar lugar a un fracaso virológico en estos individuos<sup>114</sup>.

La mayoría de los métodos genotípicos comercializados para la práctica clínica se basan en el análisis de la región 5'UTR, la cual contiene suficientes polimorfismos para discriminar correctamente entre los genotipos del VHC más prevalentes. El análisis de la región 5'UTR puede determinarse mediante diversos métodos comerciales basados en: la secuenciación de la región 5' no codificante (Trugene 5'NC HCV Genotyping Kit, Siemens), la hibridación inversa del producto amplificado con sondas genotipo-específicas de la misma región fijadas a un soporte de nitrocelulosa (Versant HCV Genotyping Assay, Siemens, o LINEAR ARRAY HCV Genotyping Test, Roche), o la PCR en tiempo real (Abbott HCV GTII)<sup>105</sup>. Se ha demostrado en algún estudio que las técnicas comerciales tienen distintas tasas de error en la identificación en función de la plataforma. En cuanto a discordancias de genotipo o subtipo 1a/1b o mayores, la técnica de hibridación inversa VERSANT HCV Genotype 2.0 (LiPA) de Siemens® llega a una tasa de error del 6%, siendo todas de subtipo 1a/1b; mientras que la PCR RealTime HCV Genotype II Assay de Abbott® no presentaba ninguna. En cuanto a discrepancias de subtipo no 1a/1b o menores, VERSANT HCV 2.0 llegaba al 15% y el ensayo de ABBOTT al 34% (todos subtipos de los genotipos 2, 3, 4 y 5)<sup>117,114</sup>.



### **III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **1. HIPÓTESIS**

La hipótesis en la que se apoya este trabajo es que la prevalencia y distribución de los genotipos del VHC en el área de influencia del CHGUV puede variar con respecto a los estudios nacionales o locales. Conocer estos datos, así como su asociación con ciertas variables, podría ayudar a planificar estrategias para el tratamiento y control de la infección en nuestra área sanitaria.

Por otro lado, los métodos de genotipado comerciales utilizados hasta el momento tienen cierta tasa de error de identificación con respecto a la secuenciación de la región NS5B del VHC, utilizada como método de referencia. Queremos comprobar la relevancia de la técnica de genotipado y determinar si puede influir en la distribución de los genotipos en la población del área sanitaria del CHGUV, y por tanto, en la indicación de los distintos fármacos para el tratamiento de la infección crónica por el VHC.

## **2. OBJETIVOS**

En primer lugar, conocer la distribución global de los genotipos del VHC en el área de influencia del CHGUV, así como la distribución de estos genotipos en función de distintas variables y su posible asociación.

En segundo lugar, comparar los resultados del genotipo obtenido mediante las técnicas comerciales utilizadas, en su mayoría PCR-RT, con el obtenido mediante secuenciación de la región NS5B; y determinar la relevancia de la técnica del genotipado en la distribución de los genotipos y en la indicación de los AAD para el tratamiento de la infección crónica por el VHC.



## **IV. PACIENTES Y MÉTODOS**



## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en el Servicio de Microbiología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV).

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de los pacientes con genotipo del VHC.

## 2. PERIODO DE ESTUDIO

Los pacientes incluidos en el estudio son todos aquellos con alguna determinación del genotipo del VHC en la base de datos del Servicio de Microbiología, desde el 2007 hasta diciembre de 2016, inclusive.

Para la comparación de la técnica de genotipado PCR-RT con la secuenciación de la región NS5B, la selección de pacientes se realizó en enero-febrero de 2017, a partir de los ya incluidos en el estudio.

## 3. PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio se ha realizado en el Departamento de Salud del Hospital General de Valencia, que atiende a una población de 360.000 habitantes (Ilustración 14), y que supone el Departamento de mayor población de toda la Comunidad Valenciana (7,1%), según datos del 2015<sup>275</sup>.

En su estructura sanitaria el Departamento de Salud dispone de un Hospital General Universitario, 21 Centros de Atención Primaria y Centros Auxiliares, 5 Centros de Salud Integrados y varias Unidades de Apoyo, 5 Unidades de Salud Sexual y Reproductiva, 3 Unidades de Conductas Adictivas, y 3 Unidades de Salud Mental.

Además, el Departamento incluye el Centro Penitenciario "Antoni Asunción Hernández" ubicado en la localidad de Picassent, con 1.329 celdas y 239 celdas complementarias, y una capacidad para 2.000 reclusos<sup>276</sup>.

El Hospital General de Valencia es el hospital de referencia de dos hospitales comarcales, el Hospital General de Requena, y el Hospital "Lluís Alcanyís" de Xàtiva (éste último desde el 2012). También fue hospital de referencia del Hospital de Manises durante los años 2008-2010.

Las características demográficas de la población del Departamento de Salud del Hospital General de Valencia incluyen un predominio de mujeres con un 51,78%, una esperanza de vida de 82,27 años, y una población en proceso de envejecimiento con un índice de 870,7 nacidos por cada 1.000 defunciones. La franja de edad más significativa es la de 18-69 años con un total de 215.645 habitantes y 50.000 migrantes, entre los que destacan personas de origen rumano, africano y chino. La población de Rumanía supone el 8,1% del total de migrantes, la población de África el 4,15%, siendo los orígenes más representados Nigeria, Guinea Ecuatorial y Senegal, y la población de China el 2,71%<sup>277</sup>.



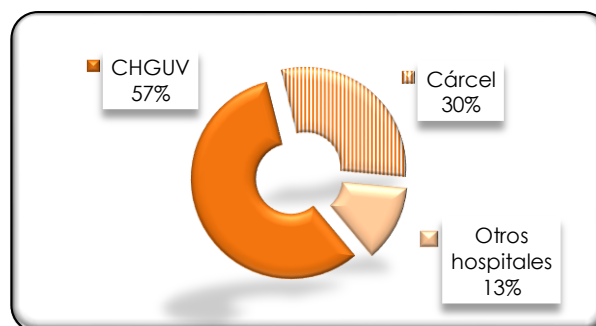
**Población SIP 2015**

Departamento	Total
Vinaròs	93.087
Castellón	281.154
La Plana	187.634
Sagunto	151.135
Valencia-Clinico-Malvarrosa	343.497
Valencia-Arnau - Llíria	310.072
Valencia-La Fe	281.882
Requena	53.049
Valencia-Hospital Gª	357.169
Valencia-Doctor Peset	277.533
La Ribera	259.537
Gandia	180.255
Dénia	168.503
Xàtiva-Ontinyent	198.287
Alcoy	137.410
Marina Baixa	185.068
Alicante-Sant Joan	219.448
Elda	190.607
Alicante-Hospital Gª	268.626
Elche-Hospital Gª	163.667
Orihuela	166.173
Torreveija	190.878
Manises	203.429
Elche-Crevillent	153.462

Ilustración 14. Mapa sanitario valenciano y población por departamentos de salud 2015<sup>275</sup>

La población incluida en el estudio fue seleccionada a partir de la búsqueda de pacientes a los que se les había realizado la determinación del genotipo/subtipo del VHC y que tenían resultado del mismo en la base de datos del Servicio de Microbiología del CHGUV. Se encontraron un total de 3.195 pacientes con genotipo del VHC, distribuidos según su origen: un 57% procedente del área sanitaria del CHGUV, un 30% del Centro Penitenciario, y un 13% de otros hospitales.

Gráfica 1. Población del estudio



Tras la obtención de los datos necesarios para el estudio, los pacientes fueron anonimizados para evitar la trazabilidad con la historia clínica y/o datos microbiológicos. Para ello se les



asignaron números correlativos desde el 1 al 3.195, según un orden previo aleatorio, asegurando de esta manera la confidencialidad de la información de acuerdo a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

A partir de la base de datos del Servicio de Microbiología del CHGUV se recogieron las variables demográficas y microbiológicas: procedencia de los pacientes (referido al lugar de residencia), edad y género, genotipo/subtipo, año de la determinación, técnica realizada, coinfección VHC-VIH y seroconversión de VHB o coinfección con el VHB activa.

De los 3.195 pacientes, 2.784 tenían registros en la historia clínica electrónica del CHGUV, realizados durante el seguimiento en las Consultas Externas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas o del Servicio de Patología Digestiva del CHGUV. En estos pacientes, además de las variables anteriores, se recogieron las siguientes variables clínicas: hepatitis aguda o hepatitis crónica por el VHC, posible vía de transmisión, consumo de riesgo de alcohol, trastornos psiquiátricos, y los tratamientos recibidos para la hepatitis por VHC antes de las combinaciones de AAD libres de Interferón. No se pudo determinar el lugar de nacimiento de los pacientes al no estar registrado en la historia clínica.

Un total de 411 pacientes pertenecían a otras áreas sanitarias de las que el CHGUV ha sido o es su hospital de referencia.

Del total de pacientes incluidos, 925 iniciaron un tratamiento para la hepatitis por VHC con alguna combinación de AAD sin IFN. En estos pacientes, además de las variables anteriores, se recogieron las variables relacionadas con el tratamiento.

Comenzando por el genotipo del VHC, a continuación se describen las distintas variables recogidas para el estudio: demográficas, microbiológicas y clínicas.

### **3.1. GENOTIPO/SUBTIPO**

Se consideró el primer genotipo/subtipo del VHC de cada uno de los pacientes para establecer el año de realización del mismo, ya que en muchos casos la determinación del genotipo/subtipo se repetía posteriormente con el mismo resultado. En aquellos pacientes en los que el genotipo/subtipo no coincidía en muestras posteriores en el tiempo, se consideró el último genotipo/subtipo del VHC realizado, así como su año de determinación, y se estudió la posibilidad de una reinfección.

Se definieron los genotipos/subtipos según la nomenclatura internacional. Para el estudio descriptivo se delimitaron los subtipos únicamente en el genotipo 1 (1a y 1b), se denominó genotipo "mixto" (MIX) cuando había coinfección por más de un genotipo/subtipo, y como

---

genotipo “indeterminado” (IND) cuando el resultado de la determinación no era específico de un genotipo concreto.

Se recogió, en cada caso, la técnica comercial utilizada para la determinación del genotipo/subtipo. En los años 2007-2010 se utilizó la hibridación inversa sobre tira de nitrocelulosa VERSANT HCV Genotype 2.0 (LiPA) de Siemens®, mientras que aproximadamente a partir del 2011 se utilizó la PCR RealTime HCV Genotype II assay de Abbott® (PCR-RT).

A partir de 2015, se repitió la determinación del genotipo con la PCR-RT en todos los pacientes que iban a iniciar un tratamiento con alguna combinación de AAD. En los casos de genotipo indeterminado y algunos con genotipo mixto o genotipo 1 sin subtipo, se recurrió a la secuenciación de la región NS5B.

### 3.1.1. Genotipado PCR-RT vs Secuenciación NS5B

Del total de pacientes tratados o con intención de tratar con AAD, se seleccionaron aquellos de los que se disponía varias alícuotas de plasma congelado previo al tratamiento, extraído bajo su consentimiento. Se excluyeron aquellos pacientes con ARN-VHC basal <1.000 UI/mL.

Se seleccionaron 100 pacientes. En primer lugar, se incluyeron los pacientes que habían fracasado con los AAD; y a continuación, se añadieron muestras representativas de todos los genotipos, tanto de pacientes en tratamiento o con RVS, como de pacientes todavía sin tratar.

En las muestras seleccionadas se analizó el genotipo del VHC mediante la secuenciación de la región NS5B del VHC con el equipo 454/GS-Junior (Roche®), para su comparación con el genotipo basal realizado con la PCR-RT.

## 3.2. EDAD

Se estableció la edad de los pacientes como los años cumplidos tras finalizar el periodo de estudio a partir de su año de nacimiento. En 5 pacientes no se disponía de este dato.

Dado el suficiente tamaño muestral, en general y para cada variable ( $n > 30$ ), se puede asumir la normalidad de la variable edad mediante la aplicación del teorema central del límite\* que dice

---

\* Filmus, Yuval (enero a febrero de 2010). *Two Proofs of the Central Limit Theorem* (en inglés). pp. 1-3.  
Grinstead, Charles M.; Snell, J. Laurie (1997). «9. Central Limit Theorem». *Introduction to Probability* (PDF) (en inglés) (2 edición). AMS Bookstore. pp. 325-360. ISBN 0821807498.  
Charles Stanton. «Central limit theorem». *Probability and Statistics Demos* (en inglés).  
Arnold Naiman, Robert Rosenfeld, Gene Zirkeltraductor Edmundo Gerardo Urbina Medal, Irma Saucedo González, revisión técnica Miguel Angel Curiel Araiza (1987) *Introducción a la estadística*, tercera edición (primera en español), McGraw Hill Inc., U. S. A.

que cualquier distribución de una muestra mayor de 30 casos tiende a ser normal. Así pues, se aplicaron pruebas paramétricas de comparación de medias para la edad junto a las demás variables.

Los pacientes se categorizaron en 3 grupos de edad: pacientes nacidos antes de 1946 (>70 años), nacidos entre 1946-1966 (50-70 años) y nacidos después de 1966 (<50 años). Esta distribución obedece a catalogar a los pacientes en función de las posibles vías de transmisión: el uso de jeringuillas no estériles para la administración de medicamentos antes de 1975, así como la vía transfusional antes de 1990 para los pacientes >70 años; y el uso de drogas intravenosas para los pacientes <50 años<sup>70,273,71</sup>.

### **3.3. GÉNERO**

Se estableció el género de los pacientes como Hombre y Mujer.

### **3.4. COINFECCIÓN VHC-VIH**

Se recogieron datos de infección por el VIH para definir a los pacientes como monoinfectados por VHC o coinfectados por VHC-VIH. En un principio se determinó a los pacientes con o sin infección por VIH a partir de la base de datos de Microbiología (serología positiva para el VIH y/o detección del ARN del VIH positiva). Este dato se confirmó a partir de la historia clínica, debido a que en algunos casos la serología del VIH no se encontraba en la base de datos de Microbiología y el ARN-VIH era negativo en todas las determinaciones.

### **3.5. COINFECCIÓN VHC-VHB**

Se recogieron datos de la serología del VHB para definir a los pacientes en función de la infección del VHB. Se consideraron como Negativos aquellos pacientes con AC anti-Core VHB negativo, como Seroconversiones de VHB a los pacientes con AC anti-Core VHB positivo con el Antígeno de superficie del VHB (AgHBs) negativo, y como Coinfección VHC-VHB a los pacientes con infección activa determinada por el AgHBs positivo.

### **3.6. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES**

La "población total o global" incluye a todos los pacientes del estudio. La mayoría de los pacientes proceden del área sanitaria del CHGUV y del centro penitenciario "Antoni Asunción"

---

---

Hernández” de Picassent, aunque también de otras áreas de las que el CHGUV es centro de referencia. En algunos casos los pacientes proceden de áreas de otros hospitales de la Comunidad Valenciana o de otra Comunidad Autónoma.

En función del origen o procedencia de los pacientes se establecieron dos grupos de población: un grupo denominado “población del área sanitaria” o “población del área”, que incluye tanto a los pacientes pertenecientes al área sanitaria del CHGUV, como a los pacientes de los hospitales de los que el Hospital General de Valencia es centro de referencia; y otro grupo denominado “población del centro penitenciario”, que incluye a la población reclusa de la prisión de Picassent.

Los pacientes de la “población del área sanitaria” antes mencionada se agruparon por localidades o por hospital de procedencia: Valencia (área de Valencia correspondiente al CHGUV), Torrent, Xirivella, Picassent, Alaquàs-Aldaia, Picanya-Paiporta, área del Hospital de Xàtiva y área del Hospital de Requena. En el estudio por localidades no se analizaron los pacientes de las poblaciones de Massanasa, Catarroja, Albal, Montserrat y Montroy, ya que aun agrupándolas por cercanía recogían un pequeño número de pacientes ( $n < 50$ ), ni tampoco se tuvo en cuenta el Hospital de Manises por incluir pacientes sólo hasta el 2010.

### 3.7. POSIBLE VÍA DE TRANSMISIÓN

Se recogieron datos sobre la probable vía de transmisión del VHC en los pacientes en los que este dato estaba registrado. Se clasificaron como vía de transmisión parenteral, vertical, sexual, y en caso de haber sido descartadas todas las anteriores se determinó como desconocida.

En relación a la vía parenteral se distinguieron:

- La vía nosocomial: pacientes con antecedentes de transfusión sanguínea, de administración de fármacos a través de material no desechable o donación de sangre de forma remunerada.
- La adicción a drogas por vía parenteral (ADVP)
- La presencia de algún tatuaje o *piercing*.

### 3.8 CONSUMO DE ALCOHOL

También se recogió, cuando estaba informado en la historia clínica, la existencia de consumo de riesgo de alcohol<sup>278</sup> asociado a la hepatitis por VHC.

En España, los niveles considerados de riesgo son: en mujeres y personas mayores de 65 años, consumir más de 17 UBE por semana o más de 3 UBE por ocasión de consumo; y en hombres, consumir más de 28 UBE por semana o más de 5 UBE por ocasión de consumo.

La cuantificación de consumo en UBE es el método de referencia, y permite una cuantificación rápida del consumo y una fácil conversión en gramos de alcohol puro. El valor de

la UBE en España se establece en 10 gr de alcohol y equivale a una consumición de vino (100mL), cava (100 mL) o cerveza (200 mL), y a media consumición de destilados o combinados (25 mL)<sup>279</sup>.

### **3.9 TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS**

De la misma forma se registró la presencia de trastornos psiquiátricos que pudieran estar asociados al consumo de tóxicos o a la contraindicación del uso del Interferón como tratamiento para la hepatitis por VHC.

### **3.10. HEPATITIS AGUDA O CRÓNICA**

Se recogieron datos clínicos y microbiológicos que determinaban si los pacientes tenían una infección aguda o crónica por el VHC.

### **3.11. TRATAMIENTOS CON INTERFERÓN**

Se recogieron datos de los tratamientos con IFN que los pacientes habían recibido para la infección por el VHC y que estaban registrados en la historia clínica.

Los pacientes se clasificaron como "naïve" cuando no habían recibido ningún tipo de tratamiento para la infección por el VHC, y como pacientes "tratados" cuando habían recibido algún tipo de tratamiento con Interferón previo a las nuevas combinaciones de AAD.

En los pacientes previamente tratados, los tratamientos incluidos fueron: monoterapia con Interferón; biterapia estándar con Interferón y Ribavirina; y triterapia con los primeros AAD, Telaprevir o Boceprevir, y posteriormente Simeprevir, asociados a Interferón y Ribavirina.

Otro de los datos recogidos fue la curación de la infección, de forma espontánea o a partir de una RVS tras un tratamiento de los nombrados previamente.

### **3.12. GRADO DE FIBROSIS HEPÁTICA**

Se recogieron datos sobre el grado de fibrosis hepática previa al tratamiento con los AAD más reciente. En la mayoría de los pacientes la fibrosis fue determinada mediante la elastografía de transición unidimensional (ET) comercializada con el nombre de FibroScan®, aunque en algún paciente, en el que esta prueba no se pudo realizar, el grado de fibrosis se determinó por el resultado de la última biopsia hepática junto a datos clínicos de función hepática.

En los pacientes con alto grado de fibrosis, se recogieron datos sobre la presencia de cirrosis compensada o descompensada.

En algunos casos los pacientes habían sido diagnosticados de hepatocarcinoma.

---

### 3.13. TRATAMIENTOS CON AAD LIBRES DE INTERFERÓN

De los pacientes tratados con AAD sin Interferón se recogieron los siguientes datos: pacientes *naïve* o con fracaso a tratamientos previos, fecha de inicio del tratamiento y su duración en semanas, combinación de AAD con o sin Ribavirina, y carga viral de ARN-VHC.

### 3.14. ARN-VHC DURANTE EL TRATAMIENTO CON AAD

En la mayoría de los pacientes tratados con AAD se recogieron durante el tratamiento cuatro determinaciones de la carga viral o cuantificación del ARN-VHC: basal, a las 4 semanas de inicio del tratamiento, al finalizar, y a las 12, 24 ó 48 semanas posteriores a su finalización para determinar la RVS.

La cuantificación del ARN-VHC se realizó mediante una prueba de amplificación de ácidos nucleicos *in vitro* en muestras de suero o plasma que determina de forma cuantitativa el ARN del VHC (genotipos del 1 al 6). Para el procesamiento automático de las muestras se utilizó en primer lugar el equipo COBAS® AmpliPrep® (Roche®), y posteriormente, para la amplificación y detección automatizadas se utilizó el analizador COBAS® Taqman® 48 (Roche®).

La cuantificación de ARN-VHC previa al tratamiento se categorizó en  $\leq 600.000$  UI/mL y  $> 600.000$  UI/mL, y la cuantificación de ARN-VHC durante y tras finalizar el tratamiento se categorizó en Indetectable y Detectable ( $< 15$  UI/mL y  $\geq 15$  UI/mL).

### 3.15. ESTUDIO DE RESISTENCIAS DEL VHC FRENTE A LOS AAD

En la mayoría de los casos en los que se produjo recaída o recidiva de la infección tras el tratamiento con AAD se volvió a tratar al paciente con otra combinación de AAD o con la misma durante más tiempo. Para ello, se realizó previamente el estudio de resistencias del virus frente a los AAD en el laboratorio de referencia, siguiendo las recomendaciones del estudio de Lontok et al (2015)<sup>280</sup>. También se recogió la combinación de AAD utilizada tras el fracaso inicial con AAD.

## 4. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se recogieron los datos en una tabla Excel y se realizó el análisis estadístico mediante el programa SPSS (Versión 25.0).

El análisis estadístico consta de todos los contrastes necesarios para la comprobación de las relaciones propuestas:

**Prueba  $\chi^2$  de Pearson (no paramétrica):** Se utilizó como prueba de asociación o dependencia entre dos variables categóricas, siempre que la frecuencia esperada de las celdas en la tabla de contingencia fuera superior a 5 casos. En caso contrario, y, sólo para variables dicotómicas, se usó la prueba exacta de Fisher.

**Prueba de la t de student para muestras independientes:** Se utilizó para contrastar la igualdad de medias en 2 muestras independientes de tipo continuo y distribución normal.

**Prueba ANOVA para muestras independientes:** Se empleó para contrastar la igualdad de medias en más de 2 muestras independientes de tipo continuo y distribución normal.

**Índice de Concordancia de Kappa:** Se utilizó para evaluar el grado de concordancia entre los resultados proporcionados por dos técnicas distintas. El índice de Kappa es un parámetro cuyo máximo valor posible es 1 (concordancia total) y toma el valor 0 cuando la concordancia observada es la que se esperaría por puro azar. Toma valores negativos si la concordancia observada es menor, incluso, que la esperada por el azar.

La tabla 9 permite interpretar el rango de valores posibles de un índice de Kappa:

Tabla 9. Valores del Índice de Kappa<sup>1</sup>

Valor de K	Fuerza de la concordancia
< 0,20	Pobre
0,21 - 0,40	Débil
0,41 - 0,60	Moderada
0,61 - 0,80	Buena
0,81 - 1,00	Muy buena

En el supuesto de nulidad del valor Kappa es necesario realizar un contraste de hipótesis.

**El nivel de significatividad** empleado en los análisis fue del 5% ( $\alpha=0,05$ ), siendo el p-valor, suponiendo que no hay diferencias entre grupos, la probabilidad de que los resultados obtenidos puedan ser debidos al azar.

Cuanto menor es el p-valor, menor será la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar y mayor evidencia habrá en contra de la hipótesis nula o inexistencia de diferencias. Cualquier p-valor  $<0,05$  es indicativo de una relación estadísticamente significativa, por contra, un p-valor  $\geq 0,05$  indica ausencia de relación.

<sup>1</sup> Altman DG. Practical statistics for medical research. New Cork: Chapman and Hall; 1991





## **V. RESULTADOS**



## 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

En primer lugar se analizaron las características de la población total del estudio, 3.195 pacientes a los que se realizó la determinación del genotipo del VHC en el periodo 2007-2016.

### 1.1. EDAD Y GÉNERO

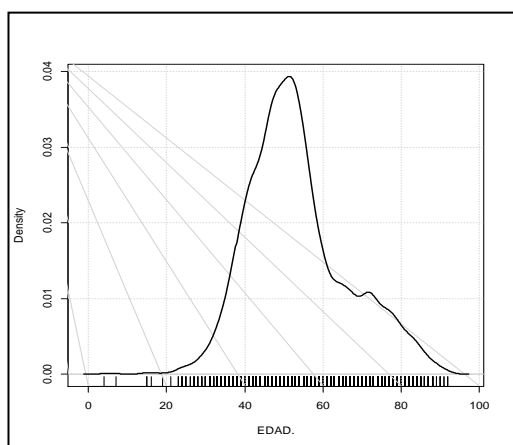
#### 1.1.1. Edad

La edad media del total de la población (n=3.190) fue de 53,35 años, con una desviación estándar (DS) de 12,74 años, y una mediana de 52 años. En 5 pacientes no se disponía de la fecha de nacimiento.

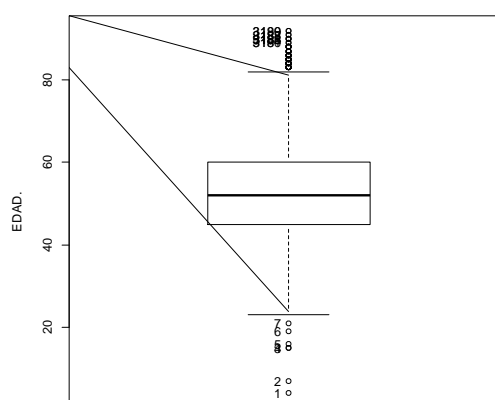
La edad mínima fue de 4 años (se observaron 5 pacientes menores de 18 años, un niño de 4 y otro de 7, dos pacientes de 15 y uno de 16 años); y la edad máxima fue de 92 años. Al eliminar los 6 valores atípicos en el extremo inferior (4-19 años) y los 10 del superior (89-92 años), la media se mantiene en 53 años.

En el primer cuartil se encuentran todos los pacientes <45 años y en el tercer cuartil todos los pacientes <60 años.

Gráfica 2. Densidad de la población en función de la edad



Gráfica 3. Diagrama de cajas con la edad media

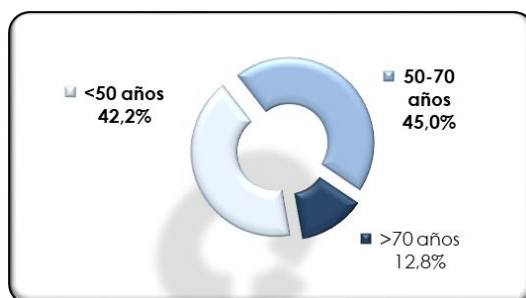


Los pacientes se distribuyeron por grupos de edad, encontrándose 1.345 pacientes <50 años (42,2%), 1.437 pacientes entre 50-70 años (45,0%), y 408 pacientes >70 años (12,8%).

Tabla 10. Grupos de edad y edad media

Grupos de edad	%	Edad media	DS
<b>&lt;50 años</b>	<b>42,2%</b>	42,31	5,64
<b>50-70 años</b>	<b>45,0%</b>	<b>56,85</b>	5,60
<b>&gt;70 años</b>	12,8%	77,49	5,08
<b>Total</b>	100%	53,35	12,74

Gráfica 4. Distribución por grupos de edad del total de la población

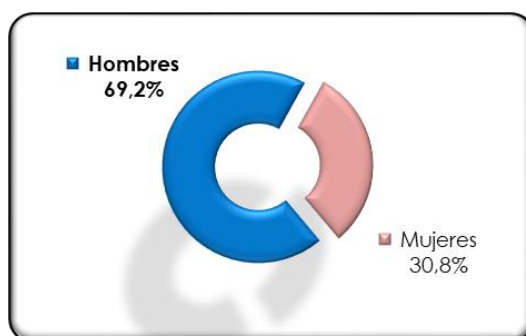


El test Chi<sup>2</sup> de bondad de ajuste para la variable grupos de edad demostró con un p-valor <0,001 que fueron más frecuentes los pacientes del grupo de 50-70 años con un 45%, seguidos del grupo de <50 años con un 42,2%. El grupo menos frecuente fueron los >70 años con 12,8%.

### 1.1.2. Género

Se observaron 2.211 hombres (69,6%) y 984 mujeres (30,8%).

Gráfica 5. Distribución por género del total de la población



El test Chi<sup>2</sup> de bondad de ajuste para la variable género demostró, con un p-valor <0,001, que fueron más frecuentes los hombres (más del doble), que las mujeres.

### 1.1.3. Edad y género

La edad media de los hombres fue de 51,1 años con una desviación típica de 11 años, y una mediana de 50 años. La edad media de las mujeres fue de 58,5 años con una desviación típica de 14,8 años, y una mediana de 57 años.

Tabla 11. Género y edad media del total de la población

Género	Edad media	DS
<b>Hombres</b>	<b>51,10</b>	11,00
<b>Mujeres</b>	<b>58,45</b>	14,78

El p-valor <0,001 de la prueba t de student indicó que la edad media de los hombres fue significativamente menor (7 años) que la de las mujeres.

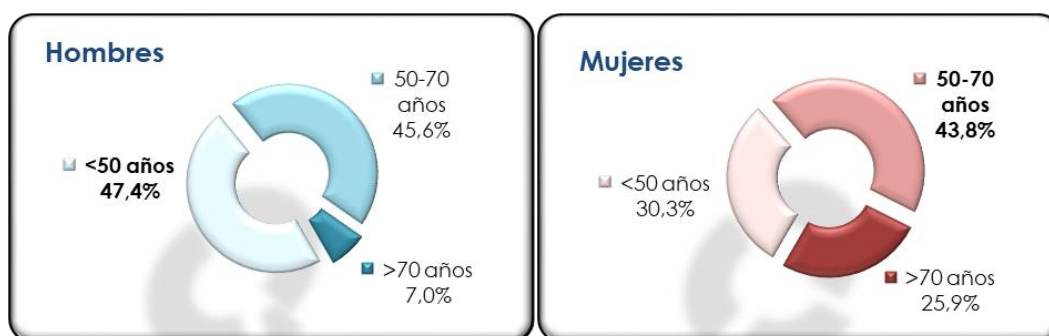
Por otro lado, al categorizar los pacientes por género y grupos de edad, se observó la siguiente distribución:

Tabla 12. Distribución por grupos de edad según el género

Grupos de edad	Hombres	Mujeres
<50 años	<b>47,4%</b>	30,3%
50-70 años	45,6%	43,8%
>70 años	7,0%	<b>25,9%</b>
<b>Total</b>	100%	100%

El p-valor <0.001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicaba que existía asociación significativa entre el grupo de edad y el género.

Gráfica 6. Distribución de la población masculina y femenina por grupos de edad



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

- En los hombres, el grupo de edad más frecuente fue el de <50 años, mientras que en las mujeres este grupo fue 17 puntos menor con respecto a los hombres.
- En las mujeres, el grupo de edad de >70 años tenía el triple de incidencia que en los hombres.
- El grupo de edad de 50-70 años en hombres y mujeres fue estadísticamente igual.

Tabla 13. Distribución por género y grupos de edad

Género y grupo de edad	N válido	% por grupo de edad		100%
<b>Hombres &lt;50 años</b>	1.048	<b>100%</b>	<b>77,9%</b>	<b>32,9%</b>
<b>Mujeres &lt;50 años</b>	297		22,1%	9,3%
<b>Hombres 50-70 años</b>	1.008	<b>100%</b>	<b>70,1%</b>	<b>31,6%</b>
<b>Mujeres 50-70 años</b>	429		29,9%	13,4%
<b>Hombres &gt;70 años</b>	154	<b>100%</b>	37,7%	4,8%
<b>Mujeres &gt;70 años</b>	254		<b>62,3%</b>	8,0%

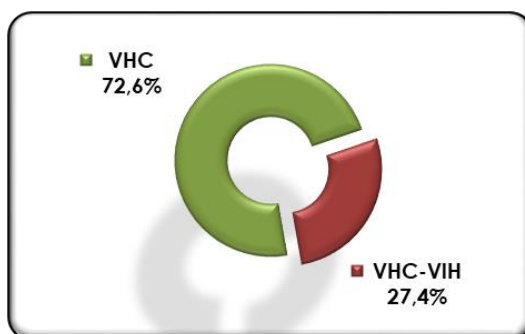
El grupo de edad de <50 años obtuvo el mayor porcentaje de hombres con un 77,9% en relación a las mujeres. El grupo de edad >70 años obtuvo el mayor porcentaje de mujeres con un 62,3% en relación a los hombres.

El grupo de edad y género más frecuente fue el de hombres <50 años, seguido de los hombres de 50-70 años. Las mujeres de 50-70 años fueron el tercer grupo más frecuente, y el grupo menos frecuente fue el de los hombres >70 años.

## 1.2. COINFECCIÓN VHC-VIH

Se observaron 2.320 pacientes mono infectados por el VHC (72,6%), y 875 pacientes coinfectados VHC-VIH (27,4%).

Gráfica 7. Distribución de la población en función de la infección por VIH



El test  $\chi^2$  de bondad de ajuste para la variable infección VIH, demostró con un p-valor <0,001, que los pacientes mono infectados VHC fueron más frecuentes (más del doble), que los coinfectados VHC-VIH.

### 1.2.1. Coinfección VHC-VIH y edad

La edad media de los pacientes mono infectados VHC fue de 55,2 años, con una desviación típica de 13,8 años. La mediana fue de 53 años.

La edad media de los pacientes coinfectados VHC-VIH fue de 48,4 años, con una desviación típica de 7,3 años. La mediana fue de 49 años.

Tabla 14. Edad media en función de la infección por el VIH

VIH	Edad media	DS
<b>Mono infectados VHC</b>	<b>55,24</b>	13,81
<b>Coinfectados VHC-VIH</b>	<b>48,38</b>	7,28

El p-valor <0,001 de la prueba t de Student indica que la edad media de los pacientes coinfectados VHC-VIH fue significativamente menor (7 años), que la de los mono infectados VHC.

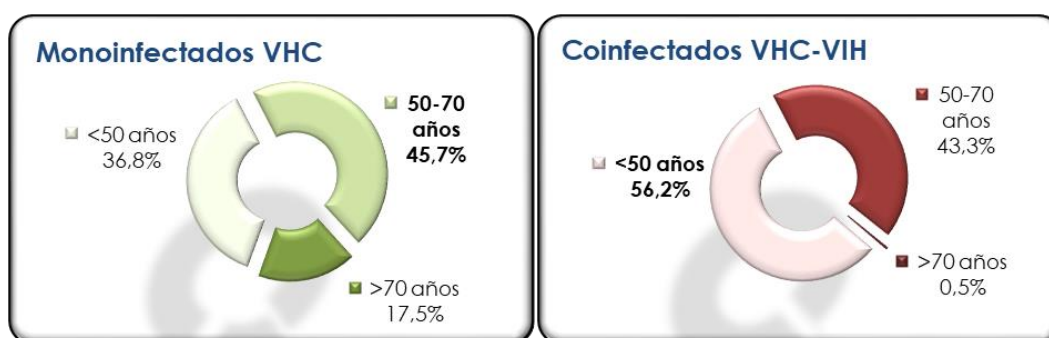
Por otro lado, al categorizar los pacientes por la infección VIH y grupos de edad se observó la siguiente distribución:

Tabla 15. Distribución por grupos de edad en función de la infección por el VIH

Grupos de edad	Monoinfectados VHC	Coinfectados VHC-VIH
<50 años	36,8%	<b>56,2%</b>
50-70 años	45,7%	43,3%
>70 años	<b>17,5%</b>	0,5%
<b>Total</b>	100%	100%

El p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indica que existe asociación significativa entre el grupo de edad y la coinfección VHC-VIH.

Gráfica 8. Distribución por grupos de edad en los mono y coinfectados VHC-VIH



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se dieron estas asociaciones (p-valores <0,05):

- En los coinfectados VHC-VIH el grupo de edad de <50 años fue el más frecuente, mientras que en los monoinfectados VHC este grupo fue 20 puntos menor.
- En los monoinfectados VHC el grupo de edad >70 años supera más de 30 veces al de los coinfectados VHC-VIH.
- El grupo de edad de 50-70 años en ambos grupos es estadísticamente igual.

Tabla 16. Distribución de la población en grupos de edad e infección por el VIH

Grupos de edad y VIH		N válido	% por grupo de edad		100%
<b>Monoinfección VHC</b>	<b>&lt;50 años</b>	853	<b>100%</b>	<b>63,4%</b>	<b>26,7%</b>
	<b>Coinfección VHC-VIH</b>	492		36,6%	15,4%
<b>Monoinfección VHC</b>	<b>50-70 años</b>	1.058	<b>100%</b>	<b>73,6%</b>	<b>33,2%</b>
	<b>Coinfección VHC-VIH</b>	379		26,4%	11,9%
<b>Monoinfección VHC</b>	<b>&gt;70 años</b>	404	<b>100%</b>	<b>99,0%</b>	12,7%
	<b>Coinfección VHC-VIH</b>	4		1,0%	0,1%

En todos los grupos de edad los pacientes mono infectados VHC fueron más frecuentes, aunque con tasas del 99% en el grupo de >70 años, del 73% en el grupo de 50-70 años y del 63,4% en los <50 años.

Los mono infectados VHC de 50-70 años fueron el grupo más frecuente con un 33,2%, seguido del grupo de mono infectados VHC <50 años. En tercer lugar estaban los coinfectados VHC-VIH <50 años. El grupo menos frecuente o casi inexistente fue el de los coinfectados VHC-VIH >70 años, con un 0,1%.

### 1.2.2. Coinfección VHC-VIH y género

Separando los pacientes en función de la infección por el VIH, se observó que el género masculino predominó en ambos grupos, en los mono infectados VHC con el 64,6%, y en los coinfectados VHC-VIH con el 81,4%.

Tabla 17. Distribución por género en función de la infección por el VIH

Género	VHC	VHC-VIH
<b>Hombres</b>	64,6%	<b>81,4%</b>
<b>Mujeres</b>	<b>35,4%</b>	18,6%
<b>Total</b>	100%	100%

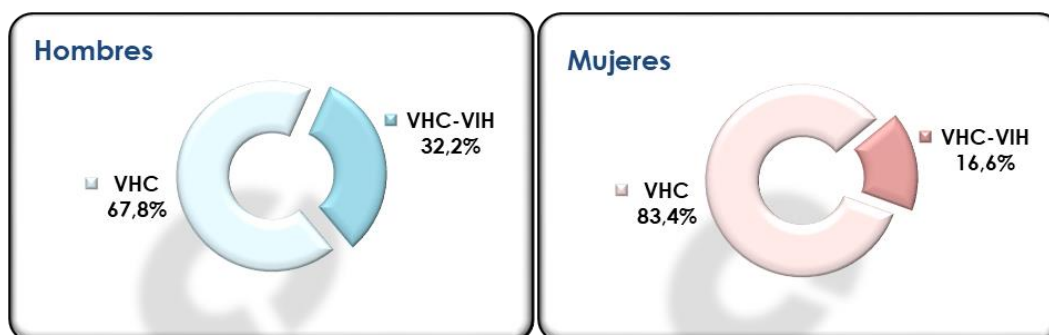
Cuando los separamos por género, en hombres y mujeres predominan los mono infectados VHC.

Tabla 18. Distribución de la infección por el VIH en función del género

VIH	Hombres	Mujeres
<b>Mono infectados VHC</b>	67,8%	<b>83,4%</b>
<b>Coinfectados VHC-VIH</b>	<b>32,2%</b>	16,6%
<b>Total</b>	100%	100%

El p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indica que existe asociación significativa entre el género y la infección por el VIH.

Gráfica 9. Distribución de la infección por VIH en la población masculina y femenina





Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas  $\chi^2$  y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se dieron estas asociaciones ( $p$ -valores  $<0,05$ ):

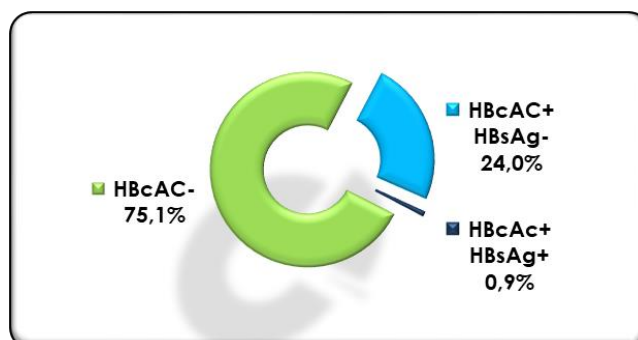
- En los coinfectados VHC-VIH la proporción de hombres fue superior de forma significativa a la de mujeres. En los mono infectados VHC la proporción de mujeres fue casi el doble que en los coinfectados VHC-VIH.
- En los hombres la proporción de coinfectados VHC-VIH fue significativamente mayor (el doble) que en las mujeres. En las mujeres la proporción de mono infectados por VHC fue significativamente mayor que en los hombres.

## 1.3. COINFECCIÓN VHC CON OTROS VIRUS HEPATOTRÓPOS

### 1.3.1. Virus de la hepatitis B (VHB)

Se observaron 794 pacientes con seroconversión positiva para el VHB (24,9%) a partir de la determinación Ac anti-Core del VHB positiva (HBcAC+), de los que sólo 28 tenían una infección activa con el AgHBs positivo (3,5%).

Gráfica 10. Distribución de la infección por el VHB en el total de la población



El test  $\chi^2$  de bondad de ajuste para la variable infección por el VHB demostró con un  $p$ -valor  $<0,001$  que los pacientes no infectados por el VHB fueron más frecuentes (más del doble), que los que habían pasado la infección por el VHB o tenían una infección activa del VHB.

#### A. Infección por VHB y edad

La edad media de los pacientes con hepatitis por VHC sin infección por el VHB fue de 53,6 años, con una desviación típica de 13,4 años. La mediana fueron 52 años.

La edad media de los pacientes con hepatitis por VHC e infección por el VHB (tanto seroconversión positiva como infección activa) fue de 52,6 años, con una desviación típica de 10,5 años. La mediana fueron 51 años.

Tabla 19. Edad media en función de la infección por el VHB

Infección por VHB	Edad media	DS
No infección por VHB (HBcAc-)	<b>53,60</b>	13,39
Infección por VHB (HBcAc+)	<b>52,64</b>	10,49

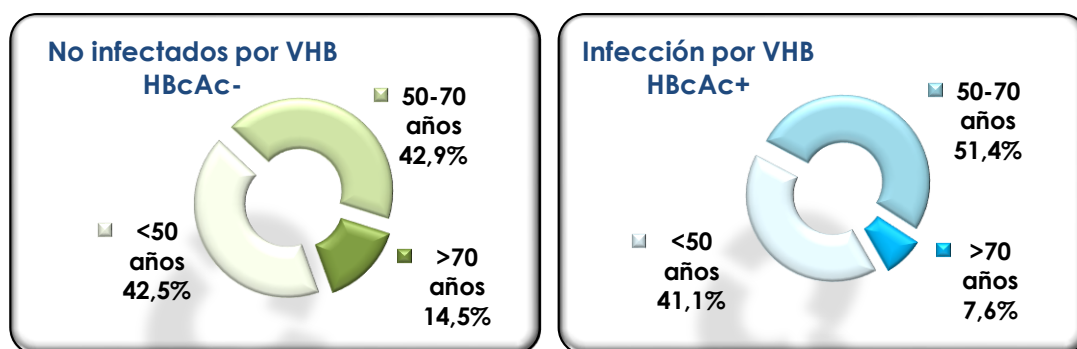
El p-valor 0,038 de la prueba t de Student indica que la edad media de los pacientes infectados por el VHB fue significativamente menor que la de los no infectados por VHB.

Tabla 20. Distribución por grupos de edad en función de la infección por el VHB

Grupos de edad	HBcAc-	HBcAc+
<50 años	42,5%	41,1%
50-70 años	42,9%	<b>51,4%</b>
>70 años	<b>14,5%</b>	7,6%
Total	100%	100%

El p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indica que existe asociación significativa entre el grupo de edad y la infección por el VHB.

Gráfica 11. Distribución por grupos de edad en función de la infección por el VHB



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indican entre qué categorías se dan estas asociaciones (p-valores <0,05):

- En los pacientes no infectados por el VHB (HBcAc-) la proporción del grupo de >70 años es el doble que en los infectados por el VHB.
- En los pacientes con infección por el VHB (HBcAc+) el grupo de 50-70 años fue significativamente superior al de los no infectados por el VHB (casi 9 puntos superior).

Tabla 21. Distribución de la población en grupos de edad e infección por el VHB

Grupos de edad y hepatitis B		N válido	% por grupo de edad		100%
<b>HBcAc -</b>	<b>&lt;50 años</b>	1.019	<b>100%</b>	<b>75,8%</b>	<b>31,9%</b>
<b>HBcAc +</b>	<b>&lt;50 años</b>	326		71,6%	10,2%
<b>HBcAc -</b>	<b>50-70 años</b>	1.029	<b>100%</b>	<b>71,6%</b>	<b>32,3%</b>
<b>HBcAc +</b>	<b>50-70 años</b>	408		28,4%	12,8%
<b>HBcAc -</b>	<b>&gt;70 años</b>	348	<b>100%</b>	<b>85,3%</b>	10,9%
<b>HBcAc +</b>	<b>&gt;70 años</b>	60		14,7%	1,9%

En todos los grupos de edad los pacientes no infectados por el VHB fueron más frecuentes, aunque con una tasa mayor en el grupo de >70 años.

Los pacientes no infectados por el VHB de 50-70 años fueron el grupo más frecuente con un 31,9%, seguidos de los <50 años con un 32,3%. El tercer lugar con un 12,8% fueron los infectados por el VHB (HBsAc+) de 50-70 años. El grupo menos frecuente fueron los infectados por el VHB (HBsAc+) >70 años con un 1,9%.

## B. Infección por VHB y género

Separando los pacientes en función de la infección por el VHB (HBcAc), se observó que el género masculino fue más frecuente en ambos grupos, los no infectados (HBcAc-) con el 66,5%, y los infectados por el VHB (HBcAc+) con el 77,3%.

Tabla 22. Distribución por género en función de la infección por el VHB

Género	HBcAc-	HBcAc+
<b>Hombres</b>	66,5%	77,3%
<b>Mujeres</b>	<b>33,5%</b>	22,7%
<b>Total</b>	100%	100%

Cuando los separamos por género, en hombres y mujeres predominan los no infectados VHB.

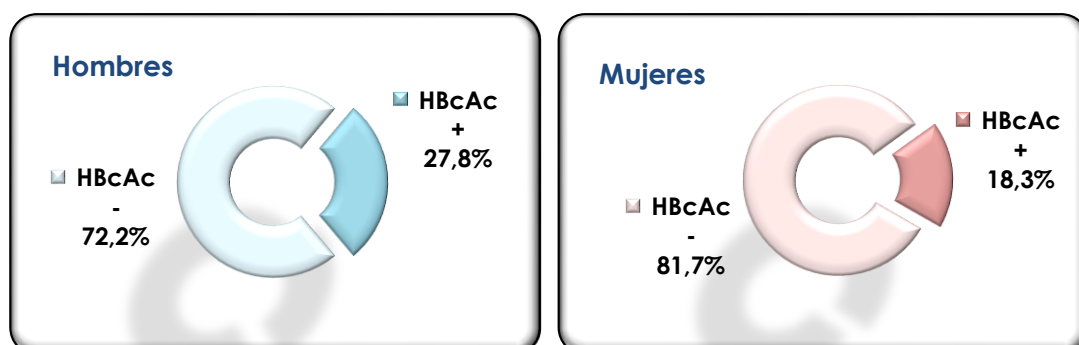
Tabla 23. Distribución de la infección por el VHB en función del género

VHB	Hombres	Mujeres
<b>HBcAc-</b>	72,2%	81,7%
<b>HBcAc+</b>	<b>27,8%</b>	18,3%
<b>Total</b>	100%	100%

El p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indica que existe asociación significativa entre el género y la infección por el VHB.

- La proporción de infectados por el VHC y VHB (HBcAc+) fue inferior en las mujeres que en los hombres.

Gráfica 12. Distribución de la infección por el VHB por género



### C. Infección por VHB y VIH

Separando los pacientes en función de la infección por el VHB y el VIH, se observó que 537 pacientes del total estaban coinfectados por el VHC-VIH (16,8%), y 338 estaban coinfectados por el VHC-VIH junto con el HBcAc+ (10,6%).

Tabla 24. Distribución de la población en función de la infección por el VHB y el VIH

VHC	VHC-VIH	VHC y HBcAc+	VHC-VIH y HBcAc+
58,3%	<b>16,8%</b>	14,3%	<b>10,6%</b>

El p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre la infección por el VHB y la infección por el VIH.

- La tasa de infección por VIH fue casi el doble, de forma significativa, en los pacientes con infección por el VHB (HBcAc+) con un 42,6%, que en los no infectados por el VHB (HBcAc-) cuya tasa de VIH fue del 22,4%.

Tabla 25. Distribución de la infección por el VIH en función de la infección por el VHB

VHB	HBcAc-	HBcAc+
<b>Monoinfectados VHC</b>	<b>77,6%</b>	<b>57,4%</b>
<b>Coinfectados VHC-VIH</b>	22,4%	42,6%
<b>Total</b>	100%	100%

### 1.3.2. Coinfección VHC y VHD

Ninguno de los pacientes del estudio, infectados por el VHB, estaba infectado por el virus de la hepatitis delta.

### 1.3.3. Coinfección VHC y VHE

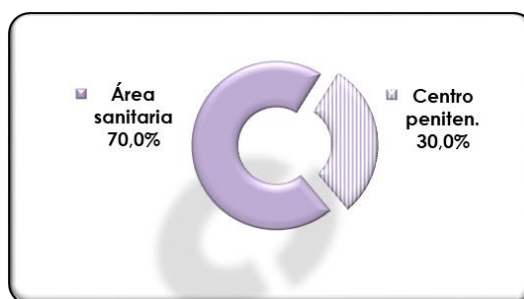
Durante el estudio se observó una infección por VHE en una paciente coinfectada VHC-VIH, que se aclaró de forma espontánea. Esta paciente estaba, además, infectada por el VHB.

## 1.4. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES

La población del área sanitaria suponía un 70% del total del estudio, con 2.237 pacientes pertenecientes al área sanitaria del Hospital General de Valencia, junto con los de otros hospitales de los que el Hospital General es su hospital de referencia.

La población del centro penitenciario suponía el restante 30% con 958 pacientes.

Gráfica 13. Distribución de la población en función de la procedencia



De la población del área sanitaria, 1.739 pacientes procedían del área sanitaria del Hospital General de Valencia (77,7%), y 498 procedían de áreas de otros hospitales (22,3%):

Gráfica 14. Distribución de la población del área sanitaria del CHGUV



Los 1.739 pacientes del área sanitaria del Hospital General de Valencia suponían el 54,4% del total de la población del estudio, y tenían su lugar de residencia en localidades pertenecientes al CHGUV:

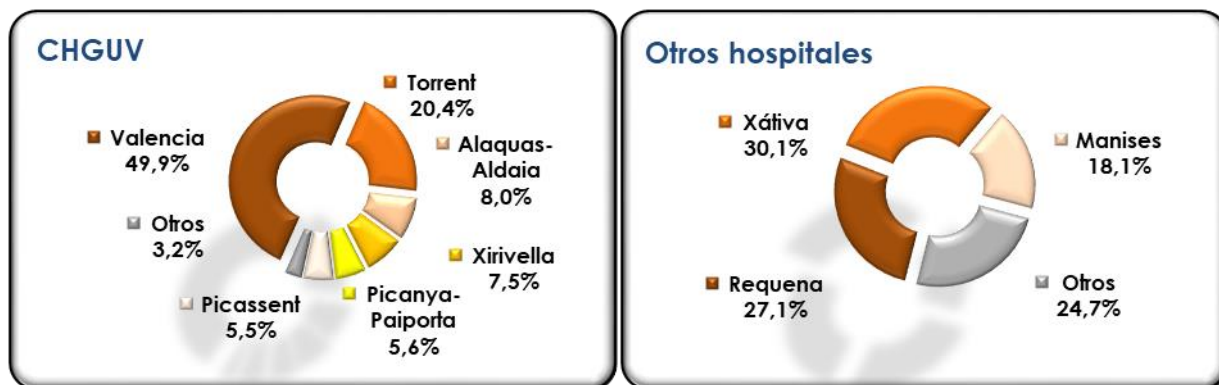
- Valencia (zona del CHGUV) con 867 pacientes suponía el 27,1% del total de la población del estudio.
- Torrent con 354 pacientes (11,1% del total).
- Alaquàs-Aldaia con 139 pacientes (4,4% del total).

- Xirivella con 130 pacientes (4,1% del total).
- Picanya-Paiporta con 98 pacientes (3,1% del total).
- Picassent con 96 pacientes (3,0% del total).
- El resto procedían de Montserrat-Montroy con 33 pacientes, y de Massanasa-Catarroja-Albal con 22 pacientes (1,7% del total).

Los 498 pacientes pertenecientes a otros hospitales (15,6% del total) se agruparon en función del hospital del que procedían:

- Hospital de Manises, que en el periodo 2008-2010 tuvo al CHGUV como hospital de referencia: 90 pacientes (2,8% del total).
- Hospital comarcal de Xàtiva, que desde el 2012 tiene al CHGUV como hospital de referencia: 150 pacientes (4,7% del total).
- Hospital comarcal de Requena, que ha tenido al CHGUV como hospital de referencia durante todos los años del estudio: 135 pacientes (4,2% del total).
- Otros hospitales de la Comunidad Valenciana, tanto de la provincia de Castellón, como de Valencia y Alicante: 123 pacientes que recibían seguimiento médico y en muchas ocasiones tratamiento de la hepatitis por VHC en las consultas externas de los Servicios de Enfermedades Infecciosas o de Patología Digestiva del CHGUV (3,8% del total).
- Hospitales de la Comunidad Valenciana o de otra Comunidad Autónoma: 45 pacientes que se derivaron posteriormente a su hospital de referencia.

