



VNIVERSITAT
D VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia

Departament Medicina

Programa de Doctorado de Medicina 3139

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO RETROSPECTIVO DE 10 AÑOS
DE LOS ENFERMOS CON VIRUS C ATENDIDOS EN EL SERVICIO
DE MEDICINA DIGESTIVA DEL HOSPITAL CLÍNICO
UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Tesis Doctoral

Presentada por:

Laura Puchades Lanza

Dirigida por:

Dr. Miguel Ángel Serra Desfilis

Dra. María Desamparados Escudero García

Valencia, marzo de 2021

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: SERRA DESFILIS, MIGUEL ANGEL. N.I.F. 19504805T, CATEDRÁTICO DE MEDICINA
Departamento/Instituto: MEDICINA Centro: FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

2.- Apellidos y nombre: ESCUDERO GARCÍA, MARÍA DESAMPARADOS. N.I.F.22665036P, PROFESORA CONTRATADA
DOCTOR. Departamento/Instituto: MEDICINA Centro: FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "Estudio epidemiológico retrospectivo de 10 años de los enfermos con virus C atendidos en el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia."

de D/Dña. PUCHADES LANZA, LAURA.

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

Fecha: Febrero 2021



Fdo.: Serra Desfilis, Miguel Ángel.

Director



Fdo.: Escudero García, M^a Desamparados.

Directora

ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

AGRADECIMIENTOS

Dar las gracias de todo corazón al **Dr. Miguel Ángel Serra Desfilis**, en primer lugar, por confiar en mí, permitirme trabajar a su lado y enseñarme tanto. Y como codirector de esta tesis agradecerle su dedicación, paciencia, conocimientos y apoyo constante en la elaboración de este proyecto, ya que, sin su ayuda, esto no habría sido posible. Es todo un ejemplo a seguir tanto profesional como personalmente.

De igual modo, agradecer a la **Dra. M^a Desamparados Escudero García**, codirectora de esta tesis, la paciencia que ha tenido conmigo, su ayuda, su disposición, su tiempo y sobre todo no permitirme desistir de finalizar este proyecto. Poder trabajar a su lado y transmitirme sus conocimientos me permite seguir creciendo a diario.

A mis padres, por su amor incondicional, entrega y sacrificio, gracias a ellos he llegado a ser la persona que soy, a mi hermano por ser mi ejemplo de persona en la vida, y a la familia que he formado: mi marido Manuel, mis hijos Manel y Jaime, por apoyarme en mis proyectos y por su enorme paciencia.

“No importa la lentitud con la que avances, siempre y cuando no te detengas.”

Confucio.

ABREVIATURAS

AAD: Antivirales de acción directa.

ADVP: Adictos a drogas por vía parenteral.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ALT: Alanino aminotransferasa.

Anti- LKM – 1: Anticuerpos contra la actina y microsomas de hígado/riñón.

APOE: Apolipoproteína E

ARN: Ácido ribonucleico.

AST: Aspartato aminotransferasa

c22-c: Anticuerpos frente al Core

c33-c: Anticuerpos frente al Core

CDC: Center for Disease control and Prevention, Centro para la prevención y control de enfermedades.

CEIC: Comité de Ética de Investigación Clínica.

CHC: Hepatocarcinoma.

Core: Subunidad de la proteína estructural de la cápside viral.

E1: Proteína estructural de la cápside viral.

E2: Proteína estructural de la cápside viral.

ECDC: European Center for Disease control and Prevention, Centro Europeo para la prevención y control de enfermedades.

EEE: Espacio Económico Europeo.

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

EPA-OD: Estudio postautorización otros diseños.

ER: Glicoproteína de envuelta.

FC: Fragmento de región cristalizable.

GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética

GPT: Transaminasa glutámico pirúvica.

Ig G: Inmunoglobulina G

INF- α : Interferón alfa.

IP: Inhibidores de la proteasa.

IRES: Internal Ribosome Entry Site, Sitio Interno de Entrada al Ribosoma.

LD: Gotas lipídicas.

NS2: Nonstructural protein, proteína no estructural.

NS3: Nonstructural protein, proteína no estructural.

NS4A: Nonstructural protein, proteína no estructural.

NS4B: Nonstructural protein, proteína no estructural.

NS5A: Nonstructural protein, proteína no estructural.

NS5B: Nonstructural protein, proteína no estructural.

NTR: Regiones no codificantes.

OMS: Organización mundial de la Salud.

P7: Proteína canal iónico 7.

Peg-INF: Interferón pegilado.

PIFN - α : Interferón alfa pegilado.

PTC: Porfiria cutánea tarda.

RBV: Ribavirina.

RdRp: ARN polimerasa dependiente de ARN .

REBA: Registro de incidentes de contacto biológico.

RGPD: Reglamento General de Protección de Datos.

RIBA: recombinant immunoblot assay, ensayo inmunoblot recombinante.

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa.

RVS: Respuesta viral sostenida.

UE: Unión Europea.

UI: Unidades internacionales.

UTR: Untranslated región, región no traducida.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

RESUMEN

Introducción: La hepatitis C es una enfermedad global, y un serio problema de Salud Pública a nivel mundial. Este virus presenta una rápida replicación lo que explica la persistencia de la infección. El 85% de las personas infectadas se convierten en crónicas, este porcentaje depende de varios factores como: edad, sexo, etnia, coinfección con otros virus e incluso la respuesta inmunológica.

Objetivos: Conocer a través de un estudio epidemiológico retrospectivo las características clínicas y biológicas de los enfermos que acuden a consultas externas de la Sección de Hepatología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Observar el cambio en dichas características, como afecta la edad y el sexo, cuales son los factores determinantes para iniciar tratamiento y como evoluciona la fibrosis de nuestra población.

Material y métodos: Estudio epidemiológico retrospectivo observacional en el que se analizan los datos recogidos en historia clínica y bases de datos propias, en un período comprendido entre enero 2006 y diciembre de 2016, con la finalidad de poder establecer unas relaciones de asociación, excluyéndose aquellos enfermos que habían ingresado en la Unidad de Hospitalización sin posterior control en consultas externas o aquellos que acudieron solo a la primera visita y por no acudir a una segunda visita no se pudo completar el estudio ni conocer datos asociados.

Resultados: Existe un claro predominio de formas avanzadas de lesión hepática y mayor presencia de comorbilidades en edades mayores. En cuanto al tratamiento recibido solamente el 17,7% de los pacientes mayores de 61 años han llevado un tratamiento con INF, y se ha visto que la edad, presencia de cirrosis y presencia de comorbilidades al inicio es determinante para recibir tratamiento y obtener una RVS. La supervivencia de los enfermos de VHC está condicionada

por mayor edad, presencia de cirrosis en el diagnóstico inicial y ausencia de RVS al tratamiento con INF.

Conclusión: No ha habido cambios en las características de los pacientes estudiados durante los 10 años de seguimiento. La edad de los pacientes en el momento del diagnóstico es relevante para la evolución de la fibrosis. Fundamentalmente la ausencia de cirrosis es el factor determinante para indicar tratamiento con regímenes de Interferón siendo la respuesta al tratamiento la que condiciona la mejoría de la fibrosis, constituyéndose como factor predictivo independiente en la regresión de la fibrosis hepática.

ÍNDICE

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
INTRODUCCIÓN.....	5
HIPOTÉISIS.....	57
OBJETIVOS.....	61
MATERIAL Y MÉTODOS	65
RESULTADOS.....	75
1. <i>Diagnostico</i>	77
2. <i>Antecedentes epidemiológicos</i>	78
3. <i>Edad y Sexo</i>	80
4. <i>Contacto con virus B</i>	81
5. <i>Biopsia hepática</i>	82
6. <i>Fibroscan</i>	84
7. <i>Detección de RNA-VHC</i>	84
8. <i>Genotipos</i>	85
9. <i>Tiempo de seguimiento</i>	87
10. <i>Influencia del año de diagnóstico</i>	88
10.1 <i>Global</i>	88
10.2 <i>Por edades</i>	89
10.3 <i>Cirrosis</i>	90
10.4 <i>Diagnóstico clínico</i>	93
10.5 <i>Antecedentes epidemiológicos</i>	94
10.6 <i>Genotipos</i>	96
10.7 <i>Fibroscan</i>	97
10.8 <i>Comorbilidades</i>	98
11. <i>Influencia de la edad al diagnostico</i>	100
11.1 <i>Gravedad de la lesión</i>	100
11.2 <i>Cirrosis</i>	101
11.3 <i>relación grupos de edad y genotipo</i>	101

11.4 Relación de edad y antecedentes epidemiológicos	102
11.5 Presencia de comorbilidades según edades.....	103
11.6 Fibroscan y rangos de edad	104
<i>12. Influencia de la presencia de comorbilidades en relación a la presencia de cirrosis en el momento del diagnóstico.</i>	<i>106</i>
<i>13. Tratamiento.....</i>	<i>107</i>
13.1 Pacientes tratados con INF antes del año 2016.....	111
13.2 Respuesta al tratamiento con INF.....	116
<i>14. Progresión o regresión de la fibrosis de forma espontánea, sin haber recibido tratamiento.....</i>	<i>119</i>
<i>15. Regresión logística de presencia de cirrosis en el diagnóstico y progresión de fibrosis</i>	<i>126</i>
15.1 Factores determinantes de presentar cirrosis en el momento de diagnóstico	126
15.2 Factores determinantes de mejoría de la fibrosis	127
15.3 Factores determinantes de la progresión de la fibrosis.....	127
<i>16. Estudio evolutivo</i>	<i>128</i>
DISCUSIÓN.....	135
CONCLUSIONES.....	157
BIBLIOGRAFÍA	161
TABLAS	187
FIGURAS	191
ANEXOS	197
ANEXO 1	199
ANEXO 2	203
ANEXO 3	205
ANEXO 4	207

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

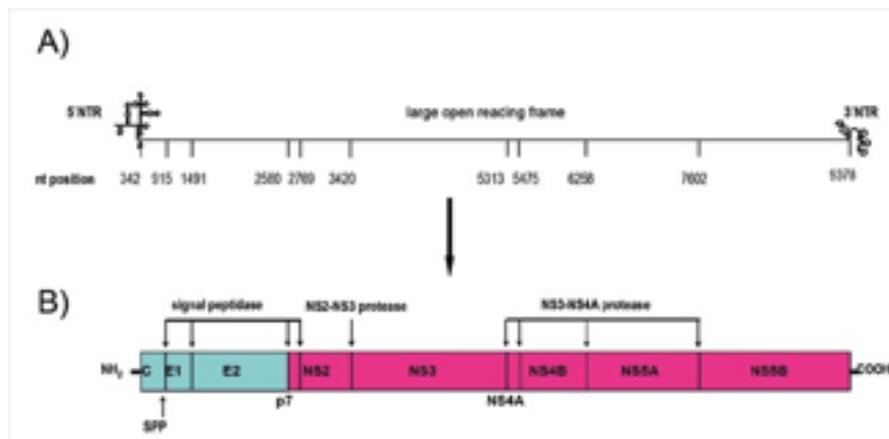
La hepatitis C es una enfermedad global, y un serio problema de Salud Pública a nivel mundial. Las estimaciones dicen que entre 130-170 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC), con estas cifras podemos decir que se trata de una pandemia viral. Este virus de la familia flaviviridae presenta una rápida replicación lo que explica la persistencia de la infección. El 85% de las personas infectadas se convierten en crónicas, este porcentaje depende de varios factores como: edad, sexo, etnia, coinfección con otros virus e incluso la respuesta inmunológica. Factores que van a ser estudiados en esta tesis.

VIROLOGÍA

El virus de la hepatitis C es un virus ácido ribonucleico (ARN) del género Hepacivirus de la familia Flaviviridae¹. La célula diana del VHC es el hepatocito y también muy probablemente los linfocitos B. Este virus es una cadena espiral monocatenaria de ARN en sentido reverso de 9600 nucleótidos flanqueada en los extremos por dos regiones no codificantes (NTR) de 3' y 5'.

Durante la replicación viral la poliproteína se adhiere víricamente como enzima huésped en las tres proteínas estructurales (Core, E1 y E2) y siete proteínas no estructurales (P7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B)². Las proteínas estructurales son componentes esenciales de los viriones del VHC, mientras que las proteínas no estructurales no tienen relación con los viriones, pero están involucrados en la replicación del ARN y la morfogénesis del virión.

Figura1: Organización del genoma y procesamiento de poliproteínas. A) posiciones de nucleótidos corresponden a la cepa de HCV H77 genotipo 1a, número de acceso NC_004102. nt, nucleótido; NTR, región no codificada. B) Sitios de escisión dentro de la poliproteína precursora del VHC para la péptido peptidasa señal (SPP) y las proteasas virales NS2 / NS3 y NS3 / NS4A, respectivamente



Fuente: Hepatology 2016.

El marco de lectura abierto es flanqueado por las regiones no codificadas 5' y 3' conteniendo secuencias de nucleótidos relevantes para la regulación de la replicación viral.

El extremo 5'NTR tiene aproximadamente unos 340 nucleótidos con una estructura secundaria compleja de cuatro dominios distintos. Los primeros 125 nucleótidos del 5'NTR que abarcan los dominios 1 y 2, se ha visto que son esenciales para la replicación viral del ARN^{3,4}. Los dominios del 2 al 4 crean un sitio interno de entrada al ribosoma cuya principal función es la unión de las células hospedadoras al ARN vírico en la estructura conocida como Sitio Interno de Entrada al Ribosoma (IRES).

El extremo 3'NTR consiste en tres regiones distintas funcionales. La variabilidad de esta región es aproximadamente de 40 nucleótidos y no es esencial para la replicación del ARN, sin embargo, la delección de esta secuencia produce una disminución significativa de la eficacia de la replicación^{4,5}.

El VHC es uno de los virus con mayor grado de diversidad genética. La elevada velocidad de replicación y la baja fidelidad de la ARN polimerasa dependiente de ARN son los causantes de su elevada variabilidad genética.

- **Replicación**

El proceso de replicación es extremadamente complejo y se cree que puede producir hasta 10 trillones de viriones al día. Esta replicación ocurre a través de la enzima ARN polimerasa que no puede corregir los errores del ARN y esto da lugar a una gran heterogeneidad del virus, esta es extremadamente importante a la hora del diagnóstico y tratamiento de la infección⁶.

El complejo proceso de replicación del ARN del VHC es poco conocido. La enzima clave para la replicación de ARN viral es NS5B, una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) del VHC. Además, se sabe que varios factores celulares y también virales forman parte del complejo de replicación del ARN del VHC. Un factor viral importante para la formación del complejo de replicación parece ser NS4B, que es capaz de inducir una membrana membranosa derivada de ER que contiene la mayoría de las proteínas de VHC no estructurales, incluida NS5B. Esto podría servir como la plataforma para los próximos pasos de la replicación del ARN viral. El RdRp usa el ARN genómico del VHC de cadena positiva genómico liberado previamente como plantilla para la síntesis de un ARN de cadena negativa intermedia⁷.

Después de que la polimerasa viral se ha unido a su plantilla, se supone que la NS3 helicasa desenrolla las supuestas estructuras secundarias del ARN molde para facilitar la síntesis del ARN de cadena negativa. A su vez, de nuevo con la ayuda de la helicasa NS3, la molécula de ARN antisentido recién sintetizada sirve como plantilla para la síntesis de numerosos ARN de cadena positiva. El ARN sentido resultante puede usarse posteriormente como ARN genómico para la progenie del VHC, así como para la traducción de poliproteína^{8,9}.

Esto indica que la replicación inicial del ARN del VHC puede garantizar una infección sostenida de la célula huésped independientemente de la integridad continua de la molécula de ARN del VHC que infecta.

- **Ensamblaje y liberación**

Después de que hayan sido sintetizadas las proteínas virales, las glucoproteínas y el ARN del VHC genómico, estos componentes individuales deben organizarse para producir viriones infecciosos. El ensamblaje viral es un procedimiento de múltiples pasos que involucra la mayoría de los componentes virales junto con muchos factores celulares. La investigación del ensamblaje viral y la liberación de partículas está poco estudiada ya que el desarrollo de modelos *in vitro* para la producción y liberación del VHC infeccioso es bastante reciente. Hallazgos recientes sugieren que el ensamblaje viral tiene lugar dentro del retículo endoplásmico¹⁰ y que las gotas de lípidos (LD) están involucradas en la formación de partículas^{11,12}. Parece que la proteína del núcleo asociada a LD se dirige a proteínas virales no estructurales y al complejo de replicación del ARN del VHC, incluido el ARN de cadena positiva y negativa desde el retículo endoplásmico al LD¹¹. Además de la proteína Core, la NS5A asociada a LD que interactúa con la apolipoproteína E (apoE) parece jugar un papel clave en la formación de partículas virales infecciosas¹³.

Estudios recientes sugieren que el NS2 del VHC puede ser el coordinador del ensamblaje del virión a través de múltiples interacciones con varias proteínas virales y hospedadoras, respectivamente¹⁴. Finalmente, las partículas similares a virus esféricas asociadas con las membranas se pueden ver muy cerca del LD. Al usar anticuerpos específicos, se observó que las partículas parecidas a virus contenían proteína central así como moléculas de glucoproteína E2, lo que indica que estas estructuras pueden representar el VHC infeccioso. Sin embargo, los mecanismos precisos para la formación y liberación de partículas de VHC infecciosas aún se desconocen en gran medida.

Hoy en día se conocen más de 1300 secuencias genómicas completas, aún así, con todos los datos disponibles se sabe que existen 7 serotipos, lo bueno es que existe poca variabilidad genética entre los subtipos dentro de un mismo serotipo¹⁵.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO Y PRUEBAS CLÍNICAS

El diagnóstico de la infección por VHC comienza con una anamnesis y exploración física seguido de técnicas analíticas e imagen. Hoy por hoy contamos con técnicas para el diagnóstico tan precisas que nos permiten monitorizar el tratamiento de la infección por VHC dependiendo del genotipado del virus.

Pruebas serológicas.

1 Detección de anticuerpos frente al VHC

Trata de detectar la presencia de anticuerpos frente al VHC, pudiendo saber si ha existido un contacto previo con el virus, pero no tenemos información si esta infección se está dando en el momento actual o es debida a un contacto previo. Los primeros anticuerpos que aparecen cuando una persona es infectada son los anticuerpos frente al Core (antígeno c22-c) y NS3 (c33-c), la técnica más utilizada para la detección de estos anticuerpos es el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) ya que su uso es fácil. Esta técnica usa antígenos específicos del VHC o péptidos sintéticos que se unen de manera específica a los anticuerpos séricos anti-VHC, inmunoglobulina G (Ig G), y son fijados a los micropocillos de las placas produciendo una reacción enzimocolorimétrica, posteriormente estas placas son reveladas y leídas en un espectrofotómetro, pudiendo así saber la cantidad de anticuerpos que hay presentes¹⁶.

Los ELISA de tercera generación que se usan a partir de 1996 presentan una especificidad y sensibilidad del 99% ya que incluyen epítomos de la región del Core y de las regiones NS3, NS4 y NS5. Esta prueba ha hecho que se acorte el periodo de ventana de las primoinfecciones a unas 4 semanas. Esta técnica tiene ciertas limitaciones como dar falsos negativos en pacientes inmunodeprimidos, dar como resultado un débil positivo, que para saber si finalmente es un falso o un verdadero positivo se utilizará el

punto de corte de la técnica de determinación de anti-VHC a partir del cual un positivo será cierto el 95% de las veces¹⁷.

La detección de anti-VHC no nos sirve para pronosticar la evolución de la infección ni la cronificación de la misma, ni es útil en el seguimiento de pacientes que ya han sido tratados con antivirales, o si el virus ha sido erradicado.