Gráfica 15. Distribución de la población del área sanitaria por localidades



### 1.4.1. Procedencia y edad

#### A. Área sanitaria y centro penitenciario

La edad media de los pacientes de la población del área sanitaria fue de 56,9 años, y la mediana fue de 55 años. La edad media de los pacientes del centro penitenciario fue de 45,2 años, y la mediana fue de 45 años.

Tabla 26. Edad media en función de la procedencia del total de la población

Procedencia	Edad media	DS
<b>Área sanitaria</b>	<b>56,86</b>	12,97
<b>Centro Penitenciario</b>	<b>45,18</b>	7,28

El p-valor  $<0,001$  de la prueba t de Student indicó que la edad media de los pacientes del área sanitaria con 57 años, fue significativamente superior a la edad media de los pacientes del centro penitenciario con 45 años.

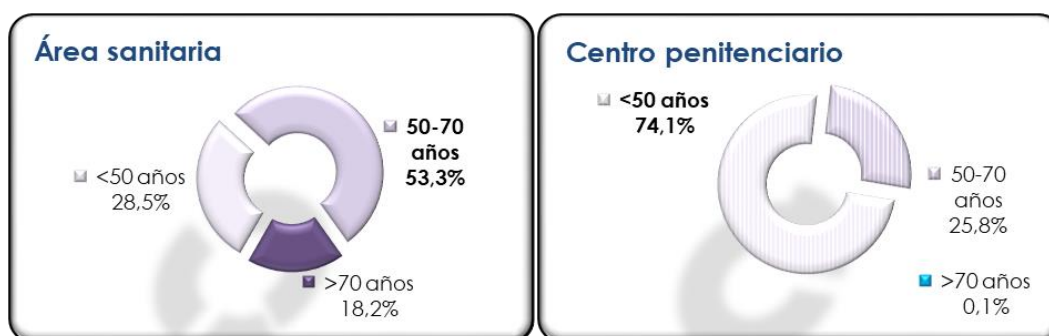
Al categorizar los pacientes por grupos de edad:

Tabla 27. Distribución por grupos de edad en función de la procedencia

Grupos de edad	Área sanitaria	Centro penitenciario
<b>&lt;50 años</b>	28,5%	<b>74,1%</b>
<b>50-70 años</b>	<b>53,3%</b>	25,8%
<b>&gt;70 años</b>	<b>18,2%</b>	0,1%
<b>Total</b>	100%	100%

El p-valor  $<0,001$  de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que existe asociación significativa entre el grupo de edad y la procedencia de los pacientes (área sanitaria o centro penitenciario).

Gráfica 16. Distribución por grupos de edad de la población en función de su procedencia



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores  $<0,05$ ):

- El grupo de edad de 50-70 años de la población del área sanitaria, fue superior (más de 20 puntos), que el mismo grupo del centro penitenciario.
- En la población del centro penitenciario, el grupo de edad de <50 años fue superior (más del doble), que en la población del área sanitaria.
- El grupo de edad de >70 años fue inexistente en el centro penitenciario, mientras que en el área sanitaria supuso un 18%.

Tabla 28. Distribución por grupos de edad y procedencia del total de la población

Grupos de edad y procedencia		N válido	% por grupo de edad		100%
Área sanitaria	<50 años	637	100%	47,4%	20,0%
Centro penitenciario	<50 años	708		52,6%	22,2%
Área sanitaria	50-70 años	1.190	100%	82,8%	37,3%
Centro penitenciario	50-70 años	247		17,2%	7,7%
Área sanitaria	>70 años	407	100%	99,8%	12,8%
Centro penitenciario	>70 años	1		0,2%	0,0%

En el grupo de edad de <50 años los pacientes del centro penitenciario fueron más frecuentes, mientras que en los grupos de 50-70 y >70 años los pacientes del área sanitaria fueron más frecuentes.

Los pacientes del área sanitaria de 50-70 años fueron el grupo más numeroso con un 37,3%, seguidos de los pacientes del centro penitenciario de <50 años con un 22,2%. Sólo un paciente >70 años se observó en el centro penitenciario.

## B. Localidades del área sanitaria

Al agrupar por localidades a los pacientes del área sanitaria los resultados fueron:

Tabla 29. Edad media en función de la localidad

Localidades	Edad media	DS
Valencia	57,51	12,82
Torrente	56,02	12,60
Alaquàs-Aldaia	55,13	12,49
Xirivella	56,82	13,01
Picanya-Paiporta	54,43	12,84
Picassent	52,72	11,61
Hospital de Xàtiva	65,03	13,82
Hospital de Requena	56,44	13,47

El p-valor <0,001 de la prueba ANOVA indicó que existía asociación significativa entre la edad media y la localidad de procedencia de los pacientes. Las pruebas post hoc de Tukey con corrección para comparaciones múltiples indicaron (p-valores <0,05):

- La edad media en el área del Hospital de Xàtiva con 65 años fue significativamente mayor que en el resto de localidades.
- La edad media de las localidades distintas de Xàtiva fue de 53-57 años (estadísticamente iguales). Sólo se observaron diferencias significativas entre la edad media de Valencia con 57 años y la de Picassent con 53 años (p=0,01).



## 1.4.2. Procedencia y género

### A. Área sanitaria y centro penitenciario

Al analizar el género en función de la procedencia (área sanitaria y centro penitenciario):

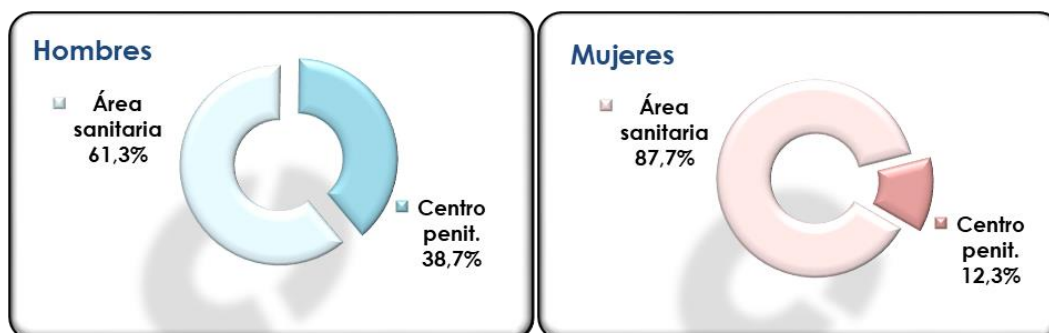
Tabla 30. Distribución por género en función de la procedencia

Género	Área sanitaria	Centro penitenciario
<b>Hombres</b>	<b>61,3%</b>	<b>87,7%</b>
<b>Mujeres</b>	38,7%	12,3%
<b>TOTAL</b>	100%	100%

El p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre el género y la procedencia de los pacientes.

- La proporción de hombres fue significativamente superior en el centro penitenciario que en la población del área sanitaria.

Gráfica 17. Distribución de la población en función de su procedencia en hombres y mujeres



### B. Localidades del área sanitaria

Cuando se analizó por separado la población del área sanitaria por localidades, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 31. Distribución por género en función de la localidad o área sanitaria

Localidades	Hombres	Mujeres	Total
<b>Valencia</b>	60,9%	39,1%	100%
<b>Torrente</b>	67,5%	<b>32,5%</b>	100%
<b>Alaquàs-Aldaia</b>	66,2%	33,8%	100%
<b>Xirivella</b>	59,2%	40,8%	100%
<b>Picanya-Paiporta</b>	65,3%	34,7%	100%
<b>Picassent</b>	63,5%	36,5%	100%
<b>Hospital de Xàtiva</b>	<b>50,0%</b>	<b>50,0%</b>	100%
<b>Hospital de Requena</b>	62,2%	37,8%	100%

El p-valor 0,023 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que existía una ligera asociación significativa entre el género y la localidad de procedencia de los pacientes.

- La proporción de hombres fue significativamente inferior en el área del hospital de Xàtiva, así como la de mujeres fue significativamente superior, en relación al resto de localidades.
- La proporción de mujeres en la localidad de Torrente fue significativamente inferior al resto de localidades.

### 1.4.3. Procedencia y coinfección VHC-VIH

#### A. Área sanitaria y centro penitenciario

Al analizar la coinfección VHC-VIH tras agrupar los pacientes en función de su procedencia (área sanitaria y centro penitenciario), se observó que:

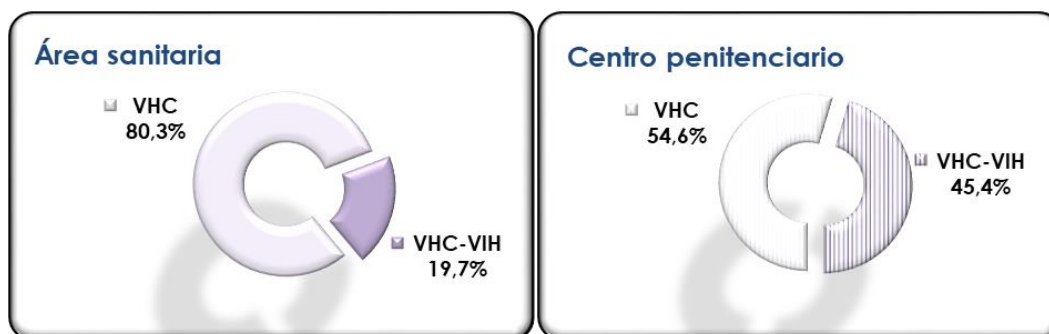
Tabla 32. Distribución de la infección del VIH en función de la procedencia

VIH	Área sanitaria	Centro penitenciario
<b>Monoinfectados VHC</b>	80,3%	54,6%
<b>Coinfectados VHC-VIH</b>	19,7%	45,4%
<b>Total</b>	100%	100%

El p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre la coinfección VHC-VIH y la procedencia de los pacientes.

- La proporción de coinfectados VHC-VIH fue significativamente superior (más del doble) en el centro penitenciario que en la población del área sanitaria.
- Por el contrario, la proporción de no infectados por el VIH fue significativamente superior en el área sanitaria.

Gráfica 18. Distribución de la infección por VIH en función de la procedencia



## B. Localidades del área sanitaria

Cuando se analizó la población del área sanitaria por localidades, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 33. Distribución de la infección por el VIH en función de la localidad

Localidades	VHC	VHC-VIH	Total
<b>Valencia</b>	80,2%	19,8%	100%
<b>Torrente</b>	85,3%	<b>14,7%</b>	100%
<b>Alaquàs-Aldaia</b>	70,5%	<b>29,5%</b>	100%
<b>Xirivella</b>	80,8%	19,2%	100%
<b>Picanya-Paiporta</b>	77,6%	22,4%	100%
<b>Picassent</b>	68,8%	<b>31,2%</b>	100%
<b>Hospital de Xàtiva</b>	<b>95,3%</b>	<b>4,7%</b>	100%
<b>Hospital de Requena</b>	84,4%	15,6%	100%

El p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre la coinfección VHC-VIH y la localidad de procedencia de los pacientes.

- La proporción de no infectados por el VIH fue significativamente superior en el área del hospital de Xàtiva.
- La proporción de coinfectados VHC-VIH fue significativamente superior en las localidades de Picassent y la agrupación Alaquàs-Aldaia. Al contrario, la tasa de coinfectados VHC-VIH fue significativamente inferior en la localidad de Torrente y el área del hospital de Xàtiva.

### 1.4.3. Procedencia e infección por el VHB

#### A. Área sanitaria y centro penitenciario

Al agrupar los pacientes en función de su procedencia y analizar la infección por el VHB, se observó que:

Tabla 34. Distribución de la infección del VHB en función de la procedencia

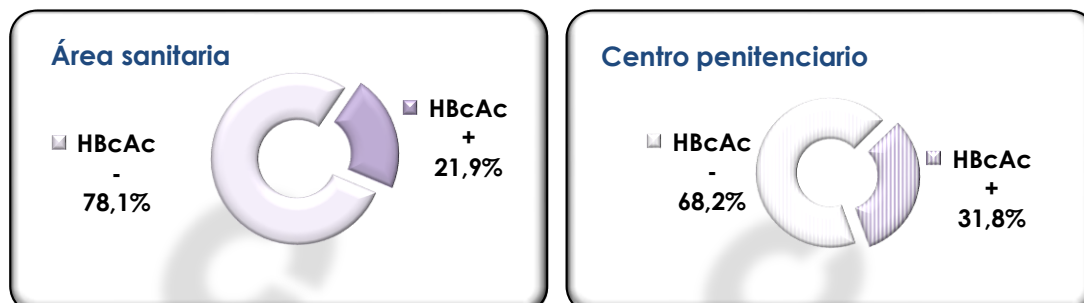
VHB	Área sanitaria	Centro penitenciario
<b>No infección por VHB (HBcAc-)</b>	78,1%	68,2%
<b>Infección por VHB (HBcAc+)</b>	<b>21,9%</b>	<b>31,8%</b>
<b>Total</b>	100%	100%

El p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre la infección por el VHB (HBcAc+) y la procedencia de los pacientes.

- La proporción de pacientes con infección por el VHB (HBcAc+) fue significativamente superior en el centro penitenciario que en la población del área sanitaria.

- Por el contrario, la proporción de no infectados por el VHB (HBcAc-) fue significativamente superior en el área sanitaria.

Gráfica 19. Distribución de la infección del VHB en función de la procedencia



## B. Localidades del área sanitaria

Cuando se analizó la población del área sanitaria por localidades, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 35. Distribución de la infección por el VHB en función de la localidad o área sanitaria

Localidades	HBcAc-	HBcAc+	Total
<b>Valencia</b>	71,3%	<b>28,7%</b>	100%
<b>Torrente</b>	76,3%	23,7%	100%
<b>Alaquàs-Aldaia</b>	68,3%	<b>31,7%</b>	100%
<b>Xirivella</b>	72,3%	27,7%	100%
<b>Picanya-Paiporta</b>	83,7%	<b>16,3%</b>	100%
<b>Picassent</b>	76,0%	24,0%	100%
<b>Hospital de Xàtiva</b>	98,7%	<b>1,3%</b>	100%
<b>Hospital de Requena</b>	93,3%	<b>6,7%</b>	100%

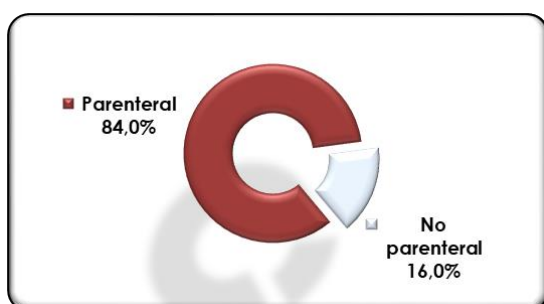
El p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre la infección por el VHB (HBcAc+) y la localidad de procedencia de los pacientes.

- La proporción de infectados por el VHB (HBcAc+) fue significativamente inferior en el área del hospital de Xàtiva, el área del hospital de Requena y la agrupación Picanya-Paiporta. Al contrario, fue significativamente superior en Valencia y la agrupación Alaquàs-Aldaia.
- La proporción de no infectados por el VHB (HBcAc-) fue significativamente superior en las áreas del hospital de Xàtiva y de Requena, y significativamente inferior en Valencia.

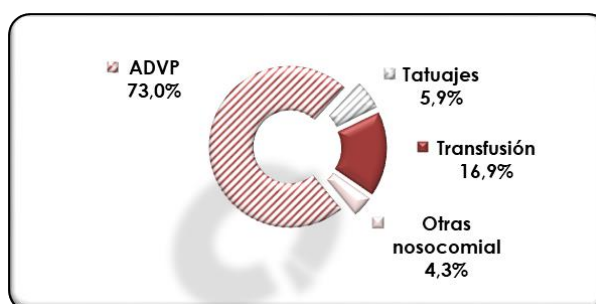
## 1.5. VÍA DE TRANSMISIÓN

Se recogieron datos de la posible vía de transmisión del VHC en 995 pacientes (31,1% del total de la población del estudio), estando ausente esta información en el resto. Predominó la vía parenteral como origen de la transmisión, observándose en 836 pacientes (84,0%), mientras que la vía sexual se registró en 26 pacientes (2,6%) y la vertical en 10 (0,1%). En 123 pacientes (12,4%) no se encontró una posible vía de transmisión tras descartar las más habituales, considerándose como vía desconocida.

Gráfica 20. Distribución de las vías de transmisión



Gráfica 21. Distribución de las vías de transmisión parenteral



Del total de pacientes con vía de transmisión conocida, 610 eran adictos a drogas vía parenteral o ADVP (61,3% del total), 141 recibieron una transfusión sanguínea (14,2% del total), en 49 el único hallazgo fue la presencia de algún tatuaje (4,9% del total), y 36 recibieron una inyección con jeringas/aguja no desechables, sufrieron una cirugía o donaron sangre de forma remunerada (3,6% del total).

### 1.5.1. Vía de transmisión y edad

La edad media de los pacientes en función de la posible vía de transmisión fue la siguiente:

Tabla 36. Edad media en función de la vía de transmisión

Vía transmisión	Edad media	DS
Parenteral ADVP	47,01	7,26
Parenteral tatuajes	47,88	8,93
Parenteral TRANSFUSIÓN	63,38	11,47
Parenteral otras vías nosocomiales	59,67	12,42
Sexual	50,12	10,94
Vertical	27,20	15,13
Desconocida	57,10	11,67

El p-valor <0,001 de la prueba ANOVA indicó que existía significación estadística entre la edad media y la vía de transmisión.

Las pruebas post hoc de Tukey con corrección para comparaciones múltiples indicaron entre qué vías de transmisión se dieron las diferencias (p-valores <0,05):

- La edad media en la vía de transmisión vertical fue significativamente menor que en el resto de vías de transmisión.
- La edad media de las vías de transmisión por ADPV y tatuajes, así como la vía sexual fue de 47-50 años (estadísticamente iguales).
- Y la edad media de las vías de transmisión parenteral nosocomial (transfusión y otras), junto con la vía desconocida, fueron de 56 y 62 años (estadísticamente iguales).

Al agrupar los pacientes por grupos de edad y en función de las distintas vías de transmisión:

Tabla 37. Distribución por grupos de edad en función de las vías de transmisión

Grupos de edad	Parenteral	No Parenteral
<b>&lt;50 años</b>	<b>51,1%</b>	32,1%
<b>50-70 años</b>	42,8%	<b>56,0%</b>
<b>&gt;70 años</b>	6,1%	<b>11,9%</b>
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre el grupo de edad y la vía de transmisión.

Las pruebas de comparación de columnas (p-valores <0,05) indicaron que:

- El grupo de edad <50 años fue superior cuando la vía de transmisión fue parenteral, que cuando fue no parenteral.
- Los grupos de edad 50-70 años y >70 años tuvieron una mayor prevalencia cuando la vía de transmisión fue no parenteral, en relación a la vía parenteral.

### A. Vía parenteral y edad

Al considerar únicamente la vía parenteral, los pacientes se categorizaron en dos grupos: aquellos con sospecha de infección por vía nosocomial, transfusión o uso de material no desechable, y aquellos con antecedentes de ADVP y/o tatuajes

Tabla 38. Distribución por grupos de edad en función de las vías de transmisión parenteral

Grupos de edad	ADVP y tatuajes	Nosocomial
<b>&lt;50 años</b>	<b>61,2%</b>	13,6%
<b>50-70 años</b>	38,7%	<b>58,2%</b>
<b>&gt;70 años</b>	0,2%	<b>28,2%</b>
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación entre el grupo de edad y el tipo de vía de transmisión parenteral. Las pruebas de comparación de columnas ( $p < 0,05$ ) indicaron que:

- El grupo de edad <50 años fue superior cuando la vía parenteral fue la ADVP y/o tatuajes, que cuando era nosocomial.
- Los grupos de 50-70 años y >70 años fueron más frecuentes cuando la vía parenteral fue nosocomial.

### B. Vía no parenteral y edad

Cuando sólo se consideraron las vías de transmisión no parenterales:

Tabla 39. Distribución por grupos de edad en función de las vías de transmisión no parenteral

Grupos de edad	Desconocida	Sexual	Vertical
<b>&lt;50 años</b>	22,8%	<b>50%</b>	<b>100%</b>
<b>50-70 años</b>	<b>62,6%</b>	<b>46,2%</b>	0,0%
<b>&gt;70 años</b>	<b>14,6%</b>	3,8%	0,0%
<b>Total</b>	100%	100%	100%

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación entre el grupo de edad y el tipo de vía de transmisión no parenteral. Las pruebas de comparación de columnas ( $p < 0,05$ ) indicaron que:

- El grupo de edad <50 años fue superior cuando la vía no parenteral fue la sexual o la vertical, que cuando fue desconocida.
- Los grupos de edad 50-70 años y >70 años fueron más frecuentes cuando la vía no parenteral fue desconocida, que con la vía sexual o la vertical.

### 1.5.2. Vía de transmisión y género

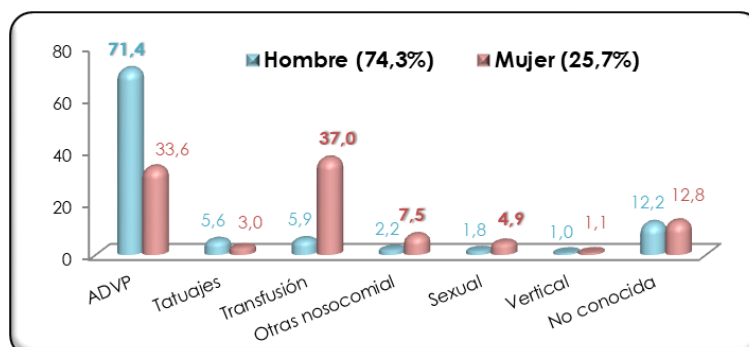
Al agrupar los pacientes en función del género, la distribución de las distintas vías de transmisión en hombres y mujeres fue:

Tabla 40. Distribución por género en función de las vías de transmisión

Vía de transmisión	Hombres	Mujeres
<b>Parenteral ADVP</b>	<b>71,4%</b>	<b>33,6%</b>
<b>Parenteral tatuajes</b>	5,6%	3,0%
<b>Parenteral TRANSFUSIÓN</b>	5,9%	<b>37,0%</b>
<b>Parenteral otras vías nosocomiales</b>	2,2%	<b>7,5%</b>
<b>Sexual</b>	1,8%	<b>4,9%</b>
<b>Vertical</b>	1,0%	1,1%
<b>Desconocida</b>	12,2%	12,8%
<b>Total</b>	100%	100%

El p-valor <0.001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicaba que existía asociación significativa entre el género y la vía de transmisión.

Gráfica 22. Vías de transmisión en función del género (%)



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

- En las mujeres, las vías de transmisión parenteral nosocomial, así como la vía sexual, fueron mucho más frecuentes que en hombres. Las vías de transmisión más frecuentes en mujeres fueron la transfusión (como primera causa) y la ADPV (como segunda).
- En los hombres, la vía de transmisión más frecuente fue la parenteral por ADPV, con una incidencia del 72% (el doble que en las mujeres).

### 1.5.3. Vía de transmisión y coinfección VHC-VIH

Al separar los pacientes en función de la infección por el VIH, la distribución de las distintas vías de transmisión fue:

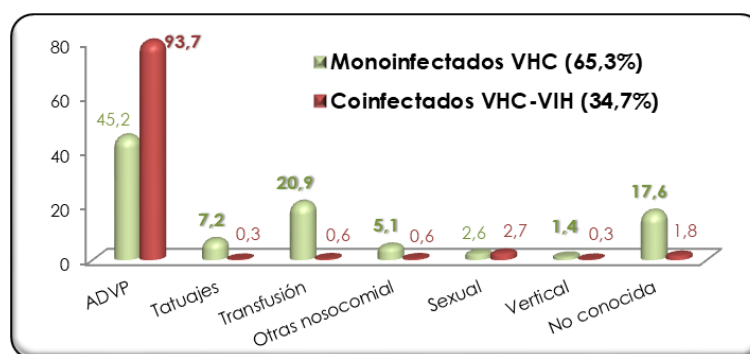
Tabla 41. Distribución de la infección por el VIH en función de la vía de transmisión

Vía de transmisión	Monoinfectados VHC	Coinfectados VHC-VIH
<b>Parenteral ADVP</b>	<b>45,2%</b>	<b>93,7%</b>
<b>Parenteral tatuajes</b>	<b>7,2%</b>	<b>0,3%</b>
<b>Parenteral TRANSFUSIÓN</b>	<b>20,9%</b>	<b>0,6%</b>
<b>Parenteral otras vías nosocomiales</b>	<b>5,1%</b>	<b>0,6%</b>
<b>Sexual</b>	<b>2,6%</b>	<b>2,7%</b>
<b>Vertical</b>	<b>1,4%</b>	<b>0,3%</b>
<b>Desconocida</b>	<b>17,6%</b>	<b>1,8%</b>
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

El p-valor <0.001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre la coinfección VHC-VIH y la vía de transmisión.



Gráfica 23. Vías de transmisión en función de la infección por el VIH (%)



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

- En los coinfectados VHC-VIH, la vía de transmisión más frecuente con un 93% de los casos fue la ADVP, siendo su incidencia más del doble que en los monoinfectados VHC.
- El resto de vías de transmisión, salvo la vía sexual, fueron significativamente más frecuentes en los monoinfectados VHC, predominando la transfusión y la vía desconocida.

#### 1.5.4. Vía de transmisión e infección por VHB

Al separar los pacientes en función de la infección por el VHB, la distribución de las distintas vías de transmisión fue:

Tabla 42. Distribución de la infección por el VHB en función de la vía de transmisión

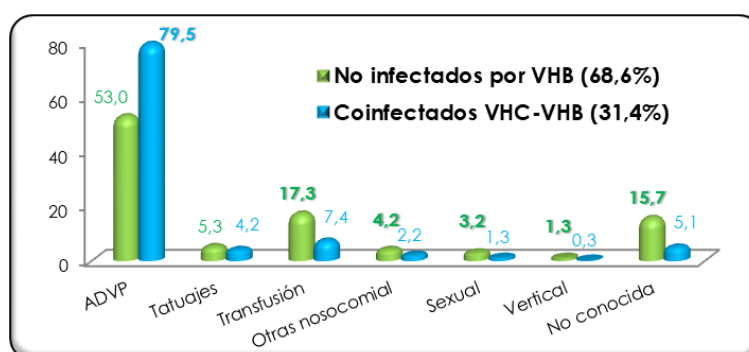
Vía de transmisión	HBcAc-	HBcAc+
<b>Parenteral ADVP</b>	<b>53,0%</b>	<b>79,5%</b>
<b>Parenteral tatuajes</b>	5,3%	4,2%
<b>Parenteral TRANSFUSIÓN</b>	<b>17,3%</b>	7,4%
<b>Parenteral otras vías nosocomiales</b>	<b>4,2%</b>	2,2%
<b>Sexual</b>	<b>3,2%</b>	1,3%
<b>Vertical</b>	<b>1,3%</b>	0,3%
<b>Desconocida</b>	<b>15,7%</b>	5,1%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

El p-valor <0.001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre la infección por el VHB (HBcAc+) y la vía de transmisión.

Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

- En los infectados por el VHB (HBcAc+) la vía de transmisión más frecuente con un 79,5% de los casos fue la ADVP, siendo su incidencia superior (>25 puntos) que en los no infectados VHB (HBcAc-).
- El resto de vías de transmisión, salvo los tatuajes, fueron significativamente más frecuentes en los no infectados por el VHB (HBcAc-), predominando la transfusión y la vía desconocida.

Gráfica 24. Vías de transmisión en función de la infección por el VHB (%)



### 1.5.5. Vía de transmisión y procedencia

Al agrupar los pacientes en función de su procedencia (área sanitaria y centro penitenciario), la distribución de las distintas vías de transmisión fue:

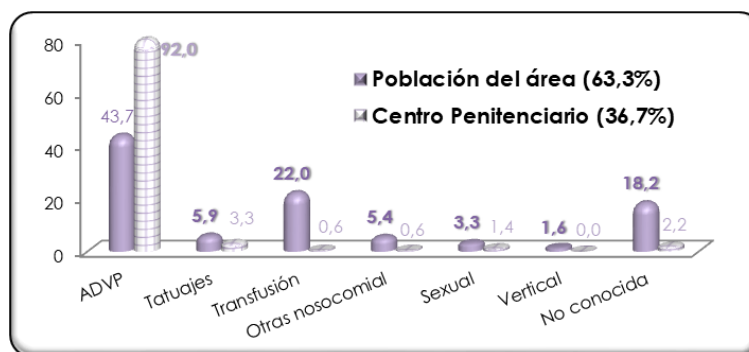
Tabla 43. Distribución del origen de la población en función de la vía de transmisión

Vía de transmisión	Área sanitaria	Centro penitenciario
Parenteral ADVP	43,7%	92,0%
Parenteral tatuajes	5,9%	3,3%
Parenteral TRANSFUSIÓN	22,0%	0,6%
Parenteral otras vías nosocomiales	5,4%	0,6%
Sexual	3,3%	1,4%
Vertical	1,6%	0,0%
Desconocida	18,2%	2,2%
<b>Total</b>	100%	100%

El p-valor <0.001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre la procedencia de los pacientes y la vía de transmisión. Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

- En la población del centro penitenciario la vía de transmisión más frecuente con un 92% de los casos fue la ADVP, siendo su incidencia más del doble que en la población del área sanitaria.
- El resto de vías de transmisión fueron significativamente más frecuentes en la población del área sanitaria, predominando la transfusión y la vía desconocida.

Gráfica 25. Vías de transmisión en función de la procedencia (%)

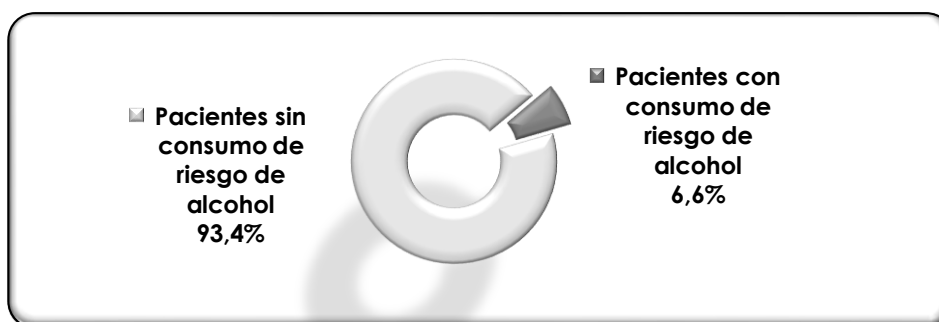


## 1.6. CONSUMO DE ALCOHOL

De un total de 2.784 pacientes, en 212 pacientes, estaba registrado un consumo de riesgo de alcohol junto con la hepatitis crónica por el VHC.

Este grupo de pacientes tenía una media de edad de 51 años, siendo el grupo más frecuente el de 50-70 años con un 52,8%, seguido de cerca por el de <50 años con un 43,3%. Predominaron los hombres con un 89,2%, había coinfección VHC-VIH en un 30,6%, y su procedencia era mayoritaria del área sanitaria, aunque un 25,5% eran del centro penitenciario. Tenían descrita la posible vía de transmisión el 67%, y se observó un predominio claro de transmisión parenteral por ADVP en el 75,4% de los mismos.

Gráfica 26. Distribución de la población en función del consumo de alcohol

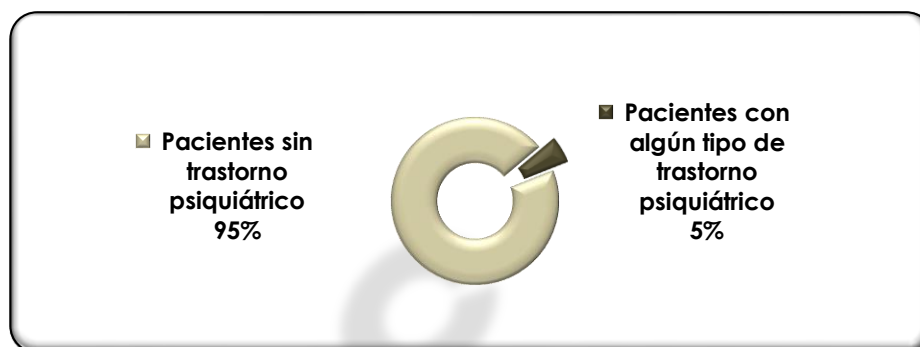


## 1.7. TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

De un total de 2.784 pacientes, en 164 pacientes estaba registrado algún tipo de trastorno psiquiátrico: por un lado, en 122 pacientes (74,3%), una esquizofrenia, un trastorno bipolar o un trastorno de la personalidad, que pueden ir asociados al consumo de tóxicos (69 de los 80 pacientes con información sobre la posible vía de transmisión eran ADVP, 86,25%); y por otro, en 35 pacientes (21,3%), una depresión, que contraindicaba el uso de Interferón para el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC.

Este grupo de pacientes tenía una media de edad de 50 años, siendo el grupo de <50 años el más frecuente con un 51,2%, seguido del grupo de 50-70 años con un 45,1%. Predominaron los hombres con un 73,8%, había coinfección VHC-VIH en un 47%, y su procedencia era mayoritaria del área sanitaria, aunque un 38,4% eran del centro penitenciario. Tenían descrita la posible vía de transmisión el 65,9%, y se observó un predominio claro de transmisión parenteral por ADVP en el 78,7% de los mismos.

Gráfica 27. Distribución de la población según la presencia de trastornos psiquiátricos



## 1.8. HEPATITIS AGUDA

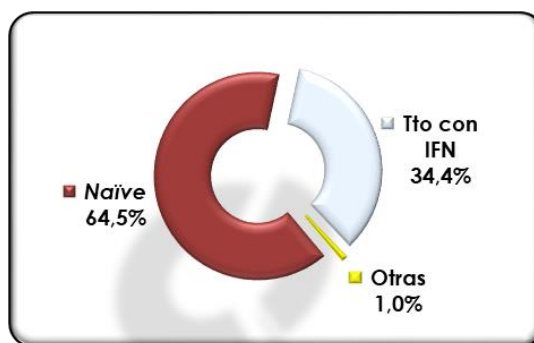
De un total de 2.784 pacientes atendidos en el CHGUV, se recogieron 12 con diagnóstico de hepatitis aguda por VHC, siendo el resto diagnosticados de hepatitis crónica. De ellos 4 curaron espontáneamente (1/3), reinfectándose uno de ellos, que volvió a curar de forma espontánea; otros 3 obtuvieron RVS con biterapia y 4 con los AAD. Sólo uno estaba a la espera de tratamiento con AAD, debido a que el diagnóstico era muy reciente.

Este grupo de pacientes tenía una media de edad de 50 años, siendo la mayoría <50 años en un 66,7%. Predominaron los hombres con un 66,7%, eran coinfectados VHC-VIH un 41,7%, y su procedencia era mayoritaria del área sanitaria en un 91,7%, ya que tan sólo un paciente procedía del centro penitenciario. Tenían descrita la posible vía de transmisión sólo dos pacientes, uno vía sexual, y otro desconocida.

## 1.9. TRATAMIENTOS CON INTERFERÓN

De un total de 2.784 pacientes y antes de iniciar las terapias sin Interferón, 1.795 (64,5%) no habían recibido ningún tipo de tratamiento frente a la hepatitis por VHC según datos de su historia clínica (pacientes *naïve*), mientras que 962 pacientes (34,4%) sí que habían recibido algún tratamiento con Interferón. En 27 casos no se conocía este dato (1,0%).

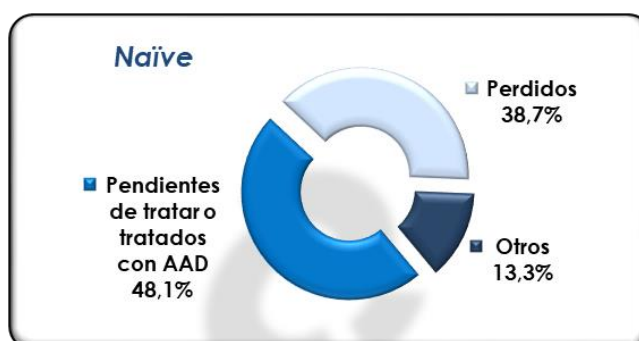
Gráfica 28. Distribución de la población en función de los tratamientos previos frente al VHC



De los 1.795 **pacientes naïve**, 529 (29,5%) habían recibido o estaban recibiendo una combinación de AAD libre de Interferón. En cuanto a los 1.266 restantes, se clasificaron en diferentes categorías, sobre todo para valorar los motivos por los que no habían recibido ningún tratamiento, y si eran susceptibles de la terapia con los AAD:

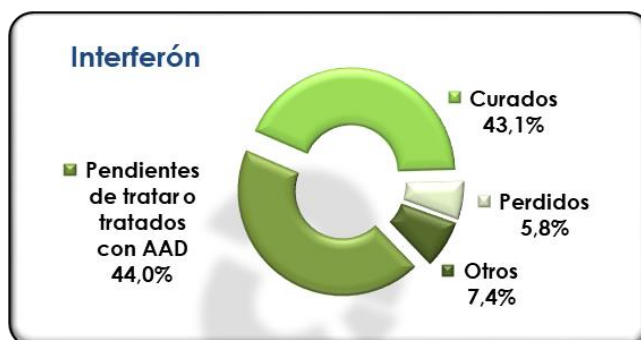
- En primer lugar se definieron los pacientes "perdidos" como aquellos que no habían seguido ningún tipo de control médico en el hospital después de 2013, siendo 350 del área sanitaria (19,5%) y 344 del centro penitenciario (19,1%).
- Un segundo grupo numeroso con 334 pacientes (18,6%), eran los que estaban en espera de recibir tratamiento con AAD, ya sea por no estar indicado en un principio al priorizar los pacientes con grados de fibrosis F3-F4, por estar pendientes de completar el estudio previo al tratamiento (estudio actual de la fibrosis por FibroScan, cambios de medicación...), o por ser un diagnóstico reciente.
- Y por último, los 238 pacientes (13,2%) que no fueron susceptibles de recibir tratamiento en el periodo del estudio por distintos motivos: pacientes con enfermedades graves o con mal control del VIH (n=94), exitus (n=47), pacientes sectorizados a sus hospitales de referencia o para valoración de trasplante hepático (n=39), pacientes consumidores de alcohol y/o drogas vía parenteral (n=34), curación espontánea (n=11) y pacientes con motivos varios como la falta de tarjeta sanitaria o que se negaron al tratamiento (n=13).

Gráfica 29. Distribución de los pacientes naïve



Los pacientes que sí que habían recibido alguna o varias **combinaciones con Interferón** para el tratamiento de la hepatitis por el VHC fueron 962 (34,4%). De estos pacientes, 415 obtuvieron una RVS (43,1%), mientras que en 34 esta respuesta no era conocida. El resto de pacientes que habían interrumpido el tratamiento o no habían respondido, se distribuyeron en: 369 habían recibido o estaban recibiendo alguna de las nuevas combinaciones de AAD, 51 estaban pendientes de iniciar este tratamiento, 56 pacientes fueron considerados como “perdidos” (29 procedían del centro penitenciario), 13 fueron exitus, y 18 no eran susceptibles de recibir tratamiento con AAD en el momento del estudio por distintos motivos (enfermedades graves concomitantes, consumo de tóxicos, derivación a otros hospitales...). Por último, en 6 casos de pacientes tratados y curados con la biterapia estándar, se observó una reinfección.

Gráfica 30. Distribución de los pacientes tratados con IFN



## 2. DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS DEL VHC

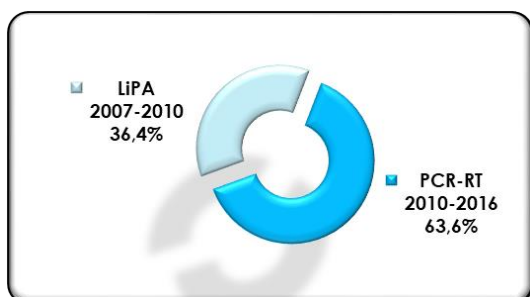
Considerando un genotipo/subtipo del VHC por paciente, se incluyeron en el estudio un total de 3.195 pacientes con 3.195 genotipos del VHC.

### 2.1. TÉCNICA DE GENOTIPADO

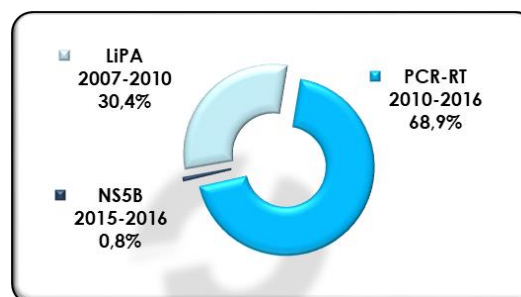
La determinación del genotipo del VHC se realizó mediante dos técnicas comerciales: 1.163 determinaciones (36,4%) se habían realizado mediante hibridación inversa sobre tira de nitrocelulosa (VERSANT HCV Genotype 2.0 (LiPA), Siemens®), desde el 2007 al 2010; mientras que 2.032 (63,6%) se realizaron mediante una PCR RealTime (HCV Genotype II assay, Abbott®) desde finales de 2010 hasta el 2016.

Debido a la repetición de la determinación del genotipo a partir del 2015 en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con los nuevos AAD, el número de genotipos realizados por PCR-RT aumentó a 2.200 (68,9%), y se recurrió a la secuenciación de la región NS5B en los casos indeterminados, en algunos con genotipo mixto y en los casos con genotipo 1 sin subtipo en los que el médico no disponía de datos previos (0,8%).

Gráfica 31. Técnica de genotipado del VHC



Gráfica 32. Técnica de genotipado previa al tratamiento con AAD



### 2.2. DISTRIBUCIÓN GLOBAL DE GENOTIPOS

La distribución de los genotipos del VHC del total de la población del estudio con las técnicas comerciales habituales (hibridación inversa sobre tira de nitrocelulosa y PCR-RT), fue la siguiente:

Tabla 44. Distribución global de los genotipos del VHC

Genotipos								
1*	1a	1b	2	3	4	5	MIX	IND
122	1.045	1.055	47	509	366	18	26	8
3,8%	<b>32,7%</b>	<b>33,0%</b>	1,5%	15,9%	11,5%	0,6%	0,8%	0,3%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El test Chi<sup>2</sup> de bondad de ajuste para la variable "genotipo" demostró, con un p-valor <0,001, que había diferencias en la distribución de los genotipos.

El genotipo predominante fue el 1 (70,5%), siendo el subtipo 1b el 33,0% de los pacientes y el subtipo 1a el 32,7%. El genotipo 3 y 4 fueron el tercero y cuarto en frecuencia, con el 15,9% y el 11,5% respectivamente.

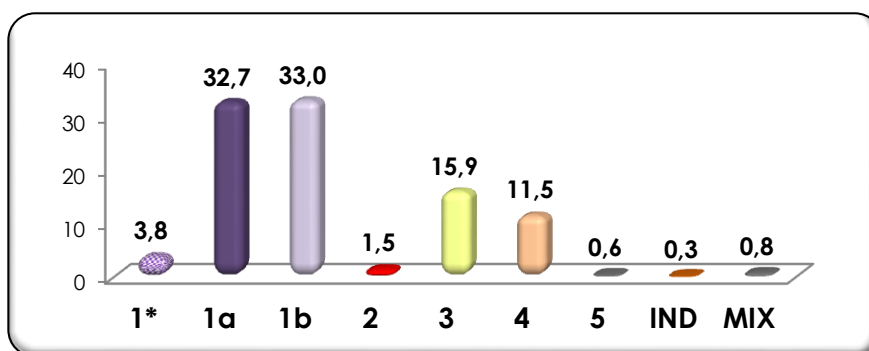
Los pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible determinar el subtipo fueron el 3,8% del total de genotipos. Teniendo en cuenta sólo los genotipos 1, la tasa de no subtipables fue del 5,5%, un 5,0% con la técnica LiPA hasta el 2010, y un 5,7% con la PCR-RT desde el 2011 al 2016. Se realizó secuenciación de la región NS5B en 14 pacientes, obteniendo siete genotipos 1a, seis genotipos 1b, y un genotipo 1h.

Los genotipos 2 y 5 tuvieron una escasa presencia con el 1,5% y 0,6% respectivamente.

Se observaron 26 pacientes (0,8%) con más de un genotipo (MIX), repitiéndose el genotipo mediante secuenciación de la región NS5B sólo en 5 de ellos, obteniendo en todos un solo genotipo (1b, 3a, 4d, 4d y 4r).

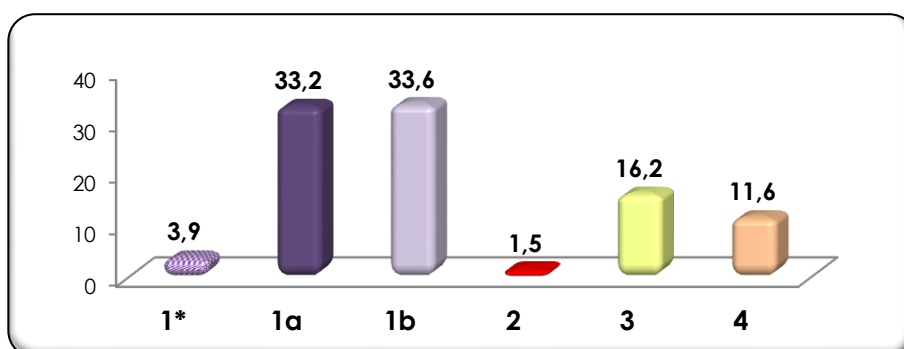
En 8 pacientes (0,3%) no se pudo determinar el genotipo, considerándose como genotipo indeterminado (IND). En 5 de ellos se realizó secuenciación de la región NS5B, obteniendo un subtipo 1b, y cuatro 3a.

Gráfica 33. Distribución global de los genotipos del VHC (%)



Para no limitar la capacidad de detección de los test, se optó por eliminar las categorías genotipo 5, genotipo indeterminado y genotipo mixto, cuya incidencia <1% afectaría a la potencia de los contrastes.

Gráfica 34. Distribución de los genotipos mayoritarios (>1%)





## 2.3. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS EN EL TIEMPO

### 2.3.1. Número de genotipos realizados al año

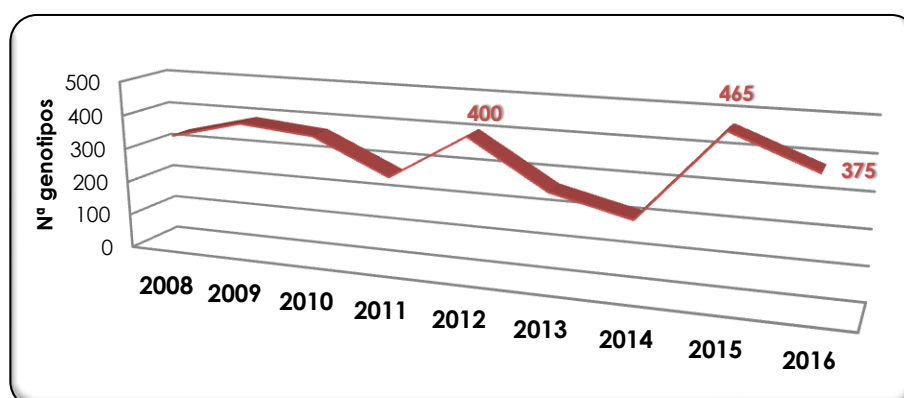
Se analizó el número de genotipos del VHC realizados al año, excluyendo el año 2007 por incluir únicamente 74 genotipos y no ser representativo del total del año.

Tabla 45. N° de genotipos realizados al año (2008-2016)

N° de genotipos realizados por año								
2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
334	387	366	267	400	265	211	465	375
10,8%	12,6%	11,9%	8,7%	<b>13,0%</b>	8,6%	6,9%	<b>15,2%</b>	12,2%

El test Chi<sup>2</sup> de bondad de ajuste para la variable "año de la determinación del genotipo" demostró, con un p-valor <0,001, que había diferencias en la distribución del número de genotipos realizados al año desde el 2008 al 2016.

Gráfica 35. N° de genotipos del VHC realizados al año



Al observar la evolución en el tiempo, se apreció un aumento en el número de determinaciones de genotipos del VHC en el año 2012 y en el 2015, coincidiendo en 2012 con la los primeros AAD en el tratamiento de la hepatitis por el VHC (Telaprevir y Boceprevir), y en 2015 con la aparición de combinaciones libres de Interferón.

Al analizar la procedencia de los pacientes, se observó la siguiente distribución en función del año de la determinación del genotipo:

Tabla 46. Distribución de la procedencia de los pacientes en función del año del genotipo

Genotipo	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Área sanitaria	<b>58,7%</b>	<b>64,3%</b>	68,6%	<b>60,3%</b>	<b>75,5%</b>	66,0%	75,8%	<b>78,7%</b>	<b>80,3%</b>
Centro penitenciario	<b>41,3%</b>	<b>35,7%</b>	31,4%	<b>39,7%</b>	24,5%	34,0%	<b>24,2%</b>	<b>21,3%</b>	<b>19,7%</b>
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicaba que existía asociación significativa entre el número de genotipos realizados y la procedencia de los pacientes en función del año de la determinación del genotipo.

Las pruebas Z de comparación de columnas indicaron (p-valores <0,05) que:

- En 2011, casi un 40% de las determinaciones procedían del centro penitenciario.
- A partir de 2012, y sobretodo en 2015 y 2016, las determinaciones de genotipos en el área sanitaria aumentaron hasta ser más de tres veces las del centro penitenciario.

### 2.3.2. Distribución de genotipos por año

Se analizó la distribución de los genotipos en función del año de su primera determinación.

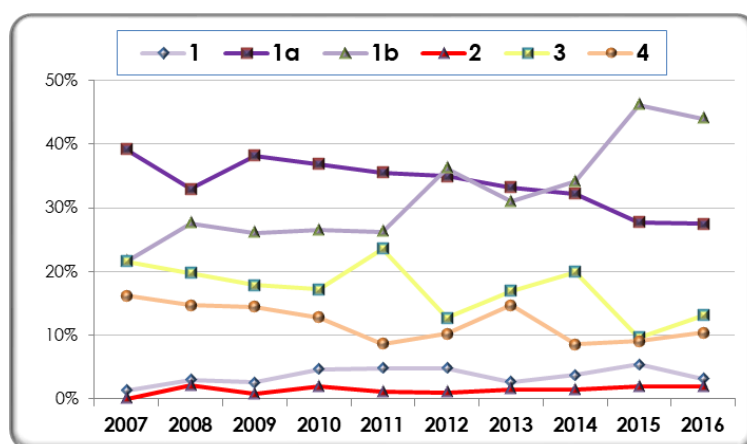
Tabla 47. Distribución de los genotipos en función del año de su determinación

Genotipo	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
1*	3,0%	2,6%	4,6%	4,9%	4,8%	2,6%	3,8%	5,4%	3,2%
1a	32,9%	<b>38,2%</b>	<b>36,9%</b>	35,6%	35,0%	33,2%	32,2%	<b>27,7%</b>	<b>27,5%</b>
1b	<b>27,5%</b>	<b>26,1%</b>	<b>26,5%</b>	<b>26,2%</b>	36,2%	30,9%	34,1%	<b>46,2%</b>	<b>44,0%</b>
2	2,1%	0,8%	1,9%	1,1%	1,0%	1,5%	1,4%	1,9%	1,9%
3	<b>19,8%</b>	17,8%	17,2%	<b>23,6%</b>	<b>12,8%</b>	17,0%	19,9%	<b>9,7%</b>	<b>13,1%</b>
4	<b>14,7%</b>	<b>14,5%</b>	12,8%	<b>8,6%</b>	10,2%	<b>14,7%</b>	<b>8,5%</b>	<b>9,0%</b>	10,4%
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicaba que existía asociación significativa entre el año de la determinación del genotipo y la distribución del genotipo.

Gráfica 36. Evolución de la distribución de los genotipos (2008-2016)



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

- En 2015 se detectó un repunte del subtipo 1b que pasó del 20-30% de incidencia al 46%. Este repunte se mantuvo en 2016.
- En 2015 se detectó una disminución de la incidencia del genotipo 3 que pasó de ~20% en años anteriores, a niveles en torno al 10%. Esta disminución se mantuvo en 2016.
- Se apreciaron otras tendencias (p-valores entre 0,05-0,10, que no indican relación estadísticamente significativa al 5%, pero sí una relación que puede ser considerada como una tendencia) tales como:
  - En 2015 se detectó una tendencia a la disminución de la incidencia del subtipo 1a, que pasó de niveles del 35-40% en años anteriores, a niveles ~25%. Esta disminución se mantuvo en 2016.
  - En 2014 se detectó una tendencia a la disminución de la incidencia del genotipo 4 que pasó de niveles en torno al 15% en años anteriores, a niveles ~9%. Esta disminución se mantuvo en 2015.

### A. Distribución de genotipos por año y procedencia

Al analizar por separado la población del área sanitaria y del centro penitenciario, se observó:

En el **área sanitaria** el p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicaba que existía asociación significativa entre el año de la determinación del genotipo y su distribución.

Tabla 48. Distribución de los genotipos por año en el área sanitaria CHGUV

Área sanitaria CHGUV (n=2.161)									
Genotipo	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>1*</b>	4,1%	<b>2,8%</b>	6,0%	6,8%	5,3%	2,9%	5,0%	6,0%	4,0%
<b>1a</b>	26,0%	<b>34,9%</b>	31,1%	27,3%	30,5%	28,0%	27,5%	<b>23,8%</b>	24,3%
<b>1b</b>	38,8%	<b>33,7%</b>	<b>36,3%</b>	37,9%	45,4%	40,6%	40,6%	<b>55,5%</b>	<b>51,8%</b>
<b>2</b>	<b>3,1%</b>	0,8%	2,0%	1,2%	1,0%	2,3%	1,9%	1,9%	2,0%
<b>3</b>	14,3%	<b>16,1%</b>	15,1%	<b>18,0%</b>	<b>9,6%</b>	14,9%	<b>18,1%</b>	<b>6,3%</b>	11,0%
<b>4</b>	<b>13,8%</b>	<b>11,6%</b>	9,6%	8,7%	8,3%	11,4%	6,9%	<b>6,6%</b>	7,0%
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron (p-valores <0,05):

- En 2009-2010 la tasa del subtipo 1b era la más baja de todos los años estudiados con un 34-36%, y fue ascendiendo hasta 2015-2016 pasando a ser la más alta con un 51-55% de los genotipos.
- Con el subtipo 1a ocurrió lo contrario, siendo su frecuencia en 2009 la más alta con un 34,9%, descendiendo hasta su valor mínimo en 2015 con un 23,8%.

- En el genotipo 3 se observó que su frecuencia más baja se obtuvo en los años 2012 y 2015, coincidiendo con la aparición de los tratamientos con AAD de primera y segunda generación.
- El genotipo 4 ha ido descendiendo durante los años del estudio, pasando de ser el 13,8% en 2008 al 6,6% en 2015.

En la población del **centro penitenciario** el p-valor 0,895 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que no existía asociación significativa entre el año de la determinación del genotipo y su distribución.

Tabla 49. Distribución de los genotipos por año en la población penitenciaria

Centro penitenciario (n=925)									
Genotipo	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>1*</b>	1,4%	2,2%	1,7%	1,9%	3,1%	2,2%	0,0%	3,0%	0,0%
<b>1a</b>	42,8%	44,2%	49,6%	48,1%	49,0%	43,3%	47,1%	42,4%	40,5%
<b>1b</b>	11,6%	12,3%	5,2%	8,5%	8,2%	12,2%	13,7%	12,1%	12,2%
<b>2</b>	0,7%	0,7%	1,7%	0,9%	1,0%	0,0%	0,0%	2,0%	1,4%
<b>3</b>	27,5%	21,0%	21,7%	32,1%	22,4%	21,1%	25,5%	22,2%	21,6%
<b>4</b>	15,9%	19,6%	20,0%	8,5%	16,3%	21,1%	13,7%	18,2%	24,3%
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

## B. Distribución de genotipos por año y VIH

Al analizar por separado los mono infectados VHC y los coinfectados VHC-VIH, se observó:

En la **población mono infectada VHC** el p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicaba que existía asociación significativa entre el año de la determinación del genotipo y su distribución.

Tabla 50. Distribución de los genotipos por año en los mono infectados VHC

Mono infectados VHC (n=2.269)									
Genotipo	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>1</b>	<b>1,0%</b>	<b>1,9%</b>	5,7%	5,8%	5,6%	3,6%	4,8%	<b>5,7%</b>	3,7%
<b>1a</b>	30,4%	<b>36,6%</b>	29,7%	30,9%	27,8%	29,7%	27,5%	22,0%	25,2%
<b>1b</b>	37,7%	<b>30,6%</b>	<b>33,1%</b>	<b>33,0%</b>	45,4%	39,0%	38,3%	<b>54,3%</b>	<b>48,8%</b>
<b>2</b>	2,6%	1,1%	1,9%	<b>0,5%</b>	1,4%	2,1%	1,8%	<b>2,3%</b>	2,1%
<b>3</b>	17,3%	17,7%	18,3%	<b>24,1%</b>	13,7%	16,4%	19,2%	<b>9,0%</b>	<b>12,6%</b>
<b>4</b>	11,0%	<b>12,1%</b>	<b>11,4%</b>	<b>5,8%</b>	<b>6,0%</b>	9,2%	8,4%	<b>6,7%</b>	7,7%
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

- En 2009-2011 la tasa del subtipo 1b era la más baja de todos los años estudiados con un 30-33%, y fue ascendiendo hasta 2015-2016 pasando a ser la más alta con un 49-54% de los genotipos.
- Con el subtipo 1a ocurrió lo contrario, siendo su frecuencia en 2009 la más alta con un 36,6%, descendiendo hasta su valor mínimo en 2015 con un 22%.
- En el genotipo 3 se observó la frecuencia más alta en 2011 con un 24,1%, pasando a un 9% en 2015.
- El genotipo 4 ha ido descendiendo desde el 2011, pasando de ser el 12% en 2009 al 6-7% en 2015-2016.

En la **población coinfectada VHC-VIH** el p-valor 0,066 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que no existía asociación significativa entre el año de la determinación del genotipo y la distribución del genotipo.

Tabla 51. Distribución de los genotipos por año en los coinfectados VHC-VIH

Coinfectados VHC-VIH (n=817)									
Genotipo	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>1*</b>	<b>5,6%</b>	4,1%	1,9%	2,6%	2,6%	<b>0,0%</b>	0,0%	3,8%	0,0%
<b>1a</b>	<b>36,4%</b>	41,8%	<b>55,3%</b>	47,4%	52,6%	42,9%	50,0%	<b>56,4%</b>	42,9%
<b>1b</b>	14,0%	<b>16,4%</b>	9,7%	9,2%	13,8%	8,6%	18,2%	<b>6,4%</b>	12,2%
<b>2</b>	1,4%	0,0%	<b>1,9%</b>	<b>2,6%</b>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>3</b>	<b>23,1%</b>	18,0%	14,6%	22,4%	<b>10,3%</b>	18,6%	22,7%	12,8%	16,3%
<b>4</b>	19,6%	19,7%	16,5%	15,8%	20,7%	<b>30,0%</b>	<b>9,1%</b>	20,5%	<b>28,6%</b>
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

## 2.4. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS POR EDAD Y GÉNERO

### 2.4.1. Edad

La edad media para cada uno de los genotipos del VHC fue la siguiente:

Tabla 52. Edad media en función del genotipo

Genotipo	Edad media	DS
<b>1*</b>	<b>58,11</b>	13,31
<b>1a</b>	<b>49,24</b>	9,71
<b>1b</b>	<b>61,02</b>	14,21
<b>2</b>	<b>57,32</b>	14,91
<b>3</b>	<b>47,97</b>	8,34
<b>4</b>	<b>47,89</b>	7,73

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor <0,001 de la prueba ANOVA de un factor indicó que habían diferencias significativas en la edad media en función del genotipo. Las pruebas post hoc de Tukey con corrección para comparaciones múltiples indicaron entre qué genotipos se daban las diferencias:

- La edad media del subtipo 1a fue significativamente menor que la de los genotipos 1b y 2.
- Las edades medias de los genotipos 1a, 3 y 4 fueron estadísticamente iguales.
- La edad media del subtipo 1b fue significativamente mayor que la de los genotipos 1a, 3 y 4.
- La edad media del genotipo 2 fue significativamente mayor que la de los genotipos 1a, 3 y 4.
- La edad media del genotipo 1 sin subtipo fue significativamente menor que la del subtipo 1b, y mayor que la de los genotipos 1a, 3 y 4; siendo estadísticamente igual que la del genotipo 2.

Cuando los pacientes se categorizaron por grupos de edad:

Tabla 53. Distribución de los genotipos por grupos de edad

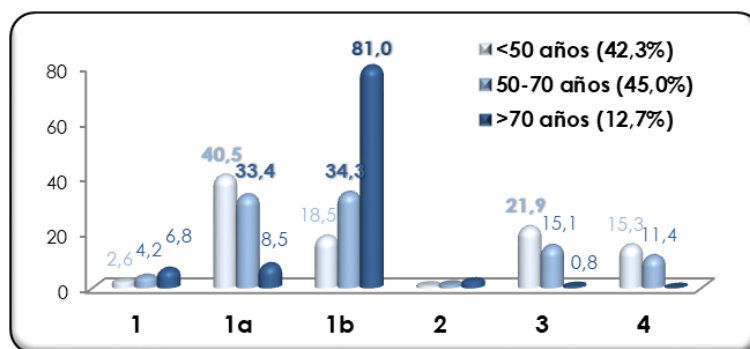
Genotipo	<50 años	50-70 años	>70 años
<b>1*</b>	2,6%	4,2%	6,8%
<b>1a</b>	<b>40,5%</b>	<b>33,4%</b>	8,5%
<b>1b</b>	18,5%	<b>34,3%</b>	<b>81,0%</b>
<b>2</b>	1,1%	1,5%	2,8%
<b>3</b>	<b>21,9%</b>	15,1%	0,8%
<b>4</b>	15,3%	11,4%	0,2%
<b>Total</b>	100%	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación entre el grupo de edad y el genotipo. Las pruebas de comparación de columnas (p-valores <0,05) indicaron que:

- Entre los pacientes >70 años (esencialmente subtipo 1b), la incidencia de este genotipo fue cuatro veces mayor que en los más jóvenes y el doble que entre los de 50-70 años. La incidencia del genotipo 1 sin subtipo fue el doble que en los <50 años.
- Ocurrió lo contrario con los genotipos 1a, 3 y 4, cuyas incidencias en el grupo de <50 años y de 51-70 años, fueron mucho mayores que en el grupo de los >70 años.

Gráfica 37. Distribución de los genotipos en función del grupo de edad (%)



## 2.4.2. Género

Al agrupar los pacientes por género, la distribución de los genotipos fue la siguiente:

Tabla 54. Distribución de los genotipos en función del género

Genotipo	Hombres	Mujeres
<b>1*</b>	3,9%	3,9%
<b>1a</b>	<b>38,1%</b>	22,2%
<b>1b</b>	25,3%	<b>52,1%</b>
<b>2</b>	1,2%	2,1%
<b>3</b>	<b>18,1%</b>	11,8%
<b>4</b>	<b>13,3%</b>	7,9%
<b>Total</b>	100%	100%

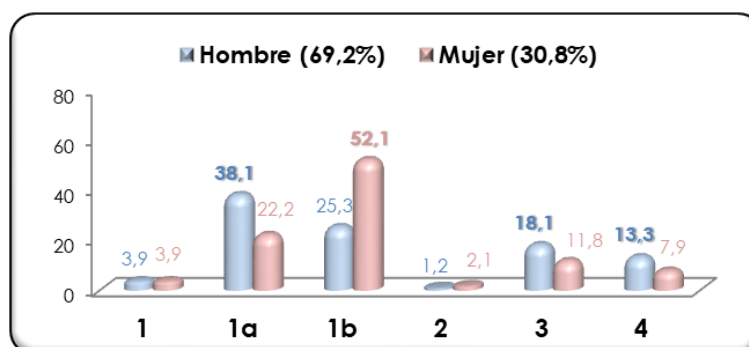
\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó asociación significativa entre el género y el genotipo.

Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

- En las mujeres, la incidencia del subtipo 1b fue el doble que en los hombres.
- Los genotipos 1a, 3 y 4 fueron más frecuentes en hombres que en mujeres.

Gráfica 38. Distribución de los genotipos en función del género (%)



## 2.4.3. Edad y género

Al distribuir los pacientes por genotipo y diferenciar en función del género, la edad media fue la siguiente:

Tabla 55. Edad media en función del genotipo y el género

Genotipo	Género	N válido	Edad media	DS
1*	Hombres	84	55,63	12,17
	Mujeres	38	63,61	14,20
1a	Hombres	830	48,75	8,67
	Mujeres	215	51,15	12,79
1b	Hombres	551	57,47	13,69
	Mujeres	504	64,91	13,75
2	Hombres	27	53,92	14,20
	Mujeres	20	61,90	14,97
3	Hombres	395	48,04	8,43
	Mujeres	114	47,71	8,08
4	Hombres	290	48,01	7,53
	Mujeres	76	47,43	8,46

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

Las pruebas de comparación de medias entre columnas (basadas en pruebas t-Student y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron que (p-valores <0,05):

- Las mujeres fueron, en promedio, más mayores que los hombres cuando ambos tienen el subtipo 1a, 1b o 1 sin subtipo.

## 2.5. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS Y VIH

Cuando agrupamos los pacientes en función de la infección por el VIH, se observó la siguiente distribución de genotipos:

Tabla 56. Distribución de los genotipos en función de la infección por el VIH

Genotipo	Monoinfectados VHC	Coinfectados VHC-VIH
1*	4,3%	2,7%
1a	28,3%	46,3%
1b	41,3%	12,8%
2	1,8%	0,7%
3	15,6%	17,7%
4	8,6%	19,8%
<b>Total</b>	100%	100%

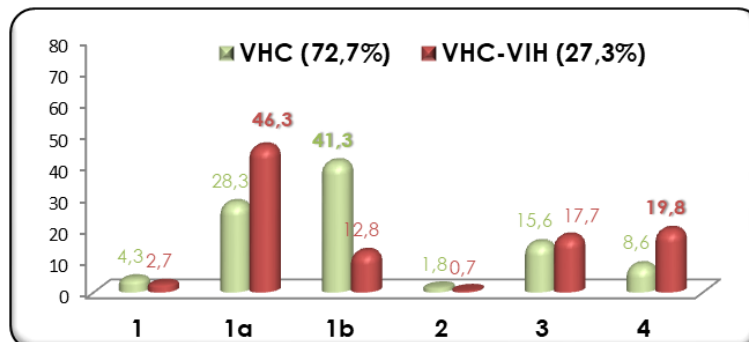
\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre la coinfección VHC-VIH y el genotipo. Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se dieron estas asociaciones (p-valores <0,05):



- En mono infectados por el VHC, los genotipos 1b, 2 y 1 sin subtipo fueron más frecuentes.
- En coinfectados VHC-VIH, la incidencia de los genotipos 1a y 4 fue mayor que en los no infectados por el VIH (aproximadamente el doble).

Gráfica 39. Distribución de los genotipos en función de la infección por el VIH (%)



### 2.5.1. Coinfección VHC-VIH y edad

Al distribuir los pacientes por genotipo y diferenciar en función de la infección por el VIH, la edad media fue la siguiente:

Tabla 57. Edad media en función del genotipo y la infección por el VIH

Genotipo	VIH	N válido	Edad media	DS
1*	VHC	99	<b>60,25</b>	13,69
	VHC-VIH	23	<b>48,91</b>	5,41
1a	VHC	648	<b>50,15</b>	10,90
	VHC-VIH	397	<b>47,76</b>	7,12
1b	VHC	945	<b>62,22</b>	14,25
	VHC-VIH	110	<b>50,76</b>	8,59
2	VHC	41	<b>57,58</b>	15,77
	VHC-VIH	6	<b>55,50</b>	7,18
3	VHC	357	<b>47,66</b>	8,90
	VHC-VIH	152	<b>48,69</b>	6,83
4	VHC	196	<b>47,93</b>	8,40
	VHC-VIH	170	<b>47,84</b>	6,89

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

Las pruebas de comparación de medias entre columnas (basadas en pruebas t-Student y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron que (p-valores <0,05):

- En promedio, los coinfectados VHC-VIH con genotipos 1a, 1b, y 1 sin genotipo fueron más jóvenes que los mono infectados por VHC.

## 2.5.2. Coinfección VHC-VIH y género

La distribución de los genotipos en función de la infección por el VIH y el género:

Tabla 58. Distribución de los genotipos en función de la infección por el VIH y el género

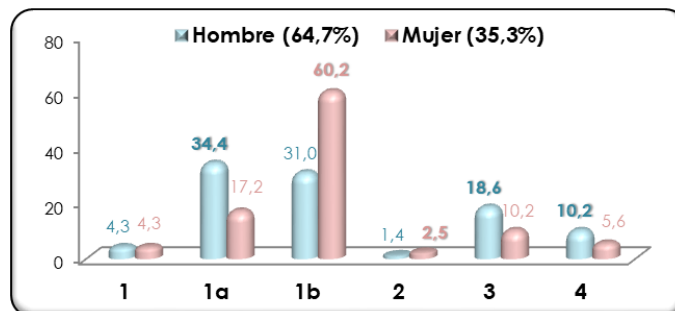
Genotipos	Monoinfectados VHC		Coinfectados VHC-VIH	
	♂	♀	♂	♀
<b>1*</b>	4,3%	4,3%	2,9%	1,9%
<b>1a</b>	<b>34,4%</b>	17,2%	46,0%	47,5%
<b>1b</b>	31,0%	<b>60,2%</b>	13,2%	11,2%
<b>2</b>	1,4%	<b>2,5%</b>	0,9%	0,0%
<b>3</b>	<b>18,6%</b>	10,2%	17,2%	20,0%
<b>4</b>	<b>10,2%</b>	5,6%	19,9%	19,4%
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

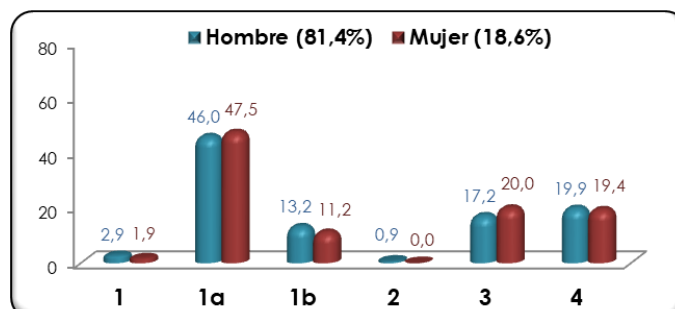
El p-valor de la prueba de Chi<sup>2</sup> para los monoinfectados por VHC es <0,001 y para los coinfectados VHC-VIH es 0,726, lo que indica que existen diferencias significativas entre genotipo y género sólo en los monoinfectados por VHC. Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicó entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

- Para los monoinfectados por VHC, los genotipos 1b y 2 fueron más frecuentes en las mujeres, mientras que los genotipos 1a, 3 y 4 fueron más frecuentes en los hombres.
- Entre los coinfectados VHC-VIH no hubo diferencias de genotipo en función del género.

Gráfica 40. Distribución de los genotipos por género en la población no VIH (%)



Gráfica 41. Distribución de los genotipos por género en la población coinfectada VHC-VIH (%)



## 2.6. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS E INFECCIÓN POR VHB

Cuando agrupamos los pacientes en función de la infección por el VHB (HBcAc+), se observó la siguiente distribución de genotipos:

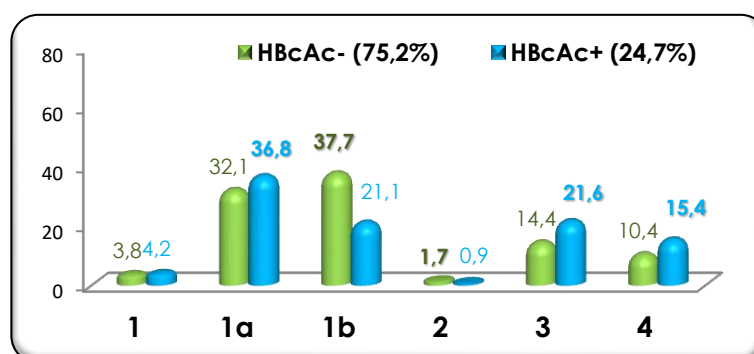
Tabla 59. Distribución de los genotipos en función de la infección por el VHB

Genotipo	No infectados por el VHB (HBcAc-)	Coinfectados VHC-VHB (HBcAc-)
<b>1*</b>	3,8%	4,2%
<b>1a</b>	32,1%	<b>36,8%</b>
<b>1b</b>	<b>37,7%</b>	21,1%
<b>2</b>	<b>1,7%</b>	0,9%
<b>3</b>	14,4%	<b>21,6%</b>
<b>4</b>	10,4%	<b>15,4%</b>
<b>Total</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre la coinfección VHC-VHB y el genotipo.

Gráfica 42. Distribución de los genotipos en función de la infección por el VHB (%)



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

- En los pacientes no infectados por el VHB (HBcAc-), los genotipos 1b y 2 fueron más frecuentes.
- En los pacientes infectados por el VHB (HBcAc+), la incidencia de los genotipos 1a, 3 y 4 fue mayor.

Cuando seleccionamos únicamente los pacientes infectados por el VHB (HBcAc+) en función del Antígeno Australia positivo o negativo (HBsAg), el p-valor 0,560 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que no existía asociación significativa entre los genotipos y la infección activa del VHB.

Tabla 60. Distribución de los genotipos en función del Ag Australia del VHB

Genotipo	VHB Ag HBs -	VHB Ag HBs +
<b>1*</b>	4,3%	3,7%
<b>1a</b>	37,0%	33,3%
<b>1b</b>	21,3%	14,8%
<b>2</b>	0,8%	3,7%
<b>3</b>	21,3%	29,6%
<b>4</b>	15,4%	14,8%
<b>TOTAL</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

### 2.6.1. Infección por el VHB y edad

Al distribuir los pacientes por genotipo y diferenciar en función de la infección por el VHB (HBcAc+), la edad media fue la siguiente:

Tabla 61. Edad media en función del genotipo y la infección por el VHB

Genotipo	VHB	N válido	Edad media	DS
<b>1*</b>	<b>HBcAc-</b>	89	<b>59,53</b>	14,07
	<b>HBcAc+</b>	33	<b>54,27</b>	10,19
<b>1a</b>	<b>HBcAc-</b>	758	<b>48,76</b>	10,38
	<b>HBcAc+</b>	287	<b>50,49</b>	7,51
<b>1b</b>	<b>HBcAc-</b>	891	<b>61,05</b>	14,09
	<b>HBcAc+</b>	164	<b>60,82</b>	14,84
<b>2</b>	<b>HBcAc-</b>	40	<b>57,42</b>	15,7
	<b>HBcAc+</b>	7	<b>56,71</b>	9,63
<b>3</b>	<b>HBcAc-</b>	341	<b>47,05</b>	8,53
	<b>HBcAc+</b>	168	<b>49,80</b>	7,63
<b>4</b>	<b>HBcAc-</b>	246	<b>46,82</b>	7,96
	<b>HBcAc+</b>	120	<b>50,06</b>	6,72

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

Las pruebas de comparación de medias entre columnas (basadas en pruebas t-Student y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) no indicaron ninguna asociación.

### 2.6.2. Infección por el VHB y género

Al agrupar los pacientes en función de la infección por el VHB (HBcAc+) y el género, la distribución de los genotipos fue la siguiente:

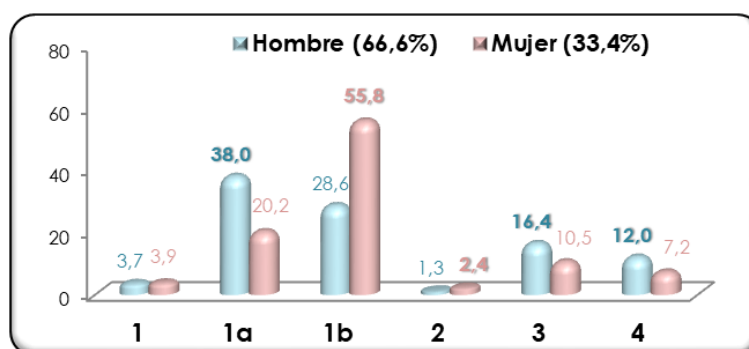
Tabla 62. Distribución de los genotipos en función de la infección por el VHB y el género

Genotipos	HBcAc -		HBcAc +	
	♂	♀	♂	♀
<b>1*</b>	3,7%	3,9%	4,3%	4,0%
<b>1a</b>	<b>38,0%</b>	20,2%	<b>38,5%</b>	31,2%
<b>1b</b>	28,6%	<b>55,8%</b>	16,7%	<b>35,8%</b>
<b>2</b>	1,3%	<b>2,4%</b>	1,0%	0,6%
<b>3</b>	<b>16,4%</b>	10,5%	<b>22,7%</b>	17,6%
<b>4</b>	<b>12,0%</b>	7,2%	<b>16,7%</b>	10,8%
<b>TOTAL</b>	100%	100%	100%	100%

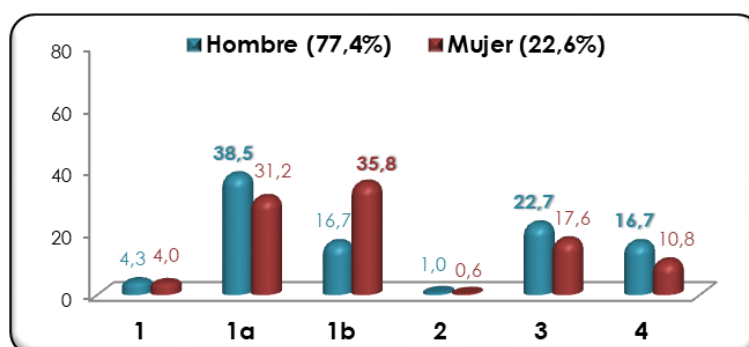
\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor de Chi<sup>2</sup> para los no infectados por el VHB (HBcAc-) y para los infectados (HBcAc+) fue <0,001, por lo que se observó asociación entre el genotipo y género en ambos grupos.

Gráfica 43. Distribución de los genotipos por género en la población no infectada por el VHB (%)



Gráfica 44. Distribución de los genotipos por género en la población infectada por el VHB (%)



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se dieron estas asociaciones (p-valor <0,05):

- Para los no infectados por el VHB (HBcAc-), los genotipos 1b y 2 fueron más frecuentes en las mujeres, mientras que los genotipos 1a, 3 y 4 fueron más frecuentes en los hombres.
- En los infectados por el VHB (HBcAc+), la tasa del subtipo 1b fue más del doble en mujeres que en hombres, y los genotipos 1a, 3 y 4 fueron más frecuentes en los hombres que en mujeres.

### 2.6.3. Infección por el VHB y VIH

Al agrupar los pacientes en función de la infección por el VHB (HBcAc+) y por el VIH, la distribución de los genotipos fue la siguiente:

Tabla 63. Distribución de los genotipos en función de la infección por el VHB y el VIH

Genotipo	VHC	VHC+VIH	VHC y HBcAC +	VHC+VIH y HBcAC +
<b>1*</b>	<b>4,2%</b>	2,1%	4,7%	3,6%
<b>1a</b>	27,4%	<b>48,5%</b>	32,4%	<b>42,8%</b>
<b>1b</b>	<b>44,9%</b>	12,5%	<b>26,8%</b>	13,3%
<b>2</b>	<b>2,0%</b>	0,8%	1,1%	0,6%
<b>3</b>	13,8%	<b>16,7%</b>	23,3%	19,3%
<b>4</b>	7,8%	<b>19,4%</b>	11,6%	<b>20,5%</b>
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%

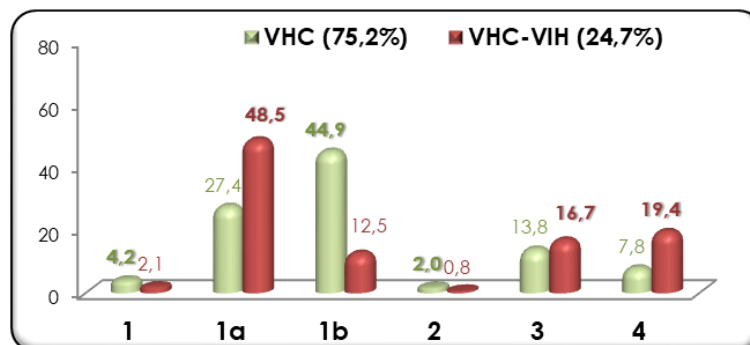
\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor de la prueba de Chi<sup>2</sup> para los no infectados por el VHB y los infectados por el VHB (HBcAc+) fue <0,001, lo que indicaba asociación entre el genotipo y el VIH en ambos grupos.

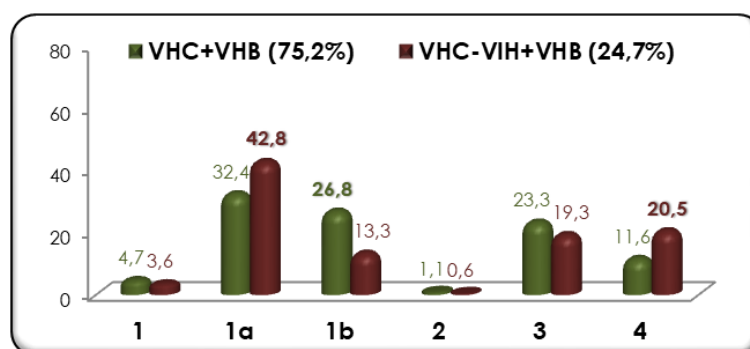
Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaban entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

- En los pacientes VHC no infectados por el VHB (HBcAc-), los genotipos 1a, 3 y 4 fueron más frecuentes cuando estaban infectados por el VIH, y el subtipo 1b fue más frecuente (casi el doble) cuando no estaban infectados por el VIH.
- En los pacientes VHC infectados por el VHB (HBcAc+), los genotipos 1a y 4 fueron más frecuentes cuando estaban también infectados por el VIH, y el subtipo 1b fue más frecuente cuando no estaban infectados por el VIH.

Gráfica 45. Distribución de los genotipos en la población no infectada por el VHB (HBcAc-) y el VIH (%)



Gráfica 46. Distribución de los genotipos en la población infectada por el VHB (HBcAc+) y el VIH (%)



Cuando se agruparon los pacientes en función de la infección por el VIH, se observó que no existían diferencias significativas entre genotipo e infección por el VHB en los coinfectados VHC-VIH ( $p=0,519$ ), mientras que sí existían diferencias entre genotipo e infección por el VHB en los no infectados VIH ( $p<0,001$ ).

Las pruebas Z de comparación de columnas ( $p<0,05$ ) indicaron que sólo en los pacientes no infectados por el VIH, los genotipos 1a, 3 y 4 fueron más frecuentes en los infectados por el VHB (HBcAc+), y el subtipo 1b fue casi el doble en los no infectados por el VHB (HBcAc-).

## 2.7. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS Y PROCEDENCIA DEL PACIENTE

### 2.7.1. Área Sanitaria y Centro Penitenciario

Al agrupar los pacientes en función de su procedencia (área sanitaria y centro penitenciario), la distribución de los genotipos fue la siguiente:

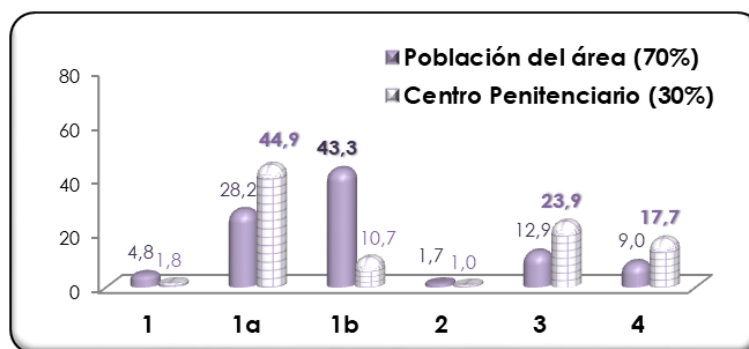
Tabla 64. Distribución de los genotipos en función de la procedencia

Genotipo	Área sanitaria	Centro penitenciario
1*	4,8%	1,8%
1a	28,2%	<b>44,9%</b>
1b	<b>43,3%</b>	10,7%
2	1,7%	1,0%
3	12,9%	<b>23,9%</b>
4	9,0%	<b>17,7%</b>
<b>TOTAL</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor 0,014 de la prueba de Chi<sup>2</sup> demostró que existía asociación significativa entre la procedencia de los pacientes y el genotipo.

Gráfica 47. Distribución de los genotipos en función de la procedencia (%)



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

- La incidencia del subtipo 1b en los pacientes del área sanitaria cuadruplicaron la incidencia de este mismo genotipo en los pacientes del centro penitenciario.
- Los genotipos más frecuentes en los pacientes del centro penitenciario fueron el 1a, el 3 y el 4 con incidencias de casi el doble que en los pacientes del área para alguno de ellos.

### A. Procedencia y edad

La edad media de los pacientes en función del genotipo y procedencia (área sanitaria y centro penitenciario) fue la siguiente:

Tabla 65. Edad media en función del genotipo y la procedencia

Genotipo	Procedencia	N válido	Edad media	DS
1*	Área sanitaria	101	60,49	12,63
	Centro penitenciario	18	43,41	5,82
1a	Área sanitaria	594	52,34	9,96
	Centro penitenciario	403	44,67	7,19
1b	Área sanitaria	886	62,56	13,80
	Centro penitenciario	100	46,48	8,69
2	Área sanitaria	36	58,47	15,56
	Centro penitenciario	8	52,44	11,14
3	Área sanitaria	271	50,13	8,61
	Centro penitenciario	216	45,23	7,10
4	Área sanitaria	192	50,24	7,90
	Centro penitenciario	159	45,09	6,50

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

Las pruebas de comparación de medias entre columnas (basadas en pruebas t-Student y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron que (p-valores <0,05):



- En promedio, para todos los genotipos, excepto el 2, la edad media de los pacientes del centro penitenciario fue menor que la de los pacientes del área sanitaria del CHGUV.

## B. Procedencia y género

La distribución de los pacientes en función de la procedencia y el género fue la siguiente:

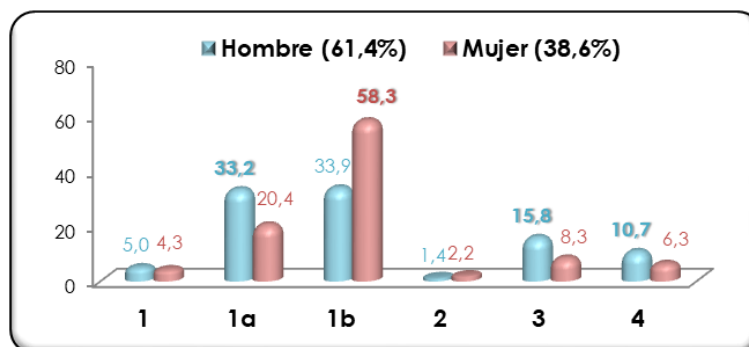
Tabla 66. Distribución de los genotipos en función de la procedencia y el género

Genotipos	Área sanitaria		Centro penitenciario	
	♂	♀	♂	♀
<b>1*</b>	5,0%	4,3%	1,9%	0,9%
<b>1a</b>	<b>33,2%</b>	20,4%	<b>46,2%</b>	35,3%
<b>1b</b>	33,9%	<b>58,3%</b>	11,3%	6,9%
<b>2</b>	1,4%	2,2%	1,0%	0,9%
<b>3</b>	<b>15,8%</b>	8,3%	22,0%	<b>37,1%</b>
<b>4</b>	<b>10,7%</b>	6,3%	17,6%	19,0%
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%

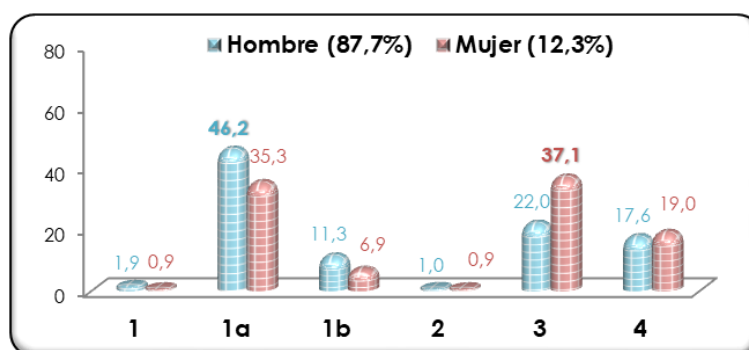
\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor de la prueba de Chi<sup>2</sup> para la población del área sanitaria es <0,001, mientras que para la población del centro penitenciario es 0,011, lo que indicaba asociación significativa entre el genotipo y el género en ambas poblaciones.

Gráfica 48. Distribución de los genotipos por género en la población del área sanitaria (%)



Gráfica 49. Distribución de los genotipos por género en el centro penitenciario (%)



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se dieron estas asociaciones (p-valores <0,05):

- Tanto en la población del área sanitaria como en la del centro penitenciario, el subtipo 1a fue más frecuente en hombres que en mujeres.
- Para los pacientes del área, el subtipo 1b fue más frecuente en mujeres mientras que entre los pacientes del centro penitenciario no había diferencias.
- Para los reclusos, el genotipo 3 fue más frecuente en mujeres mientras que entre los pacientes del área fue más frecuente en hombres.
- Para los pacientes del área, el genotipo 4 fue más frecuente en los hombres.

### C. Procedencia y coinfección VHC-VIH

Al distribuir los pacientes por su procedencia e infección VIH, la distribución de los genotipos fue la siguiente:

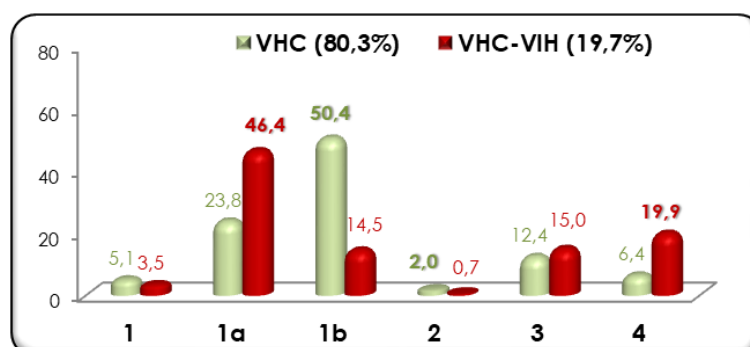
Tabla 67. Distribución de los genotipos en función de la procedencia y la infección por el VIH

Genotipos	Área sanitaria		Centro penitenciario	
	VHC	VHC-VIH	VHC	VHC-VIH
<b>1*</b>	5,1%	3,5%	1,7%	1,9%
<b>1a</b>	23,8%	<b>46,4%</b>	43,9%	46,1%
<b>1b</b>	<b>50,4%</b>	14,5%	10,4%	11,1%
<b>2</b>	<b>2,0%</b>	0,7%	1,2%	0,7%
<b>3</b>	12,4%	15,0%	<b>26,7%</b>	20,5%
<b>4</b>	6,4%	<b>19,9%</b>	16,1%	19,8%
<b>TOTAL</b>	100%	100%	100%	100%

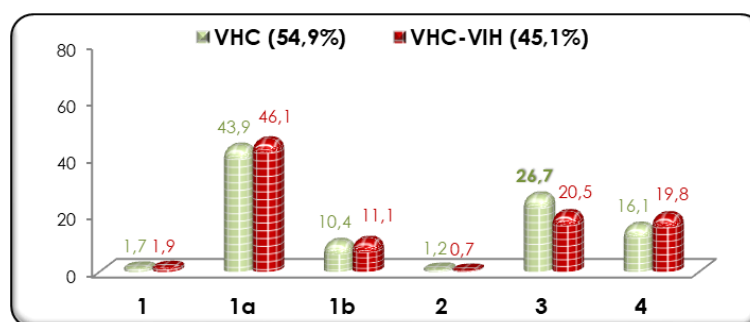
\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor de la prueba de Chi<sup>2</sup> para los pacientes del área sanitaria fue <0,001, mientras que para los del centro penitenciario fue 0,264, lo que indicaba que existía asociación estadística entre el genotipo y la infección VIH sólo en los pacientes del área sanitaria.

Gráfica 50. Distribución de los genotipos en la población no penitenciaria en función del VIH (%)



Gráfica 51. Distribución de los genotipos en la población penitenciaria en función del VIH (%)



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se dieron estas asociaciones (p-valores <0,05):

- Para los pacientes del área sanitaria, los genotipos 1b y 2 fueron más frecuentes en los pacientes mono infectados VHC, mientras que los genotipos 1a y 4 fueron más frecuentes en los pacientes coinfectados VHC-VIH.
- Entre los pacientes del centro penitenciario no hay diferencias de genotipo en función de la infección por el VIH.

## 2.7.2. Localidades del área sanitaria

Al seleccionar la población del área sanitaria (tras excluir la población del centro penitenciario) y agrupar los pacientes por sus localidades de residencia, la distribución de los genotipos fue la siguiente:

Tabla 68. Distribución de los genotipos en función de la localidad

Localidades	Genotipo						Total
	1*	1a	1b	2	3	4	
<b>Valencia</b>	3,7%	<b>30,8%</b>	<b>40,4%</b>	2,0%	14,9%	8,2%	100%
<b>Torrente</b>	6,1%	25,6%	<b>44,1%</b>	2,0%	12,1%	10,1%	100%
<b>Alaquàs-Aldaia</b>	5,1%	<b>30,7%</b>	<b>41,6%</b>	1,5%	8,8%	12,4%	100%
<b>Xirivella</b>	7,0%	27,1%	45,7%	0,8%	10,9%	8,5%	100%
<b>Picanya-Paiporta</b>	6,3%	31,6%	<b>41,1%</b>	1,1%	15,8%	4,2%	100%
<b>Picassent</b>	4,2%	27,4%	45,3%	1,1%	12,6%	9,5%	100%
<b>Hospital de Xàtiva</b>	5,4%	<b>12,1%</b>	<b>67,8%</b>	2,7%	5,4%	6,7%	100%
<b>Hospital de Requena</b>	3,8%	21,1%	48,9%	0,8%	15,0%	10,5%	100%

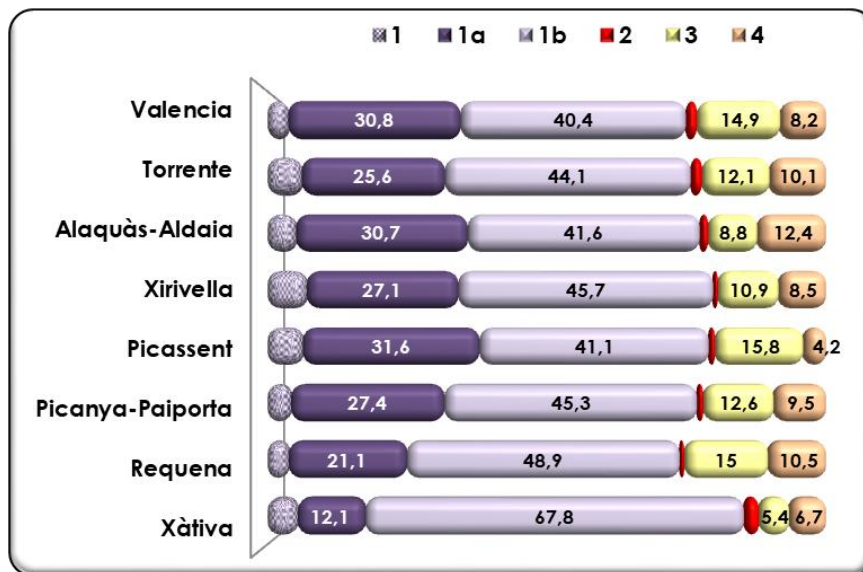
\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor 0,008 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre el origen geográfico y el genotipo.

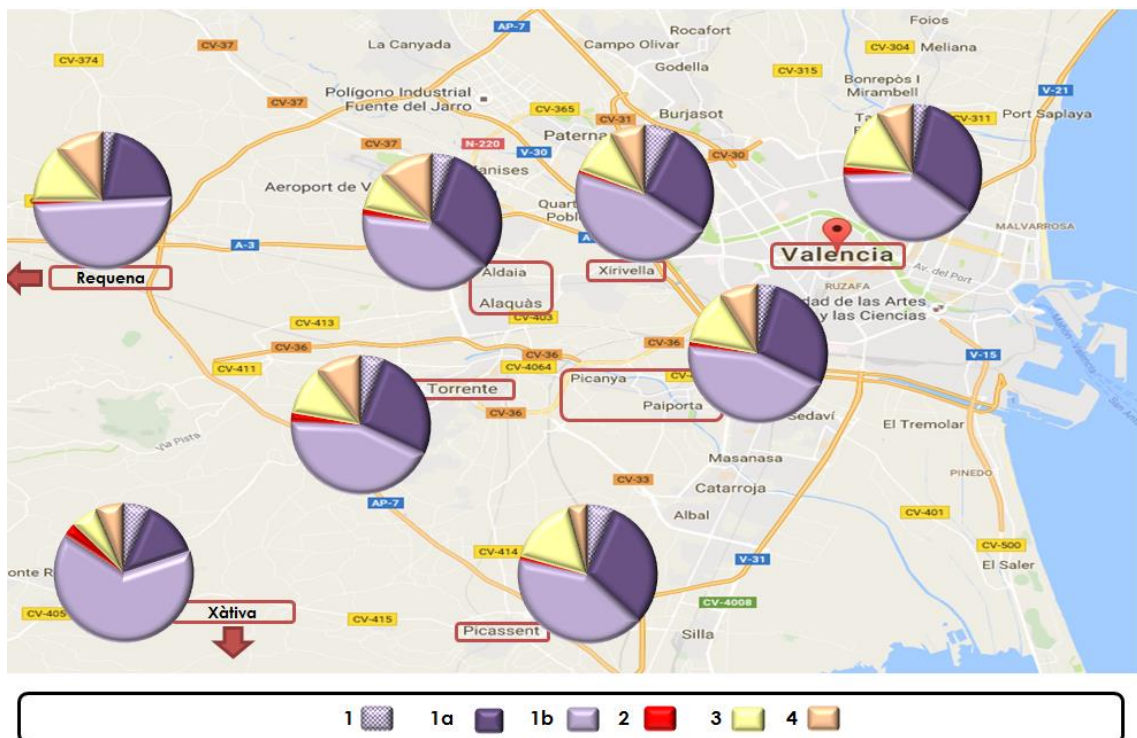
Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se dieron estas asociaciones (p-valor <0,05):

- La incidencia del subtipo 1a fue casi el triple en la agrupación Alaquàs-Aldaia y Valencia, que en Xàtiva.
- La incidencia del subtipo 1b fue aproximadamente 20 puntos superior en Xàtiva que en Picassent, Torrent, Valencia y la agrupación Alaquàs-Aldaia.

Gráfica 52. Distribución de los genotipos en función de la localidad o área sanitaria de procedencia (%)



Gráfica 53. Mapa con la distribución de los genotipos por localidades o área sanitaria



## 2.8. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS Y VÍA DE TRANSMISIÓN

Cuando agrupamos los pacientes con información sobre la vía de transmisión (n=980 al excluir los genotipos minoritarios), la distribución en la vía parenteral (84%) y la no parenteral (16%) fue la siguiente:

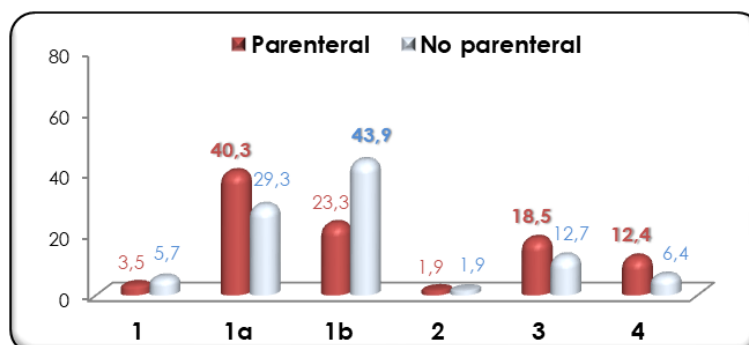
Tabla 69. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión

Genotipo	Parenteral	No parenteral
<b>1*</b>	3,5%	5,3%
<b>1a</b>	<b>40,3%</b>	29,3%
<b>1b</b>	23,3%	<b>43,9%</b>
<b>2</b>	1,9%	1,9%
<b>3</b>	<b>18,5%</b>	12,7%
<b>4</b>	<b>12,3%</b>	6,4%
<b>Total</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre la vía de transmisión y el genotipo.

Gráfica 54. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión (%)



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se dieron estas asociaciones (p-valor <0,05):

- La incidencia del genotipo 1a, 3 y 4 fueron superiores cuando la vía de transmisión era parenteral, en comparación con la no parenteral.
- La incidencia de subtipo 1b fue superior en más de 20 puntos cuando la vía de transmisión era no parenteral, en comparación con la parenteral.

### 2.8.1. Vía de transmisión parenteral

Cuando se analizaron únicamente los pacientes con vía de transmisión parenteral, se observó la siguiente distribución de los genotipos.

Tabla 70. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión parenteral

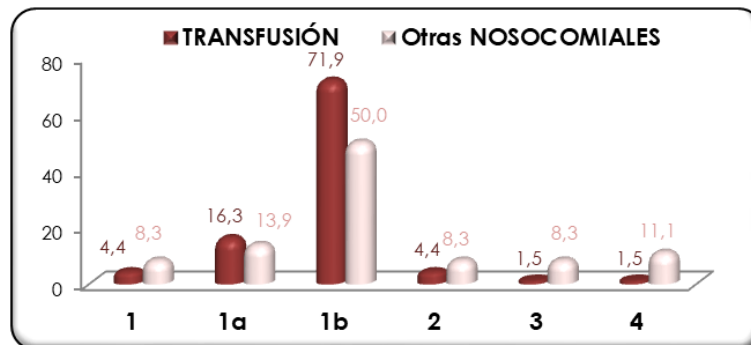
Genotipos	ADVP	Tatuajes	Transfusión	Otras nosocomiales
<b>1*</b>	3,0%	4,1%	4,4%	8,3%
<b>1a</b>	<b>46,9%</b>	<b>44,9%</b>	16,3%	13,9%
<b>1b</b>	11,3%	18,4%	<b>71,9%</b>	<b>50,0%</b>
<b>2</b>	<b>0,7%</b>	6,1%	4,4%	8,3%
<b>3</b>	22,9%	18,4%	1,5%	8,3%
<b>4</b>	15,3%	8,2%	1,5%	11,1%
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

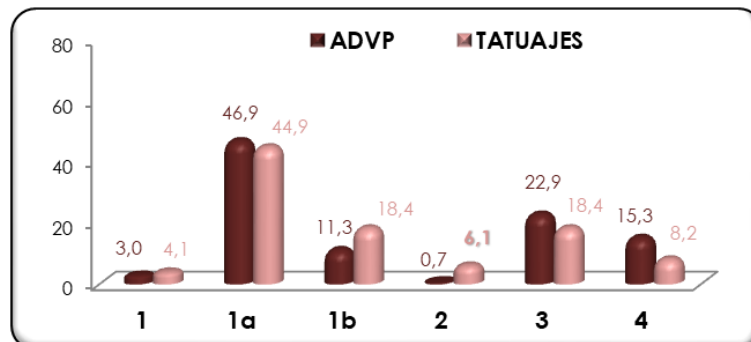
Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi2 y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron las siguientes asociaciones (p-valores<0,05):

- La incidencia de subtipo 1a fue aproximadamente el triple en la ADPV y los tatuajes
- La incidencia de subtipo 1b fue entre 40 y 60 puntos porcentuales superior en las vías nosocomiales que la ADPV y los tatuajes.
- La incidencia del genotipo 2 fue significativamente menor en la ADPV que en el resto.
- La incidencia del genotipo 4 en la ADPV fue siete veces la de la transfusión.

Gráfica 55. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión nosocomial (%)



Gráfica 56. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión nosocomial (%)



Para facilitar el resto del análisis de variables, las vías de transmisión parenteral se agruparon en sólo dos: por un lado la vía de transmisión nosocomial, que incluye la transfusión sanguínea y el uso de material inyectable no desechable, y por otro, las vías de transmisión por ADVP y tatuajes.

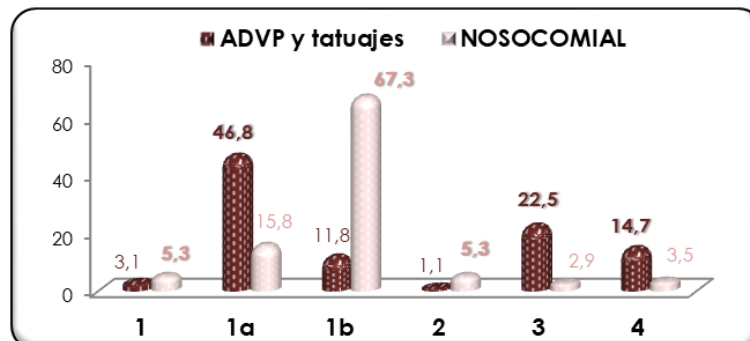
Una vez agrupadas las vías de transmisión parenteral, el p-valor  $<0,001$  de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre el genotipo y el tipo de vía de transmisión parenteral, nosocomial o por ADVP/tatuajes.

Tabla 71. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión parenteral

Genotipos	ADVP y tatuajes	Nosocomial
<b>1*</b>	3,1%	<b>5,3%</b>
<b>1a</b>	<b>46,8%</b>	15,8%
<b>1b</b>	11,8%	<b>67,3%</b>
<b>2</b>	1,1%	<b>5,3%</b>
<b>3</b>	<b>22,5%</b>	2,9%
<b>4</b>	<b>14,7%</b>	3,5%
<b>Total</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

Gráfica 57. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión parenteral (%)



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se dieron estas asociaciones (p-valores  $<0,05$ ):

- La incidencia de los genotipos 1a, 3 y 4 fue claramente superior cuando las vías de transmisión parenteral fueron la ADPV y los tatuajes, en comparación con la vía de transmisión nosocomial.
- La incidencia del subtipo 1b fue 6 veces superior en la vía de transmisión parenteral nosocomial, que en el grupo de ADPV y tatuajes. El genotipo 2 y el 1 sin subtipo fueron también superiores en la vía nosocomial.

## A. Vía de transmisión parenteral y edad

La edad media para cada genotipo según la vía de transmisión parenteral fue la siguiente:

Tabla 72. Edad media en función del genotipo y la vía de transmisión parenteral

Genotipo	Vía de transmisión	N válido	Edad media	DS
1*	ADVP y tatuajes	20	<b>47,20</b>	3,76
	Nosocomial	9	<b>67,33</b>	9,63
1a	ADVP y tatuajes	305	<b>46,56</b>	7,45
	Nosocomial	27	<b>61,22</b>	11,22
1b	ADVP y tatuajes	77	<b>48,59</b>	7,39
	Nosocomial	115	<b>63,34</b>	12,17
2	ADVP y tatuajes	7	<b>57,42</b>	9,84
	Nosocomial	9	<b>58,66</b>	10,53
3	ADVP y tatuajes	147	<b>47,36</b>	7,51
	Nosocomial	5	<b>58,40</b>	4,66
4	ADVP y tatuajes	96	<b>46,39</b>	6,95
	Nosocomial	6	<b>51,16</b>	5,84

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

Las pruebas de comparación de medias entre columnas (basadas en pruebas t-Student y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron que (p-valores <0,05):

En promedio, para todos los genotipos, excepto el 2, la edad de los pacientes cuya posible transmisión fue por ADVP y tatuajes, fue entre 5-15 años menor que la de los pacientes con una posible transmisión nosocomial.