2 Técnicas de inmunotransferencia recombinante (RIBA-VHC)

Esta técnica se basa en la detección de anticuerpos anti-VHC del suero unido a distintos antígenos recombinantes fijados en una membrana de nitrocelulosa y nos informa si un resultado anti-VHC positivo es debido a una exposición al virus o se trata de un falso positivo, la determinación de RIBA no distingue entre infección pasada o actual. Esta prueba no se suele hacer de manera rutinaria debido al alto coste y es reemplazada por técnicas de detección directa del virus que aportan información más útil¹⁸.

Pruebas moleculares.

- Detección de ARN-VHC

Hasta 1997, los resultados cuantitativos del VHC procedentes de distintos sistemas de detección del ARN del VHC no tenían porque corresponderse, esto producía bastante confusión por ello y teniendo en cuenta que es importante para el manejo del paciente que las determinaciones del ARN del VHC sean exactas, la Organización mundial de la Salud (OMS) estableció unos estándares basándose en unidades internacionales (UI) las cuales se aplicaron a todos los test de detección de ARN.

Por otra parte, los test de detección temprana del ARN del VHC pueden dar lugar a resultados falsos negativos debido a la inhibición de la polimerasa o falsos positivos por contaminación de la muestra¹⁹.

Hoy en día existen numerosos test comercializados para la detección del ARN del VHC como se muestra en la tabla a continuación.

Tabla1: Tipos de test para la detección del ARN del VHC

Test comercial	Distribuidor	Tecnología
Qualitativos		
Amplicor™ HCV 2.0	Roche Molecular Systems	PCR
Versant™ HCV	Siemens Medical Solutions Diagnostics	TMA
Quantitativos		
Amplicor™ HCV Monitor 2.0	Roche Molecular Systems	PCR
HCV SuperQuant™	National Genetics Institute	PCR
Versant™ HCV RNA 3.0	Siemens Medical Solutions Diagnostics	bDNA
Cobas AmpliPrep/ High pure system / Cobas® TaqMan®	Roche Molecular Systems	PCR en Tiempo Real
Abbott RealTime™ HCV	Abbott Diagnostics	PCR en Tiempo Real
Artus HCV QS-RGQ assay	Qiagen	PCR en Tiempo Real
Versant™ HCV 1.0 kPCR assay	Siemens Medical Solutions Diagnostics	PCR en Tiempo Real

Fuente: elaboración propia.

Los test cualitativos tenían unos límites de detección sustancialmente más bajos en comparación con los test cuantitativos, los costes también eran sustancialmente más bajos en los ensayos cualitativos, debido a esto los test cualitativos fueron en el pasado usados como primer tipo de diagnóstico.

Genotipado del virus.

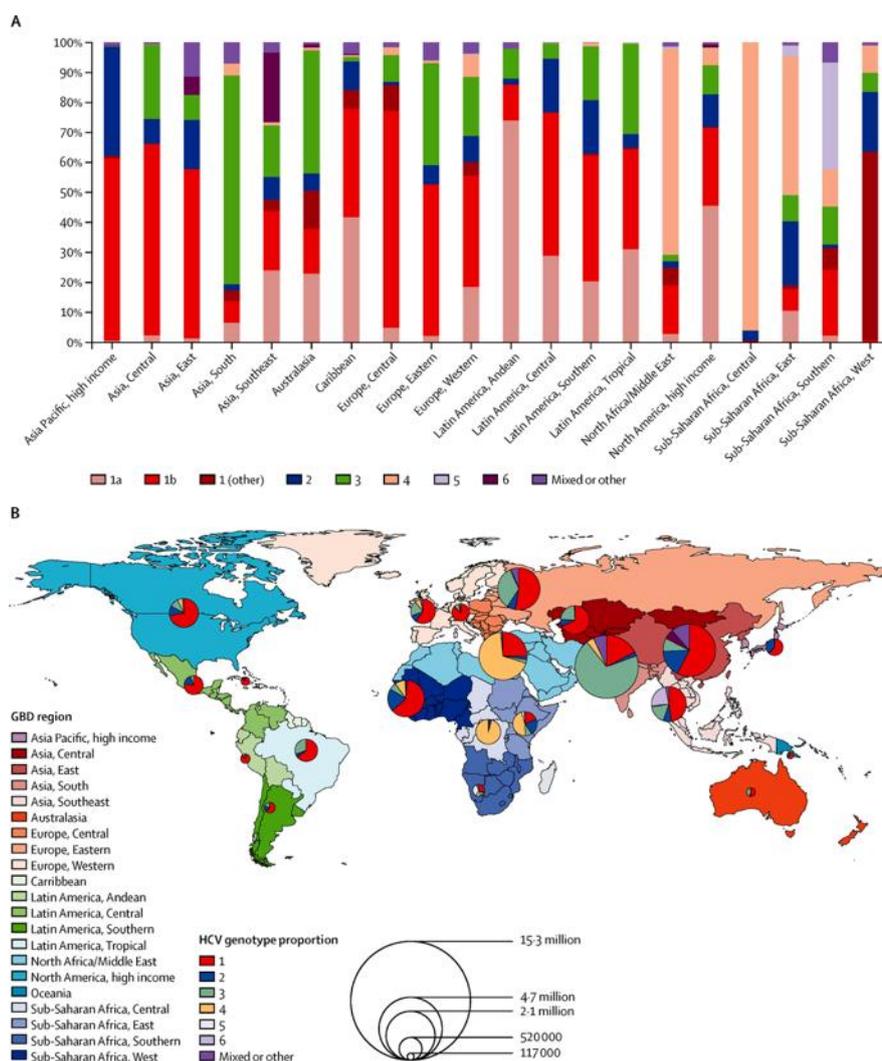
El VHC es muy heterogéneo con una enorme variabilidad de la secuencia genómica debido a su rápida replicación. Hasta hace poco existían 6 genotipos pero en la actualidad se ha determinado un séptimo, y múltiples subtipos. Estos genotipos varían en aproximadamente el 30% de su secuencia de ARN con una variabilidad media del 33%. Cada genotipo tiene distintos subtipos, en la actualidad esta clasificación de subtipos es beneficiosa a la hora de administrar un tratamiento antiviral de acción directa, puesto que para cada uno de ellos el tratamiento y la duración es distinto²⁰.

Inicialmente los test analizaban únicamente la región no traducida (5'UTR), actualmente los test incluyen la secuenciación de la región polimórfica de NS5B y la proteína Core las cuales nos dan información de las secuencias que hay diferentes dependiendo del genotipo y subtipo del que estemos hablando²¹. Por tanto, el genotipo se suele solicitar antes de iniciar el tratamiento para tener una idea de su eficacia y la duración necesaria.

En España el genotipo 1 es el más frecuente y el que presenta una menor respuesta al tratamiento, y requiere normalmente una mayor duración que el resto de genotipos. No parece que haya una relación entre el genotipo responsable de la infección y el grado y estadio de lesión hepática.

El estudio del genotipo por técnicas moleculares se puede hacer por: secuenciación genómica, estudio del polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción o por hibridación inversa en tiras de nitrocelulosa, pero como he comentado anteriormente el método idóneo es la secuenciación directa de las regiones NS5B. Los errores del genotipado son raros, sin embargo, en los subtipos pueden producirse en un 10-25% de los casos, aunque esto no es muy relevante ya que lo verdaderamente importante para tomar una decisión terapéutica es el genotipo.

Figura2: Distribución de genotipos a nivel mundial.



Fuente: *By GBD región (A) and HCV genotype and total infected by GBD región (B). GBD=Global Burden of Disease.*

La distribución de los genotipos por regiones no ha variado sustancialmente en los últimos años, su amplia distribución destaca la importancia de terapias pangentópicas para la eliminación del VHC. De acuerdo con muchos estudios realizados desde Europa Occidental, el más frecuente es el 1b con un 42,4% seguido por el 1a con 22.5%, el 3 con un 18,6%, el 4 con un 10,6% y el 2 con un 4,6%²².

Tanto sexo como edad son variables estrechamente asociadas a la distribución de los genotipos. Los 1b y 2 están asociados a una media de edad de 45 años con mayor prevalencia en mujeres que los genotipos 1a, 3 y 4 los cuales tienen una mayor prevalencia en hombres y más jóvenes que los 45 años²³. El genotipo 2 se ha asociado fuertemente a inmigrantes africanos principalmente sub-Saharianos mientras que el 3 predomina mayormente en población asiática o países de Europa del Este.

Tras 30 años de observación se puede decir que existe una disminución en la prevalencia del genotipo 1b gracias a las medidas de prevención para evitar contagios por transfusiones o nosocomiales, mientras que ha habido un aumento en los genotipos 1a, 3 y 4 en Europa. Este aumento de la prevalencia del genotipo 3 tuvo lugar entre 1995 y 2005 mayoritariamente mientras que el aumento en los genotipos 1a y 4 es más reciente. Este aumento en los genotipos 1a, 3 y 4 se ve reflejado principalmente en varones consumidores de drogas intravenosas²⁴.

Lo que se sabe es que tanto factores sociales como demográficos incluyendo la migración internacional es mucho más relevante que la variación genética a la hora de determinar la prevalencia global de los diferentes genotipos.

EPIDEMIOLOGÍA.

ASPECTOS GENERALES

Las hepatitis virales son un problema de salud pública a nivel mundial. Según la organización mundial de la salud todos los años millones de personas se ven afectadas por ellas, causando discapacidad y/o la muerte. Existen entre 130 y 150 millones de personas con hepatitis C en el mundo, lo que supone una pandemia viral cinco veces mayor que la del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La enfermedad cuando cursa de manera aguda es en un 90% de los casos asintomática, sin embargo cuando cursa como una infección crónica, que ocurre entre el 55 y 85 % del total de los infectados, es entre un 15 - 30 % de los casos los que desarrollan cirrosis y/o cáncer de hígado en un plazo no superior a 20 años, es decir, se estima que alrededor de 500 millones de personas en el mundo padecen una infección crónica, ya sea por el virus de la hepatitis B (VHB) o VHC y de estos aproximadamente un millón de personas fallece, directa o indirectamente, por ellas^{25,26}.

Uno de los primeros puntos sobre los que hay que reflexionar en la historia de esta patología es la diferencia entre hepatitis “infecciosa” y “sérica”, esta distinción fue realizada por Krugman durante la década de los sesenta del siglo pasado. La hepatitis infecciosa es de carácter agudo, se adquiere por vía oral, mientras que las hepatitis séricas tienen tendencia a la cronicidad, se relaciona con transfusiones, inyecciones y relaciones sexuales²⁷. El descubrimiento del antígeno Australia realizado por Blumberg en 1967, lo relaciona con la hepatitis causada por VHB, y años después, en 1973, Feinstone identificó el virus de la hepatitis A²⁷.

Gracias a estos descubrimientos se identificaron los causantes de las hepatitis infecciosas y séricas, aun así, existía un grupo de hepatitis no originada por ninguno de los virus anteriores, por ello, a la hepatitis C durante muchos años se le denominó hepatitis “no A no B”²⁸.

A principios de los ochenta del siglo pasado se identificó el propio virus por investigadores de los centros para el control y prevención de enfermedades

(ECDC) y de Chiron (ahora parte de Novartis)²⁹. Aunque suele atribuírsele el descubrimiento de la hepatitis C a Houghton, que en el año 1989 fue capaz de identificar el virus a partir de sangre de un chimpancé infectado en el laboratorio y uso exclusivamente técnicas de biología molecular³⁰.

La prueba diagnóstica se descubrió a principios de los noventa y permitió la detección del VHC en sangre. Gracias a la utilización de esta técnica en los bancos de sangre se produjo un cambio del patrón epidemiológico de la enfermedad.

La hepatitis C es una enfermedad que pasa desapercibida en muchas ocasiones y a actualmente no existe todavía una prueba que diferencie la infección aguda de la crónica es por esto que supone un reto para los sistemas de vigilancia epidemiológica³¹.

SISTEMAS DE VIGILANCIA

Poder medir este problema de salud de una manera cuantificable es muy difícil, la infección aguda del VHC es, como ya lo he comentado antes, en su mayoría de las ocasiones asintomática, y corresponde aproximadamente a las tres cuartas partes de los pacientes infectados por VHC de esta se pasa a la infección crónica puede evolucionar a lo largo de décadas (10-40 años) luego a cirrosis y hepatocarcinoma. Es complicado establecer la relación entre la infección previa y la muerte, sobre todo porque la historia natural de la hepatitis C crónica es muy variable dependiendo de la presencia o ausencia de factores que hagan su progresión más rápida³².

En todos los países pertenecientes a la Unión Europea (UE) se ha puesto en marcha sistemas de información para la hepatitis C. En 14 de estos países se dispone de un sistema de vigilancia específica, y otros 15 ya cuentan con varios de ellos para controlar la hepatitis C. Existe una gran variabilidad en cuanto a la definición, clasificación y metodología de la vigilancia epidemiológica en todos

estos países lo que dificulta la interpretación y comparación de los datos entre países, aunque sus objetivos sean muy similares en muchos de ellos.

De momento no existen fuentes rigurosas de datos para poder hacer una estimación de nuevos casos de infecciones o infecciones incidentes. Aquí es donde encontramos un gran vacío en la vigilancia epidemiológica de la enfermedad puesto que en gran parte de las notificaciones de infección que se realizan no puede distinguirse entre infección aguda y crónica, solo existen en los nuevos diagnósticos, estos si incluyen ambas.

Este es el principal problema a la hora de interpretar los datos de los cuales disponemos. A nivel nacional, existen unos veintiséis países que comunican casos, aunque la frecuencia con la que se analizan estos, es diferente entre los distintos países. Aparte de la existencia de estos datos clínicos existen datos de laboratorio recogidos por 19 países, ellos recogen estos datos como parte de su sistema de vigilancia, desglosados en: edad, genero, lugar de residencia, datos de inicio de la enfermedad, datos de notificación, pero la información más relevante como: riesgo epidemiológico e impacto de la enfermedad no suelen ser recogidos a menudo³³.

La definición de caso para la vigilancia de la hepatitis C de la Unión Europea de 2008, fue implantada a fecha de 2010 solo en 12 de 29 países que comunicaban casos. Esta definición habla solo de casos confirmados serológicamente para ello se debe constatar al menos uno de los siguientes criterios de laboratorio:

- Detección de ácido nucleico de virus de hepatitis C en suero.
- Respuesta de anticuerpos específicos para virus de hepatitis C confirmada por otros ensayos.

La principal limitación de esta definición es que resulta imposible distinguir entre infección aguda y crónica, así que dependiendo de lo que establezca cada país solo podremos distinguir entre diagnósticos nuevos o antiguos³⁴.

Los principales objetivos de la vigilancia epidemiológica de la hepatitis C son:

- Identificación de casos nuevos de infección aguda por VHC para describir factores y prácticas de riesgo con el fin de identificar, prevenir y controlar la transmisión de la enfermedad.
- Detección, investigación y control de brotes.
- Identificación y monitorización de los nuevos casos de diagnóstico de infección por VHC de manera temporal con el fin de disponer de información que nos permita la orientación a nuevas políticas de prevención y control de la enfermedad en la población³⁵.

La hepatitis C es una enfermedad de declaración obligatoria, bajo sospecha, semanal, nominal y numérica. Hay que realizar una encuesta epidemiológica a todos los casos sospechosos de hepatitis C. Desde el año 1997 la hepatitis C es una enfermedad de declaración obligatoria en la Comunidad Valenciana, el pico de máxima incidencia fue en 1998, a partir de esta fecha los casos notificados disminuyeron gradualmente³⁶.

En la actualidad, en España estamos pendientes de la aprobación de un protocolo nuevo de vigilancia que unifique la definición de caso nuestra con la definición de caso de la UE. Además, sería indispensable adoptar de un nuevo sistema para la vigilancia de las consecuencias de esta enfermedad a largo plazo y poder establecer una vigilancia basada en la notificación de nuevos diagnósticos y donde queden reflejados los estadios de la enfermedad crónica.

Tras revisar los sistemas de vigilancia de VHC en Europa, el Centro Europeo para la prevención y Control de enfermedades (ECDC) considera imprescindible mejorar y fortalecer la vigilancia de la hepatitis C en la UE para que la carga de enfermedad pueda ser evaluable, monitorizar las tendencias y patrones de transmisión y evaluar las estrategias de prevención y control.

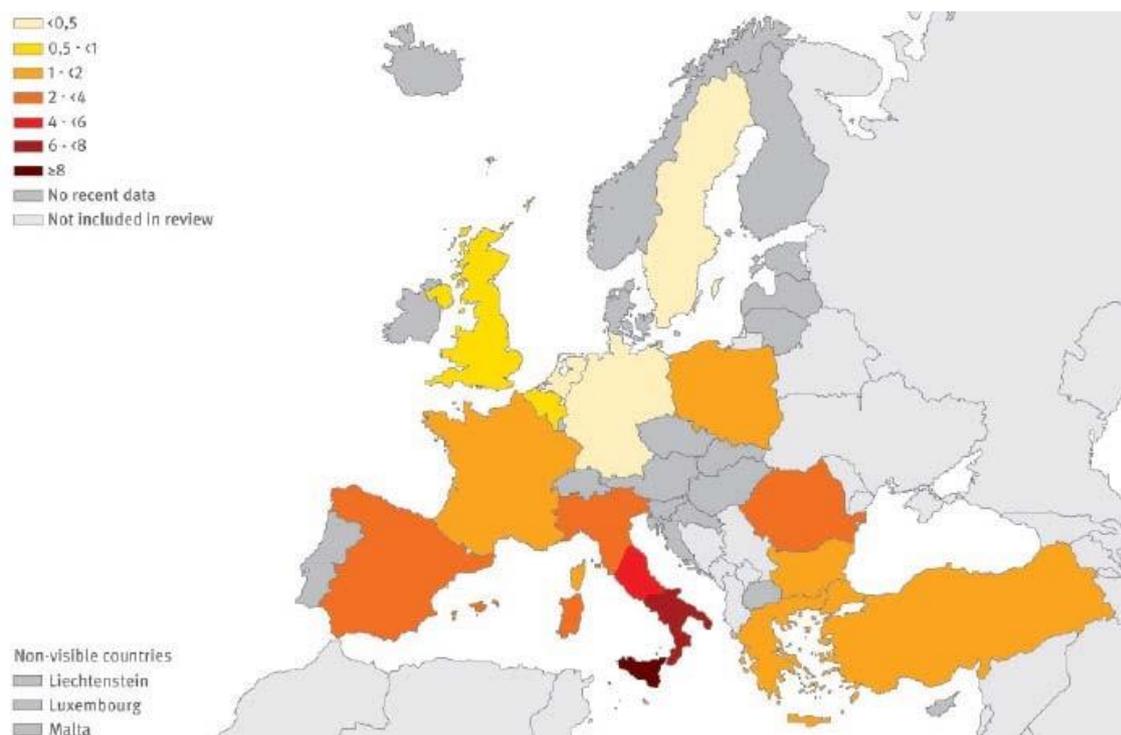
INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La distribución de la hepatitis C es a nivel mundial. Los países con las tasas más altas de infección crónica con este virus son Egipto (15%), Pakistán (4,8%) y China (3,2%)³².

La vacunación contra el virus de la hepatitis C no está disponible todavía. Mientras que la carga de la enfermedad es elevada, creyéndose que el máximo de personas que han tenido contacto con el virus es de 170 millones y con 130 millones de personas crónicamente infectadas a nivel mundial³⁷.