## B. Vía de transmisión parenteral y género

La distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión parenteral y el género fue:

Tabla 73. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión parenteral y el género

Genotipos	ADVP y tatuajes		Nosocomial	
	♂	♀	♂	♀
1	3,4%	1,0%	5,3%	5,3%
1a	<b>47,8%</b>	<b>40,6%</b>	19,3%	14,0%
1b	11,7%	12,5%	<b>57,9%</b>	<b>71,9%</b>
2	1,3%	0,0%	<b>5,3%</b>	<b>5,3%</b>
3	<b>21,8%</b>	<b>27,1%</b>	3,5%	2,6%
4	14,0%	<b>18,8%</b>	<b>8,8%</b>	0,9%
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%

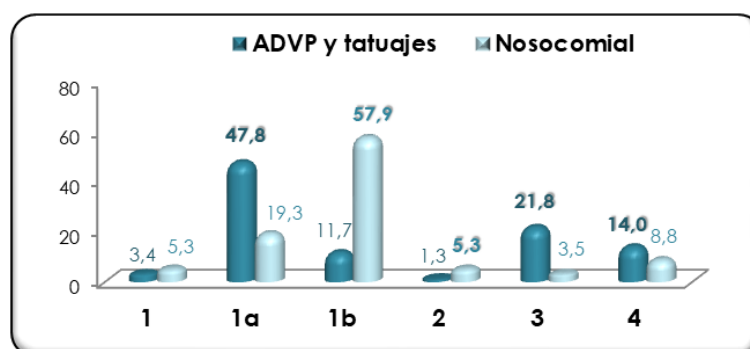
\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado



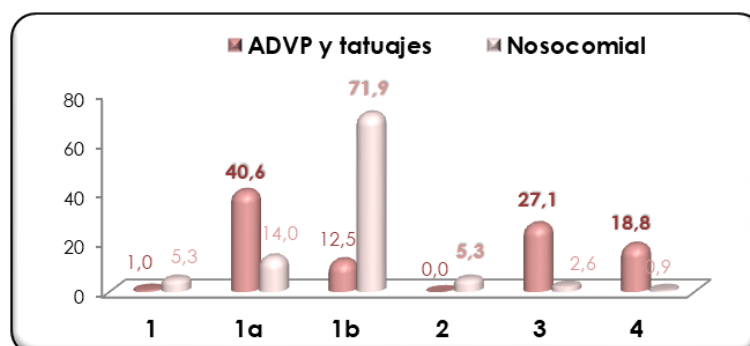
El p-valor de la prueba de Chi<sup>2</sup> para los pacientes ADVP y con tatuajes en función del género no fue significativo ( $p=0,312$ ), por lo que no existía relación entre genotipo y género en este grupo de pacientes. El p-valor para los pacientes con vía de transmisión nosocomial fue 0,125, por lo que tampoco existía relación entre genotipo y género en este grupo.

Sin embargo, si comparamos ambas vías de transmisión en los hombres, el p-valor de la prueba de Chi<sup>2</sup> fue  $<0,001$ , lo que indicó asociación significativa entre genotipo y vía de transmisión parenteral en los hombres. Se observó el mismo resultado con las mujeres.

Gráfica 58. Distribución de los genotipos en la población masculina en la vía parenteral (%)



Gráfica 59. Distribución de los genotipos en la población femenina en la vía parenteral (%)



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones ( $p$ -valores  $<0,05$ ):

- Para los hombres, los genotipos 1b y 2 fueron más frecuentes cuando la vía de transmisión parenteral fue nosocomial, mientras 1a y 3 fueron más frecuentes en la ADVP y los tatuajes.
- Para las mujeres, los genotipos 1b y 2 también fueron más frecuentes cuando la vía de transmisión parenteral fue nosocomial, y los genotipos 1a, 3, y también el 4, fueron más frecuentes en la ADVP y los tatuajes.

### C. Vía de transmisión parenteral y VIH

Cuando la variable seleccionada fue la infección por el VIH, la distribución de los genotipos fue:

Tabla 74. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión parenteral y el VIH

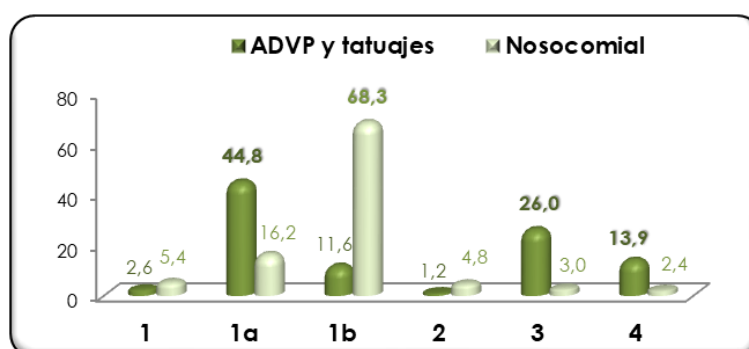
Genotipos	ADVP y tatuajes		Nosocomial	
	VHC	VHC-VIH	VHC	VHC-VIH
<b>1*</b>	2,6%	3,6%	5,4%	0,0%
<b>1a</b>	44,8%	49,0%	16,2%	0,0%
<b>1b</b>	11,6%	12,1%	68,3%	25,0%
<b>2</b>	1,2%	1,0%	4,8%	25,0%
<b>3</b>	26,0%	18,6%	3,0%	0,0%
<b>4</b>	13,9%	15,7%	2,4%	50,0%
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor de la prueba de Chi<sup>2</sup> para los pacientes con vía de transmisión parenteral por ADVP y tatuajes fue 0,356, lo que indicó que no existía relación entre genotipo e infección VIH en este grupo. Para los pacientes con vía de transmisión parenteral nosocomial no se pudo calcular, sólo 4 pacientes en este grupo eran coinfectados VHC-VIH.

Cuando se agruparon los pacientes mono infectados VHC, el p-valor de la prueba de Chi<sup>2</sup> fue <0,001, lo que indicó que existía asociación entre genotipo y vía de transmisión. Para los coinfectados VHC-VIH no se pudo calcular.

Gráfica 60. Distribución de los genotipos en los pacientes no VIH en función de la vía parenteral (%)



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

- Para los mono infectados VHC, los genotipos 1b y 2 fueron más frecuentes cuando la vía parenteral era nosocomial, mientras que los genotipos 1a, 3 y 4, fueron más frecuentes cuando eran la ADVP y los tatuajes.

### D. Vía de transmisión parenteral y VHB

Cuando la variable seleccionada fue la infección por el VHB (HBcAc+), la distribución de los genotipos según la vía de transmisión parenteral fue:

Tabla 75. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión parenteral y el VHB

Genotipos	ADVP y tatuajes		Nosocomial	
	VHC	VHC+VHB	VHC	VHC+VHB
<b>1*</b>	2,5%	3,9%	4,2%	10,7%
<b>1a</b>	48,7%	43,8%	16,8%	10,7%
<b>1b</b>	11,4%	12,4%	69,2%	57,1%
<b>2</b>	1,3%	0,8%	5,6%	3,6%
<b>3</b>	20,8%	25,2%	1,4%	10,7%
<b>4</b>	15,2%	14,0%	2,8%	7,1%
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor de la prueba de Chi<sup>2</sup> para los pacientes con vía de transmisión parenteral por ADVP y tatuajes fue 0,593, lo que indicó que no existían diferencias significativas entre genotipo e infección por el VHB en este grupo.

En cambio, el p-valor fue 0,045 cuando la vía era nosocomial, por lo que existía una ligera asociación entre genotipo e infección por el VHB (HBsAc+) en este grupo de pacientes.

Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

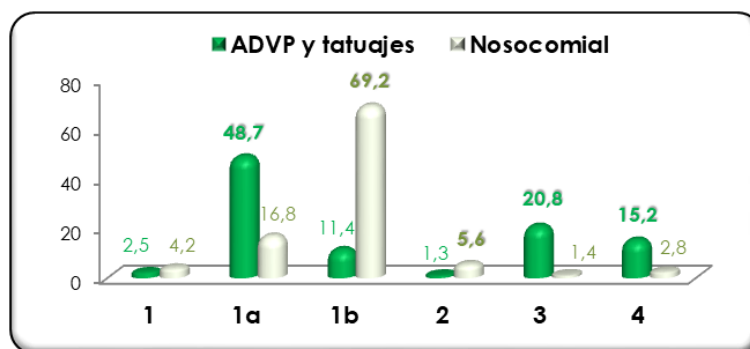
- En los pacientes con vía de transmisión nosocomial, el genotipo 3 fue más frecuente, casi 10 puntos, entre los que tenían infección por el VHB (HBsAc+), en relación a los que no.
- El resto de genotipos eran estadísticamente iguales.

Cuando se agruparon los pacientes en función de la infección VHB, HBsAc+ o HBsAc-, el p-valor de la prueba de Chi<sup>2</sup> fue <0,001, lo que indicó que existía asociación estadística entre el genotipo y la vía de transmisión en ambos grupos.

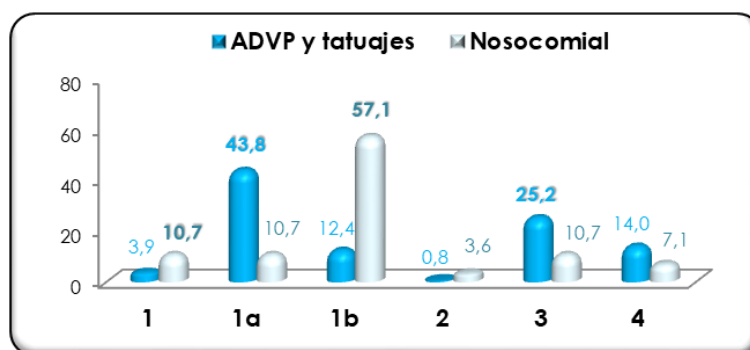
Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron (p<0,05):

- Para los no infectados por el VHB (HBcAc-), los genotipos 1b y 2 fueron más frecuentes cuando la vía de transmisión era nosocomial, mientras que el 1a, 3 y 4, fueron más frecuentes en la ADVP y los tatuajes.
- Para los infectados por el VHB (HBcAc+), los genotipos 1b y 1 sin subtipo fueron más frecuentes cuando la vía de transmisión era nosocomial, mientras que el 1a y 3, fueron más frecuentes con la ADVP y los tatuajes.

Gráfica 61. Distribución de los genotipos en pacientes HBsAc- en función de la vía parenteral (%)



Gráfica 62. Distribución de los genotipos en pacientes HBsAc+ en función de la vía parenteral (%)



### E. Vía de transmisión parenteral y procedencia

Cuando la variable seleccionada fue la procedencia de los pacientes, área sanitaria o centro penitenciario, la distribución de los genotipos en función de la vía parenteral fue:

Tabla 76. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión parenteral y la procedencia

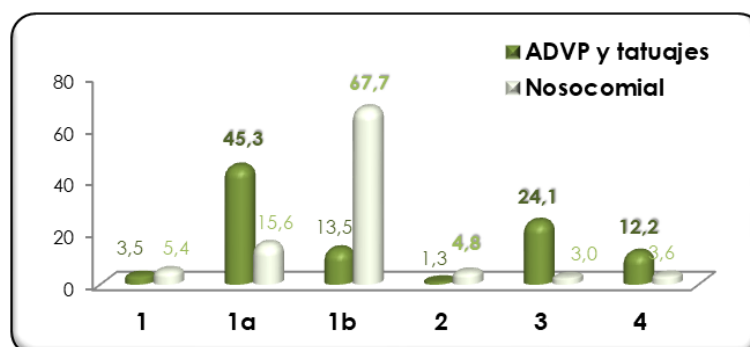
Genotipos	ADVP/TATUAJES		NOSOCOMIAL	
	Área sanitaria	Centro penitenciario	Área sanitaria	Centro penitenciario
<b>1*</b>	3,5%	2,6%	5,4%	0,0%
<b>1a</b>	45,3%	48,1%	15,6%	25,0%
<b>1b</b>	13,5%	10,3%	67,7%	50,0%
<b>2</b>	1,3%	0,9%	4,8%	25,0%
<b>3</b>	24,1%	21,1%	3,0%	0,0%
<b>4</b>	12,2%	17,0%	3,6%	0,0%
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor de la prueba de Chi<sup>2</sup> para los pacientes con vía de transmisión parenteral por ADVP y tatuajes fue 0,350, lo que indicó que no existía asociación entre genotipo y procedencia en este grupo. Cuando la vía de transmisión parenteral era nosocomial no se pudo calcular ya que sólo 4 pacientes del centro penitenciario tenían esta vía de transmisión.

Cuando se agruparon los pacientes del área sanitaria, el p-valor de la prueba de Chi<sup>2</sup> fue <0,001, lo que indicó que existía asociación entre genotipo y vía de transmisión parenteral. Para los pacientes del centro penitenciario no se pudo calcular.

Gráfica 63. Distribución de los genotipos de la población del área sanitaria según la vía parenteral (%)



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

- Para los pacientes procedentes del área sanitaria, los genotipos 1b y 2 fueron más frecuentes cuando la vía de transmisión era nosocomial, mientras que los genotipos 1a, 3 y 4, fueron más frecuentes cuando eran la ADVP y los tatuajes.

## 2.8.2. Vía de transmisión no parenteral

Al analizar los pacientes con vía de transmisión no parenteral, se observó la siguiente distribución de genotipos.

Tabla 77. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión No parenteral

Genotipo	Sexual	Vertical	Desconocida
<b>1*</b>	0,0%	0,0%	7,4%
<b>1a</b>	<b>62,4%</b>	40,0%	20,7%
<b>1b</b>	11,5%	40,0%	<b>51,2%</b>
<b>2</b>	0,0%	10,0%	1,7%
<b>3</b>	15,4%	10,0%	12,4%
<b>4</b>	7,7%	0,0%	6,6%
<b>Total</b>	100%	100%	100%

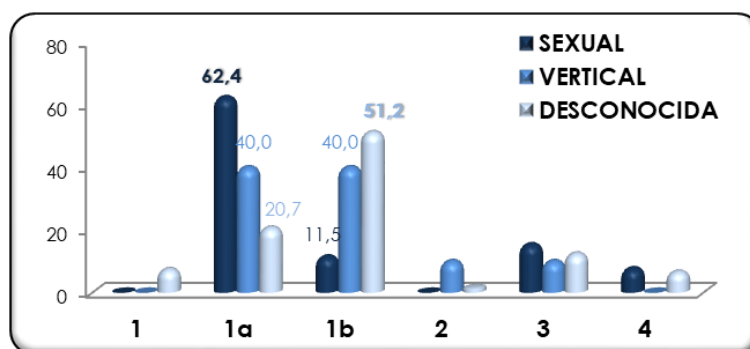
\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor 0,004 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía una ligera asociación significativa entre las distintas formas de transmisión no parenteral y el genotipo.

Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se dieron estas asociaciones (p-valores <0,05):

- La incidencia de subtipo 1a fue el triple en la vía de transmisión sexual que en la desconocida.
- La incidencia de subtipo 1b fue el cuádruple en la vía desconocida que en la vía sexual.

Gráfica 64. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión no parenteral (%)



Comparando la distribución de la vía desconocida con todas las demás, se observó su similitud con la de la vía de transmisión parenteral a partir del uso de material no desechable. Estadísticamente el p-valor de la prueba de Chi<sup>2</sup> fue <0,001 al comparar la vía desconocida con el resto de vías de transmisión, a excepción de la vía nosocomial no transfusional, con un p-valor=0,874.

Tabla 78. Distribución de los genotipos entre la vía desconocida y el uso de material no desechable

Genotipos	Desconocida	Nosocomial no transfusional
<b>1*</b>	7,4%	8,3%
<b>1a</b>	20,7%	13,9%
<b>1b</b>	51,2%	50,0%
<b>2</b>	1,7%	8,3%
<b>3</b>	12,4%	8,3%
<b>4</b>	6,6%	11,1%
<b>TOTAL</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

## 2.9. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS Y ALCOHOL

Al agrupar los pacientes en función de la variable “consumo de riesgo de alcohol”, la distribución de los genotipos fue:

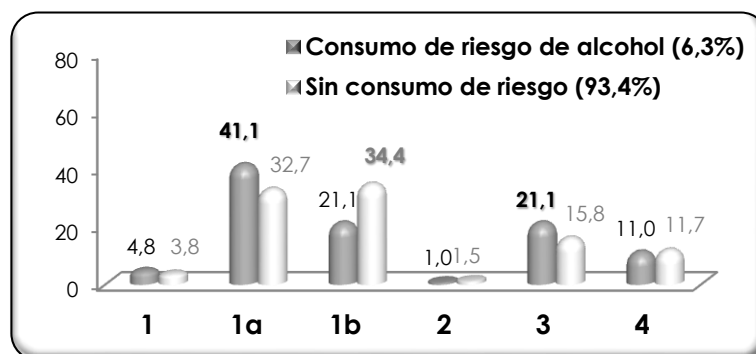
Tabla 79. Distribución de los genotipos en función del consumo de riesgo de alcohol

Genotipo	Consumo de riesgo	Sin consumo de riesgo
<b>1*</b>	4,8%	3,8%
<b>1a</b>	<b>41,1%</b>	34,0%
<b>1b</b>	21,1%	<b>32,1%</b>
<b>2</b>	1,0%	1,5%
<b>3</b>	<b>21,1%</b>	16,3%
<b>4</b>	11,1%	12,2%
<b>Total</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El valor 0,014 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía una mínima asociación entre el consumo de riesgo alcohol y el genotipo.

Gráfica 65. Distribución de los genotipos en función del consumo de riesgo de alcohol (%)



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

- La incidencia de los genotipos 1a y 3 fue superior en los casos de consumo de riesgo de alcohol.
- La incidencia de subtipo 1b los pacientes sin consumo de riesgo de alcohol fue 13 puntos superior que en aquellos pacientes con exceso en el consumo de alcohol.

## 2.10. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Al agrupar los pacientes en función de la existencia de algún trastorno psiquiátrico, la distribución de los genotipos fue:

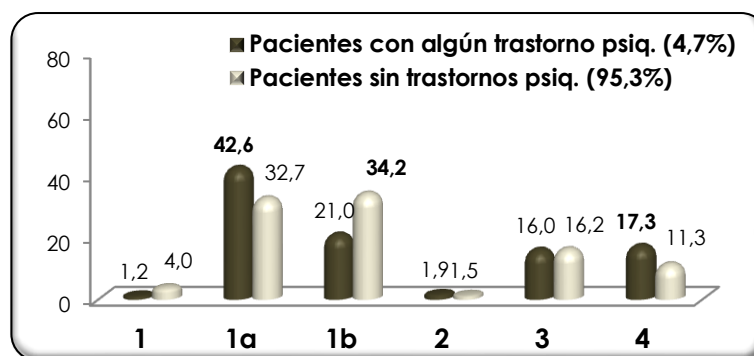
Tabla 80. Distribución de los genotipos en función de la presencia de trastornos psiquiátricos

Genotipo	Pacientes con algún trastorno psiquiátrico	Pacientes sin trastornos psiquiátricos
<b>1*</b>	1,2%	<b>4,0%</b>
<b>1a</b>	<b>42,6%</b>	34,1%
<b>1b</b>	21,0%	<b>31,9%</b>
<b>2</b>	1,9%	1,5%
<b>3</b>	16,0%	16,7%
<b>4</b>	<b>17,3%</b>	11,8%
<b>Total</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El valor 0,007 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía una pequeña asociación significativa entre los pacientes con algún trastorno psiquiátrico y el genotipo.

Gráfica 66. Distribución de los genotipos en función de la presencia de trastornos psiquiátricos (%)



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se daban estas asociaciones (p-valores <0,05):

- La incidencia de los genotipos 1a y 4 fue superior si el paciente tenía algún tipo de trastorno psiquiátrico.
- La incidencia de subtipo 1b en el resto de los pacientes fue 13 puntos superior que en aquellos que tenían algún tipo de trastorno psiquiátrico.



## 2.11. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS Y HEPATITIS AGUDA

La distribución de los genotipos en los 12 pacientes en los que se determinó una hepatitis aguda por el VHC fue: cuatro con subtipo 1a, tres con subtipo 1b, tres con genotipo 4, uno con genotipo 3 y uno con genotipo 1 sin subtipo.

De los pacientes con hepatitis aguda, 4 curaron espontáneamente sin recibir ningún tipo de tratamiento (genotipos 1a y 4), siendo uno de ellos una reinfección de otra curación espontánea previa de una hepatitis por otro genotipo previo; 3 recibieron biterapia estándar (genotipos 1b, 3 y 4), obteniendo una RVS; 4 recibieron terapia con AAD sin Interferón, obteniendo una RVS (se trataron 3 pacientes genotipos 1a, 1b y 1 sin subtipo, con la combinación Sofosbuvir/Ledipasvir; y un genotipo 4 con la combinación 2D y Ribavirina). El último paciente, con subtipo 1b, era un diagnóstico reciente.

## 2.12. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS Y TERAPIAS CON INTERFERÓN

### 2.12.1. Pacientes *naïve* y pacientes tratados con IFN

Al agrupar los pacientes según hubieran recibido o no algún tipo de tratamiento con IFN antes de las terapias con los nuevos AAD, se observó la siguiente distribución de genotipos:

Tabla 81. Distribución de los genotipos en función del tratamiento previo a los AAD

Genotipo	Naïve	Tratados con IFN
<b>1*</b>	3,6%	5,0%
<b>1a</b>	35,1%	32,0%
<b>1b</b>	28,6%	<b>44,7%</b>
<b>2</b>	1,5%	0,9%
<b>3</b>	<b>18,4%</b>	8,2%
<b>4</b>	<b>12,8%</b>	9,1%
<b>Total</b>	100%	100%

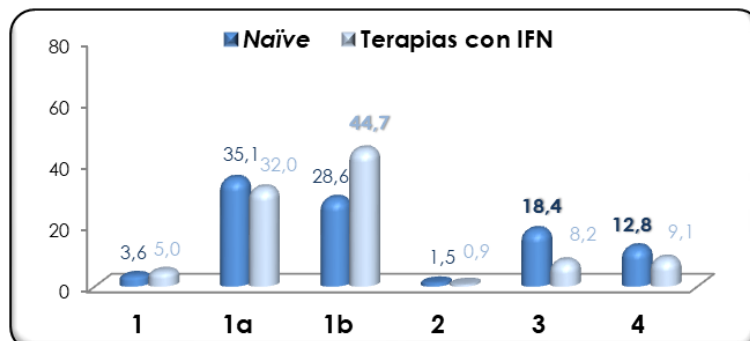
\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación en la distribución de los genotipos en función de si habían recibido o no algún tratamiento con IFN.

Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se dieron estas asociaciones (p-valores <0,05):

- La incidencia del subtipo 1b fue superior en los pacientes tratados en algún momento con terapias que incluyeran Interferón.
- La incidencia de los genotipos 3 y 4 fue mayor en los pacientes *naïve*.

Gráfica 67. Distribución de los genotipos en función del tratamiento previo a los AAD (%)



### 2.12.2. RVS con las terapias con IFN

Tras seleccionar a los pacientes tratados con alguna terapia que incluyera IFN, se agruparon en función de la RVS, y la distribución de los genotipos fue la siguiente:

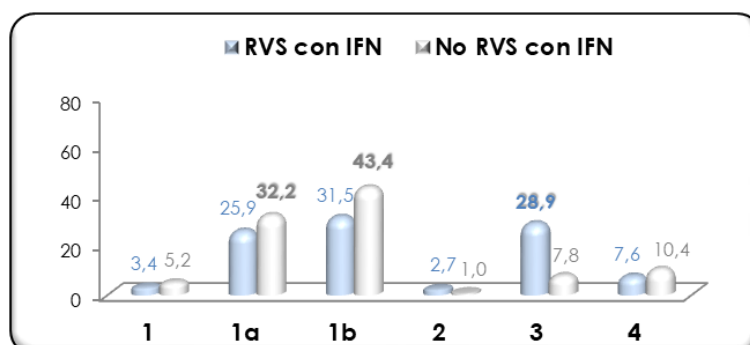
Tabla 82. Distribución de los genotipos en función de la RVS a un tratamiento con IFN (antes de los AAD)

Genotipo	RVS con IFN	NO RVS con IFN
<b>1*</b>	3,4%	5,2%
<b>1a</b>	25,9%	<b>32,2%</b>
<b>1b</b>	31,5%	<b>43,4%</b>
<b>2</b>	2,7%	1,0%
<b>3</b>	<b>28,9%</b>	7,8%
<b>4</b>	7,6%	10,4%
<b>Total</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación en la distribución de los genotipos en función de la RVS a un tratamiento que incluyera IFN.

Gráfica 68. Distribución de los genotipos de los pacientes tratados con IFN en función de la RVS (%)



Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples con p-valores <0,05) indicaron que:

- La incidencia del genotipo 3 fue mayor en los pacientes con RVS a alguna de las terapias que incluían IFN.
- La incidencia del subtipo 1a y 1b fue superior en los pacientes que no respondieron.

### 2.12.3. Genotipos tras las terapias con IFN

Del total de pacientes atendidos en el Hospital General de Valencia, incluyendo la población del centro penitenciario y excluyendo los pacientes que obtuvieron una RVS con terapias que incluían IFN, así como los curados espontáneamente, los exitus, y los derivados a otro hospital por indicación de trasplante hepático, quedaron un total de 2.241 pacientes. La distribución de los genotipos de estos grupos fue:

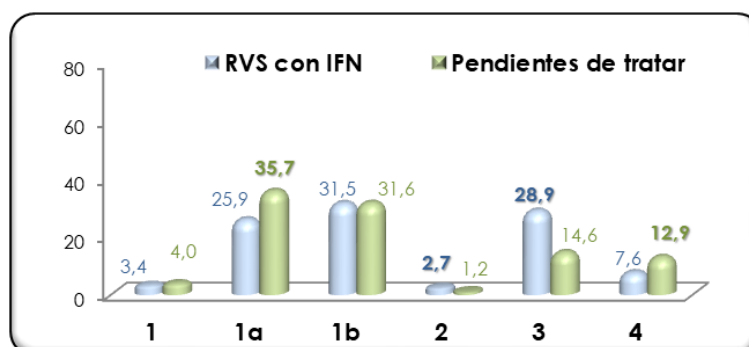
Tabla 83. Distribución de los genotipos curados con IFN y los pendientes de tratar tras estas terapias

Genotipo	RVS con IFN	Tras las terapias con IFN
<b>1*</b>	3,4%	4,0%
<b>1a</b>	25,9%	<b>35,7%</b>
<b>1b</b>	31,5%	31,6%
<b>2</b>	<b>2,7%</b>	1,2%
<b>3</b>	<b>28,9%</b>	14,6%
<b>4</b>	7,6%	<b>12,9%</b>
<b>Total</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

Al comparar la población susceptible de tratar con los nuevos AAD, con la población que había respondido a las terapias con IFN, el p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación en la distribución de los genotipos.

Gráfica 69. Distribución de genotipos entre curados con IFN y los pendientes de tratar (%)



---

Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se dieron estas asociaciones (p-valores <0,05):

- La incidencia de los genotipos 2 y 3 fue mayor en los pacientes con RVS a alguna de las terapias que incluían IFN.
- La incidencia del genotipo 1a y 4 fue superior en los pacientes pendientes de tratar después de las terapias que incluían IFN.

## 2.13. GENOTIPO 5

El genotipo 5 supone únicamente el 0,6% de los pacientes, ya que sólo se determinó este genotipo en 18 pacientes.

La edad media de los pacientes fue de 68 años. Por grupos de edad, sólo un paciente era <50 años, 11 tenían entre 50-70 años, y 8 eran >70 años. Por género, predominaron las mujeres con 11 casos.

Sólo un paciente estaba coinfectado por el VHC y el VIH.

Al agrupar los pacientes por su procedencia, todos eran del área sanitaria del hospital, salvo 2 pacientes procedentes del centro penitenciario. Por localidades, 5 eran del área de Valencia y otros 5 del área de Torrente.

Sólo en 5 de ellos estaba registrada la posible vía de transmisión, y en todos era parenteral, con 4 transfusiones y 1 ADVP.

Del total, 10 eran pacientes *naïve* y 6 habían sido tratados con terapias con IFN antes de los nuevos tratamientos sin IFN. Los otros 2 eran pacientes de otros hospitales.

## 2.14. INFECCIÓN POR VARIOS GENOTIPOS

Se observaron 26 pacientes con varios genotipos o infección mixta, siendo el 0,8% del total.

En 12 pacientes coincidió el genotipo 1 con el genotipo 4 (ocho con 1a y 4, tres con 1 y 4, y uno con 1b y 4). En 8 pacientes fue el genotipo 1 junto con el 2 (6 pacientes 1b y 2, y 2 pacientes 1a y 2). Y por último, se observaron dos pacientes con 1 y 3, un paciente con 2 y 4, y un paciente con 3 y 4.

De todos los casos, en 15 se utilizó la técnica de hibridación inversa sobre tira de nitrocelulosa, y en 11 casos la PCR-RT. De los 11 con genotipado por PCR-RT, destaca que el 70% fueron genotipo 1 y 4, y en seis se pudo repetir el genotipo mediante secuenciación de la región NS5B, obteniendo en todos ellos un solo genotipo, siempre uno de los detectados previamente.

Tabla 84. Genotipo mediante la PCR-RT y secuenciación de la región NS5B

PCR-RT	Secuenciación NS5B
1 y 4	4r
1 y 4	1b
1a y 4	4d
1b y 4	4d
1b y 3	3a
3 y 4	3a

La edad media de los pacientes fue de 53 años, y de 51 al excluir los que habían sido erróneamente determinados como mixtos. Por grupos de edad, 12 pacientes eran <50 años, 7 tenían entre 50-70 años, y 1 era >70 años.

Por género, predominaron los hombres con 18 de 20 casos.

De los 20 casos, 11 pacientes estaban coinfectados por el VHC y el VIH.

Al agrupar los pacientes por su procedencia, 11 eran del área sanitaria del hospital, y 9 del centro penitenciario. Por localidades, la más frecuente fue Valencia con 3 casos.

Sólo en 4 de ellos estaba registrada la posible vía de transmisión, siendo en todos ellos parenteral por ADVP, excepto uno con vía de transmisión desconocida.

Del total, 11 eran pacientes *naïve* y 6 habían sido tratados con terapias con IFN, habiendo curado 5 de ellos, y estando el sexto que no obtuvo RVS pendiente de tratar con AAD. Los otros 3 eran pacientes de otros hospitales.

## 2.15. GENOTIPOS INDETERMINADOS

Durante el periodo de estudio, se observaron 8 pacientes a los que se les determinó el genotipo como indeterminado (0,3%).

Uno de ellos se había realizado en el 2008 con la técnica de hibridación inversa sobre tira de nitrocelulosa (LiPA) y fue exitus; el resto se realizaron con la PCR-RT. De estos últimos, uno del 2014 y otro procedente del centro penitenciario se consideraron como perdidos, repitiéndose en los 5 restantes la determinación del genotipo mediante secuenciación de la región NS5B del VHC, resultando uno subtipo 1b, y los otros cuatro subtipo 3a.

## 2.16. REINFECCIÓN

Del total de pacientes, en 18 casos el genotipo/subtipo no coincidía con otro posterior en el tiempo, o tenía registrada una reinfección por el VHC en su historia clínica. De los 18 pacientes, 15 habían recibido tratamiento para la hepatitis por VHC y habían obtenido una RVS en el periodo previo al segundo genotipo (14 con biterapia estándar con PR, y uno con AAD sin Interferón); y los

---

3 restantes habían curado sin tratamiento, y tras la reinfección, en los 3 casos se había producido una nueva curación espontánea.

En la mitad de los casos la vía de transmisión había sido la ADVP, y en la otra mitad no estaba registrado este dato. El 72,2% de estos pacientes eran coinfectados VHC-VIH, y por otro lado, el 77,7% procedían del centro penitenciario.

La tasa de incidencia de reinfección del total de la población estudiada fue de 0,7 casos por cada 100 pacientes y año. En el caso de los coinfectados VHC-VIH esta tasa pasó a ser de 1,6 casos por 100 pacientes y año, y entre los pacientes del centro penitenciario llegó a 1,7 casos por 100 pacientes y año.

En las reinfecciones predomina el subtipo 1a, seguido del 3 y 4. De los 8 pacientes que se re infectaron con un subtipo 1a: tres eran genotipo 4, dos genotipo 3, uno subtipo 1b, y en otros dos no se conocía). De los cuatro que se re infectaron con un genotipo 4: dos eran genotipo 3, uno era subtipo 1a, y uno no se conocía. Y por último, dos se re infectaron con un genotipo 3: uno era subtipo 1a y el otro no se conocía.

Además de estos pacientes, en otros 8 existía la sospecha de reinfección, pero no se pudo confirmar a partir de la historia clínica.

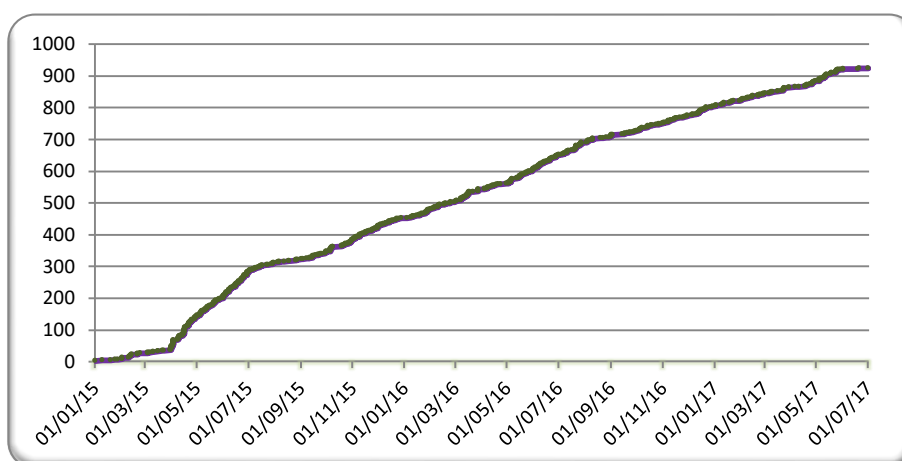
### 3. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DEL VHC CON AAD

En el Hospital General de Valencia, desde enero de 2015 y hasta junio de 2017, ambos inclusive, 925 pacientes (del total de pacientes incluidos en el estudio hasta 2016), iniciaron un tratamiento de la infección por el VHC con alguna combinación de AAD libre de Interferón.

#### 3.1. NÚMERO DE PACIENTES TRATADOS

El número de pacientes tratados fue de 925, cuya distribución por año de inicio del tratamiento fue: 450 pacientes en el 2015 (48,6%), 352 pacientes en 2016 (38,1%), y 121 en la primera mitad del 2017 (13,1%).

Gráfica 70. Nº de pacientes tratados con AAD en función de la fecha de inicio del tratamiento



En el 2015 se trató el número máximo de pacientes, destacando los meses de abril a junio con un 26,2% del total del estudio en 3 meses (n=242), coincidiendo con el inicio del Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud en España<sup>82</sup>.

#### 3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TRATADOS

##### 3.2.1. Distribución de los genotipos tratados

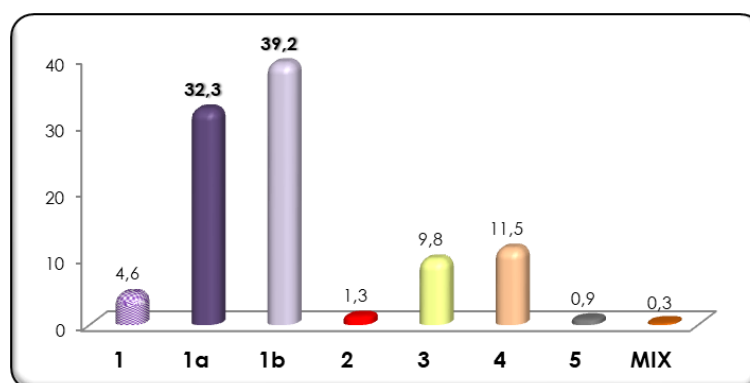
La distribución de los genotipos del VHC tratados con AAD fue la siguiente:

Tabla 85. Distribución de los genotipos de los pacientes tratados con AAD

Genotipos	1*	1a	1b	2	3	4	5	MIX
<b>Nº</b>	43	299	363	12	91	106	8	3
<b>100%</b>	4,7%	<b>32,3%</b>	<b>39,2%</b>	1,3%	9,8%	11,5%	0,9%	0,3%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

Gráfica 71. Distribución de los genotipos de los pacientes tratados con AAD



El test Chi<sup>2</sup> de bondad de ajuste para la variable "genotipo" demostró, con un p-valor <0,001, que había diferencias en la distribución de los genotipos.

La mayoría de los pacientes tratados tenían un genotipo 1 (76,2%), siendo el subtipo 1b el más frecuente con un 39,2%, seguido del 1a con un 32,3%. El tercer genotipo más tratado fue el 4 con un 11,5%, y el cuarto el 3 con un 9,8%.

### 3.2.2. Distribución de los genotipos tratados por año

Se analizó la distribución de los genotipos en función del año de inicio del tratamiento con los AAD:

Tabla 86. Distribución de los genotipos en función del año de inicio del tratamiento con AAD

Genotipo	2015	2016	2017 (1/2)
<b>1*</b>	<b>6,2%</b>	3,1%	3,3%
<b>1a</b>	30,4%	31,8%	<b>41,3%</b>
<b>1b</b>	<b>44,9%</b>	36,1%	28,1%
<b>2</b>	1,3%	1,1%	1,7%
<b>3</b>	8,2%	11,6%	9,9%
<b>4</b>	8,4%	<b>14,2%</b>	<b>14,0%</b>
<b>5</b>	0,4%	1,1%	1,7%
<b>MIX</b>	0,0%	0,9%	0,0%
<b>Total</b>	100%	100%	100%

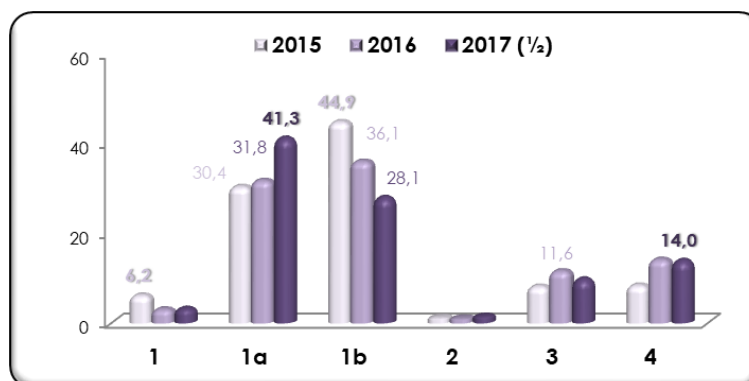
\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor 0,003 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indica que existe una ligera asociación entre el genotipo tratado y el año de inicio del tratamiento. Las pruebas Z de comparación de columnas (basadas en pruebas Chi<sup>2</sup> y con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) indicaron entre qué categorías se dieron estas asociaciones (p-valores <0,05):

- En 2015, se trataron más pacientes con subtipo 1b y genotipo 1 sin subtipo, que en 2016-2017. En cambio, en 2017, se trataron más pacientes con subtipo 1a que en los años anteriores.
- En 2016-2017 se trataron más pacientes con genotipo 4 que en 2015.



Gráfica 72. Distribución de los genotipos en función del año de inicio del tratamiento con AAD

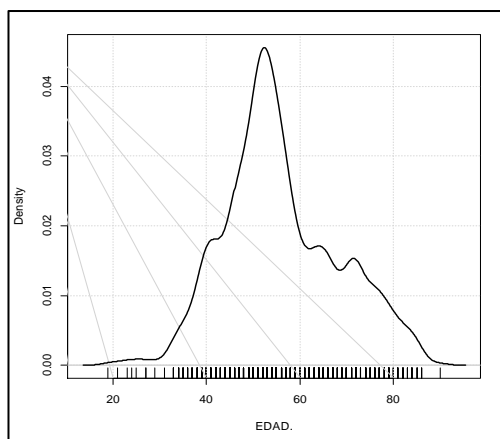


### 3.2.3. Edad

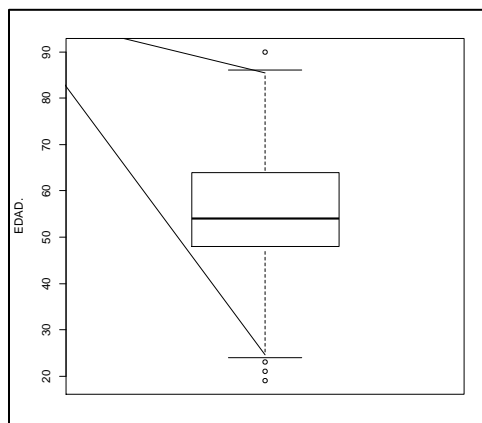
La edad media de la población estudiada (n=925 pacientes) fue de 55,92 años, con una desviación estándar de 12,17 y una mediana de 54 años. La edad media fue 2,6 años superior a la del total de la población del estudio.

La edad mínima de los pacientes tratados fue de 19 años y la edad máxima de 90 años. En el primer cuartil se encuentran todos los pacientes menores de 48 años y en el tercer cuartil todos los pacientes menores de 64 años.

Gráfica 73. Densidad de la población tratada con AAD en función de la edad

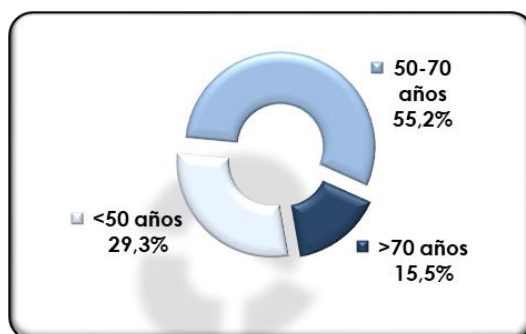


Gráfica 74. Diagrama de barras con la edad media de la población tratada con AAD



Por grupos de edad se encontraron 271 pacientes <50 años (29,3%), 511 entre 50-70 años (55,2%) y 143 pacientes >70 años (15,4%).

Gráfica 75. Distribución por grupos de edad de la población tratada con AAD



### A. Edad y año de inicio del tratamiento

El p-valor <0,001 de la prueba ANOVA de un factor indica que existen diferencias significativas en las edades medias según el año de inicio del tratamiento.

Tabla 87. Edad media de la población tratada con AAD en función del año de inicio del tratamiento

Año inicio de tratamiento	N válido	Edad media	DS
<b>2015</b>	450	<b>57,77</b>	11,21
<b>2016</b>	352	54,19	12,74
<b>2017</b>	121	54,23	13,02

Las pruebas post hoc de Tukey con corrección para comparaciones múltiples indicaron entre qué años se dan las diferencias:

- La edad media de los pacientes tratados en el 2015 fue significativamente mayor que en los años 2016 y 2017.
- No se observan diferencias significativas en la edad media de los pacientes tratados en el 2016 y 2017.

### B. Grupos de edad y año de inicio del tratamiento

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indica que existe asociación significativa entre el año de inicio del tratamiento con los AAD, y el grupo de edad de los pacientes.

Tabla 88. Distribución por grupos de edad en función del año de inicio del tratamiento con AAD

Grupo de edad	2015	2016	2017 ½
<b>&lt;50 años</b>	20,4%	<b>37,8%</b>	<b>36,4%</b>
<b>50-70 años</b>	<b>62,9%</b>	47,7%	49,6%
<b>&gt;70 años</b>	16,7%	14,5%	14,0%
<b>Total</b>	100%	100%	100%

Las pruebas de comparación de columnas (p-valores <0,05) indicaron que:

- En 2015, se trataron más pacientes entre del grupo 50-70 años, que en 2016-2017. En cambio, en 2016-2017, se trataron más pacientes <50 años que en 2015.
- Durante los 2 años y medio del estudio, se trataron por igual los pacientes >70 años.

### C. Distribución de genotipos tratados y edad

La edad media para cada uno de los genotipos del VHC de los pacientes tratados fue la siguiente:

Tabla 89. Edad media en función del genotipo (pacientes tratados)

Genotipo	Edad media	DS
1*	59,06	12,52
1a	51,56	9,52
1b	61,68	12,96
2	63,50	13,40
3	50,70	8,29
4	49,87	7,77

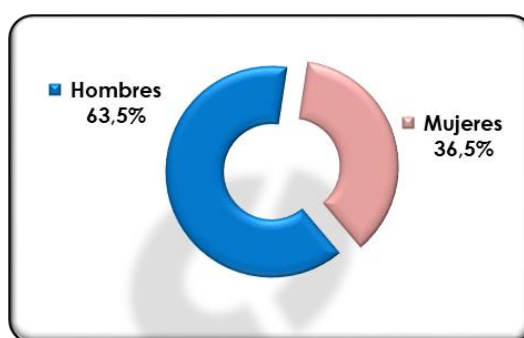
\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

Se observó que la edad media de cada uno de los genotipos fue superior, entre 1-3 años, en los pacientes tratados con AAD que en el total de la población, excepto el subtipo 1b cuya edad media se mantiene en 61 años, y el genotipo 2 que aumenta de 57 a 63 años su edad media.

### 3.2.4. Género

Se observaron 587 hombres (63,5%) y 338 mujeres (36,5%).

Gráfica 76. Distribución por género de la población tratada con AAD



La tasa de mujeres tratadas fue ligeramente superior a la del total de la población del estudio cuya tasa era del 30,8% (p<0,001).

### A. Género y año de inicio del tratamiento

El p-valor 0,755 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que no existía asociación significativa entre el año de inicio del tratamiento con los AAD y el género.

Tabla 90. Distribución por género en función del año de inicio del tratamiento con AAD

Género	2015	2016	2017 ½
<b>Hombres</b>	63,1%	64,8%	61,2%
<b>Mujeres</b>	36,9%	35,2%	38,8%
<b>Total</b>	100%	100%	100%

### B. Distribución de genotipos tratados y género

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó asociación significativa entre el género y el genotipo de los pacientes tratados con AAD.

Tabla 91. Distribución de los genotipos de los pacientes tratados en función del género

Genotipo	Hombres	Mujeres
<b>1*</b>	2,9%	4,1%
<b>1a</b>	<b>39,7%</b>	21,6%
<b>1b</b>	28,1%	<b>60,4%</b>
<b>2</b>	1,2%	1,5%
<b>3</b>	<b>12,9%</b>	4,4%
<b>4</b>	<b>14,7%</b>	6,5%
<b>5</b>	0,5%	<b>1,5%</b>
<b>Total</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

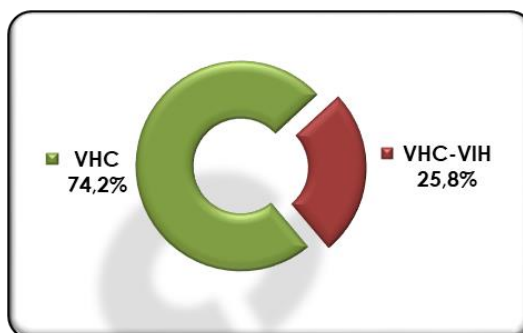
Las pruebas de comparación de columnas (p-valores <0,05) indicaron que:

- En las mujeres tratadas con AAD el subtipo 1b fue el doble que en los hombres.
- Los genotipos 1a, 3 y 4 fueron más frecuentes en el grupo de hombres que en el de las mujeres.

### 3.2.5. Coinfección VHC-VIH

Se observaron 686 pacientes mono infectados por VHC (74,2%) y 239 pacientes coinfectados por VHC-VIH (25,8%).

Gráfica 77. Distribución de la población tratada con AAD en función de la infección por el VIH



La proporción de coinfectados VHC-VIH tratados con AAD fue similar ( $p=0,350$ ) a la de la población total del estudio, cuya tasa era del 27,4%.

### A. Infección VIH y año de inicio del tratamiento

El p-valor 0,099 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que no existía asociación significativa entre el año de inicio del tratamiento con los AAD, y la coinfección VHC-VIH.

Tabla 92. Distribución en función de la infección por el VIH y el año de inicio del tratamiento con AAD

VIH	2015	2016	2017 ½
<b>VHC</b>	71,6%	78,1%	72,7%
<b>VHC-VIH</b>	28,4%	21,9%	27,3%
<b>Total</b>	100%	100%	100%

### B. Distribución de genotipos tratados y VIH

El p-valor  $<0,001$  de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre la coinfección VHC-VIH y el genotipo, entre los pacientes tratados con AAD.

Tabla 93. Genotipos en función de la infección por el VIH de la población tratada con AAD

Genotipo	Monoinfectados VHC	Coinfectados VHC-VIH
<b>1*</b>	4,1%	1,3%
<b>1a</b>	27,7%	48,5%
<b>1b</b>	49,7%	11,7%
<b>2</b>	1,7%	0,0%
<b>3</b>	8,5%	13,8%
<b>4</b>	7,3%	24,3%
<b>5</b>	1,0%	0,4%
<b>Total</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

Las pruebas de comparación de columnas (p-valores  $<0,05$ ) indicaron que:

- En los monoinfectados por el VHC tratados con AAD, los genotipos 1b, 2 y 1 sin subtipo fueron más frecuentes. Y en los coinfectados VHC-VIH la incidencia de los genotipos 1a, 3 y 4 fue mayor.

### C. Otras características en función del VIH

Las características de los pacientes tratados con AAD en función de la infección por el VIH fue la siguiente:

Tabla 94. Características de los pacientes tratados con AAD en función de la infección por el VIH

Características	Monoinfectados VHC	Coinfectados VHC-VIH
<b>Edad media</b>	<b>57,8 años</b> (DS=12,8)	<b>50,2 años</b> (DS=7,4)
<b>Hombres</b>	58,2%	<b>79,1%</b>
<b>Mujeres</b>	<b>41,8%</b>	21,8%
<b>Área sanitaria CHGUV</b>	<b>88,6%</b>	69,0%
<b>Centro penitenciario</b>	11,4%	<b>31,0%</b>
<b>Grado de fibrosis F3-F4</b>	51,4%	53,8%
<b>Grado de fibrosis F0-F2</b>	48,6%	46,2%
<b>CV basal ≤600.000 UI/mL</b>	22,0%	22,0%
<b>CV basal &gt;600.000 UI/mL</b>	78,0%	78,0%
<b>Naïve</b>	57,3%	63,6%
<b>Tratamiento previo VHC</b>	42,7%	36,4%
• <b>Biterapia</b>	• 77,9%	• 78,6%
• <b>Triterapia</b>	• 21,4%	• 21,4%

El p-valor <0,001 de la prueba t de Student indicó que la edad media de los pacientes coinfectados VHC-VIH tratados con AAD fue significativamente menor (7 años) que la de los monoinfectados VHC, al igual que en el global de la población estudiada.

El p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre el género y la infección por el VIH, en los pacientes tratados con AAD.

- En los coinfectados VHC-VIH, la proporción de hombres fue superior a la de mujeres.
- En los monoinfectados VHC, la proporción de mujeres fue casi el doble que en los coinfectados VHC-VIH.

El p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre la procedencia de los pacientes tratados con AAD y la infección por el VIH.

- La proporción de pacientes procedentes del centro penitenciario fue superior entre los coinfectados VHC-VIH que en los procedentes del área sanitaria del CHGUV.

El p-valor 0,536 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que no existía asociación significativa entre el grado de fibrosis de los pacientes tratados con AAD y la infección por el VIH.

Analizando únicamente el 2015, en el que se observó que se trataron más pacientes con grado de fibrosis F3-F4 que en el resto del periodo de estudio, el p-valor 0,306 confirmó que tampoco hubo relación entre el grado de fibrosis de los pacientes tratados con AAD y la infección por el VIH.

El p-valor 0,989 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que no existía asociación significativa entre la carga viral basal del VHC de los pacientes tratados con AAD y la infección por el VIH.

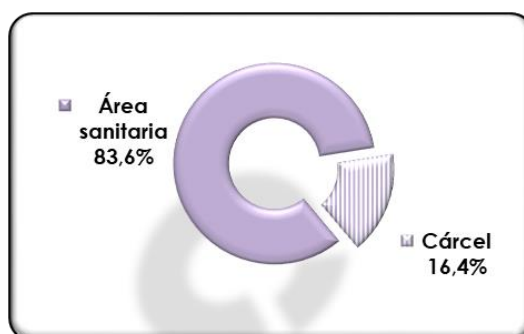
El p-valor 0,090 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que no existía asociación significativa entre el tratamiento previo de la infección crónica por el VHC de los pacientes tratados con AAD y la infección por el VIH. Sin embargo, este valor entre 0,05 y 0,1 indicaba una tendencia:

- La proporción de pacientes previamente tratados con Interferón fue algo superior entre los monoinfectados VHC que entre los coinfectados VHC-VIH.

### 3.2.6. Procedencia

Un total de 773 pacientes (83,6%) procedían del área sanitaria, mientras que los 152 restantes (16,4%) procedían el centro penitenciario de Picassent. La tasa de pacientes tratados procedentes del centro penitenciario fue inferior a la del total de la población del estudio cuya tasa era del 30% (p<0,001).

Gráfica 78. Distribución de la población tratada con AAD en función de su procedencia



#### A. Procedencia y año de inicio del tratamiento

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre el año de inicio del tratamiento con los AAD y la procedencia de los pacientes.

Tabla 95. Distribución de la población según la procedencia y el año de inicio del tratamiento

Procedencia	2015	2016	2017 ½
<b>Área CHGUV</b>	<b>93,1%</b>	75,6%	71,9%
<b>Centro penitenciario</b>	6,9%	<b>24,4%</b>	<b>28,1%</b>
<b>Total</b>	100%	100%	100%

Las pruebas de comparación de columnas (p-valores <0,05) indicaron que:

- En 2015, se trataron más pacientes del área sanitaria del CHGUV que en 2016-2017.
- En cambio, en 2016-2017, se trataron más pacientes procedentes del centro penitenciario que en 2015.

## B. Distribución de genotipos tratados y procedencia

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre la procedencia y el genotipo, entre los pacientes tratados con AAD.

Las pruebas de comparación de columnas (p-valores <0,05) indicaron que:

- En los pacientes tratados con AAD procedentes del área sanitaria los genotipos 1b y 1 sin subtipo fueron más frecuentes. Y en los pacientes del centro penitenciario la incidencia de los genotipos 1a, 3 y 4 fue mayor.

Tabla 96. Distribución de los genotipos de la población tratada con AAD en función de la procedencia

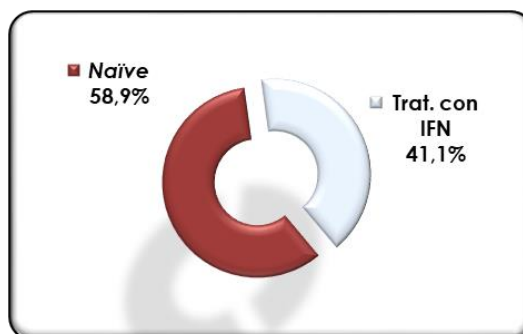
Genotipo	Área sanitaria	Centro penitenciario
1*	3,9%	0,7%
1a	30,5%	46,1%
1b	45,8%	9,9%
2	1,3%	1,3%
3	8,0%	19,1%
4	9,6%	22,4%
5	0,9%	0,7%
Total	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

### 3.2.8. Tratamientos previos con interferón

De los pacientes tratados con AAD, 529 (58,9%) eran pacientes *naïve*, 369 (41,1%) habían fracasado a un tratamiento previo (288 con mono o biterapia con Interferón, y 79 con triterapia con los primeros AAD asociados a Interferón y Ribavirina). En 27 pacientes no se pudo obtener este dato.

Gráfica 79. Distribución de la población tratada con AAD en función de las terapias previas con IFN



### A. Tratamiento previo y año de inicio del mismo

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre el año de inicio del tratamiento con los AAD y el fracaso a un tratamiento previo con Interferón.



Tabla 97. Distribución de la población según los tratamientos con IFN y el año de inicio con AAD

Tratamientos previos	2015	2016	2017 ½
<b>Naïve</b>	46,7%	<b>70,6%</b>	<b>73,0%</b>
<b>Tratamientos con IFN</b>	<b>53,3%</b>	29,4%	27,0%
<b>Total</b>	100%	100%	100%

Las pruebas de comparación de columnas (p-valores <0,05) indicaron que:

- En 2015, se trataron más pacientes que habían fracasado a tratamientos previos que incluían Interferón que en 2016-2017.
- En cambio, en 2016-2017, se trataron más pacientes *naïve* que en 2015.

### B. Distribución de genotipos tratados e IFN

El p-valor 0,076 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que no existía asociación significativa entre el fracaso a tratamientos previos con IFN y el genotipo de los pacientes tratados con AAD.

Tabla 98. Genotipos de la población tratada con AAD en función de los tratamientos previos con IFN

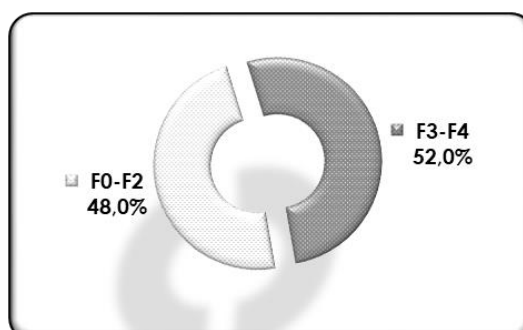
Genotipo	Naïve	Tratamiento previo con IFN
<b>1</b>	2,6%	4,3%
<b>1a</b>	33,8%	32,0%
<b>1b</b>	36,7%	44,4%
<b>2</b>	1,5%	1,1%
<b>3</b>	11,5%	7,0%
<b>4</b>	12,9%	10,3%
<b>5</b>	0,9%	0,8%
<b>Total</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

### 3.2.9. Grado de fibrosis hepática

Del total de pacientes tratados con AAD, 469 pacientes (52,0%) tenían un grado de fibrosis F3-F4 (299 eran F4, y de ellos 28 tenían una cirrosis descompensada). Por otro lado, 433 pacientes (48,0%) tenían un grado de fibrosis F0-F2. En 23 pacientes este dato no se había registrado.

Gráfica 80. Distribución de la población tratada con AAD en función del grado de fibrosis



## A. Grado de fibrosis y año de inicio del tratamiento

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación significativa entre el año de inicio del tratamiento con los AAD y el grado de fibrosis hepática.

Tabla 99. Distribución de la población en función de la fibrosis y el año de inicio del tratamiento

Grado de fibrosis	2015	2016	2017 ½
<b>F3-F4</b>	<b>66,8%</b>	41,8%	26,5%
<b>F0-F2</b>	33,2%	<b>58,2%</b>	<b>73,5%</b>
<b>Total</b>	100%	100%	100%

Las pruebas de comparación de columnas (p-valores <0,05) indicaron que:

- En 2015, se trataron más pacientes con grado de fibrosis F3-F4, que en 2016 y 2017.
- En 2017, se trataron más pacientes con grado de fibrosis F0-F2, que en 2015 y 2016.

## B. Distribución de genotipos tratados y fibrosis

El p-valor 0.205 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que no existía asociación significativa entre el grado de fibrosis y el genotipo, entre los pacientes tratados con AAD.

Tabla 100. Distribución de los genotipos de la población tratada con AAD en función de la fibrosis

Genotipo	F0-F2	F3-F4
<b>1*</b>	2,8%	4,1%
<b>1a</b>	33,9%	31,8%
<b>1b</b>	38,3%	41,8%
<b>2</b>	1,6%	1,1%
<b>3</b>	8,5%	10,9%
<b>4</b>	14,1%	9,4%
<b>5</b>	0,7%	1,1%
<b>Total</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

## C. Cirrosis

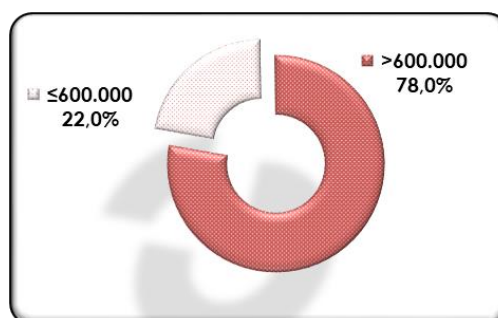
Del total de pacientes a los que se les recogió el grado de fibrosis (n=902), 286 eran pacientes cirróticos (31,7%), y 32 de ellos tenían una cirrosis descompensada (11,2% de los pacientes cirróticos). En 2015 se trataron 208 pacientes con cirrosis (72,7%), mientras que en 2016 fueron 73 pacientes (25,5%), y en la primera mitad de 2017 sólo 5 (1,8%).

### 3.2.10. Carga viral basal

El ARN-VHC previo al tratamiento se encontraba en una media de 3.314.158 UI/mL (log<sub>10</sub> 6,25) con una desviación estándar de 4.203.595 UI/mL, siendo el valor mínimo 1.110 UI/mL, y el valor máximo 41.300.000 (valor máximo de detección). La mediana estaba en 1.980.000 UI/mL.

Se observó que la carga viral basal era  $\leq 600.000$  UI/mL en 202 pacientes (22,0%), mientras que era  $>600.000$  UI/mL en 716 pacientes (78,0%). En 7 pacientes no se pudo recoger este dato.

Gráfica 81. Distribución de la población tratada con AAD en función de la carga viral basal (UI/mL)



### A. Carga viral basal y año de inicio del tratamiento

El p-valor 0,045 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que existía una pequeña asociación significativa entre el año de inicio del tratamiento con los AAD y la cuantificación del ARN-VHC basal.

Las pruebas de comparación de columnas (p-valores  $< 0,05$ ) indicaron que:

- En 2016 se trataron más pacientes con una carga viral basal  $\leq 600.000$  UI/mL, que en 2015 y 2017.

Tabla 101. Distribución de la población en función de la CV basal y el año de inicio del tratamiento

Carga viral basal	2015	2016	2017 ½
$\leq 600.000$ UI/mL	20,1%	<b>25,9%</b>	16,5%
$> 600.000$ UI/mL	79,9%	74,1%	83,5%
<b>Total</b>	100%	100%	100%

### B. Distribución de genotipos tratados y CV basal

El p-valor 0,164 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que no existía asociación significativa entre la carga viral basal antes del tratamiento con AAD y el genotipo.

Tabla 102. Distribución de los genotipos de la población tratada con AAD en función de la CV basal

Genotipo	$\leq 600.000$ UI/mL	$> 600.000$ UI/mL
<b>1*</b>	4,5%	3,1%
<b>1a</b>	32,7%	33,2%
<b>1b</b>	37,6%	40,6%
<b>2</b>	2,0%	1,1%
<b>3</b>	13,9%	8,5%
<b>4</b>	8,4%	12,6%
<b>5</b>	1,0%	0,8%
<b>Total</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

### 3.3. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO AAD

#### 3.3.1. Combinaciones de AAD

Las combinaciones de AAD fueron:

- Sofosbuvir junto a Ribavirina en 15 pacientes (genotipos 2 y 3), siendo 11 en 2015, y los otros 3 en 2016.
- Sofosbuvir y Simeprevir (SOF+SIM) con o sin Ribavirina en 193 pacientes (genotipos 1a, 1b, 1 sin subtipo y 4), siendo 141 en 2015, y 51 en 2016.
- Sofosbuvir y Daclatasvir (SOF+DCL) con o sin Ribavirina en 88 pacientes (genotipos 1a, 1b, 2, 3 y 4), siendo 40 en 2015, 41 en 2016, y 7 en 2017.
- Sofosbuvir y Ledipasvir (SOF/LED) con o sin Ribavirina en 490 pacientes (genotipos 1a, 1b, 1 sin subtipo, 3, 4, 5 e infecciones mixtas por distintos genotipos), siendo 206 en 2015, 205 en 2016, y 79 en 2017.
- 2D con Ribavirina en 13 pacientes (genotipo 4), siendo 2 en 2015, 8 en 2016, y 3 en 2017.
- 3D con o sin Ribavirina en 82 pacientes (genotipos 1a, 1b y 1 sin subtipo), siendo 46 en 2015, 28 en 2016, y 8 en 2017.
- Sofosbuvir y Velpatasvir (SOF/VEL) en 9 pacientes (genotipos 2 y 3), siendo uno en 2016 en el ensayo clínico GS-US-342-2097, y los otros 8 en 2017.
- Elbasvir y Grazoprevir (ELB/GRZ) con o sin Ribavirina en 7 pacientes (genotipos 1a, 1b y 4), todos en 2017.
- En 28 pacientes no se especificaba la combinación terapéutica de AAD utilizada.
- En total, el tratamiento se combinó con Ribavirina en 221 pacientes (28,4%). El 81,6% de los pacientes tenían un grado de fibrosis F3-F4, el 67,8% eran cirróticos, y el 7,8% cirróticos descompensados.

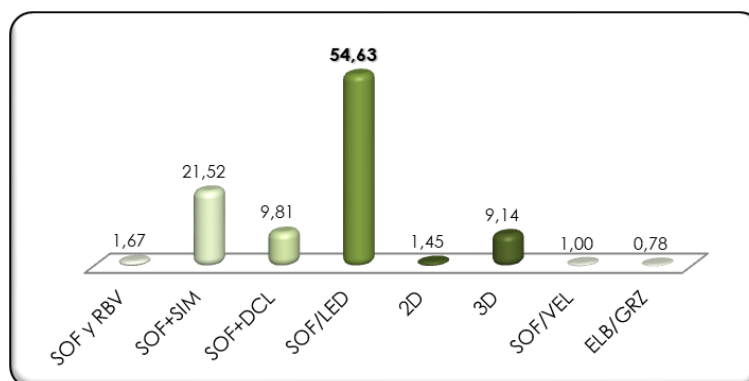
Tabla 103. Distribución de los genotipos en función del tratamiento con AAD utilizado

Genotipo	SOF y RBV	SOF+SIM	SOF+DCL	SOF/LED	2D/3D
<b>1</b>	-	3,6%	-	4,3%	2,1%
<b>1a</b>	-	30,6%	3,4%	<b>45,3%</b>	9,5%
<b>1b</b>	6,7%	<b>51,8%</b>	3,4%	<b>37,1%</b>	<b>74,7%</b>
<b>2</b>	<b>60,0%</b>	-	1,1%	-	-
<b>3</b>	33,3%	-	<b>88,6%</b>	-	-
<b>4</b>	-	14,0%	3,4%	11,4%	13,7%
<b>5</b>	-	-	-	1,6%	-
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

Durante el periodo de estudio la combinación más utilizada fue el SOF/LED con un 54,6%.

Gráfica 82. Distribución de la población tratada en función de la combinación de AAD (%)



Durante el periodo de estudio, los AAD se fueron utilizando conforme se aprobaban. Con el tiempo se indicaron cada vez con menos frecuencia las combinaciones más genotipo-específicas.

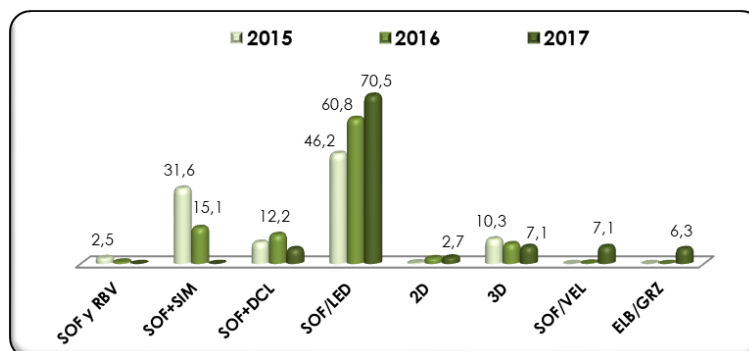
Se inició el tratamiento con Sofosbuvir y Ribavirina en genotipos 2 y 3, seguida de la combinación SOF+SIM para genotipos 1 y 4.

Posteriormente apareció la combinación SOF+DCL, que ampliaba su tratamiento al genotipo 3, junto a los genotipos 1 y 4; y SOF/LED para tratar los genotipos 1, 3, 4 y 5.

Más tarde aparecieron las combinaciones 2D para el genotipo 4; y 3D para los genotipos 1, sobre todo en los casos de insuficiencia renal.

Ya en el 2017, se inició el tratamiento con las nuevas combinaciones de SOF/VEL y ELB/GRZ.

Gráfica 83. Distribución de la población según el año de inicio del tratamiento y los AAD

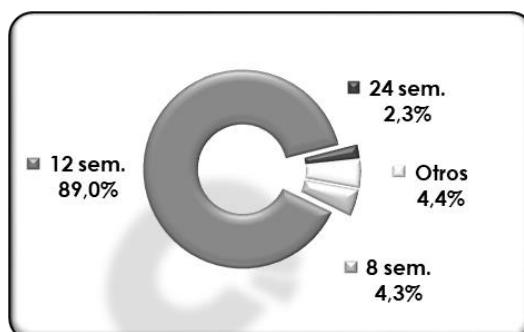


### 3.3.2. Duración del tratamiento

El tratamiento con las distintas combinaciones de AAD, se pautó durante 12 semanas en 823 pacientes (92,1%) durante 16 semanas en un paciente, durante 24 semanas en 21 pacientes, durante 48 semanas en un paciente, y durante 8 semanas en 40 pacientes. Todos los pacientes tratados 24 ó 48 semanas eran pacientes cirróticos, salvo uno que tenía una infección mixta por dos genotipos.

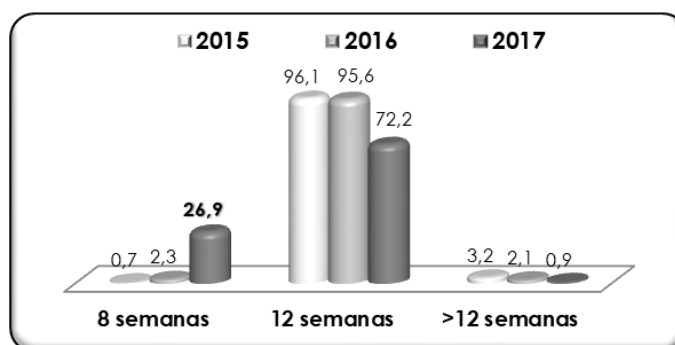
En 8 pacientes y por distintos motivos, el tratamiento con AAD no se finalizó, y se mantuvo durante menos de 8 semanas. Y en 31 pacientes este dato no se pudo recoger.

Gráfica 84. Distribución de la población tratada en función de la duración del tratamiento



Durante el último periodo del estudio, en el primer semestre de 2017, aumentó el número de pacientes tratados durante 8 semanas.

Gráfica 85. Distribución de la población en función de la duración y el año de inicio del tratamiento



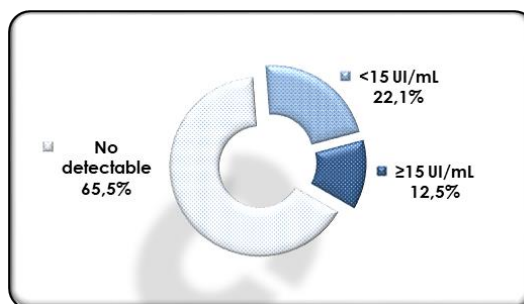
### 3.3.3. Respuesta viral a las 4 semanas de tratamiento

El control de la carga viral del VHC a las 4 semanas o RVR, se realizó en 770 pacientes (83,1%). El ARN-VHC fue indetectable en 504 pacientes (65,5%), detectable en el límite de detección (<15 UI/mL) en 170 pacientes (22,0%), y detectable con un valor  $\geq 15$  UI/mL (entre 16 y 365 UI/mL) en 96 pacientes (12,5%).

En 153 pacientes esta determinación no se había realizado, y en 3 pacientes no se habían cumplido las 4 semanas.

En todos los pacientes a los que se les realizó control de la RVR, se observó una diferencia de  $>3 \log_{10}$  entre el ARN-VHC basal y el obtenido a las 4 semanas de inicio del tratamiento.

Gráfica 86. Distribución de la población en función de la CV a las 4 semanas de inicio del tratamiento



De los 504 pacientes con ARN-VHC indetectable a las 4 semanas de inicio del tratamiento con AAD, en 408 casos se obtuvo una RVS, en 40 estaban a la espera de la RVS12/24, en 38 estaban a la espera de completar el tratamiento, 5 fueron exitos; y en 13 casos no se obtuvo una RVS, uno de ellos por retirada del tratamiento a las 4 semanas, otro por mal cumplimiento, siendo los fracasos una recaída y 10 recidivas.

De los 170 pacientes con ARN-VHC detectable en el límite de detección de la técnica, en 143 casos se obtuvo una RVS, en 10 estaban pendientes de la RVS, en 10 estaban a la espera de completar el tratamiento, uno fue exitus, a uno se le retiró el tratamiento; y en 5 casos no se obtuvo RVS (3 recaídas y 2 recidivas).

De los 96 pacientes con ARN-VHC detectable y superior al límite de detección, en 65 casos se obtuvo una RVS, en 14 estaban pendientes de la RVS, en 15 estaban pendientes de completar el tratamiento; y en 2 no se obtuvo RVS, en uno por retirada del tratamiento antes de tiempo, siendo el otro una recidiva.

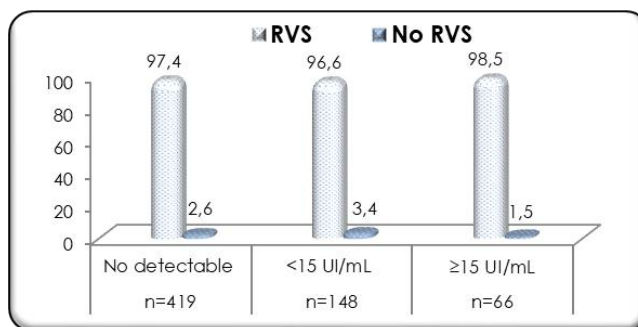
Tabla 104. Distribución de genotipos en función de la RVR con los AAD

Genotipo	Indetectable	<15 UI/mL	≥15 UI/mL
<b>1*</b>	3,6%	1,2%	4,2%
<b>1a</b>	32,1%	34,9%	42,7%
<b>1b</b>	43,2%	43,2%	30,2%
<b>2</b>	1,2%	0,0%	3,1%
<b>3</b>	9,1%	10,7%	4,2%
<b>4</b>	10,3%	8,9%	14,6%
<b>5</b>	0,6%	1,2%	1,0%
<b>Total</b>	100%	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor 0,074 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indicó que no existía asociación significativa entre la RVR con los AAD y el genotipo.

Gráfica 87. Tasa de RVS en función de la carga viral a las 4 semanas de inicio del tratamiento con AAD



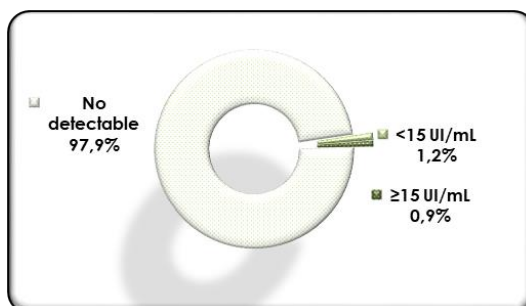
### 3.3.4. Respuesta viral al finalizar el tratamiento

El control de la carga viral del VHC una vez finalizado el tratamiento a las 8/12/16/24 semanas se realizó en 774 pacientes (83,7%).

En 102 pacientes esta determinación no se había realizado, y en 49 todavía no había finalizado el tratamiento.

El ARN-VHC fue indetectable en 758 pacientes (97,9%), detectable en el límite de detección (<15 UI/mL) en 9 pacientes (1,2%), y detectable con un valor >15 UI/mL (entre 22 y 7.460.000 UI/mL) en 7 pacientes (0,9%).

Gráfica 88. Distribución de la población tratada con AAD en función de la CV al finalizar el tratamiento



De los 758 pacientes con ARN-VHC indetectable, en 650 casos se obtuvo una RVS, en 87 estaban a la espera de la RVS12/24, 5 fueron exitus y en 16 casos no se obtuvo una RVS, uno de ellos por retirada del tratamiento ante una neoplasia con metástasis, otro por indicación de Sofosbuvir a días alternos, otro por reinfección, siendo los fracasos 13 recidivas.

De los 9 pacientes con ARN-VHC detectable en el límite de detección de la técnica, en 6 casos se obtuvo una RVS, en 1 caso estaba pendiente la determinación de la RVS12/24, y en 2 casos se produjo una recidiva de la infección tras finalizar el tratamiento.

De los 7 pacientes con ARN-VHC detectable y superior al límite de detección, en 1 caso se obtuvo RVS12 y RVS24 (el valor del ARN-VHC fue de 147 UI/mL), y en 6 casos no se obtuvo RVS, 2 de ellos por retirada del tratamiento en la primera y cuarta semana de inicio, siendo los otros 4 recaídas de la infección.



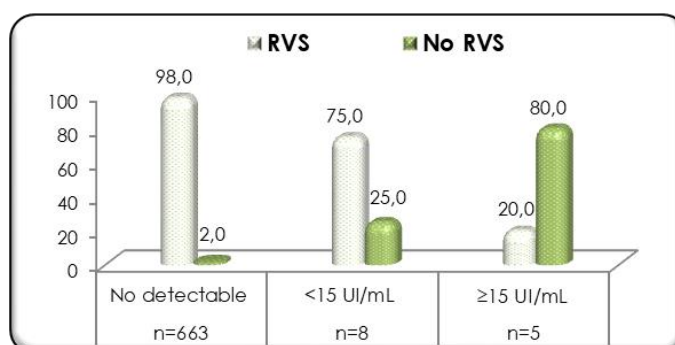
Tabla 105. Distribución de genotipos en función de la respuesta viral al final del tratamiento con AAD

Genotipo	Indetectable	<15 UI/mL	≥15 UI/mL
<b>1*</b>	3,3%	11,1%	0,0%
<b>1a</b>	32,3%	11,1%	42,9%
<b>1b</b>	41,7%	44,4%	28,6%
<b>2</b>	1,2%	0,0%	14,3%
<b>3</b>	9,9%	0,0%	14,3%
<b>4</b>	10,7%	22,2%	0,0%
<b>5</b>	0,9%	11,1%	0,0%
<b>Total</b>	100%	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

En la prueba de Chi<sup>2</sup> alguno de los valores esperados fue <5. El p-valor 0,062 de la prueba exacta de Fisher indicó que no existía asociación significativa entre la respuesta viral al final del tratamiento con AAD y el genotipo.

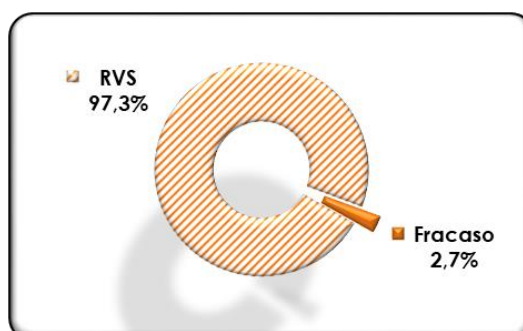
Gráfica 89. Tasa de RVS en función de la carga viral al finalizar el tratamiento



### 3.3.5. RVS a las 12/24 semanas tras tratamiento

Del total de pacientes que iniciaron el tratamiento con AAD durante el periodo de estudio, 751 habían finalizado el tratamiento y tenían resultado de la carga viral a las 12/24 semanas de haberlo finalizado (74,5%), obteniendo 731 una RVS, mientras que 20 pacientes recayeron o recidivaron. Por tanto, la tasa global de RVS fue del 97,3.

Gráfica 90. Distribución de la población tratada con AAD en función de la RVS



---

El ARN-VHC fue indetectable tras 12 semanas de finalizar el tratamiento en 667 pacientes, de los que uno fue fracaso por recaída antes de la semana 24 postratamiento. En 62 pacientes, que no tenían muestra en la semana 12, el ARN-VHC fue indetectable a las 24 semanas y en uno a las 48 semanas de finalizar el tratamiento, por lo que el total de pacientes con RVS fue de 729 pacientes.

El ARN-VHC fue detectable en el límite de detección (<15 UI/mL) tras 12 semanas del tratamiento en un paciente, que en la determinación posterior en la semana 24 postratamiento fue indetectable, obteniendo una RVS. En otro paciente el ARN-VHC fue detectable en el límite de detección (<15 UI/mL), y a las 24 semanas de finalizar el tratamiento fue >15 UI/mL, considerándose como una reinfección tras el estudio de resistencias donde se obtuvo un genotipo distinto por secuenciación de la región NS5B en una muestra postratamiento.

El ARN-VHC fue detectable con un valor >15 UI/mL (entre 222 UI/mL y el máximo de detección de la técnica, 15.500.000 UI/mL) tras 12 semanas de la finalización del tratamiento en 24 pacientes, de los que uno (con un valor de 4.450 UI/mL) fue indetectable en la semana 24 postratamiento obteniendo una RVS, y 23 fueron fracasos. De los 23 fracasos, a 3 pacientes se les había retirado el tratamiento en las primeras semanas, otro tenía indicado el Sofosbuvir en días alternos, y del resto, 3 fueron recaídas y 16 recidivas.

En 169 pacientes esta determinación no se había realizado: en 70 el tratamiento no había finalizado, en 90 la determinación a las 12/24 semanas post-tratamiento estaba pendiente, 8 habían sido éxitos, y a un paciente se le había retirado el tratamiento por enfermedad grave.

### **A. RVS en función de los AAD**

La tasa de RVS obtenida en función de la combinación utilizada fue la siguiente:

Con la combinación Sofosbuvir junto a Ribavirina se trataron únicamente 15 pacientes, 13 obtuvieron RVS, hubo 1 recaída y 1 retirada de tratamiento a las 4 semanas. La tasa de RVS fue del 92,9%.

Con Sofosbuvir y Simeprevir con o sin Ribavirina se trataron 193 pacientes, 179 obtuvieron RVS, 5 estaban pendientes de finalizar el tratamiento o a la espera de valorar la RVS, un paciente fue éxitus, y hubo 8 fracasos con 2 recaídas y 6 recidivas. La tasa de RVS fue del 95,7%.

Con Sofosbuvir y Daclatasvir con o sin Ribavirina se trataron 88 pacientes, 70 obtuvieron RVS, 15 estaban pendientes, 2 recidivaron y uno fue fracaso con Sofosbuvir en días alternos. La tasa de RVS fue del 95,8%, y del 97,2% si excluimos el último paciente.

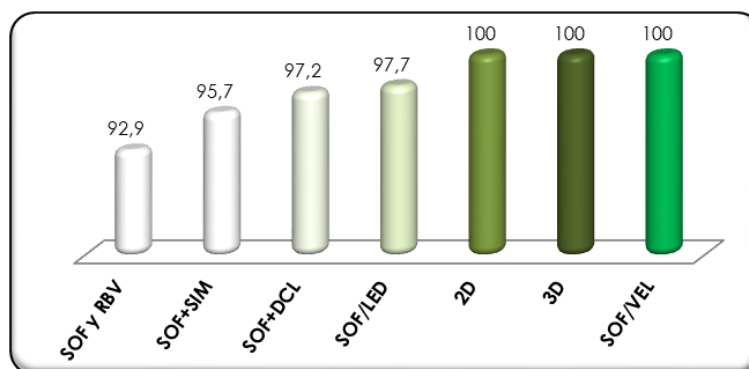
Con Sofosbuvir/Ledipasvir con o sin Ribavirina se trataron 490 pacientes, 377 obtuvieron RVS, 98 estaban pendientes, 4 fueron éxitus, y 9 fueron fracasos, 1 recaída y 8 recidivas. Se observaron

también en este grupo dos pacientes con retirada del tratamiento antes de su finalización que resultó en recaída. La tasa de RVS fue del 97,7%.

Con 2D con Ribavirina sólo se trataron 13 pacientes con genotipo 4, de los que 10 obtuvieron RVS y 3 estaban pendientes; mientras que con 3D con o sin Ribavirina se trataron 82 pacientes, 69 obtuvieron RVS, 9 estaban pendientes, 3 fueron exitus y 1 abandonó el tratamiento a la semana de su inicio. La tasa de RVS fue del 100% con ambas combinaciones.

Con Elbasvir/Grazoprevir con o sin Ribavirina sólo se trataron 7 pacientes, de los que 4 estaban pendientes de finalizar el tratamiento y 3 estaban pendientes del valorar la respuesta viral. Con Sofosbuvir/Velpatasvir se trataron 9 pacientes, 1 perteneciente a un ensayo clínico que obtuvo una RVS, 7 pendientes de completar el tratamiento, y 1 a la espera de la RVS.

Gráfica 91. Tasa de RVS en función de la combinación de AAD utilizada



## B. RVS en función del genotipo

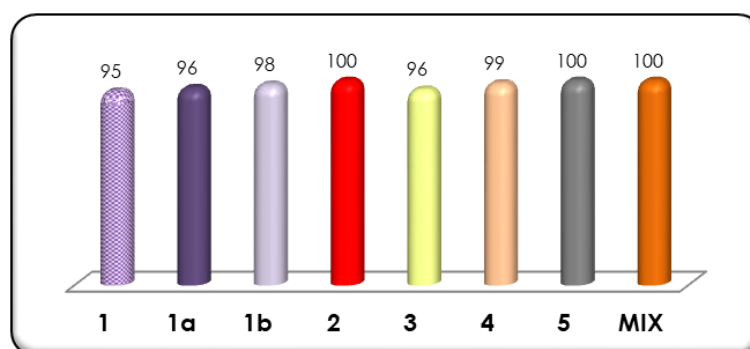
A continuación se describe el resultado del tratamiento en función del genotipo:

Tabla 106. Resultados del tratamiento con AAD en función del genotipo

Resultados tras tto AAD	Genotipos								
	1*	1a	1b	2	3	4	5	MIX	TOTAL
<b>Tratamiento con RVS</b>	36	217	315	9	66	79	6	3	<b>731</b>
Pendiente valoración RVS	2	43	17		14	12	2		<b>90</b>
Tratamiento no finalizado	3	26	20	2	7	12			<b>70</b>
Tratamiento incompleto		1	2	1	1				<b>5</b>
Exitus		4	3			1			<b>8</b>
<b>Fracaso (Recaída)</b>		3			1	1			<b>5</b>
<b>Fracaso (Recidiva)</b>	2	5	6		2				<b>15</b>
Reinfección						1			<b>1</b>
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>299</b>	<b>363</b>	<b>12</b>	<b>91</b>	<b>106</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>925</b>

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

Gráfica 92. Tasa de RVS en función del genotipo



Los resultados en función del genotipo y la combinación utilizada fueron:

### B.1. Genotipo 1

Se trataron 556 pacientes con genotipo 1, siendo 226 subtipo 1a, 289 subtipo 1b y 41 genotipo 1 sin subtipo definido.

Se trataron con **SOF+SIM** un total de 166 pacientes, desde enero de 2015 hasta octubre de 2016. En su mayor parte tenían un grado de fibrosis F3-F4 (16 y 84 pacientes, 61,3%) y 126 se trataron en 2015 (75,9%).

Distribuidos por subtipos, se trataron con SOF+SIM: 99 pacientes subtipo 1b (5 coinfectados VHC-VIH), 57 con 1a (22 coinfectados VHC-VIH) y 10 con genotipo 1 sin subtipo (1 paciente coinfectado VHC-VIH).

Tabla 107. Resultados del tratamiento con SOF+SIM en los pacientes genotipo 1

Resultados con SOF+SIM	Genotipo 1			
	1*	1a	1b	TOTAL
<b>Tratamiento con RVS</b>	10	49	95	<b>154</b>
Pendiente valoración RVS		1**		<b>1</b>
Tratamiento no finalizado		2***		<b>2</b>
Tratamiento incompleto				
Exitus		1		<b>1</b>
<b>Fracaso (Recaída)</b>		1		<b>1</b>
<b>Fracaso (Recidiva)</b>		3	4	<b>7</b>
Reinfección				
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>57</b>	<b>99</b>	<b>166</b>

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

\*\*La última muestra recogida de este paciente fue al finalizar el tratamiento.

\*\*\*La última muestra recogida de estos pacientes fue en la semana 4 de tratamiento.

De los 166 pacientes con genotipo 1 tratados con la combinación SOF+SIM, 154 habían finalizado el tratamiento con RVS, y 8 habían sido fracasos del tratamiento (1 recaída y 7

recidivas). Por tanto, la tasa de RVS fue del 95,1%, siendo menor en el subtipo 1a (92,5%) que en el subtipo 1b (96,0%).

De los 4 pacientes con subtipo 1a que fracasaron con la combinación SOF+SIM, se observaron las siguientes características:

- Los 4 pacientes eran hombres entre 50-70 años y coinfectados VHC-VIH.
- Todos ellos tenían un grado de fibrosis F4.
- 2 eran pacientes *naïve* y 2 habían fracasado a tratamientos anteriores, 1 a la biterapia estándar y 1 a la triterapia con Telaprevir.
- 2 habían asociado Ribavirina al tratamiento y 2 no, sin relación con los tratamientos anteriores.
- 3 habían recibido 12 semanas de tratamiento y uno 24 semanas.
- 3 tenían una carga viral basal >600.000 UI/mL y uno ≤600.000 UI/mL.
- 2 respondieron en la semana 4 con una carga viral <15 UI/mL y 2 con valor indetectable.
- 2 fueron recaídas y 2 recidivas.

De los 4 pacientes con subtipo 1b que fracasaron con SOF+SIM, se observaron las siguientes características:

- Todos eran hombres y monoinfectados VHC, 3 de ellos entre 50-70 años y sólo uno <50 años.
- Todos con grado de fibrosis F4, uno de ellos con cirrosis descompensada.
- Un paciente era *naïve* y los otros 3 habían fracasado a tratamientos anteriores, 1 a la biterapia estándar y 2 a la triterapia con Telaprevir.
- 3 habían asociado Ribavirina al tratamiento y uno no, sin relación con los tratamientos anteriores.
- Todos habían recibido 12 semanas de tratamiento.
- Todos tenían una carga viral basal >600.000 UI/mL.
- 2 no tenían determinación de ARN-VHC en la semana 4, y los otros 2 respondieron con una carga viral <15 UI/mL en un caso y con valor indetectable en el otro.
- Todos fueron recidivas, aunque en 1 paciente la carga viral al final del tratamiento fue <15 UI/mL.
- El paciente con cirrosis descompensada fue exitus, no se le hizo estudio de resistencias, y no se le pudo volver a tratar.

Se trataron con **SOF+DCL** 6 pacientes con genotipo 1, en 2015 se trataron cinco y en 2016 sólo uno. Excepto un paciente F0, el resto tenían un grado de fibrosis F3-F4. Se trataron con esta

combinación tres pacientes con subtipo 1a y tres con subtipo 1b. Se obtuvo en los 6 pacientes una RVS.

Se trataron con **SOF/LED** un total de 425 pacientes con genotipo 1, desde abril de 2015 hasta el final del estudio. De todos ellos, 214 tenían un grado de fibrosis F3-F4 (51,6%), de los que 108 se trataron en 2015 (50,4%).

Se trataron con SOF/LED 217 pacientes con subtipo 1a (86 coinfectados VHC-VIH), 178 con 1b (13 coinfectados VHC-VIH) y 30 genotipo 1 sin subtipo (5 coinfectados VHC-VIH).

Tabla 108. Resultados del tratamiento con SOF/LED en los pacientes genotipo 1

Resultados con SOF/LED	Genotipo 1			
	1*	1a	1b	TOTAL
<b>Tratamiento con RVS</b>	23	152	154	<b>329</b>
Pendiente valoración RVS	2	35	7	<b>44</b>
Tratamiento no finalizado	3	23	13	<b>39</b>
Tratamiento incompleto		1**	1***	<b>2</b>
Exitus		2	1	<b>3</b>
<b>Fracaso (Recaída)</b>		1		<b>1</b>
<b>Fracaso (Recidiva)</b>	2	3	2	<b>7</b>
Reinfección				
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>217</b>	<b>178</b>	<b>425</b>

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

\*\*Se retiró el tratamiento tras diagnóstico de neoplasia con metástasis.

\*\*\*Se retiró el tratamiento por insuficiencia renal.

De los 425 pacientes con genotipo 1 tratados con la combinación SOF/LED, 329 habían finalizado el tratamiento con RVS, y 8 habían sido fracasos del tratamiento (1 recaída y 7 recidivas). Por tanto, la tasa de RVS fue del 97,6%, siendo menor en el subtipo 1a (97,4%) que en el subtipo 1b (98,7%).

De los 4 pacientes con subtipo 1a que fracasaron con la combinación SOF/LED:

- o Todos eran hombres, 3 de ellos entre 50-70 años, y uno <50 años. Dos pacientes, ambos de 52 años eran coinfectados VHC-VIH.
- o 3 pacientes tenían un grado de fibrosis F4 y uno era F3.
- o 1 paciente era *naïve* y los otros 3 habían fracasado a tratamientos anteriores, 1 a la biterapia estándar y 2 a la triterapia con Telaprevir.
- o 3 habían asociado Ribavirina al tratamiento y 1 no, sin relación con los tratamientos anteriores.
- o Todos habían recibido 12 semanas de tratamiento.
- o Todos tenían una carga viral basal >600.000 UI/mL.

- 3 respondieron en la semana 4 con una carga viral indetectable y 1 con <15 UI/mL.
- 3 fueron recidivas y 1 recaída.
- Los 4 pacientes tenían resistencia a los Inhibidores de NS5A, con el hallazgo de las siguientes mutaciones (28A, 30R, 30H, 31M).
- Se volvieron a tratar 3 pacientes con una pauta de 24 semanas con Sofosbuvir y Simeprevir junto con Ribavirina. Los 3 obtuvieron una RVS. El cuarto paciente estaba a la espera de finalizar el retratamiento con la combinación Elbasvir/Grazoprevir, durante 12 semanas.

De los 2 pacientes con subtipo 1b que no respondieron al SOF/LED:

- Ambos eran hombres, uno entre 50-70 años y el otro <50 años. Los dos pacientes mono infectados VHC.
- Ambos con grado de fibrosis F4.
- Ambos habían fracasado a tratamientos anteriores, 1 a la biterapia estándar y 1 a la triterapia con Telaprevir.
- Ambos habían asociado Ribavirina al tratamiento.
- Ambos habían recibido 12 semanas de tratamiento.
- Ambos tenían una carga viral basal >600.000 UI/mL.
- En la determinación de ARN-VHC de la semana 4, ambos tenían una carga viral indetectable.
- Ambos fueron recidivas, aunque en 1 paciente la carga viral al final del tratamiento fue <15 UI/mL.

Dos pacientes con genotipo 1 sin subtipo fracasaron con el tratamiento SOF/LED:

- Se trataba de un hombre de 50 años y otro de 61, ambos mono infectados VHC.
- Grado de fibrosis en un caso F2 y en el otro no estaba registrada en la historia clínica.
- Ambos pacientes *naïve*.
- Uno había recibido 8 semanas de tratamiento, y el otro 12 semanas, sin Ribavirina.
- Ambos con carga viral basal >600.000 UI/mL.
- Sólo uno tenía la determinación del ARN-VHC de la semana 4, siendo indetectable. Y en ambos el resultado de la carga viral al final del tratamiento fue también indetectable.
- El fracaso fue por recidiva.

Se trataron con **3D** un total de 81 pacientes genotipo 1, desde abril de 2015 hasta el final del estudio. En 32 pacientes el grado de fibrosis era F3-F4 (39,5%). Del total, 70 pacientes eran subtipo 1b (7 coinfectados VHC-VIH), 9 eran 1a (1 coinfectado VHC-VIH) y dos eran genotipo 1 sin subtipo.

Tabla 109. Resultados del tratamiento con 3D en los pacientes genotipo 1

Resultados con 3D	Genotipo 1			
	1*	1a	1b	TOTAL
<b>Tratamiento con RVS</b>	2	8	58	<b>68</b>
Pendiente valoración RVS			7	<b>7</b>
Tratamiento no finalizado			2	<b>2</b>
Tratamiento incompleto			1**	<b>1</b>
Exitus		1	2	<b>3</b>
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>70</b>	<b>81</b>

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

\*\*Se retiró el tratamiento a la semana de su inicio.

De los 81 pacientes con genotipo 1 tratados con 3D, 68 habían finalizado el tratamiento con RVS, y no se observaron fracasos del tratamiento. La tasa de RVS de los pacientes con genotipo 1, tratados con 3D fue del 100%.

### B.2. Genotipo 2

Se trataron con **Sofosbuvir y Ribavirina** 9 pacientes, 7 en 2015 y dos en 2016. En 5 pacientes el grado de fibrosis era F4. Se obtuvieron 8 RVS y en 1 paciente el tratamiento fue retirado a las 4 semanas por lo que no se obtuvo RVS. La tasa de RVS del genotipo 2 tratado con Sofosbuvir y Ribavirina fue del 100%.

Se trató un paciente con **SOF+DCL** en diciembre de 2016, que obtuvo una RVS, y otros dos pacientes con **SOF/VEL** en mayo de 2017, estando pendientes de completar el tratamiento al finalizar el estudio.

### B.3. Genotipo 3

Durante el periodo de estudio se inició tratamiento con AAD en un total de 91 pacientes con genotipo 3. Del total, 33 pacientes eran coinfectados VHC-VIH.

Se trataron con **Sofosbuvir y Ribavirina** 5 pacientes, 1 en 2014 y 4 en 2015. Se obtuvieron 4 RVS y 1 paciente sufrió una recaída durante el tratamiento.

Las características de este paciente genotipo 3 que fracasó con SOF y RBV fueron:

- Se trataba de un hombre entre 50-70 años, mono infectado VHC.
- Grado de fibrosis F4, con cirrosis compensada.
- Paciente *naïve*.
- Carga viral basal >600.000 UI/mL, de hecho >11.000.000 UI/mL.
- En la determinación de ARN-VHC de la semana 4 la carga viral fue <15 UI/mL, y antes de finalizar el tratamiento fue de >7.000.000 UI/mL.



Se trataron 78 pacientes genotipo 3 con **SOF+DCL**, desde abril de 2015 hasta el final del estudio. En 45 pacientes el grado de fibrosis era F3-F4 (58,4%).

De los 66 pacientes genotipo 3 tratados con SOF+DCL y que habían finalizado el tratamiento, 60 consiguieron una RVS, y 2 fueron fracasos del tratamiento (2 recaídas). La tasa de RVS de los genotipos 3 tratados con SOF+DCL fue de 96,8%.

Tabla 110. Resultados del tratamiento con SOF+DCL en los pacientes genotipo 3

Resultados con SOF+DCL	Genotipo 3
<b>Tratamiento con RVS</b>	60
Pendiente valoración RVS	12
Tratamiento no finalizado	3
Tratamiento incompleto	1
Exitus	
<b>Fracaso (Recaída)</b>	
<b>Fracaso (Recidiva)</b>	2
Reinfección	
<b>TOTAL</b>	<b>78</b>

Las características de los 2 pacientes con genotipo 3 que fracasaron con SOF+DCL fueron:

- Eran hombres entre 50-70 años, 1 de ellos coinfectado VHC-VIH.
- 1 pacientes tenía un grado de fibrosis F3 y el coinfectado VHC-VIH era F4.
- 1 paciente eran naïve y el otro había fracasado a la biterapia estándar.
- Sólo en el F4 se había asociado Ribavirina al tratamiento.
- Los dos habían recibido 12 semanas de tratamiento.
- 1 paciente tenía una carga viral basal >600.000 UI/mL y el otro <600.000 UI/mL.
- En la semana 4 uno respondió con una carga viral indetectable y el otro con >15 UI/mL (38 UI/mL), siendo este último el paciente coinfectado VHC-VIH con carga viral basal <600.000 UI/mL.
- Ambos fueron recidivas.

En 2015 se trató un paciente genotipo 3 con **SOF/LED** junto con Ribavirina. Era un hombre <50 años, coinfectado VHC-VIH, con un grado de fibrosis F3-F4 y su carga viral basal era >600.000 UI/mL. Se trató durante 12 semanas con resultado de RVS.

Por último, desde finales de 2016 y 2017 se trataron 6 pacientes con **SOF/VEL**. Se trataba de 4 hombres y 2 mujeres entre 45-58 años, teniendo 2 un grado de fibrosis F3-F4, y 3 un grado F0-F2. Dos de ellos eran coinfectados VHC-VIH, la carga viral basal era >600.000 UI/mL en 5 de ellos. Se trataron durante 12 semanas con resultado de RVS en uno de ellos, estando el resto a la espera de finalizar el tratamiento o de la respuesta viral tras su finalización.

#### B.4. Genotipo 4

Se trataron 106 pacientes con genotipo 4, siendo 58 coinfectados VHC-VIH (54,7%).

Se trataron con **SOF+SIM** un total de 27 pacientes, desde noviembre de 2014 hasta octubre de 2016. Casi la mitad, 12 pacientes, tenían un grado de fibrosis F3-F4 (44,4%). Se obtuvieron 25 RVS, y en los otros 2, tenían carga viral indetectable al final del tratamiento, pero no se conocía si había RVS. La tasa de RVS fue del 100%, a la espera de la respuesta viral de estos 2 pacientes.

Tabla 111. Resultados del tratamiento con SOF+SIM en los pacientes genotipo 4

Resultados con SOF+SIM	Genotipo 4
<b>Tratamiento con RVS</b>	25
Pendiente valoración RVS	2
Tratamiento no finalizado	
Tratamiento incompleto	
Exitus	
<b>Fracaso (Recaída)</b>	
<b>Fracaso (Recidiva)</b>	
Reinfección	
<b>TOTAL</b>	<b>27</b>

Se trataron 3 pacientes genotipo 4 con **SOF+DCL**, en marzo, abril y octubre de 2015. Dos eran F3 y el otro F4. Los 3 eran coinfectados VHC-VIH y obtuvieron todos una RVS.

En total, con **SOF/LED** se trataron 54 pacientes genotipo 4, desde abril de 2015 hasta el final del estudio. De ellos, 22 pacientes tenían un grado de fibrosis F3-F4 (42,3%).

Tabla 112. Resultados del tratamiento con SOF/LED en los pacientes genotipo 4

Resultados con SOF/LED	Genotipo 4
<b>Tratamiento con RVS</b>	39
Pendiente valoración RVS	7
Tratamiento no finalizado	6
Tratamiento incompleto	
Exitus	1
<b>Fracaso (Recaída)</b>	
<b>Fracaso (Recidiva)</b>	1
Reinfección	
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>

Del total de pacientes con genotipo 4 tratados con SOF/LED, 39 habían finalizado el tratamiento con RVS, y había habido 1 fracaso del tratamiento (recidiva). La tasa de RVS de los genotipo 4 tratados con SOF/LED fue de 97,5%.

Las características de este paciente genotipo 4 con fracaso del tratamiento con SOF/LED fueron:

- Se trataba de un hombre <50 años, coinfectado VHC-VIH.
- Grado de fibrosis 3.
- Paciente *naïve*.
- No se asoció Ribavirina al tratamiento.
- Carga viral basal >600.000 UI/mL.
- En la determinación de ARN-VHC de la semana 4 la carga viral fue indetectable, así como al final del tratamiento.

Se trataron con **2D y Ribavirina** 13 pacientes genotipo 4, con grado de fibrosis bajo, salvo un paciente con F4. En 10 casos se obtuvo una RVS, en 2 estaban a la espera de finalizar el tratamiento, y en un caso a la espera de la respuesta viral tras su finalización.

Estaban en tratamiento 2 pacientes con **ELB/GRZ**, y 1 con **SOF/VEL**.

#### B.5. Genotipo 5

Se trataron 8 pacientes con **SOF/LED** (1 coinfectado VHC-VIH), 5 de ellos con grado de fibrosis F3-F4. En 6 casos se obtuvo una RVS, y en los otros 2 quedaba pendiente la respuesta viral a las 12/24 tras el tratamiento.

#### B.6. Infección por varios genotipos

La infección por varios genotipos se trató en 3 pacientes, todos con genotipo 1 y 4 (un paciente con 1 y 4, un paciente con 1a y 4, y otro con 1b y 4). En los tres se repitió el genotipo por secuenciación de la región NS5B, siendo 2 de ellos genotipo 4d y el otro subtipo 1b.

Se trataron 2 pacientes con **SOF/LED**, y uno con **3D**. En los 3 casos se obtuvo una RVS.

### 3.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON/SIN RVS

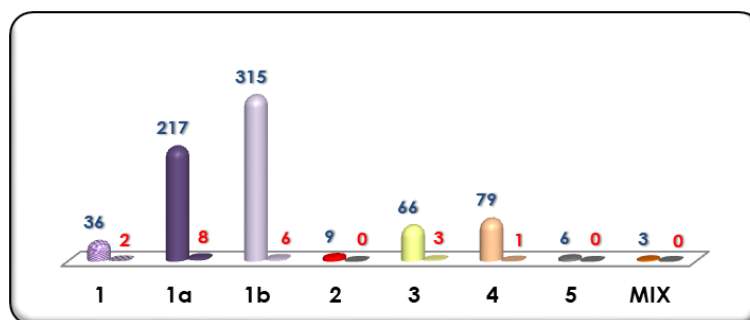
De los 925 pacientes que iniciaron tratamiento con AAD durante el periodo del estudio, 731 completaron el tratamiento y obtuvieron una RVS (97,3%); en cambio, 20 pacientes no consiguieron la RVS por recaída o recidiva (2,7%).

El número de fracasos fue mínimo, con sólo 20 casos. Por ello, si las diferencias existentes entre los dos grupos de pacientes (con RVS y sin RVS) no son de magnitud elevada, el test no tendrá potencia suficiente para detectarlas.

#### 3.4.1. Distribución de genotipos

La distribución de genotipos en función de la RVS fue la siguiente:

Gráfica 93. Nº de pacientes tratados con AAD **con RVS** y **sin RVS**



El p-valor 0,741 de la prueba de  $\chi^2$  indica que no existe asociación significativa en la RVS en función del genotipo.

Tabla 113. Distribución del total de los genotipos de la población tratada con AAD en función de la RVS

Genotipo	Con RVS	Sin RVS
<b>1*</b>	4,9%	10,0%
<b>1a</b>	29,7%	40,0%
<b>1b</b>	43,1%	30,0%
<b>2</b>	1,2%	0,0%
<b>3</b>	9,0%	15,0%
<b>4</b>	10,8%	5,0%
<b>5</b>	0,8%	0,0%
<b>MIX</b>	0,4%	0,0%
<b>Total</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

Excluyendo los genotipos minoritarios en el tratamiento para aumentar la potencia del test (genotipo 2, 5, e infecciones mixtas), el p-valor 0,443 de la prueba de  $\chi^2$  indica lo mismo.

Tabla 114. Distribución de los genotipos mayoritarios en función de la RVS

Genotipo	Con RVS	Sin RVS
<b>1*</b>	5,0%	10,0%
<b>1a</b>	30,4%	40,0%
<b>1b</b>	44,2%	30,0%
<b>3</b>	9,3%	15,0%
<b>4</b>	11,1%	5,0%
<b>Total</b>	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

### 3.4.2. Edad

El p-valor 0,412 de la prueba t-student indica que no existen diferencias significativas en la edad media en función de la RVS.

Tabla 115. Edad media en función de la RVS

RVS	N válido	Edad media	DS
<b>Con RVS</b>	731	56,67	11,98
<b>Sin RVS</b>	20	55,20	7,66

Por grupos de edad se encontraron 195 pacientes <50 años (4 de ellos sin RVS), 434 entre 50-70 años (16 de ellos sin RVS) y 122 pacientes >70 años (todos ellos con RVS).

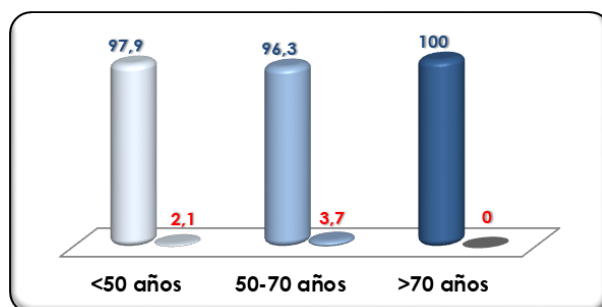
El p-valor 0,068 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indica que no existe asociación significativa entre la RVS y el grupo de edad de los pacientes, aunque sí se observa una pequeña tendencia (p-valor entre 0,05 y 0,10).

- Los pacientes del grupo de 50-70 años fueron más frecuentes en los que no respondieron al tratamiento, en comparación con los que obtuvieron una RVS.
- Los pacientes del grupo de >70 años fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con RVS, en comparación con los que no respondieron, en los que no hubo ninguno.