La aparición de VHC en la UE, el Espacio Económico Europeo (EEE) y los países vecinos, es diferente entre los distintos países. Entre 1995 y 2007, unos 310.000 casos de VHC fueron reportados en los países de la UE/EEE. Durante estos años se vio un aumento en la incidencia de nuevos casos notificados. En 2007, se notificaron 27.591 casos de infecciones por VHC por 27 Estados miembros de la UE/EEE y 26.840 de ellos fueron confirmados, dando una tasa de notificación global de 6,9 por 100000 habitantes³⁸. Últimamente, las tasas de incidencia del VHC están yendo en aumento. La prevalencia del VHC es sustancialmente diferente según poblaciones. Existe una tasa mayor de infección en determinadas subpoblaciones, como usuarios de drogas inyectables con una prevalencia diez veces más elevada que la población general. También existen una gran diferencia de prevalencia según la tendencia sexual que se tiene, existiendo una mayor prevalencia en hombres que tienen sexo con hombres, en comparación con la población heterosexual.

Figura 3: Prevalencia de Virus C en población general.



Fuente: *European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010.*

- **INCIDENCIA**

No se sabe con certeza, pero es bastante seguro que la infección aguda muchas veces no se diagnostica, ya que en la mayoría de los casos es asintomática, y además los test de rutina no permiten diferenciar entre infección aguda y crónica. Por esto mismo, las notificaciones realizadas a los sistemas de vigilancia se cree que muchas veces no suelen ser nuevos casos incidentes sino casos prevalentes diagnosticados de nuevo por primera vez.

Los datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, que proceden de notificaciones voluntarias realizadas por los médicos responsables, hacen ver una reducción progresiva en España, un estudio que analiza durante 7 años los casos incidentes de hepatitis C, concluye que la incidencia anual ha pasado de 6,82 por 100.000 habitantes en 1997 a 2,3

en 2003, lo que representa una disminución del 66%. Esta disminución progresiva de la incidencia de hepatitis podría deberse a un descenso de algunos de los factores de transmisión del VHC en España, como la drogadicción intravenosa.

En 2007, el número de nuevos casos por 100.000 habitantes reportados por los 27 estados miembros, osciló entre 0 y 36, con una incidencia media de 9,6 casos por 100.000 la tasa de incidencia en 2007 varió entre 36,7 casos por 100.000 (Irlanda) y 0,05 (Grecia). Los países que notificaron solo casos de hepatitis C aguda, tuvieron una tasa de incidencia por debajo de 1,4 casos por 100.000; con Estonia como única excepción (2,7/100000). Los países que incluyen casos crónicos muestran una mayor incidencia: Islandia (31), Irlanda (36,7), y Suecia (20,6) reportan incidencias por encima de 20/100000³⁸.

En 2008 se notificaron 29.927 casos confirmados de VHC en la UE, con una incidencia global de notificaciones de 8,97 por 100.000 habitantes y un rango desde menos de 1 hasta 35 casos por 100.000 habitantes. El grupo de edad más afectado sería el de 25-44 años tanto en hombres como en mujeres, siendo el 62% de los casos notificados hombres y el 35% mujeres. Con todas estas cifras hay que ser cautelosos ya que no son realmente comparables puesto que mientras algunos países registran todos los casos nuevamente notificados otros intentan registrar solo las nuevas infecciones.

Teniendo en cuenta que solo se declara el 20% de los casos de hepatitis virales agudas a los servicios de vigilancia epidemiológica, podríamos estimar que el número anual de casos de hepatitis C aguda con expresión clínica en España sería alrededor de 4.600 por año.

Estos datos sugieren una tendencia creciente de los niveles de incidencia en el tiempo. El número de casos de VHC informados en EU/EEE por 100.000 habitantes ha aumentado de 4,5 a 6,9 entre 1995 y 2007 y a 8,7 por 100.000 habitantes en 2008³⁸.

La interpretación de tendencias y comparación de los datos entre países es difícil y debe hacerse con cautela, ya que los sistemas de vigilancia difieren considerablemente, así como la definición de caso y por naturaleza

asintomática de la infección y porque no siempre se diferencia entre enfermedad aguda y crónica.

La falta de centros centinelas para estudios epidemiológicos no permite de momento conocer mejor la incidencia real de la hepatitis C en nuestro país.

- **PREVALENCIA**

De los datos que disponemos en Europa, se puede decir que existe mucha variación en cuanto a la prevalencia de VHC entre los distintos países, nos movemos en un rango de 0,1% al 6%.

El uso de inyecciones parenterales de manera poco segura, transfusiones sanguíneas y procedimientos quirúrgicos invasivos, además de un uso masivo de drogas inyectadas produjo la propagación del VHC en Europa durante el siglo XX.

Existen tres patrones de prevalencia: baja entorno al 0,1-1% se da en el norte de Europa y la vía de contagio es mayoritariamente por drogas inyectadas. Intermedia en el centro de Europa, que serían Países Bajos, Bélgica o Alemania con una prevalencia del 0,2% al 1,2%. Y elevada en el sur de Europa: España, Italia, Grecia, con una prevalencia entre 2-3,5%, en estos últimos se dio hace unos 50 años una epidemia iatrogénica que afectó a la población de elevada edad, y posteriormente hubo una propagación entre población joven debido al consumo de drogas inyectadas.

La distribución de los genotipos en los distintos países se ha relacionado con la vía de transmisión, asociando los genotipos 1a, 3 y 4 al uso de drogas inyectadas y los genotipos 1b y 2 debidos a transfusiones sanguíneas o procedimientos médico-quirúrgicos.

La prevalencia de VHC en España está entre las más altas de Europa como he dicho antes oscila entre el 1-2,6%, pero por debajo del norte de Italia que es del 3,2-4,8%. Se estima que el número de personas afectadas en España por VHC está entre 480.000 y 760.000. la prevalencia es baja para la población menor a 20 años, y a partir de esta edad va en aumento. Las

tasas de infección más elevadas (40-98%) son en la población considerada de riesgo: población transfundida antes de 1992, adictos a drogas intravenosas, presos y vagabundos. En cuanto a la población inmigrante, la prevalencia de infección por VHC es elevada, sobre todo en asiáticos y subsaharianos, sin embargo, en la población latinoamericana la prevalencia es incluso inferior a la población española³⁹.

A principios de los años 2000 se pueden observar dos picos: el primero formado por aquellos que cuando eran jóvenes se infectaron por el uso de drogas inyectadas y en esta época ya rondan los 40 años y el otro formado por personas mayores de 60 años que fueron infectados por transfusiones realizadas antes de 1990 o porque se les administraron fármacos con jeringuillas no estériles antes de 1975 porque hasta la fecha no existía el uso de material desechable⁴⁰.

Hasta hace poco no existían datos que reflejaran la verdadera prevalencia en la población, debido a que los estudios que se habían llevado a cabo hasta la fecha no contemplaban grupos de población de alto riesgo o alta prevalencia como los presos. Esto ya no es así, gracias a estudios como el del Dr. Javier Crespo realizado en la prisión de Dueso, o el ensayo clínico randomizado en prisión para observar la terapia de la hepatitis c crónica realizado por los doctores Pablo Saiz de la Hoya, Joaquín Portilla y Andrés Marco, y publicado en el *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, podemos saber con más certeza cual es la prevalencia real en España.

A pesar de todo esto las encuestas realizadas hasta la fecha sugieren que la población europea infectada, mayoritariamente no es conocedora de ello y un 27% de los que si desconocen el riesgo de transmisión de la enfermedad⁴¹.

Los datos de los que disponemos a nivel nacional en la actualidad son recogidos por distintos sistemas de vigilancia, no existe un acuerdo a la hora de notificar casos asintomáticos-crónicos. Sería necesario en un futuro armonizar los sistemas de vigilancia europeos.

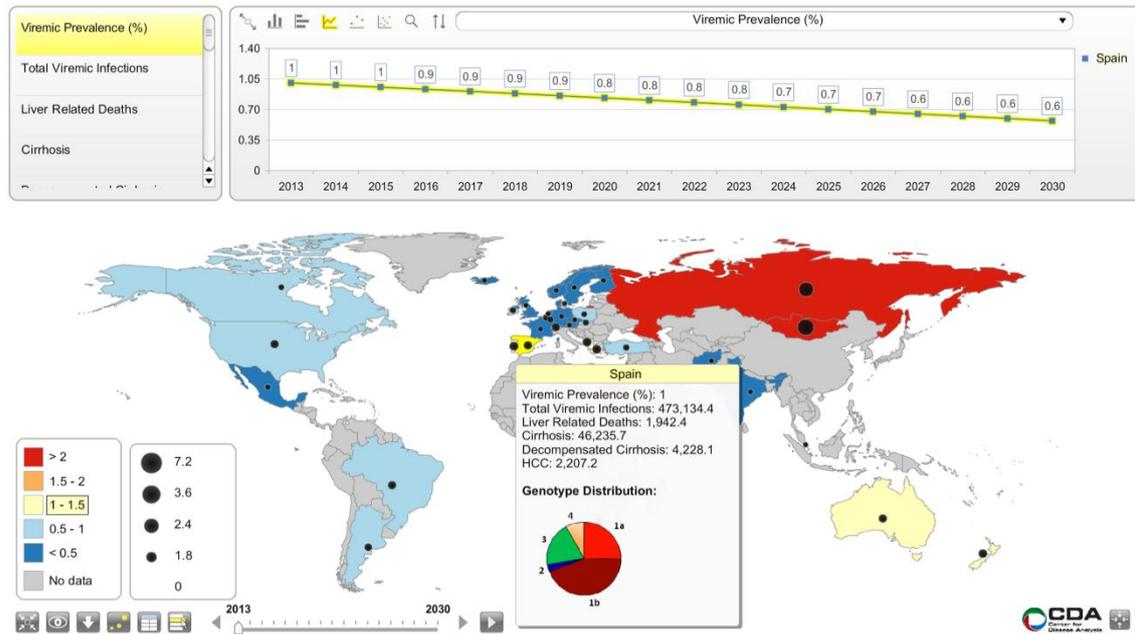
El dato más reciente que tenemos que estima la prevalencia de VHC en población española es un estudio recientemente realizado por el Dr. Javier Crespo, el Dr. José Luis Calleja y el Dr. Miguel Ángel Serra, realizado en población sana perteneciente a los centros: Hospital Marqués de Valdecilla, Hospital puerta de Hierro y Hospital Clínico Universitario de Valencia respectivamente, estudio conocido como Cohorte ETHON, llevado a cabo en España entre julio del 2015 y abril del 2017, y del cual se ha concluido que la seroprevalencia de VHC en la población española en la actualidad es del 1,2% lo cual significa una notable reducción respecto a los últimos datos conocidos, la prevalencia de viremia en la población general es baja (0,31%) y que más de la mitad de los pacientes virémicos se sitúan en la franja de edad entre 45 y 64 años.

TENDENCIA FUTURA:

La tendencia es a la disminución de nuevas infecciones en países como Estados Unidos, Italia, Francia o Australia, donde se ha notado una disminución del 50% de la notificación de nuevos casos. Sin embargo, las estadísticas oficiales no reflejan este dato, debido a como ya he mencionado anteriormente, la dificultad de establecer sistemas de vigilancia armonizados.

La tendencia en cuanto a la notificación en España, en donde solo se recogen los casos de infección aguda, prevé una disminución de la incidencia.

Figura 4: Prevalencia futura del Virus C.



Fuente: Center for Disease Analysis

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN

Por desgracia, aún no existe una vacuna frente al VHC, debido sobre todo a la alta tasa de mutación del ARN del Virus en el momento de la replicación viral.

Por ello hablamos de prevención de transmisión, ya que de momento este virus no puede ser erradicado.

Existe un amplio porcentaje de población que desconoce que está infectada por el VHC, estas personas que desconocen dicho dato se convierten sin saberlo en vehículos de transmisión involuntarios lo que pone muy difícil para la transmisión de la enfermedad.

Partiendo de las recomendaciones de la OMS, que define el término prevención como “el conjunto de medidas destinadas no solo a prevenir la aparición de la enfermedad, sino también aquellas que buscan reducir factores de riesgo (prevención primaria), detener el avance de la enfermedad (prevención secundaria) y atenuar sus consecuencias (prevención terciaria)”, se creó el Plan Estratégico Nacional que propone un abordaje multidisciplinar en estos tres niveles de prevención.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Puesto que como hemos dicho no existen vacunas para el VHC, lo más importante va a ser estar bien informados así pues esta prevención primaria radica sobre todo en hacer una promoción de un mayor conocimiento de la hepatitis C.

Cuyo objetivo principal, destinado a la población en general es que se tenga la mayor información disponible de la patología, que se conozca que es la hepatitis C, sus vías de transmisión y que debe hacerse en caso de sospecha. Se ha de promover una conciencia social sobre el impacto de la hepatitis C y los daños asociados.

Estrategias preventivas en la administración pública:

Se realiza un abordaje general que afecta sobre todo al sector sanitario, pero también a servicios sociales, drogodependencia y sector educativo, aunque en mucha menor medida. Principalmente un abordaje de tipo legislativo a nivel estatal con la creación del Real Decreto 1088/2005 que viene a legislar los centros de transfusión y las condiciones mínimas a la hora de hacer donaciones sanguíneas, donde queda reflejado que se prohíbe a los pacientes con VHC realizar donaciones⁴². En la Comunidad Valenciana, en el año 2002 se creó un Decreto que estableció las normas que deben cumplir los centros donde se realizan tatuajes, piercings, y micropigmentación, así como los requisitos y funcionamiento de estos centros⁴³. Con el Real Decreto 2210/1995, se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica donde se incluía la declaración de la Hepatitis C en el apartado de otras hepatitis víricas, en la comunidad Valenciana debido al “caso Maeso” se realiza una vigilancia específica con protocolos muy claros⁴⁴.

En cuanto a las políticas sanitarias en nuestro país, se realizan campañas de sensibilización del uso de preservativos como campañas de prevención primarias, o programas de prevención secundaria para la disminución del daño como: el de intercambio de jeringuillas o deshabituación con metadona de los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), material desechable, prevención en personal sanitario, realización del test de detección de VHC de forma rutinaria en ADVP, personas que recibieron concentrados de factores de coagulación o hemoderivados. Y una prevención terciaria con la mejora en técnicas diagnósticas, el uso de protocolos asistenciales y de laboratorio y la aparición de nuevos fármacos.

Prevención en el medio sanitario:

Los centros sanitarios son considerados de especial riesgo para la transmisión del VHC, pese a que desde los ochenta se siguen unas precauciones universales y estandarizadas con los enfermos y portadores del VHC, el personal sanitario es considerado de alto riesgo para la transmisión, ya que tanto los enfermos como los trabajadores están expuestos a inyectables, diálisis, administración de

hemoderivados, y pruebas exploratorias invasivas. Un informe del 2011 de los ECDC, nos dice que sigue siendo la 3 causa de transmisión⁴⁵.

Podemos enumerar varias estrategias a seguir para la prevención en este ámbito.

- **Cribado de población con alto riesgo de infección por VHC.** Mediante esta medida conseguimos que ante un diagnóstico precoz de la enfermedad se tenga un tratamiento precoz de los casos, aunque esto implicaría un alto coste si se realizara en toda la población, sería interesante que se realizase en población de riesgo como donantes, adictos a drogas por vías parenteral, pacientes en hemodiálisis, receptores o donantes de sangre o trasplantes. Incluso cabría la posibilidad de hacer un cribado general de toda la población, aunque teniendo en cuenta el coste efectividad de dicho cribado, fuera más recomendable hacerlo solo en un porcentaje de la población. Realizarlo en población con un rango de edad comprendida entre los 40 y los 60 años, como por ejemplo se hizo en Estados Unidos con aquellas personas nacidas entre 1945 y 1965⁴⁶.

De Marco L. realizó un estudio en 276 personas sanas con VHC y ARN-VHC negativos en suero, y un 3,3% presentaron ARN viral en células monoclonales de sangre periférica, lo que sugirió que debía de estudiarse la prevalencia de infección oculta en bancos de sangre, en población de riesgo, población en hemodiálisis y familiares de pacientes con VHC⁴⁷.

El estudio Cohorte ETHON⁴⁸, estudio epidemiológico realizado en España, donde entre julio del 2015 y abril del 2017 en población sana perteneciente a tres áreas de salud distintas (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Hospital Universitario Puerta de Hierro y Hospital Clínico Universitario de Valencia) se realizó un cribado de VHC concluyó que la seroprevalencia de VHC en la población española actualmente es de 1,2%, la prevalencia de viremia es de 0,31%, y que más de la mitad de los pacientes virémicos se encontraban en la franja de edad de entre 45 y 64 años. Sin embargo, aún con estas cifras tan bajas, se concluyó que un cribado poblacional con un tratamiento precoz de los diagnósticos detectados es eficiente y rentable en todas las cohortes de edad⁴⁹.

- **Antivirales de alta eficacia.**

Tanto hace unos años con los tratamientos a base de Interferón alfa pegilado (PIFN - α) más ribavirina donde ya se conseguían unas altas tasas de curación aunque con bastantes efectos secundarios no deseados⁵⁰, como actualmente con los antivirales de acción directa (AAD) donde existe una curación casi del 100% de la población con un índice de efectos secundarios bajísimo, se consigue una negatividad de la carga viral de estos enfermos lo que lleva a una reducción del riesgo de transmisión nosocomial. De ahí la alta importancia de recibir un tratamiento eficaz de una manera precoz.

- **Precauciones estándar.**

Son una serie de precauciones enfocadas a disminuir la de manera significativa la transmisión de las infecciones en los centros sanitarios, con independencia del conocimiento o no de la infección y de las pruebas que se estén realizando en la asistencia sanitaria. Estas precauciones vienen a mejorar las ya creadas en 1985, llamadas precauciones universales y las posteriores precauciones frente a líquidos corporales que se crearon en 1987⁵¹.

- **Consejo sanitario.**

Tanto pacientes, acompañantes como trabajadores de centros sanitarios deben recibir información suficiente en cuanto medidas higiénicas y de prevención de la transmisión de ciertas enfermedades en el hospital, que les será proporcionada mediante folletos, carteles, o incluso por el mismo personal sanitario. Información relevante, consistente principalmente en la higiene de manos y precaución con sangre y líquidos orgánicos⁵². Sobre todo, el personal sanitario debería recibir programas de formación continuada sobre los riesgos biológicos acorde a sus puestos de trabajo.

En definitiva, precauciones estándar para evitar la transmisión del VHC, es decir, precauciones con sangre y líquidos orgánicos, lavarse las manos adecuadamente, uso de equipos de protección individual. Dispositivos seguros frente a exposiciones biológicas: cuya finalidad es eliminar o minimizar los riesgos de exposición a heridas accidentales y contagios con jeringas u objetos punzantes.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Cualquier acción que se realice en prevención secundaria debe ir encaminada a promover el diagnóstico precoz para así evitar problemas de salud derivados de la infección, ser efectivos a la hora de eliminar el virus y tener más controlada la transmisión del mismo.

Los expertos no han llegado a un consenso sobre si es o no conveniente hacer un cribado poblacional, pero sí sería conveniente hacer un cribado en poblaciones clave con el objetivo de hacer aflorar posibles casos ocultos, para que dichas personas puedan iniciar un tratamiento adecuado lo antes posible, y evitar así también el riesgo de transmisiones debido al desconocimiento.

- Atención rápida y eficiente del accidentado y seguimiento de las exposiciones biológicas.
- Medidas post-exposición: medidas muy generales como el lavado de la herida con jabón y sin presionar, aplicar un antiséptico.
- Registro y declaración de exposiciones: el sanitario está obligado a comunicar y documentar cualquier exposición biológica a los sistemas de información de salud pública, donde este episodio quedará registrado, en la comunidad valenciana existe el Registro de incidentes de contacto biológico (REBA) que se creó en 2011⁵³.
- Restricciones del puesto de trabajo: aunque no es muy habitual si que se han dado algunos casos de transmisión del VHC del trabajador al paciente, por ello las autoridades sanitarias crearon una normativa regulatoria, “procedimientos invasivos de prono-exposición”⁵⁴.

Para abordar a grupos no tan claramente identificables, se podrían hacer campañas de información masiva mediante la difusión de material a centros hospitalarios, oficinas de farmacia y organismos oficiales.