Tabla 116. Distribución por grupos de edad en función de la RVS

Grupos de edad	Con RVS	Sin RVS
<b>&lt;50 años</b>	26,1%	20,0%
<b>50-70 años</b>	57,2%	<b>80,0%</b>
<b>&gt;70 años</b>	<b>16,7%</b>	0,0%
<b>Total</b>	100%	100%

Gráfica 94. Tasa de RVS y no RVS de los pacientes tratados con AAD en función del grupo de edad (%)



### 3.4.3. Género

Se observaron 465 hombres (19 de ellos sin respuesta viral al tratamiento con AAD), y 286 mujeres (todas respondieron, excepto una).

Tabla 117. Distribución por género de la población tratada con AAD en función de la RVS

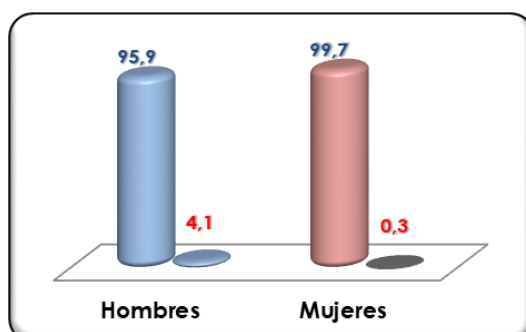
Género	Con RVS	Sin RVS
<b>Hombres</b>	61%	<b>95%</b>
<b>Mujeres</b>	39%	<b>5%</b>
<b>Total</b>	100%	100%

El p-valor 0,002 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indica que existe una ligera asociación significativa entre el género y la respuesta al tratamiento con AAD. Todos los valores esperados fueron >5.

Las pruebas Z de comparación de columnas indicaron que:

- Los hombres fueron mucho más frecuentes entre los que no respondieron al tratamiento, en comparación con los que obtuvieron una RVS.
- Las mujeres fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con RVS, en comparación con los que no respondieron.

Gráfica 95. Tasa de RVS y no RVS de los pacientes tratados con AAD en función del género (%)



Al analizar los hombres y mujeres como distintas poblaciones:

- No se observó asociación entre el genotipo y la RVS ni en los hombres (p=0,867, prueba exacta de Fisher), ni en las mujeres (p=0,089, prueba exacta de Fisher).

- No se observó asociación entre la infección VIH y la RVS ni en los hombres ( $p=0,253$ , prueba de  $\chi^2$ ), ni en las mujeres ( $p=1$ , prueba exacta de Fisher).
- No se observó asociación entre el tratamiento previo con IFN y la RVS ni en los hombres ( $p=0,224$ , prueba de  $\chi^2$ ), ni en las mujeres ( $p=1$ , prueba exacta de Fisher).
- No se observó asociación entre el grupo de edad y la RVS ni en los hombres ( $p=0,222$ , prueba exacta de Fisher), ni en las mujeres ( $p=1$ , prueba exacta de Fisher).
- No se observó asociación entre el ARN-VHC al final del tratamiento y la RVS en las mujeres ( $p=1$ , prueba exacta de Fisher), pero sí en los hombres ( $p<0,001$ , prueba exacta de Fisher).
- No se observó asociación entre el grado de fibrosis y la RVS en las mujeres ( $p=1$ , prueba exacta de Fisher), pero sí en los hombres ( $p<0,001$ , prueba exacta de Fisher). El 94,7% de los pacientes con fracaso del tratamiento (18/19) tenían un grado de fibrosis F3-F4, y todos ellos eran hombres; mientras que el único fracaso con grado de fibrosis F0-F2 era una mujer. Los pacientes con RVS varones eran en un 57,1% F3-F4, y en un 42,9% F0-F2; y en el caso de las mujeres, un 48,9% eran F3-F4, y un 51,1% eran F0-F2.

### 3.4.4. Coinfección VHC-VIH

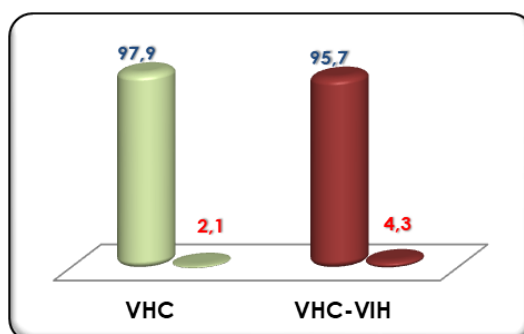
Se observaron 184 pacientes coinfectados VHC-VIH (8 de ellos sin RVS al tratamiento con AAD), y 567 pacientes mono infectados VHC (12 de ellos sin RVS).

En la prueba de  $\chi^2$  uno de los valores esperados fue  $<5$ . El p-valor 0,115 de la prueba exacta de Fisher indica que no existe asociación significativa entre la infección por el VIH y la respuesta al tratamiento con AAD.

Tabla 118. Distribución de la infección por el VIH de la población tratada con AAD en función de la RVS

VIH	Con RVS	Sin RVS
VHC	75,9%	60,0%
VHC-VIH	24,1%	40,0%
Total	100%	100%

Gráfica 96. Tasa de RVS y no RVS de los pacientes tratados con AAD en función del VIH (%)



### 3.4.5. Tratamientos previos con interferón

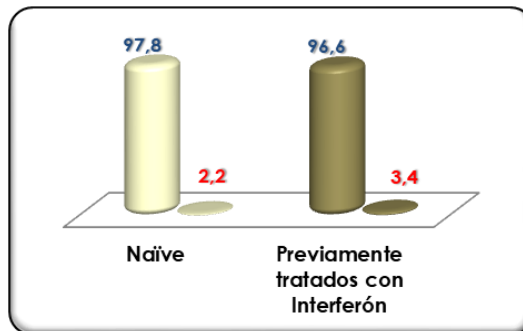
Se observaron 418 pacientes *naïve* (9 de ellos sin respuesta al tratamiento), y 322 que habían sido tratados previamente con IFN sin éxito (11 de ellos sin respuesta). En 11 pacientes no se pudo obtener este dato.

El p-valor 0,298 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indica que no existe asociación significativa entre el fracaso a un tratamiento previo con Interferón y la respuesta al tratamiento con AAD. Todos los valores esperados fueron >5.

Tabla 119. Distribución de los pacientes en función del tratamiento previo a los AAD y la RVS

Tratamientos previos	Con RVS	Sin RVS
<b>Naïve</b>	56,7%	45,0%
<b>Tratados con Interferón</b>	43,3	55,0%
<b>Total</b>	100%	100%

Gráfica 97. Tasa de RVS y no RVS de los pacientes tratados con AAD según los tratamientos previos (%)



### 3.4.6. Grado de fibrosis hepática

Se observaron 403 pacientes con fibrosis grado F3-F4 (18 de ellos sin respuesta viral al tratamiento con AAD), y 330 con grado F0-F2 (todos respondieron, excepto un paciente). En 18 pacientes no se pudo obtener este dato.

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indica que existe asociación significativa entre el grado de fibrosis y la respuesta al tratamiento con AAD. Todos los valores esperados fueron >5.

Tabla 120. Distribución de los pacientes tratados con AAD en función de la fibrosis hepática y la RVS

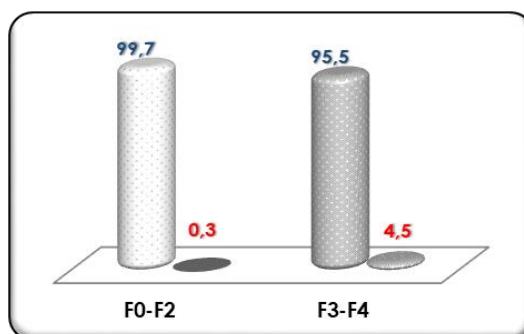
Grado de fibrosis	Con RVS	Sin RVS
<b>F0-F2</b>	46,1%	<b>5,3%</b>
<b>F3-F4</b>	53,9%	<b>94,7%</b>
<b>Total</b>	100%	100%



Las pruebas Z de comparación de columnas indicaron que:

- Los pacientes con grado de fibrosis F3-F4 fueron mucho más frecuentes entre los que no respondieron al tratamiento en comparación con los que obtuvieron una RVS.
- Los pacientes con grado F0-F2 fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con RVS en comparación con los que no respondieron.

Gráfica 98. Tasa de RVS y no RVS en función del grado de fibrosis hepática (%)



### 3.4.7. Carga viral basal

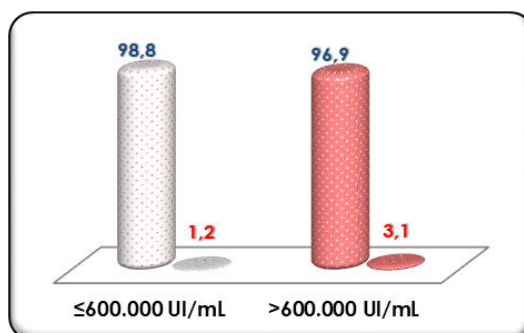
Se observaron 171 pacientes con una carga viral basal  $\leq 600.000$  UI/mL (2 de ellos sin respuesta viral al tratamiento), y 575 con carga viral basal  $> 600.000$  UI/mL (18 de ellos con fracaso del tratamiento). En 5 pacientes no se pudo obtener este dato.

En la prueba de  $\chi^2$  uno de los valores esperados fue  $< 5$ . El p-valor 0,277 de la prueba exacta de Fisher indica que no existe asociación significativa entre la carga viral previa al tratamiento con AAD y la respuesta al mismo.

Tabla 121. Distribución de los pacientes tratados con AAD en función de la CV basal y la RVS

ARN-VHC basal	Con RVS	Sin RVS
$\leq 600.000$ UI/mL	23,3%	10%
$> 600.000$ UI/mL	76,7%	90%
<b>Total</b>	100%	100%

Gráfica 99. Tasa de RVS y no RVS de los pacientes tratados con AAD en función de la CV basal (%)



### 3.4.8. Respuesta viral a las 4 semanas de tratamiento

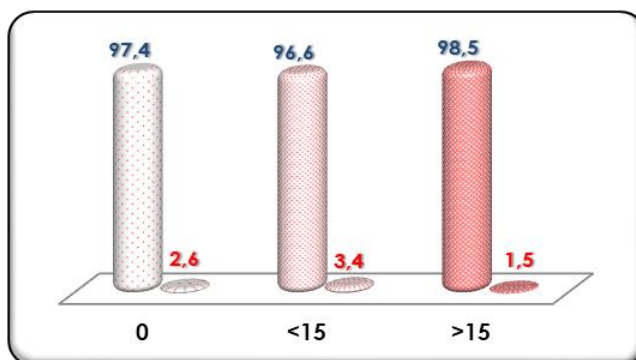
Se observaron 419 pacientes con una carga viral indetectable a las 4 semanas de iniciar el tratamiento con AAD UI/mL (11 de ellos sin respuesta viral al tratamiento), 148 con <15 UI/mL (5 de ellos sin respuesta), y 66 con >15 UI/mL (sólo uno de ellos con fracaso del tratamiento). En 118 pacientes no se pudo obtener este dato, sólo en 3 de ellos con fracaso del tratamiento.

El p-valor 0,732 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indica que no existe asociación significativa entre la carga viral a las 4 semanas de inicio del tratamiento con AAD y la respuesta al mismo.

Tabla 122. Distribución de los pacientes en función de la RVR y la RVS

ARN-VHC semana 4 de tratamiento	Con RVS	Sin RVS
Indetectable	66,2%	64,7%
<15 UI/mL	23,2%	29,4%
≥15 UI/mL	10,6%	5,9%
Total	100%	100%

Gráfica 100. Tasa de RVS y no RVS en función de la RVR (%)



### 3.4.9. Respuesta viral al final del tratamiento

Se observaron 663 pacientes con una carga viral indetectable al finalizar el tratamiento con AAD UI/mL (13 de ellos sin RVS), 8 con <15 UI/mL (2 de ellos sin RVS), y 5 con >15 UI/mL (4 de ellos con fracaso del tratamiento). En 75 pacientes no se pudo obtener este dato.

El p-valor <0,001 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indica que existe asociación significativa entre la carga viral al finalizar el tratamiento, y la respuesta al mismo. Las pruebas Z de comparación de columnas indicaron que:

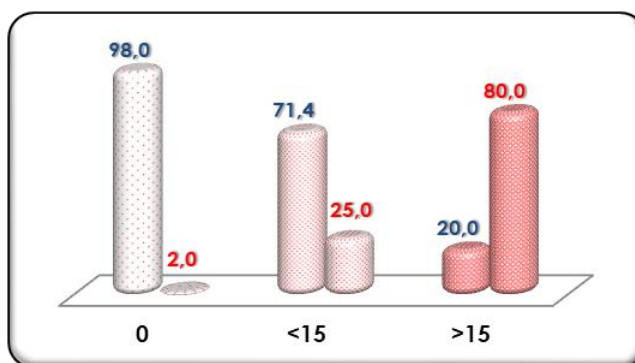
- Los pacientes con carga viral <15 y ≥15 UI/mL al finalizar el tratamiento fueron mucho más frecuentes entre los que no respondieron al tratamiento en comparación con los que obtuvieron una RVS.

- Los pacientes con carga viral indetectable fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con RVS en comparación con los que no respondieron.

Tabla 123. Distribución de los pacientes en función de la CV al finalizar el tratamiento y la RVS

ARN-VHC fin tratamiento	Con RVS	Sin RVS
<b>Indetectable</b>	98,9%	68,4%
<b>&lt;15</b>	0,9%	<b>10,5%</b>
<b>≥15</b>	0,2%	<b>21,1%</b>
<b>Total</b>	100%	100%

Gráfica 101. Tasa de RVS y no RVS en función de la CV (UI/mL) al finalizar el tratamiento (%)



### 3.4.10. Duración del tratamiento

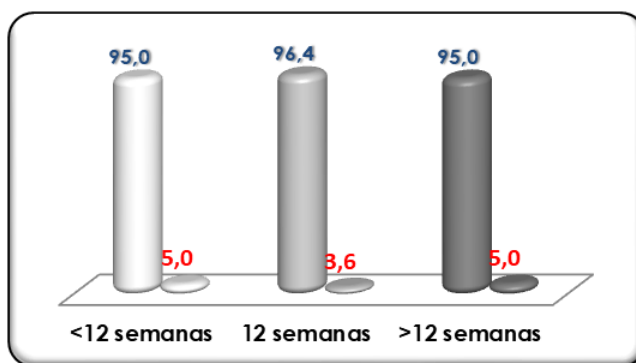
Se observaron 696 pacientes tratados con AAD durante 12 semanas (18 de ellos sin respuesta viral al tratamiento), 20 durante <12 semanas (uno de ellos sin respuesta), y otros 20 durante >12 semanas (uno de ellos con fracaso del tratamiento). En 15 pacientes no se pudo obtener este dato.

El p-valor 0,659 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indica que no existe asociación significativa entre la duración del tratamiento con AAD, y la respuesta al mismo.

Tabla 124. Distribución de los pacientes tratados en función de la duración del tratamiento y la RVS

Duración del tratamiento	Con RVS	Sin RVS
<b>&lt;12 semanas</b>	2,7%	5,0%
<b>12 semanas</b>	97,7%	90,0%
<b>&gt;12 semanas</b>	2,7%	5,0%
<b>Total</b>	100%	100%

Gráfica 102. Tasa de RVS y no RVS en función de la duración del tratamiento con AAD (%)



### 3.4.11. Combinaciones utilizadas de AAD

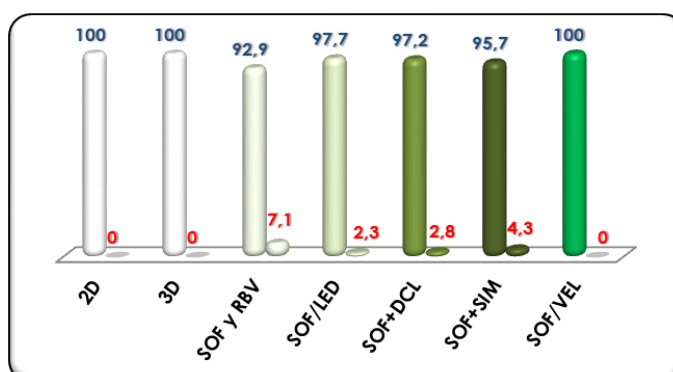
Se observaron 10 pacientes tratados con 2D (todos con RVS), 69 con 3D (todos con RVS), 14 pacientes con Sofosbuvir y Ribavirina (uno de ellos sin respuesta viral al tratamiento), 386 con SOF/LED (9 de ellos sin respuesta), 72 con SOF+DCL (2 sin respuesta), 185 con SOF+SIM (8 de ellos con fracaso del tratamiento), y 1 paciente con SOF/VEL (con RVS). En 14 pacientes no se pudo obtener este dato.

El p-valor 0,514 de la prueba de Chi<sup>2</sup> indica que no existe asociación significativa entre la combinación utilizada de AAD, y la respuesta viral al tratamiento.

Tabla 125. Distribución de los pacientes tratados con AAD en función de la combinación y la RVS

Combinaciones AAD	Con RVS	Sin RVS
2D	1,4%	0%
3D	9,6%	0%
SOF y RBV	1,8%	5%
SOF/LED	52,4%	45%
SOF+DCL	9,7%	10%
SOF+SIM	24,9%	40%
SOF/VEL	0,1%	0%
Total	100%	100%

Gráfica 103. Tasa de RVS y no RVS de los pacientes en función de la combinación utilizada de AAD (%)



### 3.4.12. Resumen de las características según la RVS

Las características de la población tratada con AAD y que obtuvo una RVS (97,3% del total de pacientes que habían finalizado el tratamiento), fueron:

- Una edad media de 56,67 años, con una DS de 11,98 años. La edad mínima fue de 19 años, y la edad máxima de 86 años. El 57,2% pertenecían al grupo de 50-70 años.
- Un 61% eran hombres y un 39% mujeres.
- Un 75,9% eran mono infectados VHC, y un 24,1% eran coinfectados VHC-VIH.
- Un 56,7% eran pacientes *naïve*, y un 43,3% habían fracasado a un tratamiento con IFN.
- Un 53,9% tenían un grado de fibrosis F3-F4, mientras que un 46,1% eran F0-F2.
- Un 43,1% eran subtipo 1b, un 29,7% subtipo 1a, un 10,8% genotipo 4, y un 9% genotipo 3.
- Un 76,7% tenían una carga de ARN-VHC basal >600.000 UI/mL, y un 23,3% ≤600.000 UI/mL.
- Un 66,2% obtuvieron una RVR a las 4 semanas de iniciar el tratamiento, un 23,2% tuvieron una carga viral con <15 UI/mL, y un 10,6% con ≥15 UI/mL.
- Un 98,9% obtuvieron una carga viral indetectable al finalizar el tratamiento, en un 0,9% fue <15 UI/mL, y en un 0,2% fue ≥15.
- Un 97,7% se trataron durante 12 semanas, un 2,7% más de 12 semanas, y otro 2,7% 8 semanas.
- Un 52,4% se trataron con SOF/LED, y un 24,9% con SOF+SIM.

Las características de los 20 pacientes tratados con AAD y que NO obtuvieron una RVS (2,7%) fueron:

- Una edad media de 55,20 años, con una DS de 7,66 años. La edad mínima fue de 40 años, y la edad máxima de 70 años. El 80% de los pacientes se encontraban en el grupo de 50-70 años, y ninguno fue mayor de 70 años.
- Un 95% eran hombres y un 5% mujeres.
- Un 60% eran mono infectados VHC, y un 40% eran coinfectados VHC-VIH.
- Un 45% eran pacientes *naïve*, y un 55% habían fracasado a un tratamiento previo de la infección crónica del VHC con Interferón.
- Un 94,7% tenían un grado de fibrosis F3-F4, y el 78,9% eran cirróticos (sólo uno de ellos con cirrosis descompensada); mientras que un 5,3% tenían un grado de fibrosis F0-F2.
- Un 40% eran subtipo 1a, un 30% subtipo 1b, un 15% genotipo 3, y un 5% genotipo 4.
- Un 90% tenían una carga de ARN-VHC basal >600.000 UI/mL, y un 10% ≤600.000 UI/mL.
- Un 64,7% obtuvieron una RVR a las 4 semanas de iniciar el tratamiento, en un 29,4% fue <15 UI/mL, y en un 5,9% fue ≥15 UI/mL.
- Un 68,4% obtuvieron una carga viral indetectable al finalizar el tratamiento, en un 10,5% fue <15 UI/mL, y en un 21,1% fue ≥15.
- Un 90% se trataron 12 semanas, un 5% más de 12 semanas, y otro 5% menos de 12 semanas.
- Un 45% se trataron con SOF/LED, y un 40% con SOF+SIM.

### 3.4.13. Resistencias a los AAD y retratamiento

De los 20 pacientes que fracasaron al tratamiento con AAD, a 17 de ellos se les realizó estudio de resistencias. Se observó que 12 tenían mutaciones que conferían resistencia a los AAD utilizados. Las resistencias fueron las siguientes, así como el nuevo tratamiento recibido y la respuesta al mismo:

Tabla 126. Resistencias del VHC en los pacientes sin RVS, tratamiento de rescate utilizado y RVS

Genotipo y AAD	Resistencias tras fracaso del tratamiento, Retto y RVS				
	Región NS3	Región NS5A	Región NS5B	Retto	RVS
<b>SOF+SIM</b>					
<b>1a</b>	36M, 80K, 155K	NO	NO	<b>SOF/LED y RBV</b>	<b>RVS</b>
	80K, 155K	NO	NO	<b>SOF/LED y RBV</b>	<b>RVS</b>
	36L, 80K, 156S	NO	NO	<b>SOF/LED y RBV</b>	<b>RVS</b>
	NO	NO	Pendiente	<b>SOF/LED y RBV</b>	<b>RVS</b>
<b>1b</b>	NO	NO	316N, 556G	<b>SOF/LED y RBV</b>	<b>RVS</b>
	No realizado	93H	NO	<b>SOF/LED y RBV</b>	Pendiente RVS
	NO	NO	NO	<b>SOF+DCL y RBV</b>	<b>Recidiva y RVS</b>
<b>SOF+DCL</b>					
<b>3</b>	No realizado	93H	NA	Pendiente SOF/VEL	-
	No realizado	No realizado	No realizado	<b>SOF+DCL y RBV</b>	<b>RVS</b>
<b>SOF/LED</b>					
<b>1 (1b)</b>	No realizado	<b>93H</b>	NO	Pendiente	-
<b>1 (1b)</b>	<b>122T</b>	<b>31M, 93H</b>	NO	<b>SOF+SIM y RBV</b>	<b>RVS</b>
<b>1a</b>	NO	<b>31M</b>	NO	<b>SOF+SIM y RBV</b>	<b>RVS</b>
	NO	<b>30H</b>	NO	Pendiente ELB/GRZ	-
	NO (155T)	<b>30R</b>	NO	<b>SOF+SIM y RBV</b>	<b>RVS</b>
	NO	<b>28A, 30R</b>	NO	<b>SOF+SIM y RBV</b>	<b>RVS</b>
	NO	NO	NO	<b>SOF/LED y RBV</b>	Pendiente completar
<b>1b</b>	NO	<b>31M, 93H</b>	NO	<b>SOF+SIM y RBV</b>	<b>RVS</b>
	NO	<b>93H</b>	NO	<b>SOF+SIM y RBV</b>	<b>RVS</b>

De los 4 pacientes con subtipo 1a que fracasaron con el tratamiento con SOF+SIM, 3 tenían la mutación 80k con resistencia al Simeprevir, junto a otras mutaciones frente a los IP (36M, 36L, 155K, 156S). Se volvieron a tratar con una SOF/LED junto con Ribavirina durante 24 semanas, y obtuvieron una RVS.

De los 5 pacientes con subtipo 1a que fracasaron con el tratamiento con SOF/LED, cuatro tenían resistencia a los Inhibidores de NS5A. Tres pacientes se volvieron a tratar con SOF+SIM y Ribavirina durante 24 semanas, obteniendo una RVS, y el cuarto estaba a la espera de finalizar el retratamiento con la combinación ELB/GRZ durante 12 semanas. En el quinto paciente no se encontraron resistencias y se retrató con SOF/LED y Ribavirina durante 24 semanas, estando todavía en tratamiento al final del estudio.

De los 4 pacientes con subtipo 1b que fracasaron con SOF+SIM, salvo un paciente que fue exitus, en dos de los otros tres, no se observaron resistencias a los IP. Sí se encontró resistencia al Dasabuvir en uno de ellos, y a los inhibidores de NS5A en otro, mientras que el tercero no tenía resistencias a ninguno de los tres grupos. Se retrataron los dos primeros con SOF/LED y Ribavirina, obteniendo uno la RVS, y quedando el otro a la espera. El paciente sin resistencias se trató con SOF+DCL sin Ribavirina durante 24 semanas, y fue una recidiva del retratamiento, en esta ocasión con resistencias a los inhibidores de NS5A; se volvió a tratar con SOF+DCL, pero esta vez junto con Ribavirina durante otras 24 semanas, quedando pendiente de finalizar esta combinación.

De los 2 pacientes con subtipo 1b que fracasaron con el tratamiento con SOF/LED, ambos tenían resistencias a los Inhibidores de NS5A y se volvieron a tratar con SOF+SIM y Ribavirina durante 24 semanas, obteniendo los dos una RVS.

Dos pacientes con genotipo 1 sin subtipo (ambos 1b por secuenciación de la región NS5B), también fracasaron con el tratamiento SOF/LED. Ambos fueron resistentes a los Inhibidores de NS5A, siendo uno de ellos también resistente al Simeprevir (VAR 122T, que implica resistencia al Simeprevir en el subtipo 1b). Este último paciente se volvió a tratar con SOF+SIM y Ribavirina durante 24 semanas, sin carga viral al finalizar el tratamiento, y con RVS a las 12 semanas de acabar el mismo. El otro paciente estaba a la espera de su retratamiento.

De los dos pacientes con genotipo 3 que fracasaron con SOF+DCL, uno tenía resistencia a los Inhibidores de NS5A, estando pendiente de volver a tratar con la combinación SOF/VEL; y el otro sin estudio de resistencias, se volvió a tratar con SOF+DCL y Ribavirina durante 24 semanas, obteniendo una RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento.

Por último, un paciente genotipo 3 con fracaso del tratamiento con Sofosbuvir y Ribavirina en mayo de 2015, estaba pendiente del estudio de resistencias para su retratamiento cuando terminó el periodo del estudio.

### 3.5. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS TRAS LOS AAD

En este punto se comparó la distribución de los genotipos de los pacientes que obtuvieron una RVS con alguno de los tratamientos para la hepatitis C, incluyeran o no IFN, con los pacientes que quedaban pendientes de tratar al final del estudio, 1.376 pacientes.

Tabla 127. Distribución de los genotipos tras los distintos tratamientos del VHC

Genotipo	RVS Terapias con IFN	RVS AAD sin IFN	Pendientes de tratar
<b>1*</b>	3,4%	4,7%	3,6%
<b>1a</b>	<b>25,9%</b>	32,5%	<b>37,8%</b>
<b>1b</b>	31,5%	<b>40,0%</b>	<b>26,0%</b>
<b>2</b>	<b>2,7%</b>	1,2%	1,2%
<b>3</b>	<b>28,9%</b>	<b>9,9%</b>	17,4%
<b>4</b>	<b>7,6%</b>	11,7%	<b>13,9%</b>
<b>Total</b>	100%	100%	100%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

El p-valor <0,001 de la prueba Chi<sup>2</sup> indicó que existía asociación entre los distintos tratamientos y el genotipo. Las pruebas de comparación de columnas (p-valores <0,05) indicaron que:

- Entre los pacientes que respondieron a una terapia con IFN, la frecuencia de los genotipos 2 y 3 fue superior a los otros grupos. En cambio, la frecuencia de los genotipos 1a y 4 fue inferior.
- Entre los pacientes tratados con AAD se observó que la frecuencia del subtipo 1b fue superior a los otros grupos, mientras que la del genotipo 3 fue inferior.
- Entre los pacientes pendientes de tratar se observó que la frecuencia de los genotipos 1a y 4 fue superior a los otros grupos, siendo la frecuencia del subtipo 1b la más baja.

#### 3.5.1. Pacientes pendientes de tratamiento

Las características de los 1.376 pacientes pendientes de tratar fueron:

La edad media de esta población fue de 51,17 años, con una desviación estándar de 12,69 años, siendo 2 años inferior a la edad media del total de la población. La mediana fue de 56 años. Por grupos de edad el de <50 años fue el más frecuente con un 53,5%, seguido del de 50-70 años con un 36,1% y el de >70 años con un 10,4%.

Por género, los hombres fueron un 75,2%, y las mujeres un 24,8%. La prevalencia de hombres fue superior a la del total de la población.

Los pacientes coinfectados VHC-VIH fueron un 32,8%, una prevalencia 5 puntos superior a la de la población global del estudio. Los mono infectados VHC fueron el 67,2%.

Los pacientes procedentes del área sanitaria fueron un 53%, mientras que los procedentes del centro penitenciario fueron un 47%.



## 4. GENOTIPADO VHC PCR-RT VS SECUENCIACIÓN

Desde el 2010 se ha realizado la determinación del genotipo mediante la técnica comercial PCR RealTime (HCV Genotype II assay, de Abbott®).

En algunos casos en los que el genotipo era indeterminado o el genotipo 1 no tenía subtipo, se repitió mediante la secuenciación de la región NS5B. El genotipo mediante secuenciación también se realizó en los casos de fracaso del tratamiento, junto con el estudio de resistencias.

Para realizar un estudio comparativo entre el genotipado mediante PCR-RT y la secuenciación de la región NS5B, se realizó una selección de 100 pacientes de entre todos los pacientes tratados o con intención de tratar con AAD (sin Interferón) incluidos en el estudio.

### 4.1. SELECCIÓN DE PACIENTES Y GENOTIPOS

En primer lugar se recogieron las muestras disponibles de todos los pacientes tratados y que habían recidivado (n=14).

A continuación, se añadieron muestras pertenecientes a pacientes tratados con RVS (n=63), a pacientes todavía en tratamiento o a la espera de la RVS (n=6), a pacientes no tratados todavía (n=12), y a pacientes pertenecientes a otras áreas hospitalarias de las que el CHGUV es el hospital de referencia donde se realiza el genotipo del VHC.

Se intentaron recoger muestras de pacientes de todos los grupos de población y una representación de todos los genotipos.

#### 4.1.1. Características de la población seleccionada

Las características de la población seleccionada fueron:

- Una edad media de 54 años, con una edad mínima fue de 19 años, y una edad máxima de 78 años. El 80% de los pacientes se encontraban en el grupo de 50-70 años, y ninguno era mayor de 70 años.
- Un 77% eran hombres y un 33% mujeres.
- Un 68% eran mono infectados VHC, y un 32% eran coinfectados VHC-VIH.
- Un 60,6% eran pacientes *naïve*, y un 39,4% habían fracasado a un tratamiento previo con Interferón.
- Un 66,3% tenían un grado de fibrosis F3-F4, y un 48,8% eran cirróticos (en 4 casos con cirrosis descompensada); y un 33,7% tenían un grado de fibrosis F0-F2.
- Un 68% procedían del área sanitaria del CHGUV, y un 32% procedían del centro penitenciario de Picassent.

### 4.1.2. Distribución de genotipos

La distribución de genotipos, realizado en todos los casos con la técnica PCR RealTime fue: un 55% de los pacientes con genotipo 1 (un 13% genotipo 1 sin subtipo, un 20% subtipo 1a, y un 22% subtipo 1b); un 5% con genotipo 2; un 12% con genotipo 3; un 16% con genotipo 4; un 5% con genotipo 5; un 2% con genotipo indeterminado; y un 5% con genotipo mixto.

Tabla 128. Distribución de los genotipos de la población seleccionada en la comparación de técnicas

Genotipos	1*	1a	1b	2	3	4	5	IND	MIX
<b>Nº</b>	13	20	22	5	12	16	5	2	5
<b>100%</b>	13%	20%	22%	5%	12%	16%	5%	2%	5%

\*Pacientes con genotipo 1 en los que no fue posible el subtipado

## 4.2. COMPARACIÓN DE RESULTADOS

A estas 100 muestras de estos 100 pacientes seleccionados se les realizó la determinación del genotipo mediante la secuenciación de la región NS5B con el equipo 454/GS-Junior (Roche®). En 2 de ellas no se obtuvo resultado al no ser amplificables (NA).

Tabla 129. Comparación genotipo/subtipo entre la PCR-RT y la secuenciación de la región NS5B

Genotipo NS5B	PCR-RT								
	1	1a	1b	2	3	4	5	IND	MIX
1a	7	20							
1b	5		21						1
1h	1								
2a				1					
2i				2					
2q				2					
3a					11			2	1
4a						5			
4d						10			2
4f						1			
4r									1
5a							5		
No amplifica			1		1				
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>20</b>	<b>22</b>	<b>5</b>	<b>12</b>	<b>16</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>5</b>

Las discordancias mayores son las de genotipo y de subtipo 1a/1b, mientras que las discordancias menores son las de subtipo no 1a/1b<sup>117</sup>.

### 4.2.1. Discordancias mayores

El análisis de las discordancias mayores se realizó mediante la tabla cruzada de las determinaciones de genotipo y subtipo 1a/1b de cada técnica. En la tabla 129, en rojo se señalan los casos discrepantes, siendo el porcentaje del 9% (9 casos). El índice de Kappa en este caso fue significativo con un valor elevado de 0,859.

Si no se tienen en cuenta los casos No determinados, el porcentaje de discrepancias mayores sería del 5%. El índice de Kappa en este caso fue también significativo y aún más elevado con un 0,948.

### 4.2.2. Discordancias menores

Como la PCR-RT no subtipa los genotipos distintos de 1, no se puede comparar esta técnica con la secuenciación.

### 4.2.3. Resumen de resultados

Se observaron únicamente 5 casos de error en el genotipo con la técnica PCR-RT (5%), todos ellos considerados como genotipo mixto. Los genotipos no determinados no se consideran errores.

Tabla 130. Discordancias entre el genotipo del VHC por PCR-RT y por secuenciación región NS5B

GT basal PCR-RT (nº de muestras)	GT basal Secuenciación NS5B (nº de muestras)
1 (13)	1a (7), 1b (5), y 1h (1)
1a (20)	1a (20)
1b (22)	1b (21), y <b>No amplifica (1)</b>
2 (5)	2a (1), 2i (2), y 2q (2)
3 (12)	3a (11), y <b>No amplifica (1)</b>
4 (16)	4a (5), 4d (10), y 4f (1)
5 (5)	5a (5)
<b>IND (2)</b>	<b>3a (2)</b>
1 y 4 (2)	<b>1b (1), y 4r (1)</b>
1a y 4 (1)	<b>4d (1)</b>
1b y 4 (1)	<b>4d (1)</b>
1b y 3 (1)	<b>3a (1)</b>

Entre las discordancias encontradas, cuatro de las infecciones mixtas determinadas por PCR-RT tenían un genotipo 1 (con o sin subtipo 1a/1b) junto con un 4. Con el genotipado por secuenciación se determinó que eran infecciones de un solo genotipo, siempre uno de los dos detectados previamente, un genotipo 1 (subtipo 1b) y tres genotipo 4 (un subtipo 4r, y dos 4d).

---

Los pacientes eran dos hombres procedentes del centro penitenciario y dos mujeres del área sanitaria del CHGUV, una de ellas coinfectada VHC-VIH y originaria de Guinea. Las edades estaban comprendidas entre los 43 y 63 años; uno era *naïve*, dos eran fracasos de tratamientos previos de la biterapia estándar, y en el último no se tenían datos.

Los cuatro fueron tratados y obtuvieron una RVS en 2016: dos se trataron con SOF/LED (ambos 4d), uno 12 semanas y otro 24 semanas; otro se trató con 3D (subtipo 1b); y la paciente coinfectada VHC-VIH (subtipo 4r) se trató en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, por lo que no tenemos datos de la terapia, aunque sí conocemos que respondió al tratamiento.

La quinta infección mixta determinada por PCR-RT tenía un subtipo 1b con reactividad al genotipo 3, y por secuenciación resultó ser un subtipo 3a. El paciente era un hombre de 24 años procedente del centro penitenciario de Picassent, mono infectado VHC, ADVP, *naïve*, con un valor en el FibroScan de 27,3 kPa, tratado con SOF/LED, y que obtuvo una RVS con un tratamiento de 12 semanas en 2016.

No se observaron errores de genotipo cuando la PCR-RT sólo detectaba un genotipo, ni tampoco errores de subtipo en los genotipos 1.

Por otro lado, en los 16 pacientes que fracasaron al tratamiento con AAD, el genotipo por PCR-RT coincidía con la secuenciación.

## **VI. DISCUSIÓN**



Esta Tesis Doctoral estudia la prevalencia y distribución de los genotipos del VHC en el área de influencia del CHGUV desde tres aspectos importantes en la epidemiología que pueden ser útiles para el diseño y la ejecución de medidas de control de la infección por el VHC en nuestra área y en la Comunidad Valenciana.

En primer lugar, se muestra la distribución global de los genotipos del VHC a partir de 3.195 pacientes durante los años 2007-2016, así como la influencia de variables demográficas y clínicas en esta distribución. Estudios previos han publicado la epidemiología del VHC, sin embargo, en la Comunidad Valenciana no hay ningún estudio posterior al 2003<sup>80,273,274</sup>.

En segundo lugar, tras la aprobación en España de la utilización de combinaciones libres de IFN en 2015<sup>82</sup>, se describen y analizan las características de los 925 pacientes tratados en nuestro hospital desde enero de 2015 hasta junio de 2017, y se muestra la distribución de los genotipos del VHC en los pacientes pendientes de tratar tras el periodo de estudio.

Por último, en una muestra seleccionada de 100 pacientes, se comparan los resultados del análisis del genotipo del VHC por PCR-RT, utilizado como técnica de rutina, con la secuenciación de la región NS5B del VHC, utilizada como técnica de referencia en la mayoría de estudios comparativos<sup>114,115,117,281,282</sup>. También se determinó la relevancia de la técnica de genotipado en relación con el tratamiento de la infección crónica del VHC con los AAD.

---

## 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS DEL VHC

Este estudio incluye una población seleccionada de 3.195 pacientes con infección por VHC pertenecientes al área de influencia del CHGUV. A todos ellos se les había realizado el estudio del genotipo del VHC en el Servicio de Microbiología entre los años 2007 y 2016. Se analizó la distribución general de los 3.195 genotipos, así como su distribución en función de distintas variables: evolución en el tiempo, edad, género, coinfección VHC-VIH y/o VHC-VHB, procedencia de los pacientes, vía de transmisión, y tratamientos previos con terapias que incluían Interferón.

La población del estudio se dividió en dos grupos. Un primer grupo mayoritario con un 70% de los pacientes (n=2.237) denominado "población del área sanitaria", incluía a los pacientes procedentes de localidades pertenecientes al CHGUV, así como a los pacientes procedentes de otros hospitales para los que el Servicio de Microbiología del CHGUV era referencia y realizaba la determinación del genotipo del VHC. Y un segundo grupo con un 30% (n=958) denominado "población del centro penitenciario" procedente del Centro Penitenciario de Picassent.

En nuestra población destaca la prevalencia de coinfección VIH-VHC con un 27,4% (n=875), siendo la mitad de ellos reclusos (n=435).

Las características demográficas y clínicas de toda la población fueron las siguientes:

La edad media fue de 53 años (40-66), la misma edad media que en el estudio nacional de Aguilera *et al* (2017)<sup>273</sup> con 52 años (44-58).

Al categorizar por grupos de edad, el más frecuente fue el de 50-70 años, seguido por el de <50 años (45,0% y 42,2%). Estos datos no mostraron diferencias con los estudios nacionales más recientes<sup>273,283</sup>, pero sí con el realizado en el 2006 por Echevarría *et al*<sup>78</sup>, en el que los nacidos después de 1950 o <65 años actuales tienen una prevalencia menor (76,9%) a la de nuestro estudio (81%).

Por género, los hombres fueron más del doble que las mujeres con un 69,6%, una tasa muy similar a otros estudios nacionales y locales (64,7%-68,6%)<sup>273,274,284</sup>.

En el centro penitenciario la proporción de hombres (87,7%) fue superior a la del área sanitaria, aunque en los estudios realizados en población reclusa aún fue mayor, como en el de Murcia *et al* (2009)<sup>285</sup> realizado en una prisión de Alicante, con un 92,4%, y el de Saiz de la Hoya *et al* (2011)<sup>286</sup> realizado en varias prisiones españolas, con un 91,6%.

Los pacientes coinfectados VHC-VIH fueron más del 25% de la población estudiada, superior a otros estudios, como en el de Aguilera *et al* (2017)<sup>273</sup> donde la tasa de coinfectados VHC-VIH era del 19,1%, o previamente en el de Echevarría *et al* (2006)<sup>78</sup> que incluía un 16,8% de pacientes con



VIH y/o historial de ADVP. Otro estudio sobre los genotipos en España, de Ramos *et al* (2007)<sup>287</sup>, describe una prevalencia de coinfectados del 65%, aunque en este caso los pacientes habían sido seleccionados para administrar terapias basadas en IFN. La elevada prevalencia de coinfectados VHC-VIH en nuestra población se relaciona con la inclusión del centro penitenciario, en el que la proporción de coinfectados llega casi a la mitad (45,4%), una proporción similar a la descrita en estudios en población reclusa<sup>285,286</sup> con un 40,5%-50%. Debido a ello, cuando excluimos la población penitenciaria, la población del área sanitaria tiene una prevalencia menor de coinfección VHC-VIH con un 19,7%, similar a los estudios nacionales mencionados previamente<sup>78,273</sup>.

Los coinfectados VHC-VIH fueron casi el doble en los hombres, con un 72,6%, que en las mujeres. En los estudios en pacientes VIH infectados por el VHC realizados en España, la prevalencia de hombres era más del doble que la de las mujeres, siendo un 74,5% en el de Berenguer *et al* (2016)<sup>288</sup>, un 80% en el de Cifuentes *et al* (2014)<sup>289</sup>, o un 66,7% en el de Ramos *et al* (2007)<sup>287</sup>.

En relación a la coinfección del VHC con el resto de virus de hepatitis, la prevalencia de VHB (HBcAc+) fue la misma con un 24,9%, que en el estudio nacional más reciente<sup>273</sup> que presentaba un 23,5%. La hepatitis por VHB activa se encontró en un 3,5% de estos pacientes. La tasa de pacientes con infección por el VHB (HBcAc+) en nuestra población fue mucho mayor en los hombres que en las mujeres, sin poder comparar con otros estudios. Un 10,6% del total de la población estudiada habían sido infectados por los tres virus (VHC, VIH y VHB).

No se observó coinfección VHC-VHB-VHD; y sí una infección por VHE en una paciente coinfectada VHC-VIH.

La vía de transmisión estaba informada en la historia clínica en un 31% de los pacientes, un valor mayor que en el estudio nacional más reciente<sup>273</sup> con un 21,5%, y no comparable con otros más antiguos<sup>71,78,290</sup> en los que se habla de factores de riesgo como el VIH. Sólo en poblaciones seleccionadas se encontraron mayores tasas de información sobre la vía de transmisión<sup>80,284</sup>.

La vía parenteral fue la más frecuente con un 84%, seguida de la vía desconocida con un 12,4%, la vía sexual con un 2,6% y la vía vertical con un 0,1%. En otros estudios la vía desconocida llega al 40%, dando lugar a una menor proporción de vía parenteral<sup>83,273,284</sup>.

En el caso concreto de la vía parenteral, predomina la ADVP con el 73%, seguida de la vía nosocomial, que incluye la transfusión sanguínea y la utilización de material inyectable no desechable en la administración de fármacos, con un 21,2%. Los tatuajes o *piercings* fueron un 5,9%. Estos valores son similares con el estudio más reciente<sup>273</sup> donde la ADVP fue el 70,2%, la vía nosocomial el 27,2%, y los tatuajes el 2,2%.

---

En la población del área sanitaria en la que predominan los mono infectados VHC, la ADVP fue la vía de transmisión más frecuente, aunque sin llegar a la mitad de los casos, seguida de la vía nosocomial con >25%, y la vía desconocida con algo más del 15%.

En la población penitenciaria la ADVP suponía >90% de todas las vías de transmisión, al igual que ocurre cuando estudiamos la población coinfectada VHC-VIH. En estudios realizados en población reclusa la ADVP corresponde al 77,9%-87,6%<sup>285,286</sup>, y en estudios realizados en coinfectados VHC-VIH se observan los mismos valores, entre el 76,6%-89%<sup>288,289</sup>. En la población reclusa le siguen en frecuencia los tatuajes con un 3,3%, y en los coinfectados VHC-VIH la vía sexual con un 2,7%.

La situación respecto al tratamiento de la infección por el VHC de los pacientes cuyo seguimiento se realizó en el CHGUV (87,1% del total del estudio), determinó que el 64,5% eran pacientes *naïve* y el 34,4% habían recibido alguna combinación terapéutica con IFN. Este dato no se refleja en la mayoría de estudios sobre distribución de genotipos<sup>78,274,284</sup>, y la prevalencia en los que sí se refleja es muy amplia, entre el 45%-70%, debido a que no son estudios homogéneos<sup>273,283</sup>.

Entre los 2.342 pacientes pendientes de tratar tras las terapias con IFN, un 55,9% habían recibido (n=925) o estaban a la espera (n=385) de recibir tratamiento con AAD, un 32,0% eran pacientes sin contacto con el hospital desde antes del 2013 (n=750), la mitad procedentes del centro penitenciario, y un 11,1% (n=282) se consideraron no susceptibles de tratar durante el periodo de estudio por distintos motivos: exitus, enfermedades graves, sectorización a otro hospital para trasplante hepático, consumo de tóxicos, curación espontánea, y otros. Estos datos no son comparables por la ausencia hasta el momento de publicaciones en relación con los pacientes pendientes de tratar.

## 1.1. DISTRIBUCIÓN GLOBAL DE LOS GENOTIPOS DEL VHC

El estudio de la distribución de los genotipos del VHC con las técnicas comerciales habituales (LiPA y PCR-RT) determinó que el genotipo 1 fue el más frecuente con el 70,5%, teniendo la misma prevalencia el 1b y el 1a (33% y 32,7%), siendo el segundo y tercero el genotipo 3 y el 4 (15,9% y 11,5%). Esta distribución difiere de otros estudios nacionales y regionales en los que el genotipo 1 fue también el más frecuente pero con un claro predominio del subtipo 1b<sup>78,80,273, 274,283,284,290</sup> (Tabla 131).

En el último estudio nacional de Aguilera *et al* (2017)<sup>273</sup>, con pacientes de 29 hospitales de 10 CCAA, el genotipo 1 fue el más frecuente con el 66,9%, con predominio del subtipo 1b con respecto al 1a (37,9% y 24,9%), seguido del genotipo 3 con un 17,3% y el 4 con un 11,5%. Por tanto, este estudio difiere del nuestro en una menor frecuencia del subtipo 1a, y en menor medida, en una mayor frecuencia de los genotipos 1b, 2 y 3, sin observar diferencias en el genotipo 4 o el genotipo 1 sin subtipo.

En otros estudios nacionales<sup>78,283</sup> y locales<sup>80,274,284,290</sup> se aprecian las mismas diferencias con respecto al genotipo 1, una menor prevalencia del subtipo 1a, así como una mayor prevalencia del 1b. Los valores del resto de genotipos son variables en función del estudio, apreciándose en la mayoría de ellos una menor frecuencia de genotipo 4 con relación a nuestro estudio.

Tabla 131. Distribución de los genotipos en España, Comunidad Valenciana, y población del CHGUV

GT	España		Comunidad Valenciana		CHGUV (2007-2016)		
	Echevarría <i>et al</i> <sup>78</sup> 1996-2004	Aguilera <i>et al</i> <sup>267</sup> 2000-2015	Rodríguez <i>et al</i> <sup>268</sup> 2000-2002	*Serra <i>et al</i> <sup>80</sup> 2003	Total	Área sanitaria	Centro penitenciario
<b>1</b>	65,4%	66,9%	60,4%	81,1%	<b>69,5%</b>	76,3%	56,4%
1a/1b/1	-	4,1%	8,5%	-	<b>3,8%</b>	4,8%	1,8%
1a	24,1%	24,9%	13,5%	24,8%	<b>32,7%</b>	28,2%	44,9%
1b	41,3%	37,9%	38,4%	56,3%	<b>33,0%</b>	43,3%	10,7%
<b>2</b>	3,1%	2,8%	1,8%	1,6%	<b>1,5%</b>	1,7%	1,0%
<b>3</b>	19,6%	17,3%	23,1%	12,0%	<b>15,9%</b>	12,9%	23,9%
<b>4</b>	11,6%	11,4%	9,2%	5,1%	<b>11,5%</b>	9,0%	17,7%
<b>Total</b>	99,7%	98,4%	94,8%	99,8%	<b>98,4%</b>	100%	100%

\*Pacientes seleccionados

El genotipo 1 sin subtipo supuso el 3,8% del total de los genotipos de nuestro estudio, siendo el 5,5% del total de genotipo 1, valores similares a otros estudios nacionales o locales con un 4,0%-8,5%<sup>78,273,274,284</sup>.

Los genotipos 2 y 5 fueron el 1,5% y el 0,6%, respectivamente, cifras parecidas a otros estudios con un 1,0%-3,1% para el genotipo 2<sup>78,80,273,274,283,284</sup>, y un 0,1%-0,4% para el genotipo 5<sup>78,80,273,283</sup>.

No se observó ningún genotipo 6, tal y como ocurre en la mayoría de estudios, salvo en el último estudio nacional en el que se registraron 10 pacientes, correspondiendo al 0,02% del total de genotipos<sup>273</sup>.

El 0,8% fueron genotipos mixtos, aunque posteriormente algunos de ellos no se confirmaron por secuenciación. En la mayoría de estudios no se tuvieron en cuenta las infecciones por varios genotipos, excepto en el estudio nacional del 2017 donde fueron el 1,48% del total<sup>273</sup>.

Los genotipos considerados como indeterminados fueron el 0,3%. En estudios antiguos como el de Touceda *et al* (2002)<sup>284</sup> correspondían al 2,1% del total, y en estudios más recientes no se tenían en cuenta.

Se observó que la prevalencia de los genotipos fue dependiente de la edad del paciente, siendo directamente proporcional en el subtipo 1b e inversamente proporcional en el 1a, 3 y 4; así

---

como que la proporción 1a/1b fue dependiente de la vía de transmisión y de la edad del paciente. Todo ello también observado en otros estudios<sup>78,80,273,284,291</sup>.

La prevalencia de la vía de transmisión también fue dependiente de la edad, directamente proporcional en las vías de transmisión desconocida y parenteral nosocomial, con una mayor proporción de pacientes >70 años; e inversamente proporcional en el resto: la ADVP, los tatuajes, la vía sexual y la vía vertical, con una mayor proporción de <50 años.

Esta relación entre grupos de edad, transmisión y genotipo coincide con las dos epidemias referidas en varios estudios: una primera iatrogénica producida tanto por las transfusiones sanguíneas antes de 1990 como por el uso de jeringuillas no estériles antes de 1975, en la que los nacidos antes de 1945 (>70 años) tenían como genotipo predominante el 1b; y otra epidemia asociada a la ADVP iniciada en los años 70, en la que los nacidos después de 1965 (<50 años) tenían como genotipos más frecuentes el 1a y 3. El grupo de 50-70 años, nacidos entre 1946 y 1964, tenían como genotipos más frecuentes el 1b y 1a al coincidir en el tiempo con ambas epidemias y estar relacionados con todos estos factores de riesgo sin predominar ninguno de ellos<sup>70,71,78,79,80,273,292</sup>.

La diferente distribución de genotipos entre hombres y mujeres también está en concordancia con el predominio de la vía de transmisión en cada uno de los grupos, la transmisión nosocomial en mujeres y la transmisión por ADVP en hombres.

Está descrito que los pacientes coinfectados VHC-VIH muestran un patrón de genotipos similar al de los ADVP, al compartir ambos virus la misma vía de transmisión<sup>288</sup>. En nuestro estudio la distribución de los genotipos en los coinfectados también concuerda con la de los pacientes ADVP, a diferencia del genotipo 3, tercero en los coinfectados y segundo en la ADVP.

La vía desconocida y la vía nosocomial a partir de material no desechable tenían la misma distribución de genotipos, predominando en ambas el subtipo 1b con la mitad de los casos. Podría ser que la transmisión a partir de material no desechable fuera la vía predominante en los pacientes en los que se habían descartado las vías de transmisión habituales.

## Evolución de la distribución en el tiempo

Durante el periodo de estudio se observaron cambios en la distribución de los genotipos en función del año de genotipado. Durante el periodo 2008-2011 el subtipo 1b era el segundo en frecuencia tras el 1a, el genotipo 3 se mantenía en torno al 20%, y el 4 obtuvo su máxima frecuencia en los años 2008-2009 con un 14%, valor similar a los años 2000-2004 del estudio de Echevarría *et al* (2006)<sup>78</sup>. A partir de 2012 y hasta 2015, la prevalencia del subtipo 1b aumentó hasta ser el más frecuente, mientras que los genotipos 1a, 3 y 4 llegaron a sus frecuencias más bajas.

Cuando se agruparon los pacientes según su procedencia encontramos cambios en la distribución de los genotipos sólo en la población del área sanitaria, cambios que concuerdan con los referidos previamente en el total de la población. En la población del centro penitenciario la proporción de los genotipos se mantuvo sin cambios significativos a lo largo del estudio.

Los cambios coinciden con un aumento en el número de pacientes procedentes del área sanitaria a los que se les realizó el genotipo en los años 2012 y 2015, en relación con la aparición de los AAD. En 2011 el 40% de las determinaciones procedían de pacientes del centro penitenciario, y a partir de 2012 el número de pacientes del área sanitaria aumentó, hasta ser tres veces el de los reclusos en 2015-2016.

La diferente distribución de genotipos en el periodo de aparición de los AAD no está referenciada en otros estudios.

### Procedencia y distribución de los genotipos

Se observaron diferencias en la distribución de los genotipos en función de la procedencia de los pacientes (área sanitaria o centro penitenciario).

Entre los **pacientes del área sanitaria** predominó el subtipo 1b con un 43,3%, seguido del 1a con un 28,2%, el 3 y el 4 (12,9% y 9%). Al comparar con estudios de poblaciones de áreas sanitarias<sup>80,274,284,290</sup> se observó el predominio del subtipo 1b en todos los casos, aunque con distintos valores dependiendo del estudio. El subtipo 1a se describe como el segundo en frecuencia aunque con tasas menores a las de nuestro estudio, entre el 13,5% del estudio de Rodríguez *et al* (2003)<sup>274</sup> en Elche y el 27,7% de Ramos *et al* (2011)<sup>290</sup> en Valladolid. La frecuencia del genotipo 3 fue mayor en los estudios analizados, salvo en el de Touceda *et al* (2002)<sup>284</sup> realizado en El Ferrol y el de Serra *et al* (2003)<sup>80</sup> realizado en Valencia, que presentaban la misma prevalencia. El genotipo 4 se encontró dentro del rango de 7,9-8,1%, a excepción del 5,1% de Serra *et al*.

La edad media de la población del área sanitaria fue de 56 años, siendo el grupo de 50-70 años el más frecuente con más de la mitad de esta población. La edad media fue superior a la del total de la población a causa del grupo de pacientes >70 años procedentes todos ellos del área sanitaria, y menor que la edad actualizada de otros estudios más antiguos<sup>80,284</sup>, entre 55-60 años.

Para los pacientes del área sanitaria, el subtipo 1b fue más frecuente en mujeres, y el 1a, 3 y 4 en hombres. Esto mismo se observa en otros estudios<sup>274,284</sup>.

La prevalencia de coinfección VHC-VIH en el área sanitaria fue del 19,7%, valor similar al estudio local de Rodríguez *et al* (2003)<sup>274</sup> y al nacional<sup>273</sup>. Los genotipos 1a y 4 fueron más frecuentes en los coinfectados VHC-VIH, y los genotipos 1b y 2 en los no infectados VIH, tal como se describe en el total de la población.

---

La ADVP fue la vía de transmisión más frecuente con casi la mitad de los pacientes del área sanitaria. Entre las vías de transmisión distintas de la ADVP predominaron la transfusión con un 22% y la vía desconocida con un 18,2%. Al comparar con Touceda *et al* (2002)<sup>284</sup>, la ADVP fue la vía de transmisión conocida más frecuente, seguida de la transfusión, ya que la vía desconocida se determinó en más de la mitad de los pacientes. El estudio de Serra *et al* (2003)<sup>80</sup> no era comparable por ser una población seleccionada a partir de la vía de transmisión.

Las características demográficas de la población del área sanitaria de nuestro estudio se acercan a las de la población nacional de Aguilera *et al* (2017)<sup>273</sup>, aunque con una menor edad media y mayor proporción de hombres. En relación a la distribución de genotipos, se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ), siendo la principal una menor frecuencia de genotipo 3 en este subgrupo de población que excluye el centro penitenciario, así como una mayor frecuencia de subtipos 1a y 1b, y una menor frecuencia de 2 y 4. El estudio nacional de Buti *et al* (2015)<sup>283</sup> sólo incluye pacientes seleccionados en las consultas de 48 hospitales en España, por lo que la poblaciones no son comparables.

En nuestro estudio también analizamos la distribución de los genotipos en función de la localidad de procedencia. En el área sanitaria de Xàtiva encontramos que la incidencia del subtipo 1b fue muy superior en relación con el resto. En cambio, la incidencia del subtipo 1a fue casi tres veces más frecuente en la agrupación Alaquàs-Aldaia y en Valencia, al comparar sólo con la localidad de Xàtiva. La diferente distribución de los genotipos observada en el área sanitaria de Xàtiva, coincide con las diferentes características demográficas de los pacientes de esta área en relación al resto de localidades: una edad media 10 años superior al resto (65 años), una mayor prevalencia de mujeres, y una menor tasa de coinfección VIH. Al pertenecer la localidad de Xàtiva a otra área sanitaria distinta del CHGUV, no se pudo acceder a la historia clínica para conocer los factores de riesgo de esta población.

En cambio, en la **población del centro penitenciario** los genotipos más frecuentes fueron el 1a, 3 y 4, con un 44,9%, un 29,7%, y un 17,7%, respectivamente; siendo el subtipo 1b tan sólo el 10,7%. En relación a los estudios de Murcia *et al* (2009)<sup>285</sup> y De la Hoya *et al* (2011)<sup>286</sup>, anteriores en el tiempo, la prevalencia de subtipo 1a fue ligeramente menor a la de nuestro estudio, y los genotipos 1b, 3 y 4 variaban en frecuencia.

La edad media de los pacientes del centro penitenciario fue de 45 años, mayor a la de otros estudios donde la edad media actualizada sería de 39-41 años<sup>285,286</sup>. Por grupos de edad, los pacientes <50 años fueron el grupo más frecuente, mientras que los >70 años fueron inexistentes.

Entre la población reclusa el subtipo 1a fue el más frecuente en hombres, mientras que en mujeres fue el genotipo 3.

La prevalencia de coinfectados VHC-VIH en el centro penitenciario fue del 45,4%. Al igual que en el estudio de Murcia *et al* (2009)<sup>285</sup> no se observaron diferencias en la distribución de los genotipos en esta población en función del VIH.

La vía de transmisión predominante en el centro penitenciario fue la ADVP con un 92%, junto a los tatuajes con un 3,3%, por lo que las características de estas vías de transmisión se ven reflejadas en esta población: una edad media menor, mayor presencia de hombres, mayor presencia de coinfección VHC-VIH y de infección por VHB (HBcAc\*); y la asociación con los genotipos 1a, 3 y 4, siendo el 1a el más frecuente. Estas características relacionadas con la ADVP<sup>293</sup>, también se reflejan en el estudio de Murcia *et al* (2009)<sup>285</sup>.

## 1.2. CARACTERÍSTICAS DE CADA GENOTIPO

### Genotipo 1

El genotipo 1 fue el más frecuente con un 70,5% del total de la población estudiada. Esta prevalencia varía ligeramente según el estudio analizado, pero en todos ellos supone el genotipo más frecuente: en el de Aguilera *et al* (2017)<sup>273</sup> con un 66,9%, en el de Buti *et al* (2015)<sup>283</sup> con un 76,6%, en el de Ramos *et al* (2011)<sup>290</sup> con un 69,0%, o en el de Echevarría *et al* (2006)<sup>78</sup> con un 65,4%.

#### Subtipo 1b

El subtipo 1b fue el más frecuente del total de la población estudiada con el 33%, aunque seguido del 1a con el 32,7%. Esta prevalencia es inferior a la observada en otros estudios, siendo en el de Aguilera *et al* (2017)<sup>273</sup> del 37,9%, en el de Buti *et al* (2015)<sup>283</sup> del 53,5%, en el de Ramos *et al* (2011)<sup>290</sup> del 41,3%, o en el de Echevarría *et al* (2006)<sup>78</sup> del 43,3%; y está influenciada claramente por la procedencia de los pacientes. Al agrupar la población según su origen, se observó que el subtipo 1b fue cuatro veces más frecuente en la población del área sanitaria con un 43,3%, que en el centro penitenciario con un 10,7%. La frecuencia del subtipo 1b en el área sanitaria se acerca más a los estudios referidos previamente, y la frecuencia en el centro penitenciario está más cerca de la encontrada en los estudios realizados en población reclusa, como el de Murcia *et al* (2009)<sup>285</sup> con un 18%, o Saiz de La Hoya *et al* (2011)<sup>286</sup> con un 19%.

El subtipo 1b está claramente relacionado con la vía de transmisión nosocomial, siendo el genotipo más frecuente en la transfusión sanguínea. En las vías de transmisión no parenteral, el subtipo 1b fue superior cuando la vía era desconocida, en relación con la vía sexual y la vía vertical. La asociación mayoritaria con estas vías de transmisión coincide con todos los estudios previos<sup>70,78,79,80,273,294,295</sup>.

En la población del estudio se observó una mayor incidencia del subtipo 1b entre los pacientes tratados con terapias que incluían IFN (obtuvieran RVS o no), al comparar con los pacientes *naïve*. Esta asociación podría deberse a las características de los pacientes, con una

---

edad media superior al resto, que implica un mayor tiempo de progresión de la enfermedad hacia la fibrosis que indica el inicio del tratamiento, a lo que se añade su mayor prevalencia y una menor tasa de RVS, también descrita y encontrada en nuestro estudio<sup>273,288</sup>.

Las características de los pacientes con subtipo 1b están relacionadas con las vías de transmisión predominantes en este subtipo, la transfusión y la vía desconocida: una edad media superior al resto de genotipos (61 años), siendo el más frecuente con diferencia en los pacientes >70 años, asociación con el sexo femenino y con la no infección VIH y/o VHB. La incidencia del subtipo 1b fue superior en los pacientes sin consumo de riesgo de alcohol y en los pacientes que no presentaban ningún tipo de trastorno psiquiátrico.

### Subtipo 1a

Del total de genotipos, el subtipo 1a fue el segundo en frecuencia con una proporción del 32,7%. Esta prevalencia influenciada por la procedencia de los pacientes, fue superior a la observada en otros estudios, siendo en el de Aguilera *et al* (2017)<sup>273</sup> del 24,9%, en el de Buti *et al* (2015)<sup>283</sup> del 21,8%, en el de Ramos *et al* (2011)<sup>290</sup> del 27,7%, o en el de Echevarría *et al* (2006)<sup>78</sup> del 24,1%. Como ya hemos analizado previamente, al agrupar los pacientes según su procedencia, la frecuencia del subtipo 1a en el área sanitaria fue de un 28,2%, más próxima a los estudios referidos previamente, y la frecuencia en el centro penitenciario fue de un 44,9%, superior a la encontrada en los estudios realizados en población reclusa con un 33%-36,5%<sup>285,286</sup>.

El subtipo 1a se asocia con la ADPV y los tatuajes, y fue el más frecuente en la vía sexual. La asociación con la ADVP ya ha sido claramente demostrada en diversos estudios<sup>70,78,79,80,273,293,296,297</sup>.

Las características de los pacientes con subtipo 1a se relacionan con la vía de transmisión predominante, la ADVP: una edad media inferior a la media global (49 años), el género masculino, la infección VIH o VHB, y la procedencia del centro penitenciario. La incidencia del subtipo 1a fue superior en los casos de consumo de riesgo de alcohol y en los pacientes con algún tipo de trastorno psiquiátrico, relacionadas ambas características con una alta frecuencia de ADVP en estos pacientes.

### Genotipo 1 sin subtipo

El genotipo 1 sin subtipo fue el quinto en frecuencia con un 3,8%, previo a los genotipos 2 y 5. En otros estudios, la tasa de genotipo 1 sin subtipo fue ligeramente superior, como en el estudio de Aguilera *et al* (2017)<sup>273</sup> con un 4,1%, o el estudio de Echevarría *et al* (2006)<sup>78</sup> con un 4,6%.

La edad media de estos pacientes fue de 58 años, 3 años menor que el subtipo 1b y 9 años mayor que el 1a. No hubo asociación con las variables género, VIH, VHB, procedencia o vía de transmisión.

Según estas características, parece que los subtipos 1a y 1b están presentes en este grupo, aunque también pueden incluirse otros subtipos no 1a/1b. Se recurrió a la secuenciación de la



región NS5B en 18 pacientes con genotipo 1 sin subtipo, antes y después de este estudio, descubriendo que el 50% eran subtipo 1b, el 44,4% eran subtipo 1a, y un paciente era subtipo 1h.

### Genotipo 3

El genotipo 3 fue el tercero en frecuencia con el 15,9%, manteniéndose en esta posición en todos los años del estudio. Esta prevalencia fue inferior a la observada en la mayoría de estudios, siendo en el de Aguilera *et al* (2017)<sup>273</sup> del 17,3%, en el de Ramos *et al* (2011)<sup>290</sup> del 19,6%, o en el de Echevarría *et al* (2006)<sup>78</sup> del 19,6%.

La frecuencia del genotipo 3 en la población del área sanitaria fue de un 12,9%, igual que en el estudio de Buti *et al* (2015)<sup>283</sup> con un 12,3%, que incluye pacientes en seguimiento en las consultas externas de distintos hospitales españoles. En la población del centro penitenciario el genotipo 3 supone el 23,9%, dentro de los valores encontrados en los estudios realizados en otros centros similares con un 19%-30%<sup>285,286</sup>.

El genotipo 3 se asoció con la vía de transmisión parenteral, siendo el segundo en frecuencia cuando la vía de transmisión eran la ADPV y los tatuajes, y el tercero cuando la vía de transmisión era nosocomial. La asociación con la ADVP, al igual que en el subtipo 1a, se ha demostrado en varios estudios<sup>70,78,79,80,273,293,296,297</sup>.

No se observó ninguna relación entre el genotipo 3 y la infección VIH, tal como se describe en otros estudios<sup>273,290</sup>. El genotipo 3 tenía una prevalencia de un 15,6% en los mono infectados VHC y de un 17,7% en los coinfectados VHC-VIH. Este dato se ratifica en la población del centro penitenciario, con casi la mitad de coinfectados VHC-VIH, en la que se encontró una mayor frecuencia de genotipo 3 entre los mono infectados VHC con respecto a los coinfectados, un 26,7% frente a un 20,5%.

En relación con los tratamientos que incluyen IFN, la población de nuestro estudio presenta mayor prevalencia de genotipo 3 cuando se trata de pacientes *naïve* que cuando han sido tratados con IFN. Esta relación podría deberse a la ausencia en nuestro estudio de los pacientes que fueron tratados con IFN y que obtuvieron una RVS antes del 2007, debido a la mayor tasa de RVS que presentaba el genotipo 3 en relación al resto de genotipos descrita en algunos estudios<sup>273,288</sup>. Además, entre los pacientes tratados con IFN se encontró relación entre el genotipo 3 y la RVS.

En el estudio de Berenguer *et al* (2016)<sup>288</sup> con 1.867 pacientes VHC-VIH, predominaba el subtipo 1a con un 39%, seguido del 4 con un 24,5%, el 1b con un 18,8%, y el 3 con un 15,5%. Ellos observaron un descenso del genotipo 3 desde el 2002 al 2015 del 27% al 15,5%, y un aumento del genotipo 4 del 18% al 24,5%, dando como posible explicación a estos cambios la presión selectiva causada por la biterapia estándar, principal régimen terapéutico frente al VHC en los pacientes coinfectados en España hasta el 2012, cuya eficacia fue mucho mayor en los genotipos 2 y 3, en comparación con el 1 y 4. En cambio, Cifuentes *et al* (2014)<sup>289</sup> no encontró cambios significativos

---

en la distribución de los genotipos del VHC en relación al tratamiento con la biterapia estándar entre los dos periodos estudiados (2008-2009 y 2013) y lo describen como un hecho inesperado. La hipótesis presentada por Berenguer *et al* podría explicar la ausencia de relación de la infección VIH con el genotipo 3 en nuestro estudio, debido a que los pacientes se incluyeron a partir de 2007-2008.

Las características de los pacientes con genotipo 3 fueron similares a las del subtipo 1a debido a que comparten la misma vía de transmisión. La edad media fue de 47 años, igual a la del genotipo 1a y 4, y se relaciona con el sexo masculino, la infección por VHB, y la procedencia del centro penitenciario. La frecuencia del genotipo 3 fue superior en los casos de abuso en el consumo de alcohol, probablemente en relación con la ADVP.

## Genotipo 4

Del total de genotipos, el genotipo 4 fue el cuarto en frecuencia con un 11,5%, manteniéndose cuarto todos los años del estudio. Esta prevalencia fue similar a la observada en la mayoría de estudios, siendo en el de Aguilera *et al* (2017)<sup>273</sup> del 11,4%, o en el de Echevarría *et al* (2006)<sup>78</sup> del 11,6%.

La frecuencia del genotipo 4 en la población del área sanitaria con un 9,0% se aproxima al estudio de Buti *et al* (2015)<sup>283</sup> con un 7,4%, y al de Ramos *et al* (2011)<sup>290</sup> con un 8,1%; y la frecuencia en el centro penitenciario con un 17,7% es muy similar al estudio de Murcia *et al* (2009)<sup>285</sup> con un 17%, aunque inferior al estudio de Saiz de La Hoya *et al* (2011)<sup>286</sup> con un 25,4%.

El genotipo 4 se relacionó con la vía de transmisión parenteral, siendo el cuarto en frecuencia, y en la ADVP su frecuencia fue superior que en el resto de vías parenterales. La asociación con la ADVP se ha demostrado en varios estudios<sup>70,78,79,80,273,293,296,297</sup>, al igual que en los genotipos 1a y 3.

El genotipo 4 no está relacionado con ningún grupo de edad, tal y como se menciona en algunos estudios debido a su introducción en España a principios de la década de los 80 en relación a la ADVP, aunque de forma independiente a los genotipos 1a y 3<sup>78,80,273</sup>. En nuestro estudio se observó únicamente que la tasa más alta se encontró en los pacientes <50 años con un 15,3%, y fue prácticamente inexistente en los >70 años con un 0,3%.

La prevalencia del genotipo 4, al igual que en el 3, fue superior en los pacientes *naïve* que en los pacientes tratados con IFN. Esta relación podría deberse a su asociación con la ADVP, que podría haber excluido del tratamiento a los todavía consumidores.

Las características de los pacientes con genotipo 4 fueron muy similares a las de los genotipos 1a y 3, al tener la misma vía de transmisión. La edad media fue de 47 años, siendo igual a la del genotipo 1a y 3, y está relacionado con el género masculino, la infección VIH y VHB, y con la procedencia del centro penitenciario. También fue más frecuente entre los pacientes con algún trastorno psiquiátrico, probablemente relacionado con la ADVP.

## Genotipo 2

El genotipo 2 fue el sexto en frecuencia con un 1,5%. Esta prevalencia fue inferior a la observada en otros estudios, siendo en el de Aguilera *et al* (2017)<sup>273</sup> del 2,8%, en el de Buti *et al* (2015)<sup>283</sup> del 2,7%, en el de Ramos *et al* (2011)<sup>290</sup> del 2,9%, o en el de Echevarría *et al* (2006)<sup>78</sup> del 3,1%.

Se relacionó con la transmisión nosocomial y también, aunque de forma negativa, con la ADVP. La asociación mayoritaria con la transmisión nosocomial también se observa en otros estudios previos<sup>70,78,79,80,273,294,295</sup>.

Las características de los pacientes con genotipo 2 están relacionadas con la vía de transmisión nosocomial, no de forma significativa debido al pequeño número de pacientes, pero análogas a las del subtipo 1b. Se observa una edad media de 57 años, mayor frecuencia en mujeres, en ausencia de infección VIH y/o VHB, y en pacientes procedentes del área sanitaria.

## Genotipo 5

El genotipo 5 se determinó únicamente en 18 pacientes del estudio, siendo el 0,6% del total de genotipos, una tasa ligeramente superior que en los estudios de Aguilera *et al* (2017)<sup>273</sup> con un 0,1% o de Echevarría *et al* (2006)<sup>78</sup>.

La vía de transmisión conocida fue únicamente parenteral, con cuatro transfusiones y un paciente ADVP. La edad media fue de 68 años, con mayoría de mujeres, en ausencia de infección VIH y/o VHB.

La asociación del genotipo 5 con las áreas geográficas donde es predominante no se pudo determinar debido a la ausencia del lugar de nacimiento de los pacientes en la historia clínica.

## Genotipo mixto

Del total de la población estudiada, en 25 casos había una infección por varios genotipos del VHC. Tras reanalizar aquellos de los que se tenía muestra disponible, en 6 pacientes se determinó por secuenciación un solo genotipo. La prevalencia fue, por tanto, de un 0,6%, inferior a la del estudio de Aguilera *et al* (2017)<sup>273</sup> con un 1,48%.

## Genotipo indeterminado

Del global de la población del estudio, en 8 pacientes no se pudo establecer el genotipo con las técnicas habituales. De ellos, uno fue exitus, dos se perdieron, y en los 5 restantes el reanálisis por secuenciación de la región NS5B determinó que uno era subtipo 1b y cuatro eran 3a.

---

### 1.3. DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS TRATADOS CON AAD

Del total de pacientes incluidos en nuestro estudio y en seguimiento en las consultas de Enfermedades Infecciosas y Patología Digestiva del CHGUV, desde enero de 2015 hasta junio de 2017, 925 pacientes iniciaron el tratamiento con alguna de las combinaciones de AAD libres de IFN, siguiendo los criterios de priorización del Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el SNS<sup>82</sup>. De todos ellos, 731 (79,0%) habían finalizado el tratamiento y se había podido determinar la RVS al final del estudio.

En la mayoría de los estudios, únicamente se incluían pacientes tratados con alguna de las combinaciones de AAD, y no el conjunto de pacientes tratados en un área hospitalaria dentro de la práctica clínica, a excepción del estudio de Barrañón *et al* (2016)<sup>298</sup> en el Departamento de Salud del Hospital Arnau de Vilanova-Llíria en Valencia, el estudio de Juanbeltz *et al* (2017)<sup>299</sup> y de Pérez-García *et al* (2017)<sup>300</sup> en el Complejo Hospitalario de Navarra, y el de Núñez *et al* (2017)<sup>301</sup> en los Hospitales Miguel Servet y Royo Villanova de Zaragoza. El número de pacientes tratados en nuestro estudio fue superior al de estos estudios.

El tratamiento con las combinaciones de AAD se hizo siguiendo las recomendaciones de las distintas guías de práctica clínica publicadas, en función del genotipo y la aprobación de los distintos AAD<sup>121,265,266</sup>.

Durante el periodo de estudio la combinación más frecuentemente utilizada fue el SOF/LED con un 54,6%, siendo el 70,5% de los tratamientos en la primera mitad de 2017. La segunda combinación más frecuente fue SOF+SIM, combinación no utilizada en 2017, seguida de SOF+DCL y 3D. En otros estudios el orden de frecuencia de los AAD utilizados difiere al de nuestro estudio en función de la proporción de genotipos tratados en cada caso<sup>298,299</sup>.

La duración del tratamiento fue de 12 semanas en el 92,1% de los casos, al igual que en el Complejo Hospitalario de Navarra<sup>298</sup> con un 96,1% de los casos. Durante el 2017 aumentó el número de pacientes tratados durante 8 semanas llegando a ser el 26,9% de los tratamientos, siguiendo las actualizaciones de las recomendaciones del 2016<sup>265</sup> y 2017<sup>266</sup> para pacientes *naïve*, sin cirrosis y con genotipo 1, con las combinaciones 3D y SOF/LED.

La tasa global de RVS fue del 97,3%, mejorando incluso los valores de eficacia de los ensayos clínicos, en función de factores como el genotipo, el grado de fibrosis y la combinación de AAD (entre el 80-95%)<sup>302,303</sup>. En otros estudios la tasa de RVS fue similar con un 95,7%-97%<sup>298,300,301</sup>.

La edad media de la población tratada con AAD fue de 55 años, similar a la edad media de otros estudios<sup>300,301</sup>. En 2015 la edad media fue de 57 años, superior a estudios del 2015 con 53-54 años<sup>298,299</sup>, y a la edad media del periodo 2016-2017 con 54 años.

Un 63,5% de los pacientes tratados fueron hombres y un 36,5% mujeres, una proporción de mujeres superior a la de la población general del estudio. En otros estudios la proporción de hombres fue la misma con un 63,4%<sup>298</sup>, o algo superior con un 68-71%<sup>299,300,301</sup>.

Un 25,8% de los pacientes tratados eran coinfectados VHC-VIH, una proporción similar a la del total de la población del estudio y a la de otro estudio en Valencia<sup>298</sup>. En el Complejo Hospitalario de Navarra refieren una proporción de un 19,4%<sup>299,300</sup>. En nuestro estudio no encontramos relación entre la carga viral basal y la infección VIH, tal como se describe en el estudio de Berenguer *et al* (2016)<sup>288</sup> en el que los sujetos coinfectados VHC-VIH tenían concentraciones elevadas de ARN-VHC basal (>850.000 UI/mL) en una proporción mayor que los no coinfectados (el 81% frente al 46,7%, con  $p < 0,01$ ).

Los pacientes tratados procedentes del centro penitenciario de Picassent fueron un 16,4%, una proporción inferior a la del global de la población. Sin embargo, esta proporción aumentó desde el 6,9% en 2015 al 28,1% en 2017. Los pacientes reclusos no formaban parte de la población susceptible de tratamiento al inicio del Plan Estratégico<sup>82</sup> y se fueron incluyendo más tarde. En los centros penitenciarios de Puerto I, II, y III, en Puerto de Santa María el tratamiento comenzó en marzo de 2016, descrito por Téllez *et al* (2017)<sup>301</sup>.

Un 41,1% habían fracasado a un tratamiento previo con IFN, siendo esta proporción equivalente en otros estudios con un 39,9%-49,7%<sup>298,299</sup>. De hecho, en 2015 la proporción de pacientes previamente tratados con IFN fue casi el doble que en 2016-2017, mostrando la priorización de los pacientes que no habían respondido a los tratamientos con los IP de primera generación indicada por el SNS<sup>82</sup>.

Un 52% de los pacientes tratados tenían un grado de fibrosis alto (F3-F4), y la proporción de cirróticos fue del 14,1% del total. En 2015 se trató el mayor número de pacientes con alto grado de fibrosis con un 66,8%, pasando a un 26,5% en 2017. Tres cuartas partes de los pacientes tratados que presentaban cirrosis se trataron en 2015, y el resto en 2016.

El subtipo 1b fue el genotipo tratado con más frecuencia durante el periodo de estudio con un 39,2%, seguido del 1a con un 32,3%. El tercero fue el genotipo 4 con un 11,5%, y el cuarto el genotipo 3 con un 9,8%. Esta distribución coincide con la distribución de la población total del estudio, en relación con la alta frecuencia de genotipos 1a; aunque se observa una menor frecuencia de pacientes tratados con genotipo 3. La proporción de pacientes tratados con genotipo 3 es similar a la proporción observada en la población total en 2015-2016, años en los que el 80% de los pacientes procedían del área sanitaria, siendo el 20% restante pacientes del centro penitenciario. En otros estudios la proporción de pacientes tratados con genotipo 3 fue mayor, con un 16%-19,1%<sup>300,301</sup>.

En 2015, el subtipo más tratado fue el 1b con el 44,9%, siendo el 1a el segundo con el 30,4%. Los genotipos 3 y 4 obtuvieron la menor tasa de tratamiento durante ese año, con el 8,2% y el

---

8,4%. En estudios de pacientes tratados en 2015 se observa una distribución similar<sup>298</sup> o diferente<sup>299</sup>. En 2016-2017 aumentó la proporción de pacientes tratados con genotipo 1a, 3 y 4, coincidiendo con el aumento de pacientes del centro penitenciario.

Se concluye que la distribución de los genotipos tratados con AAD ha ido cambiando con el tiempo conforme se han ido tratando los pacientes en función de los criterios de priorización del Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C del SNS<sup>82</sup>.

#### **1.4. DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS TRAS LOS AAD**

Las características de la población con infección por el VHC pendiente de tratamiento al finalizar este estudio han cambiado respecto a las del total de la población estudiada:

La edad media desciende de 53 a 51 años y el grupo de pacientes con <50 años pasa a ser el más frecuente con un 53,5%, el predominio de hombres aumenta de un 69,6% a un 75,2%, la coinfección VHC-VIH también asciende ligeramente de un 27,4% a un 32,8% y, por último, la proporción de pacientes del centro penitenciario es ahora mayor con un 47,1% frente al 30% del total de la población estudiada.

En la distribución de los genotipos de la población pendiente de tratar tras los AAD los genotipos 1a y 4 obtienen una frecuencia superior.

Al comparar la distribución de los genotipos del total de la población estudiada con la distribución de los genotipos de los pacientes pendientes de tratamiento al final del estudio, se observa un cambio en el orden de frecuencia de los genotipos, siendo el 1a el más frecuente con un 38%, seguido del 1b con un 26,0%. Los genotipos 3 y 4, con un 17,4% y un 13,9% aumentan ligeramente entre los pacientes pendientes de tratar, probablemente por la baja tasa de tratamiento con AAD de estos genotipos en la población estudiada.

No hay estudios con la distribución de los genotipos tras los AAD con los que comparar nuestros datos.

## 2. GENOTIPADO VHC PCR-RT VS SECUENCIACIÓN

La determinación del genotipo del VHC de los pacientes de este estudio se realizó mediante la hibridación inversa sobre tira de nitrocelulosa (VERSANT HCV Genotype 2.0 (LiPA), Siemens®) hasta el año 2010, el método más frecuente a nivel nacional durante los años 2000-2015 con un 52,4%. En estudios más antiguos, incluidos los realizados en la Comunidad Valenciana, el genotipo se determinó únicamente mediante hibridación inversa (LiPA)<sup>78,80,274</sup>.

A partir de finales de 2010 se comenzó a utilizar la PCR RealTime (HCV Genotype II assay, Abbott®), y a partir del 2015, se repitió la determinación del genotipo por PCR-RT en todos los pacientes con intención de tratar con alguna combinación de AAD, de manera que el 69% de los genotipos del estudio se realizaron con esta técnica. Se recurrió a la secuenciación de la región NS5B en los casos indeterminados, en algunos con genotipo mixto y en los casos con genotipo 1 sin subtipo en los que el médico no disponía de datos previos.

La secuenciación también se realiza en los casos con sospecha de reinfección, siendo la tasa de reinfección del total de nuestra población de 0,7 casos por 100 personas y año, con la ADVP como vía de transmisión en todos los casos conocidos. En el caso de la población coinfectada VHC-VIH, la tasa pasó a ser de 1,6 casos por 100 personas y año, y cuando la población seleccionada fue la del centro penitenciario fue de 1,7 casos por 100 personas y año. En los estudios publicados la tasa de reinfección después de una RVS en pacientes tratados con IFN se halla entre 2-6 casos por 100 personas y año en los ADVP, y entre 10-15 casos por 100 personas y año en los HSH infectados por el VIH<sup>304,305</sup>.

En el último informe del Control de Calidad de la SEIMC de 2016<sup>306</sup> en el que participaron 64 laboratorios, la hibridación inversa seguía siendo la técnica utilizada con más frecuencia con un 64,1%, la segunda fue la PCR-RealTime con un 28,1%, y la tercera fue la secuenciación de desarrollo propio con un 7,8%.

El análisis comparativo del genotipado realizado mediante PCR-RT y secuenciación de la región NS5B se realizó en una selección de 100 pacientes que pertenecían a distintos grupos de población en relación a variables como: el genotipo, el tratamiento previo con IFN, el grado de fibrosis, la coinfección VIH o la RVS al tratamiento con AAD.

Se incluyeron para este análisis todos los genotipos de la forma más representativa posible: un 56% genotipo 1 (22% subtipo 1b, 20% 1a, y 13% sin subtipo), un 16% genotipo 4, un 12% genotipo 3, un 5% genotipo 2, un 5% genotipo 5, un 5% genotipo mixto, y un 2% genotipo indeterminado.

Al comparar los resultados del genotipado basal por PCR-RT con la secuenciación de la región NS5B se observaron un 5% de discordancias, 5 genotipos mixtos por PCR-RT que no se confirmaron por secuenciación, resultando un índice de Kappa significativo muy alto (>0,9). Si incluimos los 2

---

genotipos indeterminados por PCR-RT, y las 2 muestras que no amplificaron en la secuenciación el índice de Kappa sigue siendo elevado ( $>0,8$ ).

El grado de concordancia entre ambas técnicas es muy buena, ya que se encuentra entre 0,81-1,00, según la tabla de valores posibles de un índice de Kappa.

Todas las discordancias fueron genotipos mixtos por PCR-RT (en cuatro casos genotipos 1 y 4, y en uno 1 y 3), que por secuenciación pasaron a ser infecciones de un solo genotipo, siempre uno de los dos detectados previamente.

Destaca la ausencia de errores cuando se detecta un genotipo, o en el subtipado del genotipo 1. En otros estudios que comparan la técnica PCR-RT con la secuenciación de la región NS5B tampoco se observaron errores de genotipo o de subtipo 1a/1b. Por un lado, en el estudio de Chueca *et al* (2016)<sup>117</sup> no se observaron discordancias mayores en las 100 muestras cuyo genotipo se había realizado con la PCR-RT; y por otro, en el estudio de Quer *et al* (2015)<sup>114</sup> se observó únicamente que una muestra con subtipo 1b resultó ser una infección por varios genotipos (1b, 3a, y 1a). En estudios previos como el de Benedet *et al* (2014)<sup>281</sup>, de González *et al* (2013)<sup>307</sup>, o de Chevaliez *et al* (2009)<sup>282</sup> tampoco se encontraron discordancias mayores.

En los cinco pacientes en los que se determinó genotipo mixto sin serlo, el tratamiento con AAD tuvo éxito. Por otro lado, en los 16 pacientes que no obtuvieron una RVS, el genotipo coincidía por ambas técnicas.

En nuestro estudio, el genotipo 1 sin subtipo se determinó en el 3,8% de los pacientes, siendo el 5,5% de los genotipos 1 (un 5,0% con la técnica LiPA, y un 5,7% con la PCR-RT), datos muy similares a otros estudios<sup>78,273</sup>. Para la comparación entre ambas técnicas se incluyeron un 13% con genotipo 1 sin subtipo por PCR-RT, y en todas se obtuvo el subtipo por secuenciación de la región NS5B, siendo una de ellas un subtipo 1h. En el estudio de Chueca *et al* (2016)<sup>117</sup> todas las muestras con genotipo 1 por PCR-RT tenían subtipo, mientras que en el estudio de Quer *et al* (2015)<sup>114</sup> eran 13 muestras con genotipo 1 sin subtipo que obtuvieron subtipo mediante la secuenciación de la región NS5B. En otros estudios también se incluyeron genotipos 1 no subtipados por PCR-RT, como el de Benedet *et al* (2014)<sup>281</sup> con un 9-10% de las muestras, el de González *et al* (2013)<sup>115</sup> con un 5,4%, o el de Chevaliez *et al* (2009)<sup>282</sup> con un 6,1%.

Para las discordancias menores, había que tener en cuenta que la PCR-RT no subtipa los genotipos distintos de 1, y debido a las diferentes sensibilidades de ambas técnicas el índice de Kappa no es el adecuado para medir el grado de concordancia cuando se considera el subtipo.

Ante los resultados obtenidos, se ha demostrado que la PCR-RT es un método fácil y económico para el estudio del genotipo del VHC. No se observan errores de genotipo que



impliquen fallos en la indicación del tratamiento con los AAD, ni errores de subtipo en el genotipo 1. Tan sólo se recomienda la secuenciación de la región NS5B en los casos en los que por PCR-RT se obtiene un genotipo indeterminado, cuando no se determina el subtipo del genotipo 1, o se detectan varios genotipos.



## **VII. CONCLUSIONES**



Las conclusiones de esta memoria tras el análisis de las observaciones y resultados son:

1. Las características predominantes de los pacientes con infección por el VHC en el área de influencia del CHGUV en el periodo de estudio (2007-2016) son: género masculino, edad media de 53 años, y una tasa de coinfección VHC-VIH superior al 25%.
2. En la distribución de los genotipos en el total de la población se observa el predominio del genotipo 1 con la misma prevalencia de subtipo 1b y subtipo 1a, seguidos del 3 y 4.
  - La prevalencia del subtipo 1a fue superior a la de estudios nacionales y locales, mientras que la prevalencia de los genotipos 1b, 2 y 3 fue inferior a la de estos estudios, no encontrando diferencias en el genotipo 4. Estas discordancias se deben a la influencia de la población del centro penitenciario de Picassent, que representa un tercio de la población en nuestro estudio, siendo la mitad de ellos VIH.
  - Entre los pacientes tratados con AAD el genotipo más frecuente fue el 1b, seguido del 1a, el 4, y el 3, coincidiendo con la distribución de los genotipos en 2015-2016, en su mayoría pacientes procedentes del área sanitaria.
  - La distribución de los genotipos cambia tras descartar a los pacientes tratados y con RVS al final del estudio (junio de 2017), pasando a ser el subtipo 1a el más frecuente, seguido del 1b.
3. En el grupo de pacientes en los que la vía de transmisión fue estudiada, la ADVP fue la vía más frecuente con más de la mitad de los casos, y fue prácticamente la única en la población penitenciaria y en los coinfectados VHC-VIH. Le siguen la transfusión sanguínea y la vía desconocida.
4. Entre las características de los genotipos con significación estadística, encontramos:
  - El subtipo 1b se asocia con la vía de transmisión nosocomial, que incluye la transfusión sanguínea y la utilización de material inyectable no desechable en la administración de fármacos; y con la vía desconocida. En cambio, los genotipos 1a, 3 y 4 se asocian con la ADVP y los tatuajes.
  - La edad y el género demuestran ser un factor relacionado con la vía de transmisión, y por tanto con el genotipo. El género femenino y una edad media de 60 años se asocian con el subtipo 1b, mientras que el género masculino y una edad media de 49 años se asocian con los genotipos 1a, 3 y 4.

- 
- La coinfección VHC-VIH se asocia con los genotipos 1a y 4, mientras que la no infección por el VIH se relaciona con los genotipos 1b y 2.
  - El genotipo 3 no mostró relación con la infección VIH debido posiblemente a la presión selectiva, anterior a este estudio, producida por la biterapia estándar (PR), principal régimen terapéutico frente al VHC en los pacientes coinfectados en España hasta el 2012 y cuya eficacia fue mucho mayor en los genotipos 2 y 3 en comparación con el 1 y 4.
5. Existe un alto grado de concordancia entre el genotipado por PCR-RT, método de uso habitual, con la secuenciación de la región NS5B, método de referencia. Las discordancias de la PCR-RT fueron debidas a la falta de discriminación de subtipo y de detección de las infecciones mixtas. En ningún caso se detectó error en el genotipo y en el subtipo 1a/1b.
- La técnica PCR-RT se ha demostrado como un método útil, fácil y económico para el estudio del genotipo del VHC, y sólo en pacientes susceptibles de tratamiento genotipo dependiente y con genotipo indeterminado, genotipo mixto o genotipo 1 no subtipable, se debería confirmar mediante secuenciación de la región NS5B.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**





1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-362.
2. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*. 1989;244(4902):362-364.
3. Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science*. 1999;285(5424):110-113.
4. Blight KJ, Kolykhalov AA, Rice CM. Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science*. 2000;290(5498):1972-1974.
5. Puig-Basagoiti F, Sáiz JC. Replicones subgenómicos del virus de la hepatitis C (VHC): nuevas expectativas para la profilaxis y el tratamiento de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*. 2001;24:506-510.
6. Kato T, Date T, Murayama A, Morikawa K, Akazawa D, Wakita T. Cell culture and infection system for hepatitis C virus. *Nat Protoc*. 2006;1(5):2334-2339.
7. Vercauteren K, de Jong YP, Meuleman P. HCV animal models and liver disease. *J Hepatol*. 2014;61(1):S26-S33. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.013
8. Rice C. Novedades de la replicación del VHC: dianas antivirales potenciales. In: *Simposio Internacional: Control o Erradicación de Las Hepatitis Virales B y C. Barcelona.* ; 2013.
9. Dubuisson J, Cosset F-L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update *Journal of Hepatology Update : Hepatitis C. J Hepatol*. 2014;61(1):S3-S13. doi:10.1016/j.jhep.2014.06.031
10. Maqbool MA, Maqbool MA. Impact of Hepatitis C Virus NS5A Genetic Variability on Liver Pathogenesis and Viral Replication Etude de l'impact de la variabilité génétique de la protéine NS5A du virus de l'hépatite C dans la pathogenèse et la réplication virale. 2015;(January 2012).
11. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2001;345:41-52.
12. Drazan KE. Molecular biology of hepatitis C infection. *Liver Transpl*. 2000;6(4):396-406. doi:10.1053/jlts.2000.6449
13. Casanova Rituerto A, Casanovas Taltavull T. Hepatitis Por El Virus De La Hepatitis C. *Control Calidad SEIMC*.
14. Kato N. Molecular Virology of Hepatitis C Virus. *Acta Med Okayama*. 2001;55(3):133-159.
15. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:21-29. doi:10.1053/jhep.2002.36227
16. Gutiérrez-Escolano AL. Inicio de la traducción dependiente de IRES: un mecanismo alternativo para la síntesis de proteínas. *Rev*. 2006;25(1):12-19.
17. Penin F, Dubuisson J, Rey F a., Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural Biology of Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2004;39(1):5-19. doi:10.1002/hep.20032
18. Li Y, Masaki T, Yamane D, McGivern DR, Lemon SM. Competing and noncompeting activities of miR-122 and the 5' exonuclease Xrn1 in regulation of hepatitis C virus replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(5):1881-1886. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3562843&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
19. Anwar A, Ali N, Tanveer R, Siddiqui A. Demonstration of functional requirement of polypyrimidine tract-binding protein by SELEX RNA during hepatitis C virus internal ribosome entry site-mediated translation initiation. *J Biol Chem*. 2000;275(44):34231-34235. doi:10.1074/jbc.M006343200
20. Ali N, Pruijn GJ, Kenan DJ, Keene JD, Siddiqui A. Human La antigen is required for the hepatitis C virus internal ribosome entry site-mediated translation. *J Biol Chem*. 2000;275(36):27531-27540. doi:10.1074/jbc.M001487200
21. Guarner Aguilar C, Enríquez J. *Avances En Patología Digestiva 4: Hepatitis C.*; 2008. <http://books.google.es/books?id=Uzl7eCeDuGcC&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>.
22. Hwang S, Lo S, Ou J, Lai M. Detection of cellular proteins and viral core protein interacting with the 5' untranslated region of hepatitis c virus RNA. *J Biomed Sci*. 1995;2:227-236.
23. Matsumoto M, Hwang S, Jeng K, Zhu N, Lai M. Homotypic interaction and multimerization of hepatitis C virus core protein. *Virology*. 1996;218:43-51.

- 
24. Vassilaki N, Friebe P, Meuleman P, et al. Role of the hepatitis C virus core+1 open reading frame and core cis-acting RNA elements in viral RNA translation and replication. *J Virol.* 2008;82(23):11503-11515. doi:10.1128/JVI.01640-08
  25. Ashfaq U a, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virology.* 2011;8(1):161. doi:10.1186/1743-422X-8-161
  26. Spach D. *HEPATITIS WEB STUDY HCV Genome and Protein Processing.*; 2011.
  27. Dubuisson J. Hepatitis C virus proteins. *World J Gastroenterol.* 2007;13(17):2406-2415. doi:10.3748/wjg.v13.i17.2406
  28. Huang Y, Staschke K, De Francesco R, Tan SL. Phosphorylation of hepatitis C virus NS5A nonstructural protein: A new paradigm for phosphorylation-dependent viral RNA replication? *Virology.* 2007;364(1):1-9. doi:10.1016/j.virol.2007.01.042
  29. Ross-Thriepand D, Harris M. Hepatitis C virus NS5A: enigmatic but still promiscuous 10 years on! *J Gen Virol.* 2015;96(Pt 4):727-738. doi:10.1099/jgv.0.000009
  30. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Micro.* 2007;5(6):453-463. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1645>.
  31. Ranjith-Kumar C. *Biochemical Activities of the HCV NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase.*; 2006. doi:NBK1629 [bookaccession]
  32. Farci P, Purcell R. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis.* 2000;20:103-126.
  33. Sugano M, Hayashi Y, Yoon S. Quantitation of hepatitis C viral RNA in liver and serum samples using competitive polymerase chain reaction. *J Clin Pathol.* 1995;48(9):820-825.
  34. Blight K, Rowland R, Hall P. Immunohistochemical detection of the NS4 antigen of hepatitis C virus and its relation to histopathology. *Am J Pathol.* 1993;143(6):1568-1573.
  35. Deforges S, Evlashev A, Perret M. Expression of hepatitis C virus proteins in epithelial intestinal cells in vivo. *J Gen Virol.* 2004;85:2515-2523.
  36. Forton D, Thomas H, Taylor-Robinson S. Central nervous system involvement in hepatitis C virus infection. *Metab Brain Dis.* 2004;19(3-4):383-391.
  37. Bartenschlager R, Penin F, Lohmann V, André P. Assembly of infectious hepatitis C virus particles. *Trends Microbiol.* 2011;19(2):95-103.
  38. Cormier EG, Durso RJ, Tsamis F, et al. L-SIGN (CD209L) and DC-SIGN (CD209) mediate transinfection of liver cells by hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci United States Am.* 2004;101(39):14067-14072. doi:10.1073/pnas.0405695101
  39. Lohmann V. Biología del virus de la hepatitis C. In: *Simposio Internacional: Control o Erradicación de Las Hepatitis Virales B y C. Barcelona.* ; 2013.
  40. Cameron CE, Gotte M, Raney K. *Viral Genome Replication Springer Science & Business Media.*; 2009.
  41. Guo J-T, Bichko V V, Seeger C. Effect of Alpha Interferon on the Hepatitis C Virus Replicon. *J Virol.* 2001;75(18):8516-8523. doi:10.1128/JVI.75.18.8516-8523.2001
  42. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Ripault M-P, et al. Sustained virological response is associated with clearance of hepatitis C virus RNA and a decrease in hepatitis C virus antibody. *Liver Int.* 2009;29(4):511-517. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01918.x
  43. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis.* 1995;15(1):41-63. doi:10.1055/s-2007-1007262
  44. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2005;42(4):962-973. doi:10.1002/hep.20819
  45. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014;59(1):318-327. doi:10.1002/hep.26744
  46. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(2):223-235. doi:10.1128/CMR.13.2.223-235.2000

47. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-1342. doi:10.1002/hep.26141
48. Navarro Ortega D, Jiménez Mayordomo M, Martínez Aparicio MD. Métodos moleculares para la determinación del genotipo del virus de la hepatitis C. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:66-71. doi:10.1157/13111840
49. Maroto Vela M del C, García García F. *Variabilidad Genética Del Virus de La Hepatitis C.*; 2002.
50. Gale MJ, Korth MJ, Tang NM, et al. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5A protein. *Virology*. 1997;230(230):217-227. doi:10.1006/viro.1997.8493
51. Chayama K, Hayes CN. Hepatitis C virus: How genetic variability affects pathobiology of disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:83-95. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06550.x
52. Casey L, Lee W. Hepatitis C virus therapy update 2013. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;(29):243-9.
53. Chueca Porcuna N, Álvarez Estévez M, Parra Ruiz J, Hernández Quero J, García García F. Actualización en la terapia de la hepatitis C. Nuevos fármacos, monitorización de la respuesta y resistencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(Supl 1):40-47.
54. Poveda E, García F. Resistencia a telaprevir. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(SUPPL.3):26-32.
55. Macías J, Pineda JA, Ortega E. DOCUMENTO DE CONSENSO DEL GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS VIRICAS ( GEHEP ) DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGIA CLINICA ( SEIMC ) SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C.; 2014.
56. World Health Organization (WHO). *WHO Library. Guidelines for the Screening , Care , Treatment of Persons Living With Hepatitis C.*; 2014.
57. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(9):558-567. doi:10.1016/S1473-3099(05)70216-4
58. Murphy D, Chamberland J, Dandavino R, Sablon E. A new genotype of hepatitis C virus originating from central Africa. *Hepatology*. 2007;46:623a-623a.
59. Giannini C, Giannelli F, Monti M, et al. Prevalence of mixed infection by different hepatitis C virus genotypes in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *J Lab Clin Med*. 1999;134(1):68-73.
60. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Mixed infections of hepatitis C virus as a factor in acute exacerbations of chronic type C hepatitis. *J Infect Dis*. 1994;170(5):1128-1133.
61. Kalinina O, Norder H, Mukomolov S, Magnius O, Magnius LO. A Natural Intergenotypic Recombinant of Hepatitis C Virus Identified in St . Petersburg A Natural Intergenotypic Recombinant of Hepatitis C Virus Identified in St . Petersburg. *Society*. 2002;76(8):4034-4043. doi:10.1128/JVI.76.8.4034
62. Legrand-Abrevanel F, Claudinon J, Nicot F, et al. New natural intergenotypic (2/5) recombinant of hepatitis C virus. *J Virol*. 2007;81(8):4357-4362. doi:10.1128/JVI.02639-06
63. Colina R, Casane D, Vasquez S, et al. Evidence of intratypic recombination in natural populations of hepatitis C virus. *J Gen Virol*. 2004;85:31-37. doi:10.1099/vir.0.19472-0
64. Jacka B, Lamoury F, Simmonds P, Dore GJ, Grebely J, Applegate T. Sequencing of the Hepatitis C Virus: A Systematic Review. *PLoS One*. 2013;8(6). doi:10.1371/journal.pone.0067073
65. Baumert TF, Fauvelle C, Chen DY, Lauer GM. A prophylactic hepatitis C virus vaccine: A distant peak still worth climbing. *J Hepatol*. 2014;61(1):S34-S44. doi:10.1016/j.jhep.2014.09.009
66. OMS. Hepatitis C. Nota descriptiva N° 164. 2014.
67. OMS. Hepatitis C. Nota descriptiva N° 164. Abril de 2017.
68. Gower E, Estes C C, Hindman S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus. *J Hepatol*. 2014;61(1):S45-S57. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.027
69. *European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and Prevention of Hepatitis B and C in Europe.*; 2010.
70. Esteban JI, Saucedo S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*. 2008;48:148-162. doi:10.1016/j.jhep.2007.07.033

- 
71. Bruguera M, Forn X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(3):113-117. doi:10.1157/13090276
  72. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus LH, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 2014;21 Suppl 1:5-33. doi:10.1111/jvh.12247
  73. Barrera J. Características epidemiológicas de la infección por el virus de la hepatitis C. In: *Hepatitis C. 1ª Edición*. Barcelona. ; 2008:53-75.
  74. Arroyo Fernández A, Carboné Coté MT. Hepatitis C serology: prevalence study in postmortem population. *An Med Interna*. 2006;23(6):260-263.
  75. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Direcció General de Salut Pública. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. *Protocolos EDO*.; 2006.
  76. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Protocolos de Enfermedades de Declaración Obligatoria*.; 2013.
  77. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Direcció General de Salut Pública. Subdirecció General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud. *Sistema de Notificación Obligatoria. Informes Epidemiológicos*.; 2012.
  78. Echevarría JM, León P, Pozo F, Avellón A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24(1):20-25. doi:10.1157/13083370
  79. Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, et al. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis*. 1995;171(6):1607-1610.
  80. Serra MA, Rodríguez F, Del Olmo JA, Escudero A, Rodrigo JM. Influence of age and date of infection on distribution of hepatitis C virus genotypes and fibrosis stage. *J Viral Hepat*. 2003;10(3):183-188. doi:10.1046/j.1365-2893.2003.00372.x
  81. Garcia-Retortillo FX, Forn X. Variabilidad genómica e historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25(8):514-520.
  82. Consejo Interterritorial del SNS. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. *Estrategia Terapéutica Para La Hepatitis Crónica Causada Por El Virus de La Hepatitis C En El Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones Generales y Pautas Actuales de Tratamiento*.; 2015.
  83. Carnicer-Jáuregui F. Epidemiología de la hepatitis C. *Rev Soc Val Patol Dig*. 2002;21(3):160-165.
  84. Zampieron A, Jayasekera H, Elseviers M, et al. Sero-conversion of HCV negative patients: a European study on the epidemiology and management of HCV haemodialysis patients. *EDTNA ERCA J*. 2006;32(1):45-50.
  85. Martínez-Rebollar M, Larrousse M, Calvo M, et al. Estado actual de la hepatitis aguda C. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(3):210-215. doi:10.1016/j.eimc.2010.12.005
  86. Deterding K, Wiegand J, Gruner N, Wedemeyer H. Medical procedures as a risk factor for HCV infection in developed countries: do we neglect a significant problem in medical care? *J Hepatol*. 2008;48(6):1011-1019. doi:10.1016/j.jhep.2008.03.001
  87. Kubitschke A, Bader C, Tillmann HL, Manns MP, Kuhn S, Wedemeyer H. [Injuries from needles contaminated with hepatitis C virus: how high is the risk of seroconversion for medical personnel really?]. *Internist (Berl)*. 2007;48(10):1165-1172. doi:10.1007/s00108-007-1912-z
  88. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571-583. doi:10.1016/S0140-6736(11)61097-0
  89. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol*. 2006;45(4):607-616. doi:10.1016/j.jhep.2006.07.003
  90. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005;41(1):45-51. doi:10.1086/430601
  91. Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS*. 2009;23(12):F1-7. doi:10.1097/QAD.0b013e32832e5631
  92. Primo Vera J, Diago Madrid M, Pascual de la Torre M. Guía de actuación clínica. Hepatitis C. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana. 2004:1-73.