PREVENCIÓN TERCIARIA

Básicamente consistente en acciones que prevengan el empeoramiento de la salud y evitar complicaciones una vez se tiene la enfermedad, es muy importante la consciencia de adherirse al tratamiento y la relación con las enfermedades concomitantes. Lo que debe plantearse a un futuro es el hecho de evitar que la población infectada vuelva a contraer de nuevo la enfermedad; el riesgo de reinfección en usuarios de drogas intravenosas o internos en instituciones penitenciarias es de un 8.5% a los 5 años, si enzima es población coinfectada con VIH el porcentaje aumenta hasta el 23.4%⁵⁵.

Así pues, la prevención terciaria se basa en crear conciencia que existe una posible reinfección con el virus, hacer entender a la población que el hecho de haber pasado la infección no les hace inmunes.

TRANSMISIÓN

Por norma general, la transmisión del VHC es debida a la exposición de sangre de una persona infectada. Los trasplantes de órganos o las transfusiones de sangre eran la vía de transmisión más frecuente hasta el año 1990, cuando se empezó a realizar los test de cribado en los suministros de sangre, para la detección de VHC.

Hoy por hoy el mayor riesgo de infectarse por el virus es compartir jeringuillas para el uso de drogas inyectables, por transmisión nosocomial o transmisión vertical, en la realización de tatuajes o piercings debido al uso de material no estéril o a su reutilización. También puede realizarse la infección por contacto sexual con personas infectadas o por compartir artículos de higiene personal donde pueda haber existido contacto con sangre de una persona infectada, o, incluso en tratamientos de acupuntura.

El principal factor de riesgo en los países europeos con baja prevalencia es el consumo de drogas por vía parenteral, sin embargo, en Italia, país con una alta prevalencia se subraya como una importante vía de transmisión los procedimientos médicos, sin embargo, en España se cree que la principal vía transmisión es de origen nosocomial por estudios que se han realizado⁵⁶.

TRANSMISIÓN PARENTERAL

Existe una gran disminución de la incidencia de este tipo de transmisión debido a ciertas medidas preventivas como el control en los bancos de sangre y el uso de material médico desechable.

CONSUMO DE DROGAS INYECTADAS

La vía parenteral es la primera causa de infección entre los jóvenes con una prevalencia de hasta el 90% aunque se está observando que la incidencia disminuye debido al miedo de contraer VIH y gracias a las campañas publicitarias que se están llevando a cabo en Europa y Estados Unidos para concienciar a la población.

Se estima que los que han adquirido la infección más recientemente son personas que se han inyectado drogas ilícitas, como la inyección de metanfetamina, crack, heroína o esteroides además también hay que tener en cuenta la transmisión por compartir pajitas o canutos o cualquier otro tipo de utensilio necesario para esnifar estas drogas o cocaína⁵⁷.

Se estima que el 77% de la población que consume drogas inyectadas son VHC positivo y que el 60% de las nuevas infecciones se producen en personas que seis meses antes de que comience la enfermedad se han inyectado drogas ilícitas⁵⁸.

En los últimos 20 años se ha experimentado un descenso del número de consumidores de este tipo de drogas esto ha llevado a un descenso de la prevalencia, este descenso también es debido al uso de drogas no inyectadas, a la implantación de los programas de intercambio de jeringuillas, o debido a la muerte por sobredosis u otros riesgos asociados a este consumo de drogas⁵⁶.

TRANSMISIÓN DEBIDA A PROCEDIMIENTOS MÉDICOS

- Transfusiones. En el pasado, la incidencia de infecciones por VHC debido a transfusiones sanguíneas se encontraba en torno al 5-13%, y era uno de los factores de riesgo más importantes para la transmisión de la hepatitis, a partir de 1990 cuando se implanta el cribaje de VHC a los donantes de sangre la incidencia disminuyó al 1%, en la actualidad, todas las técnicas que se realizan en los bancos de sangre ha hecho que el contagio por esta vía sea prácticamente nulo⁵⁹.

- Hemodiálisis. Los pacientes que participan en programas de hemodiálisis tienen un mayor riesgo de contagio de la hepatitis C. La prevalencia de anticuerpos frente al VHC en estos pacientes alcanza el 20%, aunque ha disminuido en los últimos años, en estos pacientes existen factores de riesgo como las transfusiones de sangre, la duración de la hemodiálisis, la prevalencia de infección por VHC en la unidad de diálisis, y el tipo de diálisis. El riesgo es menor en la diálisis peritoneal⁶⁰. Actualmente, los brotes de transmisión de hepatitis C que aparecen en las unidades de hemodiálisis suelen ser por no tomarse las medidas adecuadas para el control de las infecciones, simplemente con unas medidas higiénicas de lavado de manos y desinfección de superficies podrían evitarse.
- Transfusión nosocomial. Esta transmisión es debida normalmente a la falta de cumplimiento de las normas de higiene y viene a representar el 15-25% de los casos, el 1% de los casos es debido al contagio por punción accidental del personal sanitario, sin embargo la situación a la inversa, que el profesional sanitario contagie al paciente, es muy poco frecuente y si se da suele ser por procedimientos quirúrgicos o de diagnóstico invasivos, para evitar estas situaciones basta con cumplir ciertas normas de higiene como lavarse bien las manos, esterilizar o eliminar en los recipientes adecuados cualquier producto potencialmente contaminante^{61,62}. En cuanto a la transmisión que ocurre en las unidades de oncología y hematología hay estudios epidemiológicos que han demostrado una evidencia de transmisión nosocomial no ligada a transfusión sanguínea si no a una transmisión paciente-paciente y que nada tiene que ver con procedimientos invasivos⁶³.

TATUAJES Y PIERCINGS

Estudios realizados en los Estados Unidos demuestran que los locales de tatuajes y piercings con licencia y bien regulados no suponen un riesgo, sin embargo, realizarse tatuajes fuera de estos locales sí que puede llevar a la transmisión del VHC, por esto se sigue considerando esta vía como una de las formas de transmisión de la hepatitis C⁶⁴.

TRANSMISIÓN VERTICAL

El riesgo de transmitir el VHC de manera vertical es del 2%, aumentado este porcentaje en el caso de madres coinfectadas con VIH o con carga viral detectable durante la gestación o parto⁶⁵.

Esta es la principal vía de transmisión de nuevas infecciones en niños en países desarrollados. Estos niños cuya transmisión ha sido vertical pueden eliminar el virus en los primeros dos años de vida si no es así pasaran a presentar hepatitis crónica⁶⁶.

TRANSMISIÓN SEXUAL

Esta vía de transmisión representa una de las fracciones más pequeñas de los casos existentes de VHC. Existe un mayor riesgo de contagio por esta vía de transmisión en personas heterosexuales con múltiples contactos sexuales o entre hombres homosexuales o entre aquellos que ya padecen enfermedades de transmisión sexual⁵⁶.

De momento la evidencia científica muestra un mínimo riesgo de transmisión entre parejas monógamas, aun así, se recomienda no compartir objetos de cuidado personal⁶⁷.

HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS C Y SUS SITUACIONES CLÍNICAS.

La infección por VHC puede mostrarse de manera clínica muy diferente y está caracterizada por una transición de la infección de su fase aguda a la crónica o cirrosis y posteriormente a hepatocarcinoma (CHC).

Infección aguda.

El virus de la hepatitis C en un primer contacto con la persona genera una infección que normalmente suele ser asintomática, esto complica mucho su diagnóstico así pues rara vez es diagnosticada una hepatitis C en fase aguda. El periodo de incubación suele ser de unas 8 semanas (en un rango de 2 a 28 semanas aproximadamente.) esta primera infección puede evolucionar de dos maneras muy diferentes: entre el 25-30% de los pacientes presentan síntomas como astenia, anorexia, molestias abdominales vagas, náusea, vómito e ictericia⁶⁸. El restante 70-75% no puede eliminar el virus, y suelen permanecer asintomáticos durante años o presentar una clínica poco concisa.

El principal marcador de detección de la infección es el ARN-VHC además en una infección aguda se suele presentar también una elevación de transaminasas: los niveles de alanino amino transaminasa (ALT) o transaminasa glutámico pirúvica (GPT), se ven aumentados entre 2 y 8 semanas después del inicio de la infección, y pueden llegar hasta niveles 10 veces por encima del límite superior de la normalidad. Esta fase aguda puede seguir tres cursos evolutivos⁶⁹.

- En el mejor de los casos las transaminasas vuelven a sus niveles normales de forma más o menos rápida y el ARN-VHC se negativiza, erradicándose el virus y consiguiendo una recuperación completa, esto solo ocurre en un pequeño porcentaje de los casos, aun así, estos pacientes deben ser reexaminados después de unas semanas, ya que el ARN-VHC puede ser temporalmente indetectable debido a un control parcial transitorio de la replicación viral por la respuesta inmunológica.

- Otra de las posibilidades es que el paciente experimente una normalización de las transaminasas, pero el ARN-VHC continúe positivo, desarrollando así una hepatitis crónica generalmente con una mínima lesión hepática.
- Aunque en la mayoría de los casos lo que ocurre es que se mantienen elevadas las transaminasas y positivo el ARN-VHC más allá de 6 meses después de la infección, con lo que esta primera fase de infección aguda evoluciona a una forma crónica de la enfermedad.

En una cuarta parte de los pacientes que finalmente desarrollan infección crónica, durante su fase aguda los niveles de GPT y de ARN-VHC pueden fluctuar e incluso ser indetectables, por lo que es necesario un seguimiento regular 6-12 meses después de la infección para averiguar si esta se ha resuelto⁷⁰.

Infección crónica.

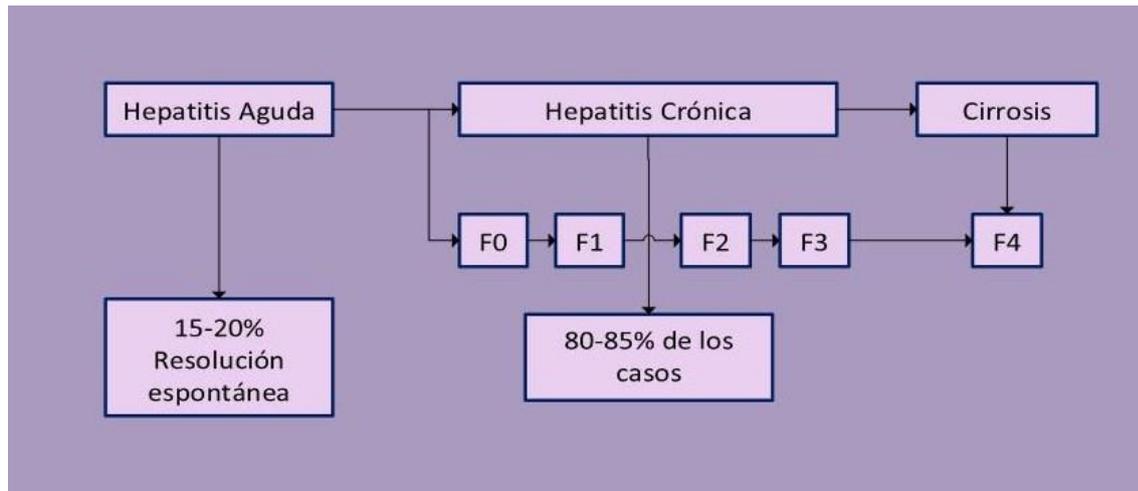
Se considera hepatitis crónica cuando persiste el ARN del virus durante más de 6 meses tras el comienzo de la infección. Esto es lo que suele ocurrir en la mayoría de los pacientes (80-100% de los casos) y de estos entre el 60-80% continúan con elevación de transaminasas⁷¹. Alrededor del 80% tienen una evolución estable de la enfermedad sin una progresión significativa durante los siguientes 20 años, mientras que el resto (20%) acaban desarrollando una cirrosis, y en aproximadamente el 25% de estos cirróticos la enfermedad continúa progresando lentamente y desarrollan una descompensación de la patología y hepatocarcinoma⁷².

Los pacientes con infección crónica en su mayoría no presentan síntomas, o si los presentan son muy inespecíficos y para nada incapacitantes, como por ejemplo fatiga, náuseas, anorexia, mialgias, artralgias, debilidad y pérdida de peso, pero si alteran la calidad de vida, y se asocian con una alteración de las transaminasas y cambios histológicos del hígado⁷³.

La progresión clínica de la enfermedad depende de varios factores entre ellos la edad superior a 40 años, el sexo masculino, la ingesta de alcohol y la coinfección

por VHB y el VIH. El sobrepeso, la esteatohepatitis no alcohólica, y enfermedades que afectan el metabolismo del hierro, se han relacionado con un desarrollo más rápido de fibrosis hepática. Sin embargo, ni el genotipo ni la carga viral influyen en la progresión de la enfermedad⁷⁴.

Figura 5: Historia natural del VHC



Fuente: Elaboración propia.

Cirrosis.

Alteración poco clara de la estructura del hígado mediante fibrosis y nódulos de regeneración, se trata de un concepto fundamentalmente morfológico. Aproximadamente el 50% de los pacientes crónicos desarrollan cirrosis⁷⁵.

Estos cambios morfológicos que se producen en la estructura del hígado conducen al desarrollo de una hipertensión portal e insuficiencia hepática debido a que producen una alteración vascular intrahepática y una reducción funcional del hígado. Este proceso comienza con una fase asintomática, llamada cirrosis compensada, posteriormente esta fase da paso a otra más rápida y la enfermedad progresa desarrollando complicaciones secundarias a la hipertensión portal y/o insuficiencia hepática, a esta fase se le denomina cirrosis descompensada.

La fase de cirrosis compensada suele ser silente, aunque con mayor presencia de síntomas que en aquellos pacientes que no presenta cirrosis. Ante una exploración

física en el 68 % de los casos se puede encontrar hepatomegalia o esplenomegalia, y analíticamente encontramos elevación de la concentración sérica de bilirrubina, hipoalbuminemia o disminución en el recuento plaquetario⁷³.

En la cirrosis descompensada, nos encontramos complicaciones de fallo hepático como: ascitis, hemorragia por rotura de varices esofágicas, encefalopatía hepática o ictericia. La probabilidad de que ocurra un episodio de descompensación durante el primer año es de un 5%, pero aumenta hasta el 30% a los 10 años de ser diagnosticada la cirrosis. Además, una vez que ya habido descompensaciones, la supervivencia a los 5 años cae hasta el 50%⁷⁶.

Hepatocarcinoma.

El mayor factor de riesgo, para desarrollar un hepatocarcinoma es poseer el VHC; sin embargo, solo un 20% de los infectados con VHC desarrollan en un periodo de tiempo de unos 10 años un hepatocarcinoma, sobre todo aquella población con un estadio de fibrosis 3 o 4 y siendo prácticamente nulo para aquellas personas con una fibrosis fase 1 o 2.

Al inicio de la enfermedad la elevación de alfa-fetoproteína no suele ser constante, se está clínicamente asintomático con lo que se dice que la enfermedad es silente en sus inicios. Posteriormente, en fases más avanzadas es cuando deja de ser silente, produciendo en el enfermo un dolor continuo en hipocondrio derecho que suele mejorar en posición de decúbito y clínicamente podemos observar un aumento de enzimas de colestasis, elevación de láctico deshidrogenasa, e inversión del cociente Transaminasa glutámico-oxalacética/ Transaminasa glutámico pirúvica (GOT/GPT).

La única posibilidad de recibir un tratamiento curativo es hacer un diagnóstico temprano de la enfermedad, cuando esta se encuentra en una fase asintomática por ello es conveniente realizar un cribado de la población de riesgo y es recomendable también hacer exploraciones periódicas a aquellos pacientes con cirrosis mediante ecografías abdominales cada 6 meses para llevar un control exhaustivo del avance de la enfermedad⁷⁷.

Manifestaciones clínicas extrahepáticas.

El virus de la hepatitis C puede estar implicado en manifestaciones extrahepáticas puesto que se produce una alteración inmunológica al contraerse el virus como el linfotropismo y la evidencia de que el VHC puede replicarse eficientemente en los tejidos extrahepáticos nos lleva a una serie de manifestaciones que son difíciles de diferenciar de las alteraciones que producen el alcohol, las drogas, diversos fármacos o la infección por otros virus⁷⁸.

1.Trastornos hematológicos:

- Crioglobulinemia mixta esencial: trastorno linfoproliferativo que puede conducir a la deposición de complejos inmunes circulantes en pequeños vasos sanguíneos de tamaño mediano. Estas incluyen: púrpura palpable, artralgias, enfermedad renal, enfermedad neurológica e hipocomplementemia.
- Gammopatías monoclonales: esta se encuentra incrementada en pacientes con enfermedad hepática crónica⁷⁹.
- Linfoma: el VHC se ha asociado con el desarrollo de linfoma de células B no Hodgkin, así como linfoma primario hepático⁸⁰. Además, la infección por VHC puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad relacionados con el tratamiento para el linfoma. Los pasos que conducen a un trastorno linfoproliferativo son dudosos, un aumento de la prevalencia de la traslocación en las células B de los pacientes con el VHC podría jugar un papel importante⁸¹.

2.Trastornos autoinmunes:

- Autoanticuerpos: Los anticuerpos antinucleares, anticuerpos dirigidos contra la porción del fragmento de región cristalizable (Fc) de la IgG (factor reumatoide), anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos de musculo liso, o anticuerpos antitiroideos se detectan en el 40-65% de los pacientes⁸². La hepatitis autoinmune y enfermedad de la tiroides (principalmente hipotiroidismo) se han asociado con infecciones crónicas de VHC⁸³.

- Hepatitis autoinmune: La presencia de anticuerpos contra la actina y microsomas de hígado/riñón (anti- LKM – 1) es característico de la hepatitis autoinmune tipo 1 y 2, respectivamente⁸⁴.
- Trastornos de la tiroides: los anticuerpos antitiroideos están presentes en el 5-17% de los pacientes infectados con el VHC y son más comunes en mujeres mayores⁸⁵.
- Sialoadenitis: La sialoadenitis linfocítica sugestiva de síndrome de Sjögren se ha descrito en pacientes con VHC. Estos pacientes, tiene a menudo sialoadenitis suave con infiltración linfocítica pericapilar sin destrucción de los conductos de las glándulas salivales⁸⁶.
- Púrpura trombocitopénica autoinmune y anemia hemolítica: un gran número de estudios han sugerido una asociación entre estas patologías y el VHC, ya sea como consecuencia de la terapia con interferón o sin ella⁸⁷.
- Miastenia gravis: sobre todo ha sido descrita en asociación con la administración de interferón, debido a la exacerbación de la enfermedad subclínica preexistente⁸⁸.
- Sarcoidosis: se ha descrito en asociación con el tratamiento con interferón para el VHC.

3. Enfermedades dermatológicas:

- Porfiria cutánea tarda (PTC) es una enfermedad de la piel causada por una reducción de la actividad hepática uroporfirinógenodescarboxilasa. El mecanismo exacto por el cual la infección por VHC puede causar o actuar como un desencadenante para la PTC en sujetos predispuestos no se conoce. La PTC se caracteriza por fotosensibilidad, fragilidad de la piel, hirsutismo facial, y vesículas o ampollas que pueden llegar a ser hemorrágicas⁸⁹.
- Vasculitis leucocitoclástica. Clínicamente se presenta con púrpura palpable y petequias en las extremidades inferiores, pueden también mostrarse cambios vasculíticos en los nervios periféricos de las extremidades⁹⁰.

- Liquen plano. El liquen plano puede ser mediado a través de la respuesta inmune celular, aunque el mecanismo de precipitación real no se conoce. Puede verse en pacientes con una variedad de enfermedades del hígado, por lo general en fases avanzadas. Se caracteriza por pápulas pruriginosas pigmentadas de superficie plana⁹¹.
- Eritema acral necrolítico. Cursa con lesiones bien delimitadas, eritematosas, hiperpigmentadas, en extremidades inferiores. En pacientes con esta enfermedad se encontró que tenían anticuerpos contra el virus de la hepatitis C y se observó mejoría en los que habían sido tratados con interferón alfa^{92,93}.