93. Lazarus J V, Safreed-Harmon K, Sperle I. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis: In WHO Member States. *Glob Alert Response*. 2013;i-208. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632_eng.pdf).
94. Casey LC, Lee WM. Hepatitis C Virus Therapy Update 2013. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;29(3):243-249.
95. Primo J. Historia natural de la hepatitis C. *Rev Soc Val Patol Dig*. 2002;21(3):166-173.
96. Uriz J, Briz R. Historia natural de la infección por el VHC. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27:51-58.
97. Westbrook R, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1):S58-S68. doi:10.1016/S1874-5326(00)80009-5
98. Hui C-K, Belaye T, Montegrando K, Wright TL. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol*. 2003;38(4):511-517. doi:10.1016/S0168-8278(03)00004-7
99. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997;349(9055):825-832. doi:10.1016/S0140-6736(96)07642-8
100. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol*. 2014;61(1):S69-S78. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.003
101. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44:217-231. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013
102. Himoto T, Masaki T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012(Mc). doi:10.1155/2012/871401
103. AAEH 2006. Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C. Asociación Española para el Estudio del Hígado, Asociación Española de Gastroenterología, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado y Asociación Interamericana de Gastroenterología. In: *Gastroenterología y Hepatología*. ; 2006:1-109.
104. Hoshida Y, Fuchs BC, Bardeesy N, Baumert TF, Chung RT. Pathogenesis and prevention of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;61(1):S79-S90. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.010
105. Aguilera Guirao A, Alonso Fernández R (coordinador), Córdoba Cortijo J, Fuertes Ortiz de Urbina A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. 50. Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2014:1-48.
106. Fuertes Ortiz A. Diagnóstico serológico de la infección por el virus de la hepatitis C. *Control Calid SEIMC*. 1997. doi:10.1016/S0025-7753(08)75510-6
107. Cdc. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:362-365. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657112>.
108. Medici MC, Furlini G, Rodella A, et al. Hepatitis C virus core antigen: Analytical performances, correlation with viremia and potential applications of a quantitative, automated immunoassay. *J Clin Virol*. 2011;51:260-265. doi:10.1016/j.jcv.2011.05.003
109. Abraira García L, García Sierra A, Guillán Pavón B, Otero Antón E, Suárez López F. Guía de Práctica Clínica. Hepatitis C. *Cons Sanidad Xunta Galicia*. 2009:1-57.
110. Christenson R, Lofaro L, Roddy T, Chamberlin J, Conroy P. Performance evaluation of the Beckman Coulter DxN VERIS Hepatitis C Assay on the DxN VERIS MDx system. *J Clin Virol*. 2015;70:S87. doi:10.1016/j.jcv.2015.07.202
111. Vermehren J, Stelz E, Maasoumy B, et al. Multicenter comparison study of both analytical and clinical performance across 4 Roche HCV RNA assays utilizing different platforms. *J Clin Microbiol*. 2017;55(January):JCM.02193-16. doi:10.1128/JCM.02193-16
112. McHugh MP, Wu AHB, Chevaliez S, Pawlotsky JM, Hallin M, Templeton KE. Multicenter evaluation of the cepheid Xpert hepatitis C virus viral load assay. *J Clin Microbiol*. 2017;55(5):1550-1556. doi:10.1128/JCM.02460-16
113. AEEH, SEPD, SEIMC-GEHEP. Recomendaciones del diagnóstico de infección activa por VHC. Diagnóstico de la hepatitis C en un solo paso. AEEH, SEPD y SEIMC-GEHEP. [www.seimc.org](http://www.seimc.org). [http://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2018-Diagnostico\\_en\\_un\\_paso\\_HepatitisC.pdf](http://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2018-Diagnostico_en_un_paso_HepatitisC.pdf). Published 2018.

- 
114. Quer J, Gregori J, Rodríguez-Frias F, et al. High-Resolution Hepatitis C Virus Subtyping Using NS5B Deep Sequencing and Phylogeny, an Alternative to Current Methods. *J Clin Microbiol.* 2015;53(1):219-226. doi:10.1128/JCM.02093-14
115. González V, Gomes-Fernandes M, Bascuñana E, et al. Accuracy of a commercially available assay for HCV genotyping and subtyping in the clinical practice. *J Clin Virol.* 2016;58(1):249-253. doi:10.1016/j.jcv.2013.05.005
116. Pham ST, Bull RA, Bennett JM, et al. Frequent multiple hepatitis C virus infections among injection drug users in a prison setting. *Hepatology.* 2010;52(5):1564-1572. doi:10.1002/hep.23885
117. Chueca N, Rivadulla I, Lovatti R, et al. Using NS5B Sequencing for Hepatitis C Virus Genotyping Reveals Discordances with Commercial Platforms. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153754. doi:10.1371/journal.pone.0153754
118. Vermehren J, Sarrazin C. The role of resistance in HCV treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(4):487-503. doi:10.1016/j.bpg.2012.09.011
119. Cento V, Mirabelli C, Salpini R, et al. HCV genotypes are differently prone to the development of resistance to linear and macrocyclic protease inhibitors. *PLoS One.* 2012;7(7). doi:10.1371/journal.pone.0039652
120. Beinhardt S, Rutter K, Stättermayer AF, Ferenci P. Revisiting the predictors of a sustained virologic response in the era of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus. *Clin Infect Dis.* 2013;56:118-122. doi:10.1093/cid/cis843
121. AEEH y SEIMC. *Documento Del III Consenso Español Sobre Tratamiento de La Hepatitis C.*; 2016.
122. Carrión J a, Colmenero J, Bataller R, Forns X. Diagnostico no invasivo de la fibrosis hepatica. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30(Supl 1):106-112.
123. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009;49(3):1017-1044. doi:10.1002/hep.22742
124. Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology.* 2000;32(3):477-481. doi:10.1053/jhep.2000.16602
125. Guido M, Rugge M. Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2004;24(1):89-97. doi:10.1055/s-2004-823103
126. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2614-2618. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x
127. Poynard T, Ratzu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol.* 2000;14(6):543-548.
128. Diago Madrid M, Planas Vila R. *Manual de Hepatitis C: Aspectos Biológicos, Clínicos y Terapéuticos.*; 2004.
129. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981;1(5):431-435.
130. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(12):1409-1417.
131. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 2015;22(6):696-699. doi:10.1016/0168-8278(95)80226-6
132. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24(2):289-293. doi:10.1002/hep.510240201
133. Imbert-Bismut F, Ratzu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet.* 2001;357(9262):1069-1075. doi:10.1016/S0140-6736(00)04258-6
134. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(2):518-526. doi:10.1053/jhep.2003.50346
135. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002;36:986-992. doi:10.1053/jhep.2002.36128

136. Lok ASF, Ghany MG, Goodman ZD, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology*. 2005;42:282-292. doi:10.1002/hep.20772
137. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-1325. doi:10.1002/hep.21178
138. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-36. doi:10.1002/hep.21669
139. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;45:297-306. doi:10.1002/hep.21520
140. Solà Lamoglia R. Control de las variaciones en la fibrosis hepáticas. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(Espec Congr 1):11-16.
141. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol*. 2004;41(6):935-942. doi:10.1016/j.jhep.2004.08.008
142. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705-1713. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001
143. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Elastografía de transición (FibroScan®) en el diagnóstico de fibrosis hepática: Revisión sistemática y Meta-análisis. *Inf Público Evaluación Tecnol Sanit IPE 09/59*. 2009.
144. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:48-54. doi:10.1002/hep.20506
145. Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(1):13-20. doi:10.1016/j.clinre.2011.08.001
146. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-350.
147. Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, et al. ARFI, FibroScan®, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: A prospective study. *J Hepatol*. 2012;57(2):281-287. doi:10.1016/j.jhep.2012.03.016
148. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Chil Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005;42(1):100. doi:10.1016/j.jhep.2004.11.015
149. Saludes Montoro V, Ausina Ruiz V, Martró Català E. *Posibilidades Actuales Para Predecir La Respuesta a La Terapia En Pacientes Con Hepatitis C Crónica Por El Genotipo 1 Del Virus de La Hepatitis C*. Vol 29. Elsevier; 2011:51-58. doi:10.1016/S0213-005X(11)70044-1
150. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol*. 2014;61(2):373-395. doi:10.1016/j.jhep.2014.05.001
151. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C. 2015:1-52.
152. Lindsay KL. Introduction to therapy of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 1):114-120. doi:10.1053/jhep.2002.36226
153. Meer AJ Van Der, Heathcote EJ, Janssen HL a. Association Between Sustained Virological and Advanced Hepatic Fibrosis. *J Am Med Assoc*. 2012;308(24):2584-2593. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1487498>.
154. Almasio PL, Venezia G, Craxi A. The impact of antiviral therapy on the course of chronic HCV infection. A systematic review. *Panminerva Med*. 2003;45(3):175-182.
155. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;61(2):373-395. doi:10.1016/j.jhep.2014.05.001
156. Radkowski M, Gallegos-Orozco JF, Jablonska J, et al. Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(1):106-114. doi:10.1002/hep.20518

- 
157. Content J. Mechanisms of induction and action of interferons. *Verh K Acad Geneesk Belg*. 2009;71(1-2):51-71.
158. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2444-2451. doi:10.1056/NEJMct061675
159. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of Chronic Non-A, Non-B Hepatitis with Recombinant Human Alpha Interferon. *N Engl J Med*. 1986;315(25):1575-1578. doi:10.1056/NEJM198612183152503
160. Brillanti S, Garson J, Foli M, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 1994;107(3):812-817.
161. Poynard T. Randomised trial of interferon-[alpha]2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon-[alpha]2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*. 1998;352:1426-1432. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07124-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07124-4).
162. Aghemo A, Rumi MG, Colombo M. Pegylated interferons [alpha]2a and [alpha]2b in the treatment of chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(9):485-494. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2010.101>.
163. Katze MG, He Y, Gale M. Viruses and interferon: a fight for supremacy. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:675-687. <http://dx.doi.org/10.1038/nri888>.
164. Poynard T. Impact of pegylated interferon-[alpha]2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122:1303-1313. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.33023>.
165. Forns X. Tratamiento de la hepatitis crónica C en fase de cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25(5):356-359.
166. Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh F, Rustgi VK. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hep*. 2007;14:721-729.
167. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Peginterferón Alfa-2a. Ficha Técnica.*; 2007.
168. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Peginterferon Alfa-2b. Ficha Técnica.*; 2010.
169. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123(12):897-903.
170. Ning Q, Brown D, Parodo J, et al. Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response. *J Immunol*. 1998;160(7):3487-3493.
171. Chung R, Gale M, Polyak S. Mechanisms of action of interferon and ribavirin in chronic hepatitis c: summary of a workshop. *Hepatology*. 2008;47(1):617-643. doi:10.1002/hep.22070.Mechanisms
172. Crotty S, Maag D, Arnold JJ, et al. The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nat Med*. 2000;6(12):1375-1379. doi:10.1038/82191
173. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Ribavirina. Ficha Técnica.*; 2014.
174. Collantes RS, Younossi ZM. The use of growth factors to manage the hematologic side effects of PEG-interferon alfa and ribavirin. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(1 Suppl):S9-13.
175. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Ribavirina Ficha Técnica.*; 2010.
176. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: The toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1176-1192. doi:10.1053/j.gastro.2014.03.003
177. Scheel T, Rice C. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *NatMed*. 2014;19(7):837-849. doi:10.1038/nm.3248.Understanding
178. Pockros PJ. New direct-acting antivirals in the development for hepatitis C virus infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010;3(3):191-202. doi:10.1177/1756283X10363055



179. Tural C, Planas R. Uso clínico de telaprevir: reglas de parada, predicción de la respuesta, duración de la terapia y manejo de los efectos adversos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(Supl 3):19-25.
180. Butt A a., Kanwal F. Boceprevir and telaprevir in the management of hepatitis C virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2012;54:96-104. doi:10.1093/cid/cir774
181. Welsch C, Jesudian A, Zeuzem S, Jacobson I. New direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives. *Gut* . 2012;61(Suppl 1):i36-i46. doi:10.1136/gutjnl-2012-302144
182. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Criterios Y Recomendaciones Para El Acceso Precoz Al Tratamiento Con Inhibidores De La Proteasa Del Virus De La Hepatitis C ( VHC).*; 2011:1-22.
183. Association E. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol*. 2014;61(2):373-395. doi:10.1016/j.jhep.2014.05.001
184. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Criterios y Recomendaciones Generales Para El Tratamiento Con Boceprevir y Telaprevir de La Hepatitis Crónica C En Pacientes Monoinfectados.*; 2012.
185. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-1206. doi:10.1056/NEJMoa1109071
186. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-2416. doi:10.1056/NEJMoa1012912
187. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for Previously Treated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1292-1303. doi:10.1056/NEJMoa0908014
188. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-1217. doi:10.1016/j.ygas.2011.07.059
189. Kieran J, Schmitz S, O'Leary A, et al. The Relative Efficacy of Boceprevir and Telaprevir in the Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1. *Clin infect dis*. 2013;56(2):228-235. doi:10.1093/cid/cis880
190. Pineda JA. Conclusiones TELAPREVIR. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(Supl 3):49-50.
191. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Informe de Posicionamiento Terapéutico Boceprevir y Telaprevir En Pacientes Coinfectados Por El VIH y Trasplantados Hepáticos. PT-BOC/TEL-COINF-TRAS/V3/01112014 Criterios y Recomendaciones Generales Para El Tratamiento Con Boceprevir y Telaprevir de La He.*; 2014.
192. Salvatierra K, Fareleski S, Forcada A, López-labrador FX. Hepatitis C virus resistance to new specifically-targeted antiviral therapy: A public health perspective. *World J Virol*. 2013;2(1):6-15. doi:10.5501/wjv.v2.i1.MINIREVIEW
193. Wyles DL. Hepatitis C virus drug resistance: implications for clinical management. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(4):967-978. doi:10.1016/j.idc.2012.08.005
194. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-Simeprevir /V1/01112014.*; 2014.
195. Izquierdo L, Helle F, Castelain S, Duvertie G, Brochot E. Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection. Review. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2014;7:241-249. doi:10.1586/14787210.2014.925800
196. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection ( ATTAIN ): a randomised , double-blind , non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(1):27-35. doi:10.1016/S1473-3099(14)71002-3
197. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014;384(9956):1756-1765. doi:10.1016/S0140-6736(14)61036-9
198. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Simeprevir. Ficha Técnica.*; 2014.
199. Tice J, Ollendorg D, Pearson S. *The Comparative Clinical Effectiveness and Value of Simeprevir and Sofosbuvir in the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. A Technology Assessment. Institute for Clinical and Economic Review.*; 2014.

- 
200. Lenz O, Verbinnen T, Lin TI, et al. In vitro resistance profile of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor TMC435. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(5):1878-1887. doi:10.1128/AAC.01452-09
201. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Sofosbuvir PT-SOFOSBUVIR/V1/01112014.*; 2014.
202. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1878-1887. doi:10.1056/NEJMoa1214853
203. Jacobson I, Gordon S, Kowdley K V., et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1867-1877. doi:10.1056/NEJMoa1214854
204. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;140504060027001. doi:10.1056/NEJMoa1316145
205. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C in Patients With HIV Coinfection. *JAMA*. 2014;312(4):353-361. doi:10.1001/jama.2014.7734
206. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Sofosbuvir. Ficha Técnica.*; 2014.
207. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Riesgo de Bradicardia Severa y Bloqueo Cardíaco Asociado a La Administración de ▼Harvoni®, y La Combinación de ▼Sovaldi® Más ▼Daklinza®, Con Amiodarona.*; 2015. doi:10.1503/cmaj.110218.
208. Kumar S, Jacobson IM. Antiviral therapy with nucleotide polymerase inhibitors for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1):S91-S97. doi:10.1016/j.jhep.2014.09.006
209. Barakat KH, Anwar-Mohamed A, Tuszynski JA, Robins MJ, Tyrrell DL, Houghton M. A Refined Model of the HCV NS5A Protein Bound to Daclatasvir Explains Drug-Resistant Mutations and Activity against Divergent Genotypes. *J Chem Inf Model*. 2015;55(2):362-373. doi:10.1021/ci400631n
210. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Daclatasvir PT/V1/20022015. Vol 1.*; 2015.
211. Jacobson I, Zeuzem S, Flisiak R. Daclatasvir vs Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa/Ribavirin in Treatment-Naive Patients with HCV Genotype 1: Phase 3 COMMAND-3 Results. *Oral Present Viral Hepat Congr 2014 Oct 9-11, 2014 Frankfurt*. 2014.
212. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut*. 2015;64(6):948-956. doi:10.1136/gutjnl-2014-307498
213. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Daclatasvir. Ficha Técnica.*; 2014.
214. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370(3):211-221. doi:10.1056/NEJMoa1306218
215. Nelson D, Cooper J, Lalezari J. All-oral 12-week combination treatment with daclatasvir and sofosbuvir in patients infected with HCV genotype 3: ALLY-3 Phase 3 study. *Present oral LB-3 en AASLD Liver Meet 2014*. 2014. [http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD\\_22.htm](http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_22.htm).
216. Jiménez Galán R, Albacete Ramírez Á, Monje Agudo P, Borrego Izquierdo Y, Morillo Verdugo R. Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C. *Farm Hosp*. 2014;38(3):231-247. doi:10.7399/FH.2014.38.3.7314
217. Kowdley K V., Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;140410220032007. doi:10.1056/NEJMoa1402355
218. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2014;1889-1898. doi:10.1056/NEJMoa1402454
219. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1483-1493. doi:10.1056/NEJMoa1316366
220. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology*. 2015;62(1):79-86. doi:10.1002/hep.27826

221. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ledipasvir/sofosbuvir V1/20032015. 2015:1-9.
222. A SPECIAL MEETING REVIEW EDITION: Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection From EASL 2014. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014;10(6):1-20.
223. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with hcv genotype 1 and hiv co-infection. *JAMA*. 2015;313(12):1232-1239. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.1373>.
224. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Ledipasvir/Sofosbuvir. Ficha Técnica.*; 2015.
225. EMA (European Medicines Agency). *Harvoni. Assessment Report*. Vol 44.; 2014.
226. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir y Dasabuvir PT/V1/20032015. 2015:1-6.
227. Feld JJ, Kowdley K V, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1594-1603. doi:10.1056/NEJMoa1315722
228. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1604-1614. doi:10.1056/NEJMoa1401561
229. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1983-1992. doi:10.1056/NEJMoa1402338
230. Andreone P, Colombo MG, Enejosa J V., et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014;147(2):359-365.e1. doi:10.1053/j.gastro.2014.04.045
231. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;140411220115009. doi:10.1056/NEJMoa1402869
232. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2502-2509. doi:10.1016/S0140-6736(15)60159-3
233. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med*. 2014;371(25):2375-2382. doi:10.1056/NEJMoa1408921
234. Sulkowski M, Eron J, Wyles D. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis c in patients co-infected with hiv-1: A randomized trial. *JAMA*. 2015;313(12):1223-1231. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.1328>.
235. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Dasabuvir. Ficha técnica. 2015:1-59.
236. EMA (European Medicines Agency). *Viekirax. Assessment Report*. Vol 44.; 2014.
237. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa). 2016:196.
238. Feld JJ, Jacobson IM, Asselah T, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599-2607. doi:10.1056/NEJMoa1512610
239. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2&3 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599-2607. doi:10.1056/NEJMoa1512610
240. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;151116123036000. doi:10.1056/NEJMoa1512614
241. Greig SL. Sofosbuvir/Velpatasvir: A Review in Chronic Hepatitis C. *Drugs*. 2016;76(16):1567-1578. doi:10.1007/s40265-016-0648-2
242. EASL 2016\_ Excelentes resultados de sofosbuvir\_velpatasvir en personas coinfectadas por el VHC y el VIH.
243. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier). 2016:196.

- 
244. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous . *Lancet*. 2017;385(9973):1075-1086. doi:10.1016/S0140-6736(14)61795-5
245. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a rando. *Lancet*. 2017;385(9973):1087-1097. doi:10.1016/S0140-6736(14)61793-1
246. Sarpel D, Dieterich DT. C-WORTHY: the beginning of the rise of elbasvir and grazoprevir for the treatment of hepatitis C genotype 1 mono and HIV co-infected patients. *Ann Transl Med*. 2016;4(S1):S12-S12. doi:10.21037/atm.2016.09.22
247. A SPECIAL MEETING REVIEW EDITION: Highlights in the Treatment of Hepatitis C Virus From the 2014 Liver Meeting: A Review of Selected Presentations From the 2014 Liver Meeting November 7-11, 2014 • Boston, MassachusettsSpecial Reporting on: • Evaluation of. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014;10(12 Suppl 6):1-19. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4603418&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
248. Brown A, Hezode C, Zuckerman E, et al. P0771 : C-SCAPE: Efficacy and safety of 12 weeks of grazoprevir +/- elbasvir +/- ribavirin in patients with HCV GT2, 4, 5 or 6 infection. *J Hepatol*. 2015;62:S619. doi:10.1016/S0168-8278(15)30974-0
249. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, et al. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection after Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin with an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results from C-SALVAGE. *Clin Infect Dis*. 2016;62(1):32-36. doi:10.1093/cid/civ722
250. Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, et al. Short-duration treatment with elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C: A randomized trial. *Hepatology*. 2017;65(2):439-450. doi:10.1002/hep.28877
251. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4&#x2013;5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2017;386(10003):1537-1545. doi:10.1016/S0140-6736(15)00349-9
252. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy K, al et. Grazoprevir–elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis c virus genotype 1, 4, or 6 infection: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):1-13. <http://dx.doi.org/10.7326/M15-0785>.
253. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2017;2(8):e319-e327. doi:10.1016/S2352-3018(15)00114-9
254. Kwo P, Gane EJ, Peng C-Y, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology*. 2017;152(1):164-175.e4. doi:10.1053/j.gastro.2016.09.045
255. Sperl J, Horvath G, Halota W, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2017;65(6):1112-1119. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.050
256. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de elbasvir y grazoprevir ( Zepatier ® ) en hepatitis C crónica. 2017;(Tabla 1):1-7.
257. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Glecaprevir/Pibrentasvir. Ficha Técnica.*; 2018. doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3
258. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) En Hepatitis C.*; 2018. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-glecaprevir-pibrentasvir-Maviret-hepatitisC.pdf>.
259. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. Ficha Técnica.*; 2018. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171223001/FT\\_1171223001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171223001/FT_1171223001.html).
260. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxilaprevir ( Vosevi ® ) En Hepatitis C.*; 2018.

261. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with directacting antivirals for hepatitis C. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm522932.htm> (Accessed on October 05, 2016).
262. FDA. *QuaterWatch: Monitoring FDA MedWatch Reports. Institute For Safe Medication Practices. January 25, 2017.* <Http://Www.Ismp.Org/Quarterwatch/Pdfs/2016Q2.Pdf>.; 2017. doi:10.1002/aehe.3640230702
263. GeSIDA. *MANEJO DE LAS HEPATITIS Guía de Práctica Clínica de GeSIDA Guía de Práctica Clínica de GeSIDA.*; 2015.
264. GeSIDA. *Recomendaciones GeSIDA.*; 2015. doi:10.1111/evo.12596.This
265. AEEH; SEIMC. *Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C.* [Www.aeeh.es](http://www.aeeh.es). 2016:1-80.
266. AEEH y SEIMC. *Guías AEEH / SEIMC de Manejo de La Hepatitis C (Marzo 2017).*; 2017. <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2017/06/consenso.pdf>.
267. Kish MA. *Guide to Development of Practice Guidelines.* 2001;32(January):851-854.
268. SEIMC-GEHEP. *Recomendaciones de GEHEP Para El Tratamiento de La Hepatitis C.*; 2018. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
269. Calleja JL, Pineda JA, Forns X, et al. *Guía AEEH-SEIMC de tratamiento de la infección por virus de la Hepatitis C* 2018. 2018:1-36. [https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-seimc\\_AEEH-dc-2018-HepatitisC.pdf](https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-seimc_AEEH-dc-2018-HepatitisC.pdf).
270. Association E. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016.* *J Hepatol.* 2017;66(1):153-194. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001
271. American Association for the Study of Liver Diseases. *Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C.* IDSA. <http://www.hcvguidelines.org>. Published 2014.
272. AASLD-IDSA. *HCV Guidance: Recommendations for Teesting, Managing, and Treating Hepatitis C (September 2017).* [www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org).
273. Aguilera A, Navarro D, Rodríguez-Frías F, et al. *Prevalence and distribution of hepatitis C virus genotypes in spain during the 2000-2015 period (the GEHEP 005 study).* *J Viral Hepat.* 2017:n/a-n/a. doi:10.1111/jvh.12700
274. Rodríguez JC, García J, Moya I, et al. *Variabilidad genética del virus de la hepatitis C en el área de salud de Elche . Correlación entre el antígeno del core y la carga viral.* *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26(7):407-410. doi:10.1016/S0210-5705(03)70381-1
275. Generalitat Valenciana. *Conselleria de Sanitat i Salut Pública. Memoria de Gestión. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Año 2015.*; 2015. <http://www.san.gva.es/web/calidad/guias-de-actuacion-clinica>.
276. Centro Penitenciario Valencia "Antoni Asunción Hernández" (Comunidad Valenciana). *Establecimientos Penitenciarios. Secretaría General de Instituciones Penitenciarias. Ministerio del Interior. Gobierno de España.* <http://www.institucionpenitenciaria.es/web/portal/centrosPenitenciarios/ficha.html?ep=0086>.
277. *Piramide de población de Comunidad Valenciana.* <https://datosmacro.expansion.com/demografia/estructura-poblacion/espana-comunidades-autonomas/valencia>.
278. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Problemas Derivados Del Alcohol. In: 1ª Conferencia de Prevención y Promoción de La Salud En La Práctica Clínica En España. ; 2007:1-136.*
279. Silla Stoel M, Rosón Hernández B. *Evaluación del consumo de alcohol y diagnóstico de patrón de consumo.* *Trastor Adict.* 2009;11(3):191-199. doi:10.1016/S1575-0973(09)72411-0
280. Lontok E, Harrington P, Howe A, et al. *Hepatitis C virus drug resistance-associated substitutions: State of the art summary.* *Hepatology.* 2015;62(5):1623-1632. doi:10.1002/hep.27934
281. Benedet M, Adachi D, Wong A, et al. *The need for a sequencing-based assay to supplement the Abbott m2000 RealTime HCV Genotype II assay: A 1 year analysis.* *J Clin Virol.* 2014;60(3):301-304. doi:10.1016/j.jcv.2014.04.005

- 
282. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky J-M. Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Subtype Identification in New HCV Drug Development and Future Clinical Practice. *PLoS One*. 2009;4(12):e8209. doi:doi: 10.1002/hep.27895.
283. Buti M, Franco A, Carmona I, et al. Profiles and clinical management of hepatitis C patients in Spain: disHCovery study. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28(3):145-153. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26032999>.
284. Touceda S, Pereira M, Agulla A. Prevalencia de genotipos del virus de la hepatitis C en el área de El Ferrol (La Coruña). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20(05):200-204. doi:10.1016/S0213-005X(02)72789-4
285. Murcia J, Portilla J, Bedia M, et al. Infección crónica por el virus de la hepatitis C y enfermedad hepática asociada en una prisión española. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(4):206-212. doi:10.1016/j.eimc.2008.07.003
286. Saiz de La Hoya P, Marco A, García-Guerrero J, Rivera A. Hepatitis C and B prevalence in Spanish prisons. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(7):857-862. doi:10.1007/s10096-011-1166-5
287. Ramos B, Núñez M, Toro C, et al. Changes in the distribution of hepatitis C virus (HCV) genotypes over time in Spain according to HIV serostatus: Implications for HCV therapy in HCV/HIV-coinfected patients. *J Infect*. 2007;54(2):173-179. doi:10.1016/j.jinf.2006.02.006
288. Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, et al. Human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection in Spain: Prevalence and patient characteristics. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(2). doi:10.1093/ofid/ofw059
289. Cifuentes C, Mancebo-Hernández M, Pérez-Navarro E, et al. Cambios en la prevalencia y distribución genotípica de la coinfección por el virus de la hepatitis C en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;33(2):110-112. doi:10.1016/j.eimc.2014.05.013
290. Ramos-Sánchez M del C, Martín-Gil FJ. [Changes in the distribution of hepatitis C virus (HCV) genotypes over the 1999-2010 period in northern Valladolid, Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. 2011;85(2):227-230. doi:10.1590/S1135-57272011000200010
291. Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9633-9652. doi:10.3748/wjg.v20.i29.9633
292. Quer J, Esteban Mur JI. Epidemiology and Prevention. In: *Viral Hepatitis*. John Wiley & Sons, Ltd; 2013:246-265. doi:10.1002/9781118637272.ch17
293. EMCDDA. *World Hepatitis Day - Hepatitis C among Drug Users in Europe.*; 2016.
294. León P, López JA, Amela C, Elola C, Echevarría JM. Prevalencia de tipos del virus de la hepatitis C en donantes de sangre españoles: resultados de un estudio multicéntrico de ámbito estatal. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999;17(9):448. <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-prevalencia-tipos-del-virus-hepatitis-9122>.
295. Alonso Alonso P, Orduña A, San Miguel Á, et al. Genotipos del virus de la hepatitis C: relación con los factores de riesgo, con la gravedad de la enfermedad hepática y con la respuesta serológica. *Med Clin (Barc)*. 1998;110(18):681-686. <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-genotipos-del-virus-hepatitis-c-2400>. Accessed June 5, 2015.
296. Wiessing L, Ferri M, Grady B, et al. Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in europe: A systematic review of data for scaling up treatment and prevention. *PLoS One*. 2014;9(7). doi:10.1371/journal.pone.0103345
297. Huarte MP, Casi M a. Virología, pruebas diagnósticas, epidemiología y mecanismos de transmisión del VHC. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27(2):41-50.
298. Barrañón Pérez L, Soler Company E, Lorente Fernández L, Pérez Pons J. Efectividad y seguridad de los antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C. *Rev OFIL*. 2016;26(4):243-250.
299. Juanbeltz Zurbano R, Zozaya JM, Repáraz J, et al. Efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica. *An Sist Sanit Navar*. 2017;40(1):57-66. doi:10.23938/ASSN.0006
300. SEIMC. XXI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Málaga, 11-13 de mayo de 2017. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:1-466. doi:10.1016/S0213-005X(10)70009-4

301. GEHEP. III Congreso Nacional del Grupo de Estudio de las Hepatitis Víricas (GEHEP) de la SEIMC. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:1-59. doi:10.1016/S0213-005X(10)70009-4
302. Bertino G, Ardiri A, Proiti M, et al. Chronic hepatitis C: This and the new era of treatment. *World J Hepatol*. 2016;8(2):92-106. doi:10.4254/wjh.v8.i2.92
303. Ioannou G, Beste L, Chang M, et al. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for treatment of patients with hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology*. 2016;151(3):457-471. doi:10.7326/M14-2358.Effect
304. Pineda JA, Núñez-Torres R, Téllez F, et al. Hepatitis C virus reinfection after sustained virological response in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect*. 2016;71(5):571-577. doi:10.1016/j.jinf.2015.07.006
305. Midgard H, Bjørø B, Mæland A, et al. Hepatitis C reinfection after sustained virological response. *J Hepatol*. 2016;64(5):1020-1026. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.001
306. SEIMC. Análisis de resultados de carga viral del VHC año 2016. Control de Calidad de la SEIMC. [www.seimc.org](http://www.seimc.org). <http://www.seimc.org/contenidos/ccs/analisisderesultados/2016/ccs-ar-cv2016-vhc.pdf>. Published 2017.
307. González V, Gomes-Fernandes M, Bascuñana E, et al. Accuracy of a commercially available assay for HCV genotyping and subtyping in the clinical practice. *J Clin Virol*. 2013;58(1):249-253. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.05.005>





## **IX. ÍNDICES COMPLEMENTARIOS**



## 1. Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Estructura del virus de la hepatitis C <sup>10</sup> .....	- 26 -
Ilustración 2. Genoma del VHC, precursor poliproteico, y proteínas funcionales <sup>9</sup> .....	- 27 -
Ilustración 3. Procesamiento de la poliproteína <sup>17</sup> .....	- 29 -
Ilustración 4. Estructura de horquilla de los TMD de E1 y E2, y reorientación hacia el citosol <sup>17</sup> .....	- 31 -
Ilustración 5. Estructura de la proteína NS3 <sup>26</sup> .....	- 33 -
Ilustración 6. Fosforilación de la proteína NS5A <sup>28</sup> .....	- 35 -
Ilustración 7. Estructura de la proteína NS5A <sup>30</sup> .....	- 37 -
Ilustración 8. Estructura de la proteína NS5B <sup>31</sup> .....	- 38 -
Ilustración 9. Distribución global de los genotipos del VHC <sup>56</sup> .....	- 45 -
Ilustración 10. Efectos del Interferón en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC <sup>162</sup> .....	- 90 -
Ilustración 11. Efectos del Interferón en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC <sup>163</sup> .....	- 91 -
Ilustración 12. Mecanismos de acción de los AAD <sup>53</sup> .....	- 94 -
Ilustración 13. <a href="http://www.hcvguidelines.org">www.hcvguidelines.org</a> <sup>272</sup> .....	- 140 -
Ilustración 14. Mapa sanitario valenciano y población por departamentos de salud 2015 <sup>275</sup> .....	- 168 -

## 2. Índice de gráficas

Gráfica 1. Población del estudio .....	- 168 -
Gráfica 2. Densidad de la población en función de la edad .....	- 177 -
Gráfica 3. Diagrama de cajas con la edad media .....	- 179 -
Gráfica 4. Distribución por grupos de edad del total de la población .....	- 180 -
Gráfica 5. Distribución por género del total de la población .....	- 180 -
Gráfica 6. Distribución de la población masculina y femenina por grupos de edad .....	- 181 -
Gráfica 7. Distribución de la población en función de la infección por VIH .....	- 182 -
Gráfica 8. Distribución por grupos de edad en los mono y coinfectados VHC-VIH .....	- 183 -
Gráfica 9. Distribución de la infección por VIH en la población masculina y femenina .....	- 184 -
Gráfica 10. Distribución de la infección por el VHB en el total de la población .....	- 185 -
Gráfica 11. Distribución por grupos de edad en función de la infección por el VHB .....	- 186 -
Gráfica 12. Distribución de la infección por el VHB por género .....	- 188 -
Gráfica 13. Distribución de la población en función de la procedencia .....	- 189 -
Gráfica 14. Distribución de la población del área sanitaria del CHGUV .....	- 189 -
Gráfica 15. Distribución de la población del área sanitaria por localidades .....	- 190 -
Gráfica 16. Distribución por grupos de edad de la población en función de su procedencia .....	- 191 -
Gráfica 17. Distribución de la población en función de su procedencia en hombres y mujeres .....	- 193 -
Gráfica 18. Distribución de la infección por VIH en función de la procedencia .....	- 194 -
Gráfica 19. Distribución de la infección del VHB en función de la procedencia .....	- 196 -
Gráfica 20. Distribución de las vías de transmisión .....	- 195 -
Gráfica 21. Distribución de las vías de transmisión parenteral .....	- 197 -
Gráfica 22. Vías de transmisión en función del género (%) .....	- 200 -
Gráfica 23. Vías de transmisión en función de la infección por el VIH (%) .....	- 201 -
Gráfica 24. Vías de transmisión en función de la infección por el VHB (%) .....	- 202 -
Gráfica 25. Vías de transmisión en función de la procedencia (%) .....	- 203 -

Gráfica 26. Distribución de la población en función del consumo de alcohol .....	203 -
Gráfica 27. Distribución de la población según la presencia de trastornos psiquiátricos .....	204 -
Gráfica 28. Distribución de la población en función de los tratamientos previos frente al VHC .....	205 -
Gráfica 29. Distribución de los pacientes <i>naïve</i> .....	205 -
Gráfica 30. Distribución de los pacientes tratados con IFN .....	206 -
Gráfica 31. Técnica de genotipado del VHC.....	205 -
Gráfica 32. Técnica de genotipado previa al tratamiento con AAD .....	207 -
Gráfica 33. Distribución global de los genotipos del VHC (%) .....	208 -
Gráfica 34. Distribución de los genotipos mayoritarios (>1%) .....	208 -
Gráfica 35. N° de genotipos del VHC realizados al año .....	209 -
Gráfica 36. Evolución de la distribución de los genotipos (2008-2016) .....	210 -
Gráfica 37. Distribución de los genotipos en función del grupo de edad (%) .....	214 -
Gráfica 38. Distribución de los genotipos en función del género (%) .....	215 -
Gráfica 39. Distribución de los genotipos en función de la infección por el VIH (%) .....	217 -
Gráfica 40. Distribución de los genotipos por género en la población no VIH (%) .....	218 -
Gráfica 41. Distribución de los genotipos por género en la población coinfectada VHC-VIH (%) .....	218 -
Gráfica 42. Distribución de los genotipos en función de la infección por el VHB (%) .....	219 -
Gráfica 43. Distribución de los genotipos por género en la población no infectada por el VHB (%) .....	221 -
Gráfica 44. Distribución de los genotipos por género en la población infectada por el VHB (%) .....	221 -
Gráfica 45. Distribución de los genotipos en la población no infectada por el VHB (HBcAc-) y el VIH (%) .....	222 -
Gráfica 46. Distribución de los genotipos en la población infectada por el VHB (HBcAc+) y el VIH (%) .....	223 -
Gráfica 47. Distribución de los genotipos en función de la procedencia (%) .....	224 -
Gráfica 48. Distribución de los genotipos por género en la población del área sanitaria (%) .....	225 -
Gráfica 49. Distribución de los genotipos por género en el centro penitenciario (%) .....	225 -
Gráfica 50. Distribución de los genotipos en la población no penitenciaria en función del VIH (%) .....	226 -
Gráfica 51. Distribución de los genotipos en la población penitenciaria en función del VIH (%) .....	227 -
Gráfica 52. Distribución de los genotipos en función de la localidad o área sanitaria de procedencia (%) .....	228 -
Gráfica 53. Mapa con la distribución de los genotipos por localidades o área sanitaria .....	228 -
Gráfica 54. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión (%) .....	229 -
Gráfica 55. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión nosocomial (%) .....	230 -
Gráfica 56. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión nosocomial (%) .....	230 -
Gráfica 57. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión parenteral (%) .....	231 -
Gráfica 58. Distribución de los genotipos en la población masculina en la vía parenteral (%) .....	233 -
Gráfica 59. Distribución de los genotipos en la población femenina en la vía parenteral (%) .....	233 -
Gráfica 60. Distribución de los genotipos en los pacientes no VIH en función de la vía parenteral (%) .....	234 -
Gráfica 61. Distribución de los genotipos en pacientes HBsAc- en función de la vía parenteral (%) .....	236 -
Gráfica 62. Distribución de los genotipos en pacientes HBsAc+ en función de la vía parenteral (%) .....	236 -
Gráfica 63. Distribución de los genotipos de la población del área sanitaria según la vía parenteral (%) .....	237 -
Gráfica 64. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión no parenteral (%) .....	238 -
Gráfica 65. Distribución de los genotipos en función del consumo de riesgo de alcohol (%) .....	239 -
Gráfica 66. Distribución de los genotipos en función de la presencia de trastornos psiquiátricos (%) .....	240 -

Gráfica 67. Distribución de los genotipos en función del tratamiento previo a los AAD (%) .....	- 242 -
Gráfica 68. Distribución de los genotipos de los pacientes tratados con IFN en función de la RVS (%) .....	- 242 -
Gráfica 69. Distribución de genotipos entre curados con IFN y los pendientes de tratar (%) .....	- 243 -
Gráfica 70. Nº de pacientes tratados con AAD en función de la fecha de inicio del tratamiento .....	- 247 -
Gráfica 71. Distribución de los genotipos de los pacientes tratados con AAD .....	- 248 -
Gráfica 72. Distribución de los genotipos en función del año de inicio del tratamiento con AAD .....	- 249 -
Gráfica 73. Densidad de la población tratada con AAD en función de la edad .....	- 249 -
Gráfica 74. Diagrama de barras con la edad media de la población tratada con AAD .....	- 249 -
Gráfica 75. Distribución por grupos de edad de la población tratada con AAD .....	- 250 -
Gráfica 76. Distribución por género de la población tratada con AAD .....	- 251 -
Gráfica 77. Distribución de la población tratada con AAD en función de la infección por el VIH .....	- 252 -
Gráfica 78. Distribución de la población tratada con AAD en función de su procedencia .....	- 255 -
Gráfica 79. Distribución de la población tratada con AAD en función de las terapias previas con IFN .....	- 256 -
Gráfica 80. Distribución de la población tratada con AAD en función del grado de fibrosis .....	- 257 -
Gráfica 81. Distribución de la población tratada con AAD en función de la carga viral basal (UI/mL) .....	- 259 -
Gráfica 82. Distribución de la población tratada en función de la combinación de AAD (%) .....	- 261 -
Gráfica 83. Distribución de la población según el año de inicio del tratamiento y los AAD .....	- 261 -
Gráfica 84. Distribución de la población tratada en función de la duración del tratamiento .....	- 262 -
Gráfica 85. Distribución de la población en función de la duración y el año de inicio del tratamiento .....	- 262 -
Gráfica 86. Distribución de la población en función de la CV a las 4 semanas de inicio del tratamiento .....	- 263 -
Gráfica 87. Tasa de RVS en función de la carga viral a las 4 semanas de inicio del tratamiento con AAD .....	- 264 -
Gráfica 88. Distribución de la población tratada con AAD en función de la CV al finalizar el tratamiento .....	- 264 -
Gráfica 89. Tasa de RVS en función de la carga viral al finalizar el tratamiento .....	- 265 -
Gráfica 90. Distribución de la población tratada con AAD en función de la RVS .....	- 265 -
Gráfica 91. Tasa de RVS en función de la combinación de AAD utilizada .....	- 267 -
Gráfica 92. Tasa de RVS en función del genotipo .....	- 268 -
Gráfica 93. Nº de pacientes tratados con AAD con RVS y sin RVS .....	- 276 -
Gráfica 94. Tasa de RVS y no RVS de los pacientes tratados con AAD en función del grupo de edad (%) .....	- 278 -
Gráfica 95. Tasa de RVS y no RVS de los pacientes tratados con AAD en función del género (%) .....	- 278 -
Gráfica 96. Tasa de RVS y no RVS de los pacientes tratados con AAD en función del VIH (%) .....	- 279 -
Gráfica 97. Tasa de RVS y no RVS de los pacientes tratados con AAD según los tratamientos previos (%) .....	- 280 -
Gráfica 98. Tasa de RVS y no RVS en función del grado de fibrosis hepática (%) .....	- 281 -
Gráfica 99. Tasa de RVS y no RVS de los pacientes tratados con AAD en función de la CV basal (%) .....	- 281 -
Gráfica 100. Tasa de RVS y no RVS en función de la RVR (%) .....	- 282 -
Gráfica 101. Tasa de RVS y no RVS en función de la CV (UI/mL) al finalizar el tratamiento (%) .....	- 283 -
Gráfica 102. Tasa de RVS y no RVS en función de la duración del tratamiento con AAD (%) .....	- 284 -
Gráfica 103. Tasa de RVS y no RVS de los pacientes en función de la combinación utilizada de AAD (%) .....	- 284 -

### 3. Índice de tablas

Tabla 1. Puntos de corte en el cribaje de la serología de VHC + que no necesita confirmación .....	- 66 -
Tabla 2. Límite de detección de ARN-VHC en función del laboratorio .....	- 70 -

Tabla 3. Índice de actividad histológica de Knodell .....	- 79 -
Tabla 4. Sistema de puntuación METAVIR .....	- 79 -
Tabla 5. Sistema de clasificación de Scheuer .....	- 80 -
Tabla 6. Variables y puntuación para la clasificación de Child-Turcotte-Pugh.....	- 85 -
Tabla 7. Clasificación de los AAD .....	- 95 -
Tabla 8. Recomendaciones de las combinaciones de AAD en función del Genotipo (EASL) 270.....	- 139 -
Tabla 9. Valores del Índice de Kappa.....	- 175 -
Tabla 10. Grupos de edad y edad media.....	- 179 -
Tabla 11. Género y edad media del total de la población .....	- 180 -
Tabla 12. Distribución por grupos de edad según el género .....	- 181 -
Tabla 13. Distribución por género y grupos de edad .....	- 181 -
Tabla 14. Edad media en función de la infección por el VIH .....	- 182 -
Tabla 15. Distribución por grupos de edad en función de la infección por el VIH.....	- 183 -
Tabla 16. Distribución de la población en grupos de edad e infección por el VIH .....	- 183 -
Tabla 17. Distribución por género en función de la infección por el VIH .....	- 184 -
Tabla 18. Distribución de la infección por el VIH en función del género .....	- 184 -
Tabla 19. Edad media en función de la infección por el VHB .....	- 186 -
Tabla 20. Distribución por grupos de edad en función de la infección por el VHB .....	- 186 -
Tabla 21. Distribución de la población en grupos de edad e infección por el VHB.....	- 187 -
Tabla 22. Distribución por género en función de la infección por el VHB.....	- 187 -
Tabla 23. Distribución de la infección por el VHB en función del género .....	- 187 -
Tabla 24. Distribución de la población en función de la infección por el VHB y el VIH.....	- 188 -
Tabla 25. Distribución de la infección por el VIH en función de la infección por el VHB .....	- 188 -
Tabla 26. Edad media en función de la procedencia del total de la población.....	- 191 -
Tabla 27. Distribución por grupos de edad en función de la procedencia .....	- 191 -
Tabla 28. Distribución por grupos de edad y procedencia del total de la población.....	- 192 -
Tabla 29. Edad media en función de la localidad .....	- 192 -
Tabla 30. Distribución por género en función de la procedencia .....	- 193 -
Tabla 31. Distribución por género en función de la localidad o área sanitaria .....	- 193 -
Tabla 32. Distribución de la infección del VIH en función de la procedencia.....	- 194 -
Tabla 33. Distribución de la infección por el VIH en función de la localidad.....	- 195 -
Tabla 34. Distribución de la infección del VHB en función de la procedencia .....	- 195 -
Tabla 35. Distribución de la infección por el VHB en función de la localidad o área sanitaria .....	- 196 -
Tabla 36. Edad media en función de la vía de transmisión .....	- 197 -
Tabla 37. Distribución por grupos de edad en función de las vías de transmisión.....	- 198 -
Tabla 38. Distribución por grupos de edad en función de las vías de transmisión parenteral.....	- 198 -
Tabla 39. Distribución por grupos de edad en función de las vías de transmisión no parenteral .....	- 199 -
Tabla 40. Distribución por género en función de las vías de transmisión .....	- 199 -
Tabla 41. Distribución de la infección por el VIH en función de la vía de transmisión .....	- 200 -
Tabla 42. Distribución de la infección por el VHB en función de la vía de transmisión .....	- 201 -
Tabla 43. Distribución del origen de la población en función de la vía de transmisión .....	- 202 -
Tabla 44. Distribución global de los genotipos del VHC.....	- 207 -
Tabla 45. Nº de genotipos realizados al año (2008-2016) .....	- 209 -
Tabla 46. Distribución de la procedencia de los pacientes en función del año del genotipo.....	- 209 -
Tabla 47. Distribución de los genotipos en función del año de su determinación.....	- 210 -
Tabla 48. Distribución de los genotipos por año en el área sanitaria CHGUV .....	- 211 -
Tabla 49. Distribución de los genotipos por año en la población penitenciaria .....	- 212 -

Tabla 50. Distribución de los genotipos por año en los mono infectados VHC .....	- 212 -
Tabla 51. Distribución de los genotipos por año en los coinfectados VHC-VIH .....	- 213 -
Tabla 52. Edad media en función del genotipo .....	- 213 -
Tabla 53. Distribución de los genotipos por grupos de edad .....	- 214 -
Tabla 54. Distribución de los genotipos en función del género .....	- 215 -
Tabla 55. Edad media en función del genotipo y el género .....	- 216 -
Tabla 56. Distribución de los genotipos en función de la infección por el VIH .....	- 216 -
Tabla 57. Edad media en función del genotipo y la infección por el VIH .....	- 217 -
Tabla 58. Distribución de los genotipos en función de la infección por el VIH y el género .....	- 218 -
Tabla 59. Distribución de los genotipos en función de la infección por el VHB .....	- 219 -
Tabla 60. Distribución de los genotipos en función del Ag Australia del VHB .....	- 220 -
Tabla 61. Edad media en función del genotipo y la infección por el VHB .....	- 220 -
Tabla 62. Distribución de los genotipos en función de la infección por el VHB y el género .....	- 221 -
Tabla 63. Distribución de los genotipos en función de la infección por el VHB y el VIH .....	- 222 -
Tabla 64. Distribución de los genotipos en función de la procedencia .....	- 223 -
Tabla 65. Edad media en función del genotipo y la procedencia .....	- 224 -
Tabla 66. Distribución de los genotipos en función de la procedencia y el género .....	- 225 -
Tabla 67. Distribución de los genotipos en función de la procedencia y la infección por el VIH .....	- 226 -
Tabla 68. Distribución de los genotipos en función de la localidad .....	- 227 -
Tabla 69. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión .....	- 229 -
Tabla 70. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión parenteral .....	- 230 -
Tabla 71. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión parenteral .....	- 231 -
Tabla 72. Edad media en función del genotipo y la vía de transmisión parenteral .....	- 232 -
Tabla 73. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión parenteral y el género .....	- 232 -
Tabla 74. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión parenteral y el VIH .....	- 234 -
Tabla 75. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión parenteral y el VHB .....	- 235 -
Tabla 76. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión parenteral y la procedencia .....	- 236 -
Tabla 77. Distribución de los genotipos en función de la vía de transmisión No parenteral .....	- 237 -
Tabla 78. Distribución de los genotipos entre la vía desconocida y el uso de material no desechable .....	- 238 -
Tabla 79. Distribución de los genotipos en función del consumo de riesgo de alcohol .....	- 239 -
Tabla 80. Distribución de los genotipos en función de la presencia de trastornos psiquiátricos .....	- 240 -
Tabla 81. Distribución de los genotipos en función del tratamiento previo a los AAD .....	- 241 -
Tabla 82. Distribución de los genotipos en función de la RVS a un tratamiento con IFN (antes de los AAD) .....	- 242 -
Tabla 83. Distribución de los genotipos curados con IFN y los pendientes de tratar tras estas terapias .....	- 243 -
Tabla 84. Genotipo mediante la PCR-RT y secuenciación de la región NS5B .....	- 245 -
Tabla 85. Distribución de los genotipos de los pacientes tratados con AAD .....	- 247 -
Tabla 86. Distribución de los genotipos en función del año de inicio del tratamiento con AAD .....	- 248 -
Tabla 87. Edad media de la población tratada con AAD en función del año de inicio del tratamiento .....	- 250 -
Tabla 88. Distribución por grupos de edad en función del año de inicio del tratamiento con AAD .....	- 250 -
Tabla 89. Edad media en función del genotipo (pacientes tratados) .....	- 251 -
Tabla 90. Distribución por género en función del año de inicio del tratamiento con AAD .....	- 252 -
Tabla 91. Distribución de los genotipos de los pacientes tratados en función del género .....	- 252 -
Tabla 92. Distribución en función de la infección por el VIH y el año de inicio del tratamiento con AAD .....	- 253 -
Tabla 93. Genotipos en función de la infección por el VIH de la población tratada con AAD .....	- 253 -
Tabla 94. Características de los pacientes tratados con AAD en función de la infección por el VIH .....	- 254 -
Tabla 95. Distribución de la población según la procedencia y el año de inicio del tratamiento .....	- 255 -
Tabla 96. Distribución de los genotipos de la población tratada con AAD en función de la procedencia .....	- 256 -

---

Tabla 97. Distribución de la población según los tratamientos con IFN y el año de inicio con AAD .....	- 257 -
Tabla 98. Genotipos de la población tratada con AAD en función de los tratamientos previos con IFN .....	- 257 -
Tabla 99. Distribución de la población en función de la fibrosis y el año de inicio del tratamiento .....	- 258 -
Tabla 100. Distribución de los genotipos de la población tratada con AAD en función de la fibrosis .....	- 258 -
Tabla 101. Distribución de la población en función de la CV basal y el año de inicio del tratamiento .....	- 259 -
Tabla 102. Distribución de los genotipos de la población tratada con AAD en función de la CV basal .....	- 259 -
Tabla 103. Distribución de los genotipos en función del tratamiento con AAD utilizado .....	- 260 -
Tabla 104. Distribución de genotipos en función de la RVR con los AAD .....	- 263 -
Tabla 105. Distribución de genotipos en función de la respuesta viral al final del tratamiento con AAD .....	- 265 -
Tabla 106. Resultados del tratamiento con AAD en función del genotipo .....	- 267 -
Tabla 107. Resultados del tratamiento con SOF+SIM en los pacientes genotipo 1 .....	- 268 -
Tabla 108. Resultados del tratamiento con SOF/LED en los pacientes genotipo 1 .....	- 270 -
Tabla 109. Resultados del tratamiento con 3D en los pacientes genotipo 1 .....	- 272 -
Tabla 110. Resultados del tratamiento con SOF+DCL en los pacientes genotipo 3 .....	- 273 -
Tabla 111. Resultados del tratamiento con SOF+SIM en los pacientes genotipo 4 .....	- 274 -
Tabla 112. Resultados del tratamiento con SOF/LED en los pacientes genotipo 4 .....	- 274 -
Tabla 113. Distribución del total de los genotipos de la población tratada con AAD en función de la RVS .....	- 276 -
Tabla 114. Distribución de los genotipos mayoritarios en función de la RVS .....	- 277 -
Tabla 115. Edad media en función de la RVS .....	- 277 -
Tabla 116. Distribución por grupos de edad en función de la RVS .....	- 277 -
Tabla 117. Distribución por género de la población tratada con AAD en función de la RVS .....	- 278 -
Tabla 118. Distribución de la infección por el VIH de la población tratada con AAD en función de la RVS .....	- 279 -
Tabla 119. Distribución de los pacientes en función del tratamiento previo a los AAD y la RVS .....	- 280 -
Tabla 120. Distribución de los pacientes tratados con AAD en función de la fibrosis hepática y la RVS .....	- 280 -
Tabla 121. Distribución de los pacientes tratados con AAD en función de la CV basal y la RVS .....	- 281 -
Tabla 122. Distribución de los pacientes en función de la RVR y la RVS .....	- 282 -
Tabla 123. Distribución de los pacientes en función de la CV al finalizar el tratamiento y la RVS .....	- 283 -
Tabla 124. Distribución de los pacientes tratados en función de la duración del tratamiento y la RVS .....	- 283 -
Tabla 125. Distribución de los pacientes tratados con AAD en función de la combinación y la RVS .....	- 284 -
Tabla 126. Resistencias del VHC en los pacientes sin RVS, tratamiento de rescate utilizado y RVS .....	- 286 -
Tabla 127. Distribución de los genotipos tras los distintos tratamientos del VHC .....	- 288 -
Tabla 128. Distribución de los genotipos de la población seleccionada en la comparación de técnicas .....	- 290 -
Tabla 129. Comparación genotipo/subtipo entre la PCR-RT y la secuenciación de la región NS5B .....	- 290 -
Tabla 130. Discordancias entre el genotipo del VHC por PCR-RT y por secuenciación región NS5B .....	- 291 -
Tabla 131. Distribución de los genotipos en España, Comunidad Valenciana, y población del CHGUV .....	- 299 -