4. Diabetes Mellitus: El virus C promueve el desarrollo de resistencia a la insulina ya que induce a la degradación del sustrato del receptor de la insulina. Por un lado, la resistencia a la insulina junto a la esteatosis hepatocitaria facilitan la replicación y el ensamblaje viral, por otro lado, favorece la progresión de la fibrosis. Esta anomalía metabólica confiere resistencia al interferón pegilado (Peg-INF) y la ribavirina, de forma que la posibilidad de curación antes de que entrara en uso los AAD se veía disminuida a la mitad en pacientes con resistencia insulínica. La resistencia a la insulina se ha observado con más frecuencia en la hepatitis C que en otras enfermedades del hígado. El hecho de presentar niveles de glucosa elevados en suero se corresponde con un aumento de la progresión de la fibrosis⁹⁴. Todos estos datos que estiman una relación entre diabetes mellitus y la hepatitis C vienen obtenidos por estudios transversales y estudios casos-cohortes que analizan la prevalencia y el desarrollo de diabetes en pacientes con hepatitis C⁹⁵.

La diabetes mellitus tipo 2 es más frecuente en pacientes con hepatitis C que en otras hepatopatías crónicas, independientemente del estadio histológico (un 20-25% en hepatitis C frente a un 10% en hepatitis B)⁹⁶.

5. Alteraciones oculares. Mas frecuentemente ojos secos, úlceras corneales, uveítis, escleritis, síndrome seco de Sjögren, hemorragias retinianas, manchas algodinosas y obstrucción de arterias de la retina o rara vez la obstrucción de la vena.

6. Alteraciones renales. La más frecuente es la glomerulonefritis membranoproliferativa, estos pacientes suelen presentar astenia, edemas e hipertensión, factor reumatoide positivo y disminución de los niveles de complemento, aumento de los niveles de creatinina y urea. También en menor frecuencia puede asociarse a la infección por VHC, la nefropatía membranosa⁹⁷.
7. Alteraciones musculoesqueléticas. Como la disminución de la densidad mineral ósea y fracturas. La osteoesclerosis asociada a la hepatitis C es una enfermedad rara que se caracteriza por aumento de la masa ósea durante la vida adulta⁹⁸.
8. Miocarditis y cardiomiopatía se ha asociado con el VHC en informes procedentes de Japón, aunque la patogénesis es poco clara.

VALORACIÓN DE LA LESIÓN HEPÁTICA

Esta valoración puede realizarse mediante métodos directos como es la toma de una muestra de tejido hepático mediante biopsia, o bien por métodos indirectos como la elastografía, ecografía, tomografía axial computerizada y la resonancia hepática.

- **MÉTODOS DIRECTOS: BIOPSIA HEPÁTICA.**

Actualmente considerada como la técnica de elección para determinar la fibrosis, se realiza por vía percutánea normalmente guiada bajo control ecográfico. Esta técnica no está exenta de riesgos y complicaciones, entre ellos: dolor en la zona de la punción en un 5-10% de los casos, hemorragias entre el 0 y el 1,7% y complicaciones que pueden llevar a la mortalidad en 0 y 0,4%⁹⁹. En pacientes con alteraciones importantes de la coagulación la biopsia se realizará transyugular guiada por fluoroscopia¹⁰⁰.

A través de uno u otro método se obtiene un cilindro hepático de entre 10 y 20 mm de longitud y 2-3 mm de diámetro el cual se estudia mediante técnicas histológicas con el fin de valorar la arquitectura general del hígado, el grado de necrosis, los componentes inflamatorios, la extensión de la fibrosis y la presencia y grado de esteatosis. Existen varios sistemas para cuantificar el estadio de la fibrosis hepática mediante biopsia. El más usado es el METAVIR, que mide la fibrosis en una escala de 0 a 4, donde F0 corresponde a la ausencia de fibrosis; F1, fibrosis portal sin septos; F2, fibrosis portal con algunos septos; F3, numerosos septos sin cirrosis; F4, cirrosis¹⁰¹. Se considera que la fibrosis es significativa cuando el estadio es igual o superior a F2 y fibrosis avanzada cuando se informa de un estadio igual o superior a F3. Existen otros criterios para establecer la fibrosis como los de IASL o los de Batts y Ludwig¹⁰².

Tabla 2: Fibrosis y criterios de valoración

IASL	METAVIR	BATTS Y LUWDIG
GRADO		
Hepatitis Crónica mínima	A1	Grado 1
Hepatitis Crónica leve	A1	Grado 2
Hepatitis Crónica moderada	A2	Grado 3
Hepatitis Crónica grave	A2	Grado 4
ESTADIO/FIBROSIS		
Fibrosis portal	F1	Estadio 1
Fibrosis peritoneal	F1	Estadio 2
Fibrosis en puente aislada	F2	Estadio 3
Fibrosis en puente extensa	F3	Estadio 3
Cirrosis	F4	Estadio 4

Fuente: *Elaboración propia.*

La información que proporciona la biopsia hepática del enfermo no está exenta de subjetividad, se dice que la tasa de errores de la biopsia puede rondar el 20% incluso cuando es interpretada por patólogos expertos¹⁰³. Otra de las limitaciones es que proporciona una visión estática de la enfermedad y no puede predecir cual va a ser su evolución a medio o largo plazo¹⁰⁴. Además de presentar un elevado coste y una baja aceptación por parte de los pacientes, existen algunas contraindicaciones que imposibilitan su realización como alteraciones de la coagulación sanguínea, problemas hepáticos asociados o falta de colaboración por parte del paciente¹⁰³.

Aun así, la biopsia tiene un gran valor en cuanto a la valoración del enfermo con VHC ya que permite establecer lo que ha avanzado la enfermedad desde la infección hasta el momento puntual de la realización de la misma.

Dadas las limitaciones mencionadas se hace necesario el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos no invasivos, fáciles de realizar, capaces de diferenciar estadios de la fibrosis hepática.

- **METODOS INDIRECTOS:**

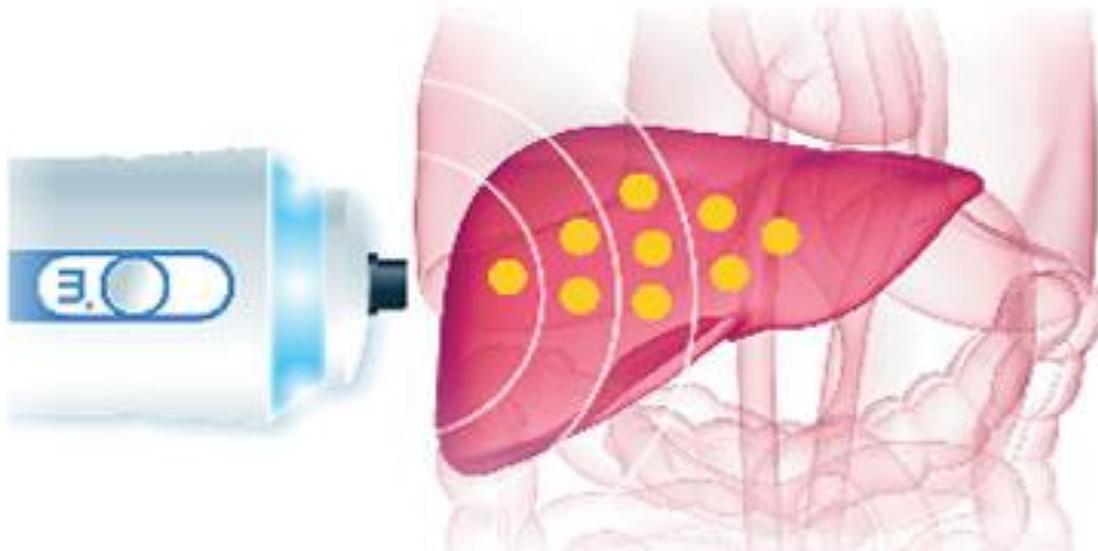
TECNICAS DE IMAGEN

Tanto la ecografía como la tomografía axial computarizada, técnicas en desuso debido a los elevados costes y radiación como la resonancia magnética; son técnicas no invasivas empleadas en el estudio de la fibrosis. En general, son procedimientos de elevados costes con ciertos riesgos asociados y en los cuales se ha visto que son capaces de detectar cambios en el parénquima hepático cuando la fibrosis es significativa, pero sin embargo, en estadios inferiores no son buenas técnicas y no son capaces de realizar la estadificación de la fibrosis¹⁰⁵.

ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN

El Fibroscan es hoy por hoy el método más utilizado para valorar la fibrosis hepática sobre todo en VHC, aunque también en otras patologías hepáticas.

El uso del Fibroscan en pacientes con enfermedad hepáticas se basa en la relación que hay entre la rigidez del hígado y el grado de fibrosis hepática. El Fibroscan, comercializado por la empresa Echosens aparece por primera vez sobre el año 2003, y consta de un transductor de ultrasonidos acoplado sobre el eje de un vibrador.

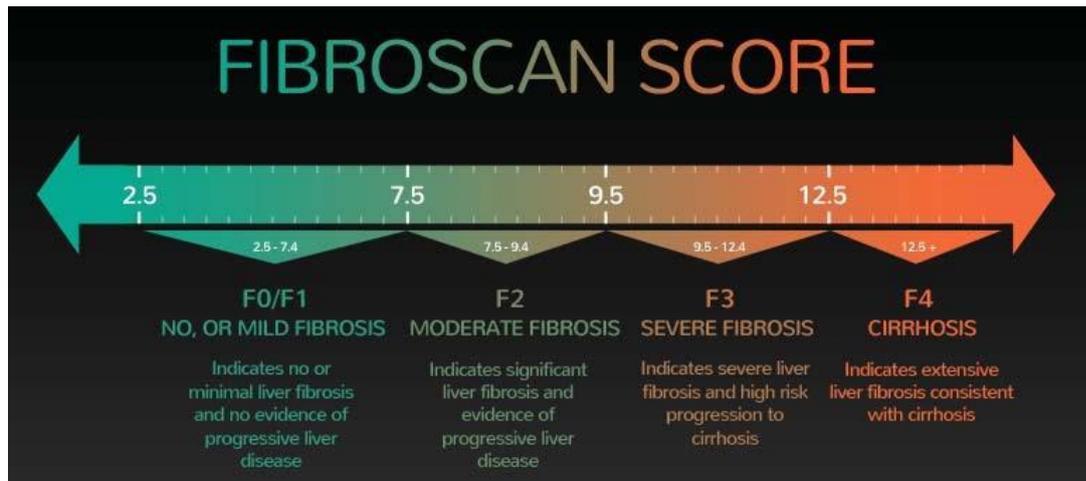
Figura 6: Técnica del FibroScan

Fuente: Manual del FibroScan

La sonda del transductor de ultrasonidos se coloca sobre la piel, en un espacio intercostal a la altura del lóbulo derecho hepático, mediante una imagen ecográfica se localiza el área más adecuada y se inicia la exploración presionando el botón de la sonda para generar una vibración de baja frecuencia y moderada amplitud. Esta vibración produce una onda elástica que viaja a través de los tejidos y se transmite a lo largo del hígado a una velocidad tanto mayor cuando más rígido y fibrótico sea el hígado. El resultado, que es la velocidad, se expresa en kilopascales y oscila entre 2,5 y 75 kilopascales. Por cada paciente se realizan 10 disparos y el resultado final que nos da el FibroScan es la mediana de todas las mediciones, cuando la medición no es válida no da ningún resultado. Se considera que la exploración es correcta cuando el rango intercuartílico no excede el 30% del valor de la mediana, para evitar así la variabilidad entre resultados^{106,107}.

Existe por tanto una relación entre el grado de fibrosis del hígado y el valor del FibroScan.

Figura 7: Relación entre el resultado del Fibroscan y la fibrosis hepática.



Fuente: Revista Atalaya Medica Nº10/2016

Esta técnica tiene ventajas como su carácter no invasivo, no es dolorosa, es fácil y rápida de realizar, de bajo coste e inmediatez de los resultados que son operador independiente¹⁰⁸, permite el seguimiento de la fibrosis hepática, dado que se trata de un proceso en continua evolución y la monitorización de pacientes en tratamiento. En cuanto a los inconvenientes se sabe que hay algunos factores que pueden afectar a los resultados como la actividad necroinflamatoria y la esteatosis hepática u otras limitaciones como la ascitis, la obesidad y los espacios intercostales estrechos¹⁰⁹.

ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS

Recopilando todos los datos que tenemos de los tratamientos del VHC, desde su comienzo hasta llegar a la situación actual, podemos decir que el primer tratamiento fue el mismo año en el que se descubrió el virus. Se comenzó tratando con el Interferón alfa (IF- α), que se administraba vía subcutánea tres veces a la semana, con abundantes efectos secundarios y no muy buenos datos de respuesta viral sostenida.

Posteriormente apareció el PINF, más innovador y que solo se administraba una vez a la semana, durante 24, 48 o incluso 78 semanas y que consiguió una tasa de respuesta viral sostenida (RVS) mucho mayor, llegando al 30%. Potente inhibidor de la replicación del VHC y problemático igualmente por sus efectos adversos y que actúa mediante la inducción de genes del huésped¹¹⁰.

En 2001 la Ribavirina (RBV) se asoció al tratamiento del VHC mejorando así la RVS que llegó al 45%. La RBV es un análogo sintético de nucleósidos del cual no se sabe su mecanismo de acción, pero sí que actúa de modo sinérgico con el interferón¹¹¹. La combinación de RBV +INF ha sido el estándar de tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica durante mucho tiempo e independientemente del genotipo del virus¹¹².

Los antivirales que siguieron a estos, son moléculas pequeñas en cuanto a tamaño y con distintas dianas terapéuticas, entre ellas las proteínas del huésped vitales para la replicación del virus. Los primeros medicamentos de este tipo introducidos en España en práctica clínica asistencial son inhibidores de la proteasa NS3/NS4A (IP), enzima que escinde la poliproteína del VHC como boceprevir, telaprevir y simeprevir.

La triple terapia basada en un régimen de IFN+RBV+IP tiene una eficacia superior, aunque menor seguridad, con efectos secundarios frecuentes como anemia, neutropenia y disgeusia en el caso del boceprevir¹¹³, anemia, rash y molestias anorrectales en el caso de telaprevir¹¹⁴, además de un alto riesgo de interacciones medicamentosas. La resistencia del virus a los IP se ha desarrollado con gran rapidez sobre todo si el fármaco se usa en monoterapia¹¹⁵.

Se consideraba un éxito de tratamiento cuando se conseguía una respuesta virológica sostenida, definida como una carga de ARN del VHC indetectable en suero a las 24 semanas después de acabar el tratamiento¹¹³. Posteriormente y tras varios ensayos clínicos se consideró curación si no existía carga viral en semana 12 tras tratamiento. La tasa de respuesta entre los pacientes con cirrosis es más baja que en tratamientos anteriores.

Posteriormente aparece otro de los inhibidores de la proteasa de primera generación como el simeprevir, inhibidor de la serina proteasa NS3/4A del VHC, esencial para la replicación del virus y que presenta actividad antiviral multigenotípica, para genotipos 1,2,4,5 y 6. Comercializado en España en septiembre del 2014, y se caracteriza por una alta eficacia clínica en términos de RVS.

Los últimos antivirales de acción directa que han supuesto un gran avance en el tratamiento gracias a su elevada tasa de eficacia entorno al 90/95% de RVS han sido los de segunda generación dentro de los cuales se encuentran: los inhibidores de la NS5A como Daclatasvir y Ombitasvir o los inhibidores de la polimerasa NS5B nucleótidos como el Sofosbuvir y no nucleótidos como Ledipasvir y Dasabuvir. Todos ellos con mejor tolerabilidad y escasos efectos secundarios y una pauta de administración mucho más cómoda, lo que ha mejorado sustancialmente la adherencia a los tratamientos actuales¹¹⁶.

Una de las ventajas de estos nuevos tratamientos es que no es necesario realizar visitas de seguimiento, excepto en pacientes con riesgo de complicaciones por su enfermedad hepática avanzada o porque exista duda de cumplimiento terapéutico.

El tratamiento actual más recomendado según la asociación española para el estudio del hígado, dependiendo del genotipo que tenga el paciente es el siguiente¹¹⁷.

Genotipo 1a, 1b

Elbasvir/grazoprevir: recomendado en pacientes naives y pretratados con IFN, sin cirrosis o cirrosis compensada (Child A) y una viremia inferior a 800.000UI/ml, con una duración de 12 semanas.

Glecaprevir/pibrentasvir: recomendado en pacientes naives y pretratados con INF con una duración de 8 semanas en pacientes no cirróticos y 12 semanas en pacientes con cirrosis.

Ledipasvir/ sofosbuvir: recomendado en pacientes naives sin cirrosis o cirrosis compensada con una duración de 12 semanas. Si el paciente es naive, no cirrótico y una carga inferior a 6.000.000 UI/ml, puede ser tratado durante 8 semanas.

Sofosbuvir/velpatasvir: recomendado para pacientes tanto naives como pretratados con o sin cirrosis durante 12 semanas.

Genotipo 2:

Glecaprevir/pibrentasvir: recomendado en pacientes naives y pretratados con INF con una duración de 8 semanas en pacientes no cirróticos y 12 semanas en pacientes con cirrosis.

Sofosbuvir/velpatasvir: recomendado en pacientes tanto naive como pretratados con o sin cirrosis compensada durante 12 semanas.

Genotipo 3:

Sofosbuvir/velpatasvir: se recomienda en pacientes con y sin cirrosis durante 12 semanas.

Glecaprevir/pibrentasvir: recomendado en pacientes no cirróticos durante 8 semanas, si han presentado resistencias basales en NS3 o son pacientes F3, o cirróticos naives se recomienda alargar el tratamiento 12 semanas. Si son pacientes cirróticos sin respuesta previa a IFN se recomienda una duración de 16 semanas. Y está contraindicado en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación.

Genotipo 4:

Elbasvir/grazoprevir: recomendado solo en pacientes naives y durante 12 semanas.

Glecaprevir/pibrentasvir: durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en cirróticos compensados.

Ledipasvir/sofosbuvir: pacientes cirróticos y no cirróticos durante 12 semanas.

Sofosbuvir/ Velpatasvir: pacientes con y sin cirrosis durante 12 semanas.

Genotipo 5 y 6:

Glecaprevir/pibrentasvir: recomendado 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en pacientes cirróticos.

Ledipasvir/sofosbuvir: pacientes naives y pretratados, con y sin cirrosis durante 12 semanas.

Sofosbuvir/velpatasvir: todo tipo de pacientes durante 12 semanas.

En el caso de tener que tratar a pacientes que han fracasado a un tratamiento previo con antivirales de acción directa, la combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas está recomendada como terapia de rescate en todos los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada independientemente del tratamiento previo y del genotipo., y se trata de un paciente con cirrosis descompensada se puede utilizar la combinación sofosbuvir/velpatasvir con ribavirina durante 24 semanas. La combinación sofosbuvir/glecaprevir/pibrentasvir se reserva para casos excepcionales como tratamiento de rescate en pacientes que fallan a la combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir o a glecaprevir/pibrentasvir.

Existen situaciones especiales como el caso de los pacientes cirróticos descompensado, siempre y cuando tengan un MELD <20, los cuales serán tratados con velpatasvir/sofosbuvir durante 12 semanas, siempre que se pueda se

recomienda asociar ribavirina, si no es posible, se alargará el tratamiento a las 24 semanas.

En el caso de pacientes trasplantados, las opciones más recomendables son: glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir, si ribavirina durante 12 semanas.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

La finalidad de esta tesis es obtener información sobre los enfermos infectados por VHC que acuden a un hospital terciario en los últimos 10 años. Ver cómo ha evolucionado la patología en este tiempo y el acceso a los nuevos tratamientos y así tener un mejor conocimiento de la infección por VHC y sus posibilidades terapéuticas por parte de la población general y trabajadores sanitarios. En definitiva, ver cómo ha afectado el paso del tiempo en las características de la patología.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Conocer a través de un estudio epidemiológico retrospectivo las características clínicas y biológicas de los enfermos que acuden a consultas externas de la Sección de Hepatología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Establecer el cambio de dichas características a lo largo de un periodo de 10 años.
- Establecer la influencia de la edad y el sexo en las características de los enfermos asistidos.
- Conocer los factores determinantes para la indicación de los tratamientos con Interferón o antivirales de acción directa en los enfermos.
- Conocer la evolución en cuanto a la fibrosis de los enfermos a lo largo del periodo de seguimiento antes y después de tratamientos efectivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Esta tesis es un estudio epidemiológico retrospectivo, es decir, un estudio observacional en el que nos hemos limitado a recopilar, observar, medir y analizar datos recogidos en la base de datos del servicio y cumplimentarlos con las historias clínicas de los pacientes, con la finalidad de poder establecer unas relaciones de asociación y no una relación causa-efecto. Y en cuanto a su temporalidad podemos decir que es un estudio retrospectivo, ya que es un estudio longitudinal en el tiempo con datos recopilados entre el 2006 al 2016 que se analizan en el presente, el inicio del estudio es posterior a los hechos estudiados.

POBLACIÓN DE ESTUDIO O DIANA

Se han incluido de forma prospectiva todos aquellos pacientes a los que se les detectó la presencia de anticuerpos para el VHC con la técnica de ELISA realizada en Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, y que acudieron a consultas externas de la Sección de Hepatología del Hospital Clínico Universitario y quedaron registrados en la base de datos de dicho Servicio.

Pacientes que acuden en un período comprendido entre enero 2006 hasta diciembre de 2016. Se excluyeron los enfermos que habían ingresado en la Unidad de Hospitalización, pero no realizaron ningún control en Consultas Externas e igualmente se excluyeron aquellos pacientes que acudieron solo a la primera visita y por no acudir a una segunda visita no se pudo completar el estudio ni conocer datos asociados.

Se ha incluido en el estudio un total de 1264 enfermos, 714 hombres y 550 mujeres con edad media de 55,7 años \pm 14,8 años. La edad media en el caso de los hombres es de 52,8 \pm 13,2 años y en el grupo de mujeres de 59,4 \pm 15,8 años.

Mientras que, para el estudio evolutivo, se incluyeron aquellos enfermos que seguían en control en nuestro Servicio y se mantenían vivos hasta el final de seguimiento (711 casos; tiempo de seguimiento 3,05+2,70 años) y aquellos que fallecieron por enfermedad hepática durante el seguimiento (63 casos; tiempo de seguimiento 3,61+2,5 años sin diferencias significativas entre ellos). Se excluyeron los enfermos con pérdida de seguimiento, con hepatocarcinoma, con fallecimiento por comorbilidades sin relación con enfermedad hepática y datos de alta. Se excluyeron igualmente 125 enfermos en que se había producido una pérdida de seguimiento o este era inferior a los 12 meses. En todos los casos se analizaron las siguientes variables sexo, edad, comorbilidades si/no, presencia de cirrosis en el momento del diagnóstico inicial, Fibroscan basal, y tiempo seguimiento.

La limitación con la que nos hemos encontrado mayoritariamente es la pérdida de seguimiento del paciente en estos 10 años como causa de un abandono por parte del propio paciente.

VARIABLES A ESTUDIO

En todos los enfermos se obtuvieron inicialmente los siguientes datos:

- Fecha de Nacimiento
- Fecha de Primera visita
- Edad en la primera visita, para poder agrupar posteriormente a la población en base a esta edad por terciles, pacientes entre los 18 y 47 años (grupo 1), entre los 48 y 60 años (grupo 2) y mayores de 61 años (grupo3).
- Sexo

Tras la valoración clínica se obtuvieron los siguientes parámetros:

- Datos clínicos y biológicos
- Antecedentes, en base a los siguientes criterios:

- Adicción a drogas por vía parenteral (ADVP)
- Transfusión realizada antes 1991
- Alcohol ingesta habitual superior a 60 gramos /día
- Otros
- Negativos
 - En caso de coexistir más de un antecedente se aplicó el criterio de mayor riesgo según la siguiente gradación: ADVP, Transfusión, Alcohol y Otros.
- Presencia de Comorbilidades en base a existencia de enfermedad extrahepática grave con riesgo de mortalidad probable inferior a 2 años. Basándonos en los criterios definidos por Ampuero¹¹⁸ en la intención de tratar, mediante el índice HepCom, este es una combinación del índice de comorbilidad de Charlson, la edad y la función hepática que permite la detección de un grupo con alto riesgo de mortalidad a uno y dos años, y eventos clínicos relevantes, después de comenzar terapia con antivirales de acción directa.
- Determinación de Genotipo de virus C con la técnica Abbott RealTime HCV Genotype y carga viral del virus C con la técnica The Abbott RealTime HCV que es un ensayo in vitro de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) para la cuantificación del ARN del VHC en suero humano y plasma de individuos infectados por el VHC. El ensayo Abbott RealTime HCV está diseñado para ser utilizado como ayuda en el tratamiento de pacientes infectados por el VHC que se someten a una terapia antiviral.
- Determinación de marcadores de VHB mediante la técnica Architect de Abbot, la cual es un inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes para la determinación cuantitativa del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en suero y plasma humanos.
- Fibroscan con valoración de Elastografía con el equipo de Echosens 502 Touch estableciendo como límite de cirrosis un valor de Kilopascales igual o superior 12,5 Kpa según los criterios referenciados^{108,109}.

- Ecografía abdominal realizada con los Ecógrafos: SIEMENS ANTARES Sonda Convex 9.4, GENERAL ELECTRIC Logic E9 sonda Convex C 1-5 y ecógrafo TOSHIBA Aplio 300 sonda Convex 3.5, con valoración de superficie ecoestructura presencia de lesiones ocupantes de espacio con datos sugestivos de hepatocarcinoma, datos de hipertensión portal y presencia o ausencia de ascitis.
- Datos histológicos en la biopsia hepática basal en base a criterios de Batts y Ludwig¹⁰² de actividad necrótico inflamatoria y estadio de fibrosis estableciendo el diagnóstico de cirrosis cuando se observa un estadio 4.
- Diagnóstico clínico inicial estableciendo los siguientes criterios:
 - Enfermedad hepática crónica sin cirrosis si no existían datos.
 - Normalidad en ausencia de datos clínicos biológicos, morfológicos y elastográficos de enfermedad hepática.
 - Cirrosis Hepática cuando los datos clínicos (esplenomegalia, consistencia y tamaño del hígado y alteraciones cutáneas o complicaciones de cirrosis hepática) biológicos (plaquetopenia/hipoalbuminemia), morfológicos (borde hepático irregular, esplenomegalia o aumento de porta) y elastográficos (> 12.5 Kpa) demostraban signos de cirrosis hepática en la primera consulta.
 - Hepatocarcinoma cuando los datos referidos anteriormente demostraban signos objetivos de hepatocarcinoma.

A lo largo de los controles evolutivos se registraron los siguientes datos:

- Administración de tratamiento antiviral estableciendo tres categorías:
 - Aquellos a los que se les administró regímenes de Interferón con o sin antivirales
 - Aquellos que no se les administro ningún tratamiento.
 - Aquellos que se les administro solo antivirales de acción directa.

- Se registro el resultado de la respuesta virológica en base a la detección de RNA-VHC a las 48 semanas de finalizado el tratamiento, en aquellos pacientes que habían recibido interferón y en semana 12 post tratamiento en los pacientes que recibieron AAD.
- Cambios en los valores de Fibroscan establecidos desde el valor inicial y el último Fibroscan antes de obtener una respuesta virológica sostenida si la hubo expresados en cambios de los valores de Elastografía en razón de años de evolución.
- Fecha del ultimo control realizado.
- Tiempo de seguimiento desde la primera visita hasta ultimo control.
- Resultado de seguimiento según los siguientes criterios:
 - Alta.
 - Hepatocarcinoma tras el diagnóstico inicial sin CHC.
 - Desarrollo de Insuficiencia hepática aguda sobre crónica que determina la muerte del enfermo.
 - En controles sucesivos.
 - Pérdida de seguimiento.
 - Desarrollo de Comorbilidades que determinan una mala evolución del enfermo y su fallecimiento, pero sin relación con la enfermedad hepática.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los valores numéricos se expresaron en valores de media y desviación típica y los valores cualitativos en porcentajes. El tratamiento estadístico se realizó a través de los test de la t de Student en el caso de los valores numéricos y con el test de chi cuadrado en los valores categóricos. Los cálculos se realizaron mediante el programa STATA versión 12,1.

ESTRATEGÍA DE BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La bibliografía se ha obtenido revisando: bases de datos, revistas científicas y páginas web oficiales y gubernamentales.

Las palabras clave utilizadas han sido, tanto en inglés como español: VHC, Hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hepatocarcinoma, epidemiología del VHC, genotipos del VHC, fármacos para el VHC.

Las citas han sido referenciadas según las actuales normas de publicación del estilo Vancouver. Las figuras y las tablas han sido extraídas de internet donde consta que son libres, accesibles y gratuitas o de creación propia para el desarrollo de esta tesis, referenciándose al pie de la figura o tabla su fuente de procedencia.

NORMAS ÉTICAS

Dado que se trata de un estudio retrospectivo, de revisión de historias clínicas de los enfermos con virus C atendidos en el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario desde 2006 a 2016, se envió un resumen del protocolo de estudio a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para su clasificación, debido a que se iba a estudiar el tratamiento que habían recibido estos pacientes, la cual se resolvió como estudio postautorización otros diseños (EPA_OD) (Anexo 1).

Posteriormente se envió para su aprobación al Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valencia que resolvió a favor emitiendo un certificado del comité científico interno (Anexo 2) y un dictamen de informe favorable del CEIC (Anexo 3), así mismo, se solicitó la exención de consentimiento informado, garantizando en todo momento la confidencialidad de los datos de los pacientes. Posteriormente se volvió a presentar al CEIC del hospital el proyecto para comunicar un cambio de título, el cual resolvió ratificando la aprobación (Anexo 4).

Los datos de los pacientes han sido manejados única y exclusivamente por mí y en ningún caso los pacientes han sido identificados con sus nombres. A los datos se les ha asociado un código que no permite identificarlos directamente. La relación entre los códigos y la identidad de los sujetos está custodiada en un despacho cerrado con llave.

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de los sujetos se ha hecho conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD)

De igual modo declaro no tener ningún tipo de conflicto de intereses con ninguna organización privada, el estudio no ha sido financiado por ningún fondo ni público ni privado. Mi labor profesional se limita de forma exclusiva como Coordinadora de Ensayos Clínicos en el servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

RESULTADOS

RESULTADOS

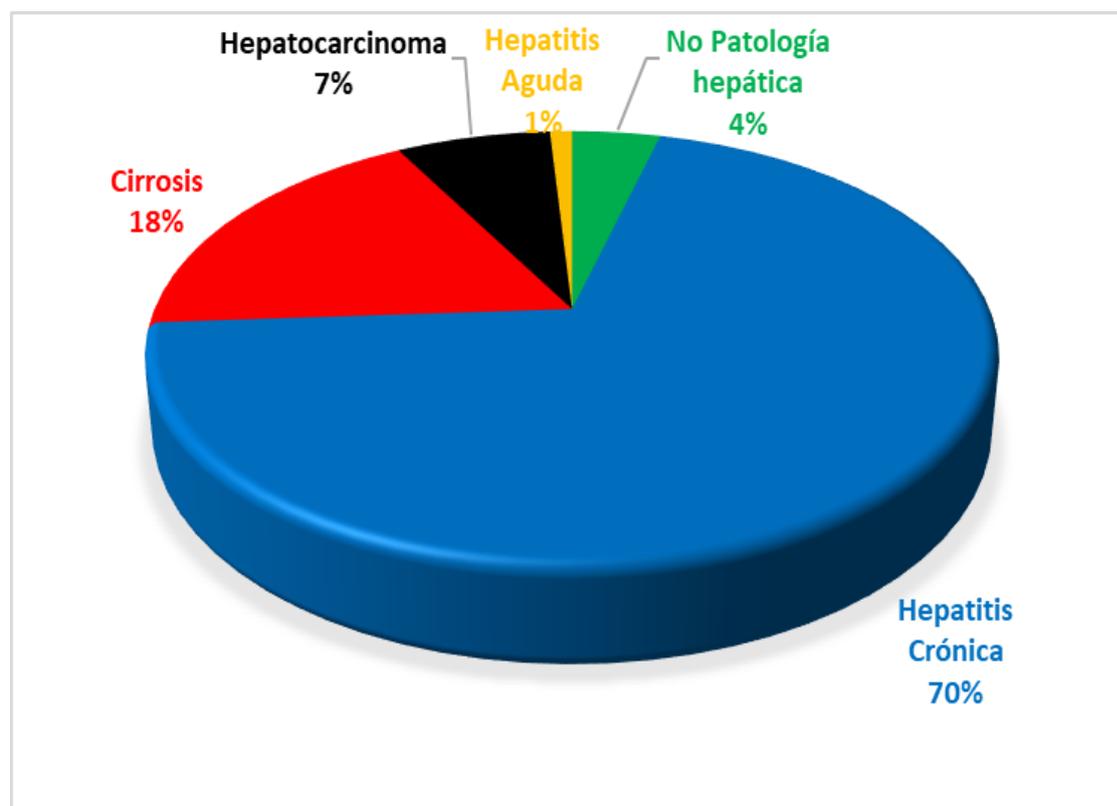
1. Diagnóstico

La mayoría de los 1264 pacientes incluidos en el estudio presentaban hepatopatía crónica sin cirrosis (891 pacientes, 70%), seguidos de los que si que presentaban cirrosis (224 pacientes, 18%). Presentaban algún dato clínico, biológico o ecográfico de hepatocarcinoma 84 pacientes (7%), y 15 (1%) presentaban hepatitis aguda. Finalmente, no presentaban patología hepática 50 pacientes (4%) tal y como se refleja en la siguiente tabla.

Tabla 3: Clasificación según Diagnóstico

DIAGNOSTICO	N casos	%
No Patología hepática	50	4
Hepatitis Crónica sin Cirrosis	891	70
Hepatitis Crónica con cirrosis	224	18
Hepatocarcinoma	84	7
Hepatitis Aguda	15	1
TOTAL	1264	100

Figura 8: Distribución de la población según diagnóstico.



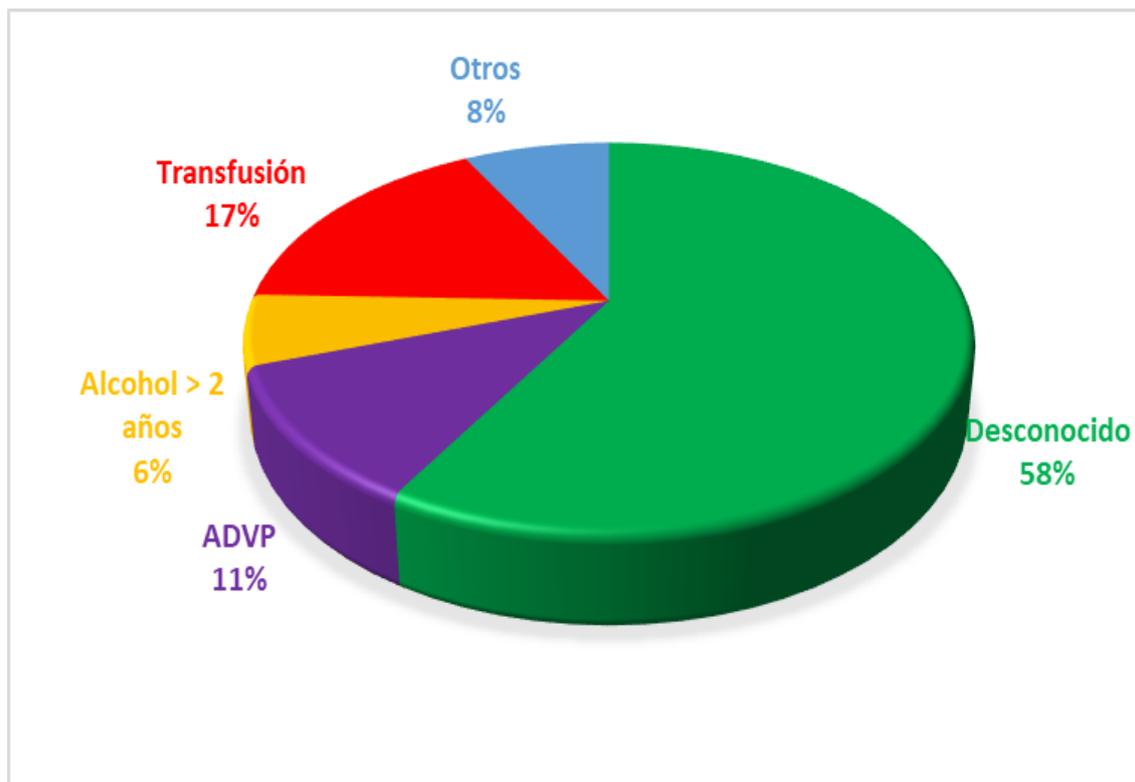
2. Antecedentes epidemiológicos

No referían ningún antecedente epidemiológico 730 pacientes infectados por VHC, en 145 el antecedente era la adicción de drogas por vía parenteral, 214 habían sido sometidos a transfusión de hemoderivados, 75 tenían antecedentes de etilismo de más de dos años de evolución, y en el caso de los 100 pacientes restantes los antecedentes eran los reflejados en la Tabla 4 como "otros": consumo de drogas por vía no intravenosa, contactos sexuales múltiples, tatuajes, "piercing" y personal sanitario en frecuente contacto con sangre y antecedentes de punción accidental o estancia hospitalaria sometida a exploraciones y/o terapéuticas cruentas.

Tabla 4: según antecedentes epidemiológicos.

ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS	N casos	%
Desconocido	730	58
ADVP	145	11
Alcohol > 2 años	75	6
Transfusión	214	17
Otros	100	8
TOTAL	1264	100

Figura 9: Distribución de la población según antecedentes epidemiológicos.



3. Edad y Sexo

En cuanto al sexo, en nuestro grupo de estudio, de los 1264 pacientes, 714 son hombres (56%) y 550 mujeres (44%).

Figura 10: Distribución de la población según sexo



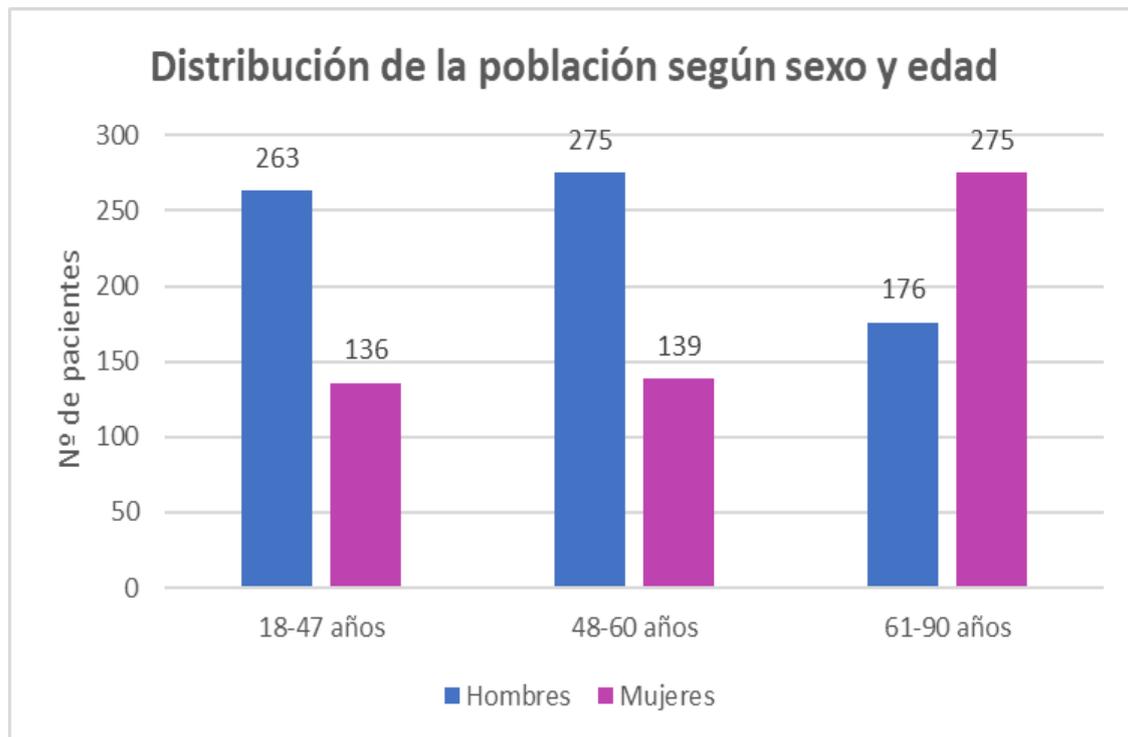
En cuanto a la edad, nuestro grupo oscila de 18 a 90 años. Hemos considerado distribuir la población en tres franjas etarias en base a terciles: pacientes entre los 18 y 47 años (grupo 1), entre los 48 y 60 años (grupo 2) y mayores de 61 años (grupo3).

Como se muestra en la tabla 5 el grupo 1 lo constituyen 399 pacientes que divididos por sexo son: 263 hombres y 136 mujeres. El grupo 2 está formado por 414 pacientes de los cuales 275 son hombres y 139 mujeres, y finalmente el grupo 3 lo componen 451 individuos distribuidos en 176 hombres y 275 mujeres.

Tabla 5: Distribución de la población según sexo y edad

	N casos	%	Hombres	Mujeres
GRUPO 1: 18-47 años	399	31,6%	263 (66%)	136 (33%)
GRUPO 2: 48-60 años	414	32,7%	275 (66,5%)	139 (32,5%)
GRUPO 3: 61-90 años	451	35,7%	176 (39%)	275 (61%)

Figura 11: Distribución de la población según sexo y edad



4. Contacto con virus B

Podemos decir que en casi la mayoría de nuestra población (1057 pacientes, 83,6%) se pudo realizar marcadores serológicos de infección actual o pasada de VHB. En 728 (57,6%) estos marcadores fueron negativos y en 329 (26%) se constató infección actual o pasada por VHB.

Figura 12: Distribución por contacto de VHB



5. Biopsia hepática

Con respecto a la obtención de datos de **biopsia hepática** podemos decir que esta técnica se realizó en 253 enfermos que fueron distribuidos según grado de inflamación y estadio de fibrosis en las siguientes tablas.

Tabla 6: Distribución de grados según biopsia hepática.

Grados	0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
pacientes	3 (1,2%)	78 (30,8%)	124 (49%)	40 (15,8%)	8 (3,2%)

Figura 13: Grados de biopsia hepática

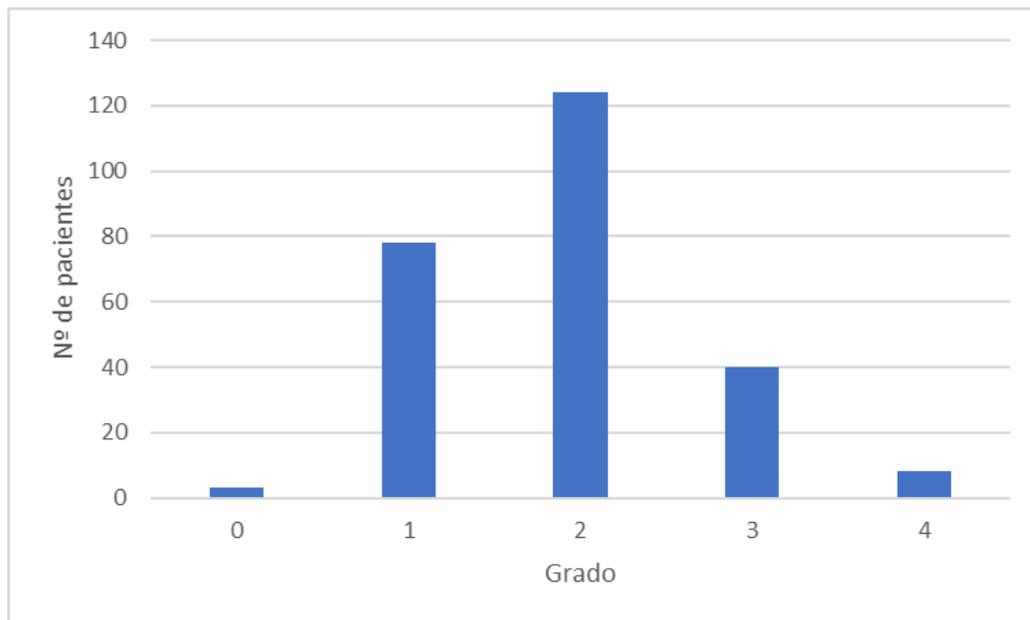
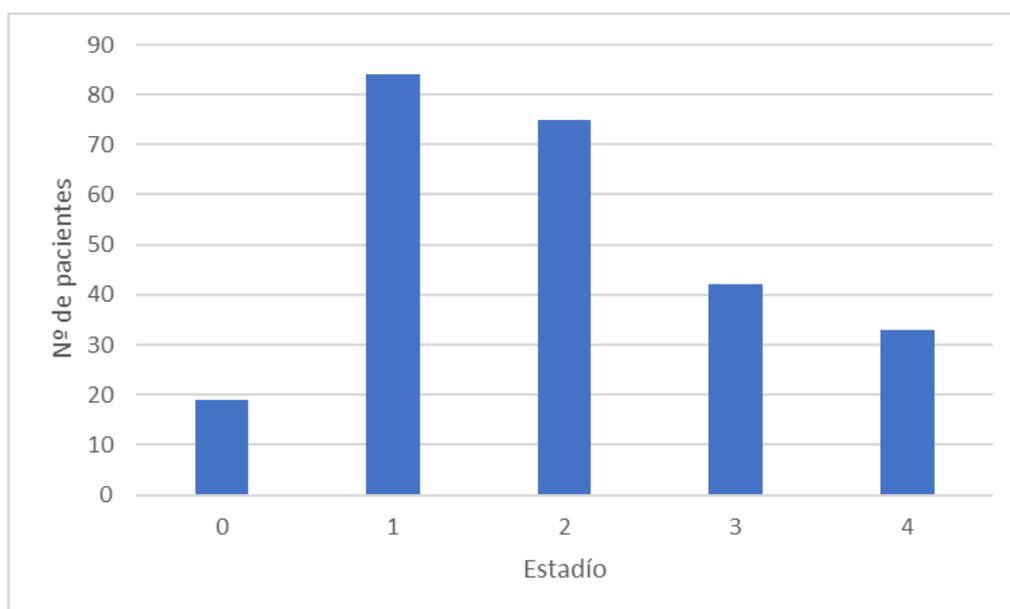


Tabla 7: Distribución de estadios según biopsia hepática.

Estadio	0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
Pacientes	19 (7,5%)	84 (33,2%)	75 (29,6%)	42 (16,6)	33 (13%)

Figura 14: Estadios de biopsia hepática



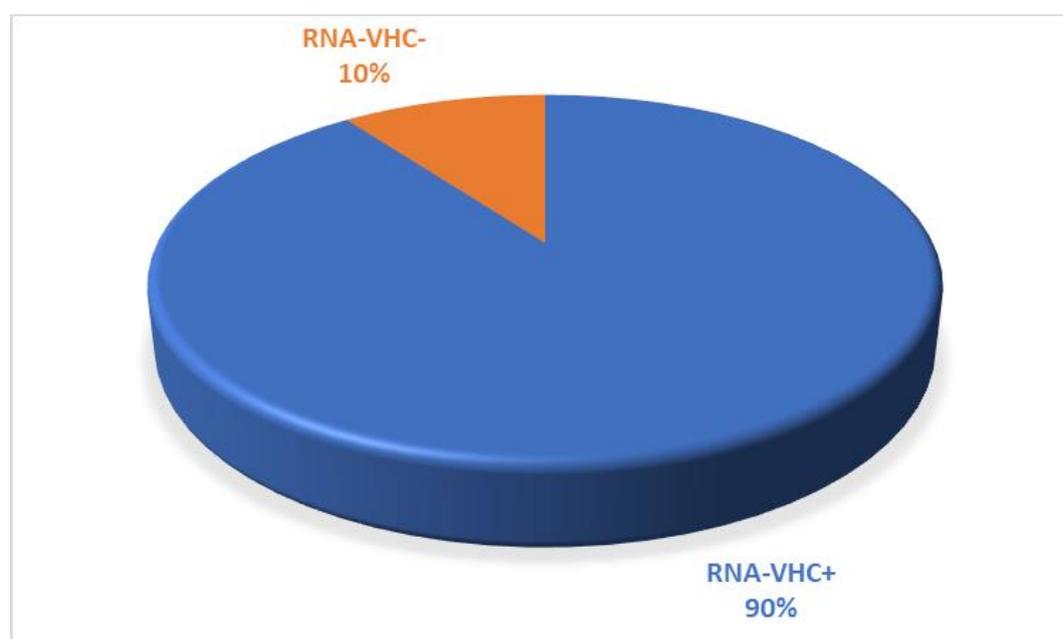
6. Fibroscan

En cuanto a la obtención de datos **de Fibroscan** se obtuvo en 953 pacientes con un valor medio 12,8 Kpa con desviación típica de 13,2 Kpa. Esta técnica se midió en diversos momentos a lo largo del periodo estudiado para cada paciente: Un primer momento considerado como Fibroscan Basal, siempre y cuando el intervalo entre el año de la primera visita y la realización de la técnica fuera inferior a un año. Obteniéndose este valor en 728 de nuestros pacientes. Sin embargo, en los 225 restantes este parámetro se obtuvo años después del diagnóstico o previo a recibir un tratamiento antiviral.

7. Detección de RNA-VHC

En relación a **la detección de RNA-VHC** en nuestro grupo de pacientes, se cataloga como positivo para actividad viral el resultado superior a 12 UI/ml, cifra de límite mínimo de detección en nuestro laboratorio de referencia. Con ello el RNA del VHC fue positivo en 1120 casos (89,9%) y en 126 pacientes la carga viral fue inferior a 12 UI/ml, considerando por tanto sin detección actividad viral.

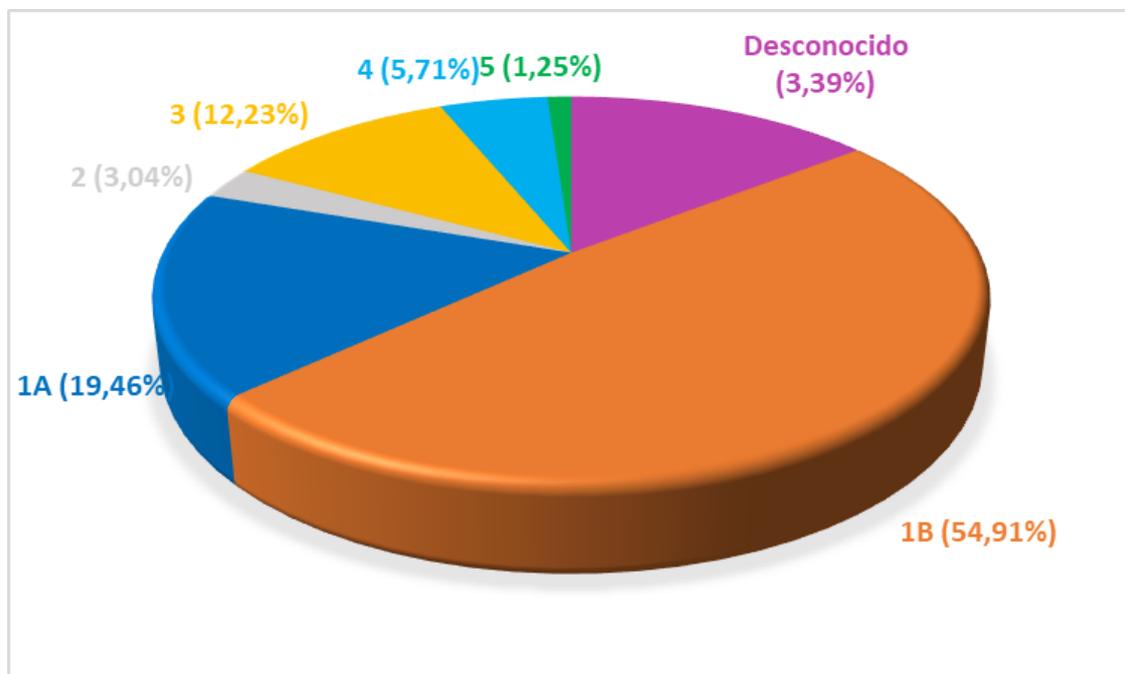
Figura 15: Distribución según RNA_VHC



8. Genotipos

Conocemos el genotipo de 1082 de los 1120 pacientes RNA-VHC+ (96,61%). La distribución por genotipo es la siguiente: 615 casos de genotipo 1b lo que corresponde al 54,91% del total, en 218 enfermos genotipo 1a (19,46%), en 34 se detectó genotipo 2 (3,04%), en 137 genotipo 3 (12,23%) del total, en 64 genotipo 4 (5,72%), y en 14 casos genotipo 5 (1,25%).

Figura 16: Distribución por genotipos.

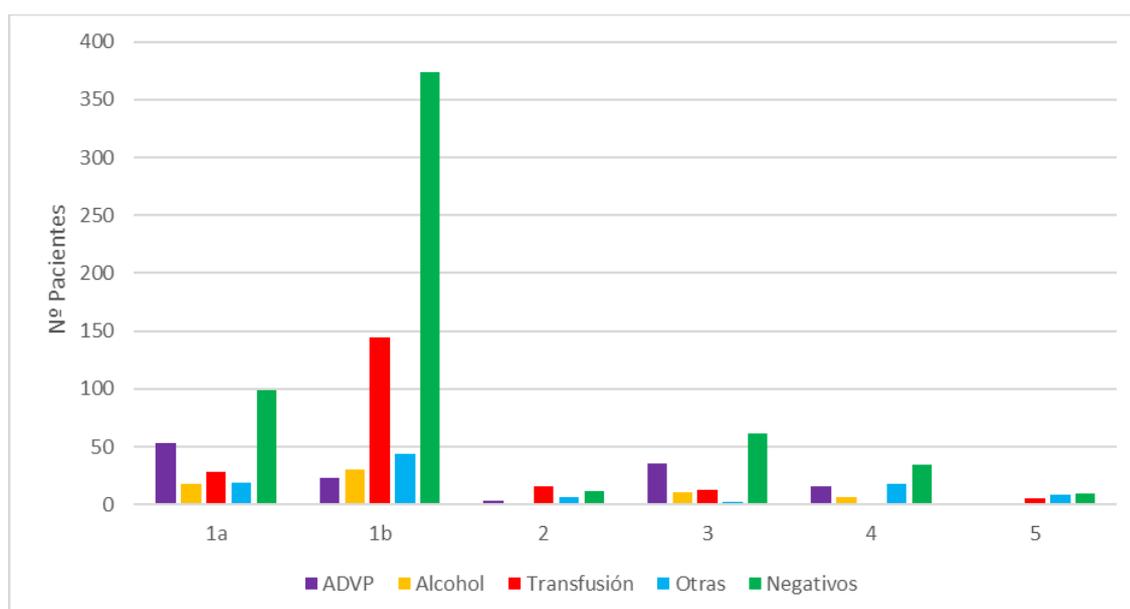


La relación de los genotipos con los antecedentes epidemiológicos se expresa en la tabla siguiente.

Tabla 8: Relación de antecedentes epidemiológicos y genotipos

Antecedente	1a	1b	2	3	4	5
ADVP	53 (40,8%)	23 (17,7%)	3 (2,3%)	35 (26,9%)	16 (12,3%)	0 (0,0%)
Alcohol	18 (27,7%)	30 (46,2%)	1 (1,5%)	10 (15,4%)	6 (9,2%)	0 (0,0%)
Transfusión	28 (13,6%)	144 (69,9%)	16 (7,8%)	13 (6,3%)	0 (0,0%)	5 (2,4%)
Otras	19 (19,6%)	44 (45,4%)	6 (6,2%)	2 (2,1%)	18 (18,5%)	8 (8,2%)
Negativos	99 (16,8%)	374 (63,5%)	12 (2,0%)	61 (10,4%)	34 (5,8%)	9 (1,5%)

Figura 17: Relación de antecedentes epidemiológicos y genotipos.



Quando se analizan las frecuencias entre los genotipos y los antecedentes epidemiológicos se encuentran diferencias significativas con chi cuadrado 166,2436; $p < 0,0001$.

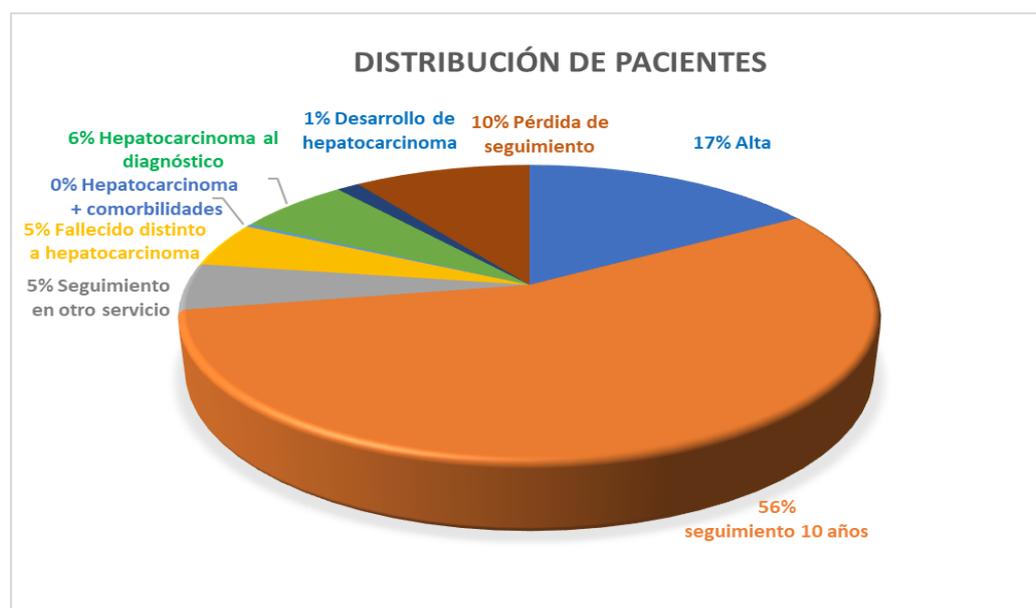
9. Tiempo de seguimiento

En nuestro periodo de estudio hemos seguido a los pacientes un tiempo que oscilaba entre meses y 10 años, con un tiempo medio $3,04 \pm 2,57$ años. Como se muestra en la tabla 9, en relación al seguimiento de los enfermos encontramos la siguiente distribución: 711 han sido controlados hasta final del estudio, se dio el alta en 209 pacientes, mientras que en 125 se perdió el seguimiento, teníamos 65 pacientes con comorbilidades graves que hacían prioritario su seguimiento por otros servicios médicos. En cuanto a presentar un diagnóstico inicial de hepatocarcinoma ocurrió en 80 pacientes y en 4 presentaban hepatocarcinoma asociado a comorbilidades. Durante el seguimiento 16 pacientes desarrollaron hepatocarcinoma, y siguieron su tratamiento sin objetivarse fallecimiento en la fecha de fin de recogida de datos. Y finalmente 63 fallecieron por causa hepática distinta a hepatocarcinoma durante el seguimiento de su enfermedad hepática.

Tabla 9: Distribución de pacientes en estos 10 años.

N pacientes	situación
209	Alta.
711	Seguimiento 10 años.
65	Seguimiento otros servicios con comorbilidades graves
63	Fallecidos distinto a hepatocarcinoma.
80	Hepatocarcinomas al diagnóstico.
4	Hepatocarcinomas + comorbilidades.
16	Desarrollo de hepatocarcinoma.
125	Pérdida de seguimiento

Figura 18: Distribución de pacientes en estos 10 años.



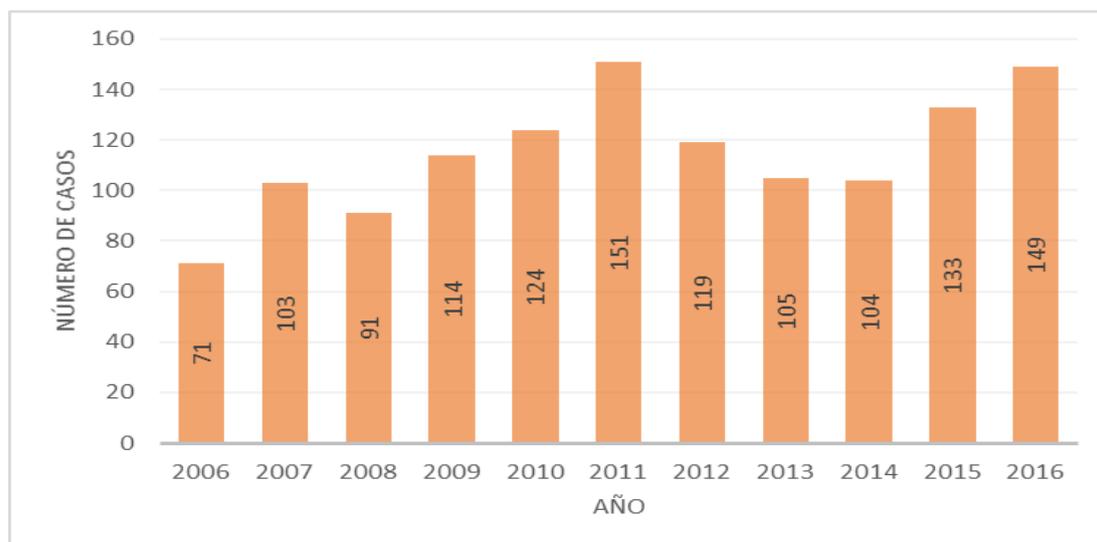
10. Influencia del año de diagnóstico

10.1 Global

En relación al número de pacientes **diagnosticados por año** podemos decir que oscila entre el 5,6% en el año 2006 y entorno al 12% en los años 2011 y 2016, como se muestra en la tabla 10 y figura 19.

Tabla 10: Distribución de enfermos por año de diagnóstico / primera visita.

Año diagnóstico VHC	Número de casos
2006	71 (5,6%)
2007	103 (8,2%)
2008	91 (7,2%)
2009	114 (9%)
2010	124 (9,8%)
2011	151 (12%)
2012	119 (9,4%)
2013	105 (8,3%)
2014	104 (8,2%)
2015	133 (10,5%)
2016	149 (11,8%)

Figura 19: Distribución de enfermos por año de diagnóstico.

10.2 Por edades

En la tabla 11 queda reflejado la distribución por edades en el momento de la primera visita, con su media y desviación estándar. Observamos que conforme pasan los años la edad de diagnóstico va en aumento.

Tabla 11: Distribución de las edades de los enfermos en la fecha de diagnóstico.

Año diagnóstico VHC	Edad (media \pm d.s)	Número de pacientes
2006	48 \pm 13	71 (5,6%)
2007	52 \pm 13	103 (8,2%)
2008	54 \pm 14	91 (7,2%)
2009	54 \pm 15	114 (9%)
2010	56 \pm 16	124 (9,8%)
2011	56 \pm 15	151 (12%)
2012	54 \pm 13	119 (9,4%)
2013	57 \pm 14	105 (8,3%)
2014	57 \pm 14	104 (8,2%)
2015	59 \pm 14	133 (10,5%)
2016	59 \pm 15	149 (11,8%)

Figura 20: Distribución de las edades de los enfermos en la fecha de diagnóstico.



Si agrupamos los enfermos según franja de año de primera visita entre 2006 y 2011 o entre 2012 y 2016, encontramos diferencias significativas en las **edades** de primera visita, siendo 53,97 +14,94 años en 654 observaciones del primer periodo y 57,6+14,5 años en 610 observaciones del segundo. ($t=4,3839$; $p<0,0001$).

10.3 Cirrosis

Cuando analizamos la **presencia de cirrosis** en el momento del diagnóstico durante la primera visita al centro, encontramos, como se refleja en la tabla 12, que la presencia de cirrosis oscila del 24% al 30% sin alcanzar significación estadística, aunque se agrupan en los dos periodos de estudio, es decir, entre 2006 y 2011 o entre 2012-2016. (chi cuadrado 0,02 que no mostraba diferencias significativas).

Tabla 12: Presencia de cirrosis al diagnóstico

Año	No Cirrosis	Cirrosis
2006	54 (76,05 %)	17(23,95%)
2007	74(71,84%)	29(28,16%)
2008	65(71,43%)	26(28,57%)
2009	82(71,93%)	32(28,07%)
2010	86(69,35%)	38(30,65%)
2011	108(71,52%)	43(28,48%)
2012	91(76,47%)	28(23,53%)
2013	74(70,48%)	31(29,52%)
2014	75(72,12%)	29(27,88%)
2015	108(81,20%)	25(18,80%)
2016	125(83,89%)	24(16,11%)

Figura 21: Presencia de cirrosis al diagnóstico

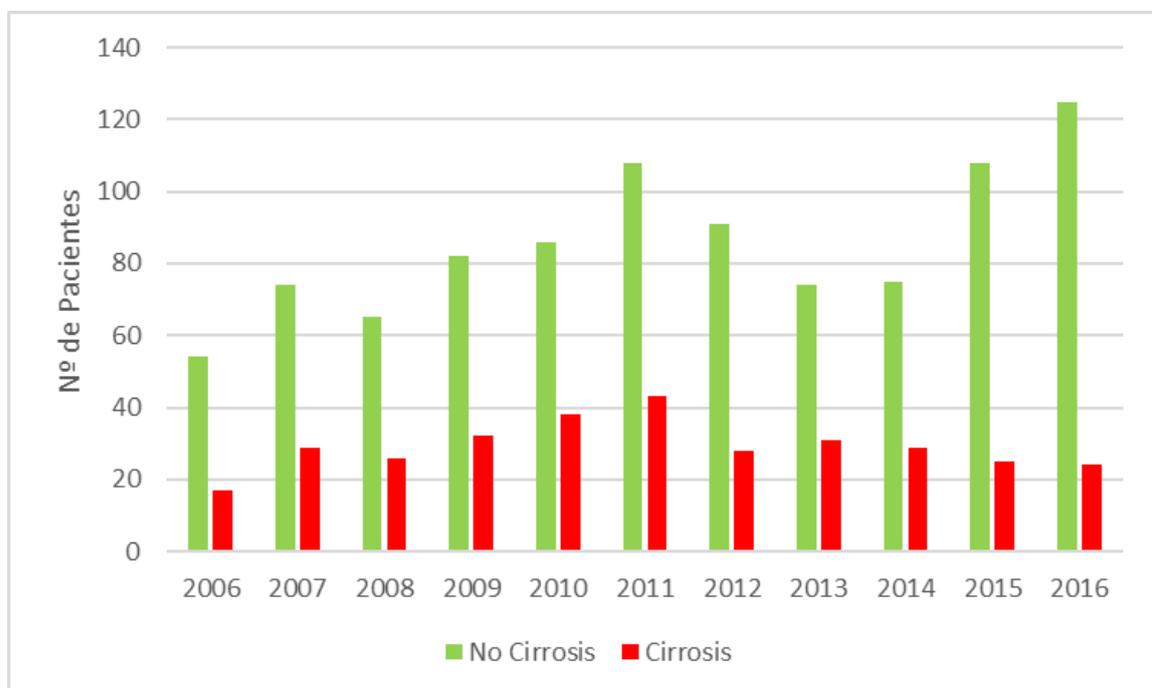


Figura 22: cirrosis al diagnóstico periodo 2006-2011

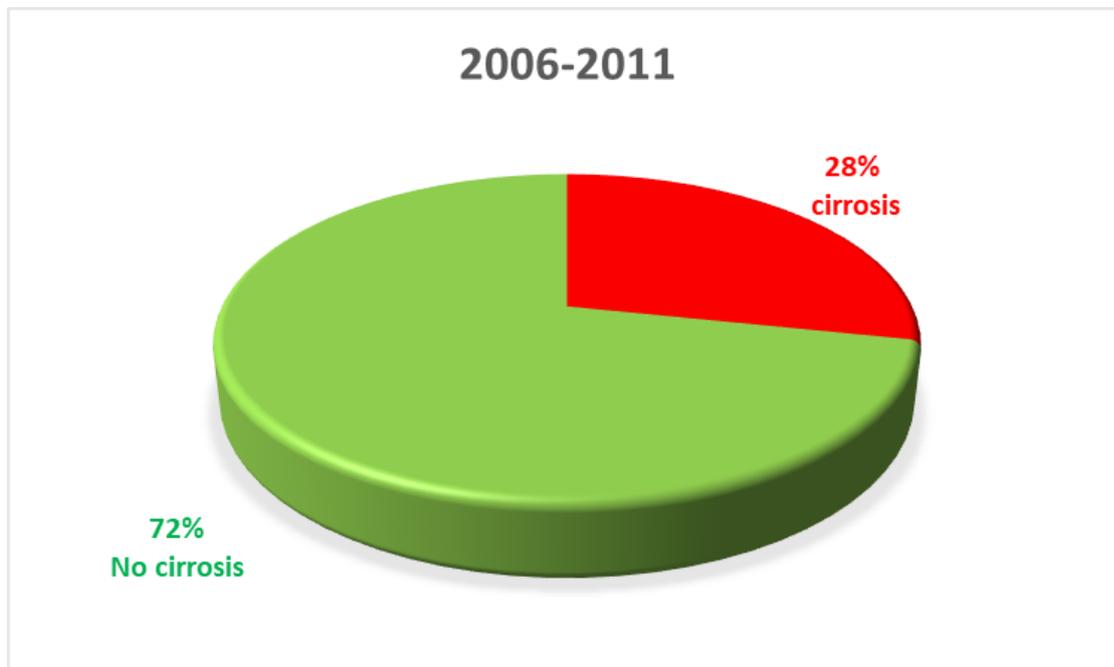
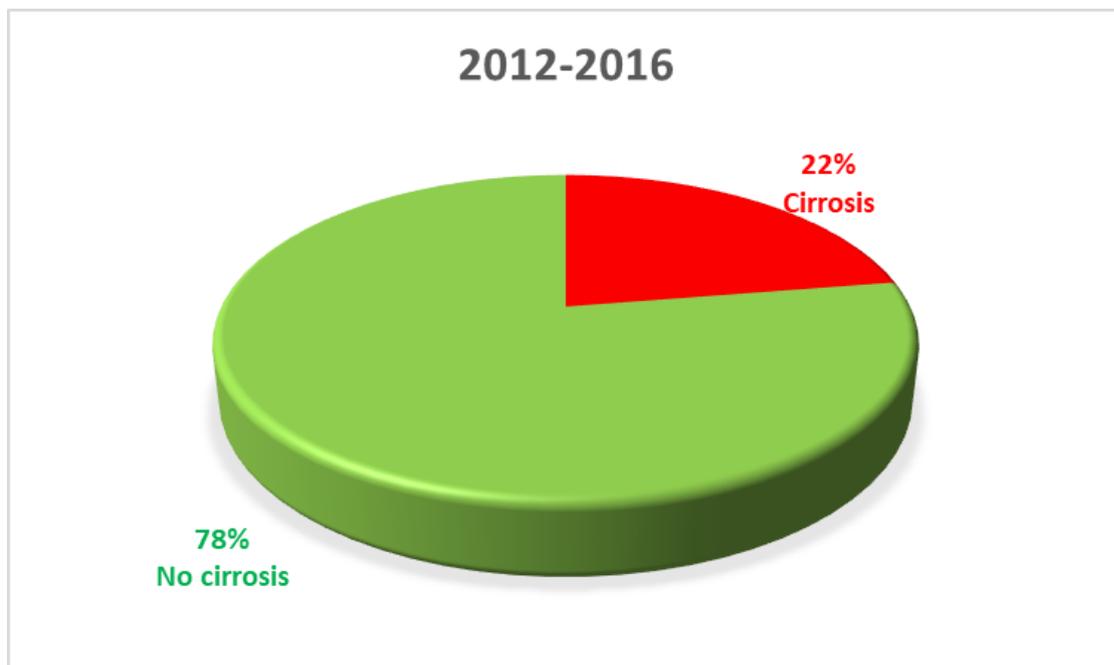


Figura 23: cirrosis al diagnóstico periodo 2012-2016



10.4 Diagnóstico clínico

En la tabla 13 y figuras 24 y 25 se muestran los resultados tras agrupar los datos en los dos periodos de estudio teniendo en cuenta la clasificación de diagnóstico clínico durante la primera visita.

El análisis estadístico no muestra diferencias significativas. La mayoría de los pacientes tenían datos de enfermedad hepática en ambos periodos siendo escaso el número de pacientes sin patología y también el de hepatitis aguda por HCV. Destacar que la presencia de Hepatocarcinoma al diagnóstico en ambos periodos es un dato reseñable a tener en cuenta. (chi cuadrado 9,4188, no mostraba diferencias significativas)

Tabla 13: Diagnósticos clínicos según el año de la primera visita

Periodo	No patología	H. Crónica	Cirrosis	HCC	H. Aguda
2006-2011	6	437	129	39	6
2012-2016	11	417	87	38	5

Figura 24: Diagnósticos clínicos según el año de la primera visita periodo 2006-2011

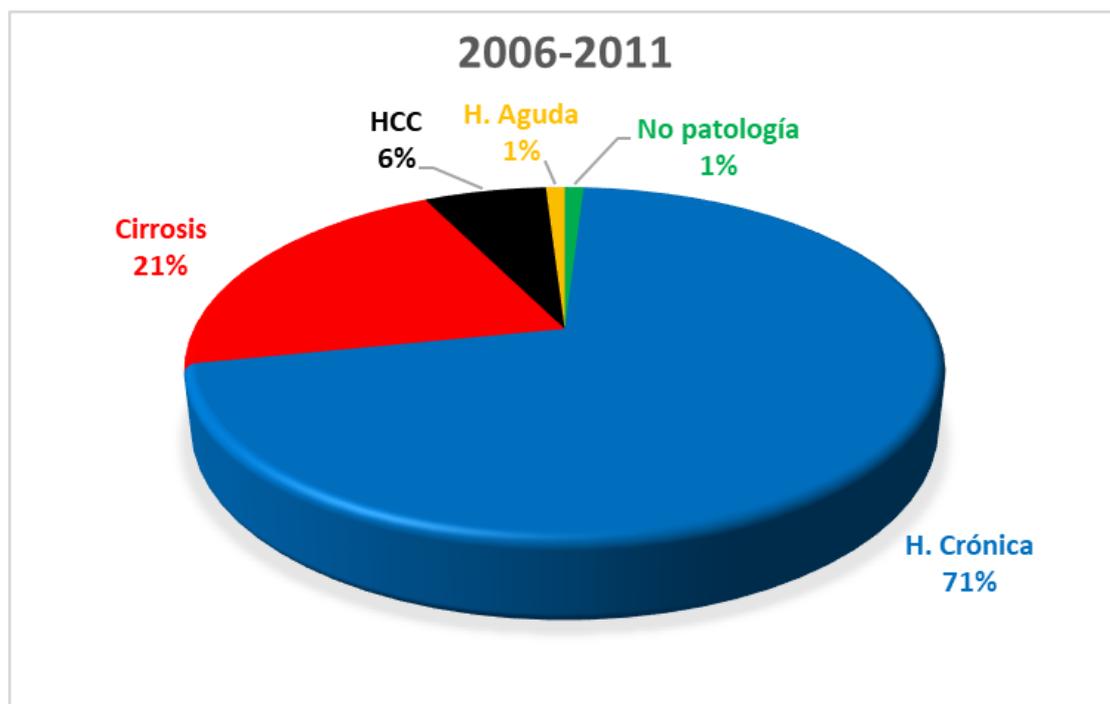
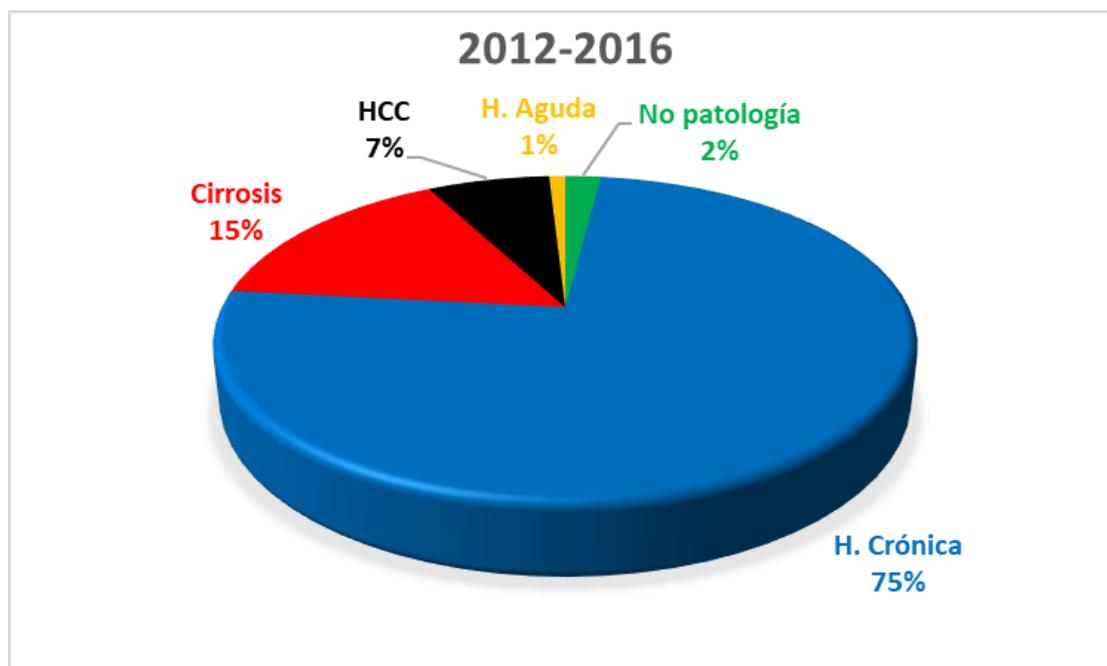


Figura 25: Diagnósticos clínicos según el año de la primera visita periodo 2012-2016



10.5 Antecedentes epidemiológicos

Si comparamos los antecedentes epidemiológicos para los periodos 2006-2011 y 2012-2016 los datos se reflejan en la tabla 14 y figuras 26 y 27. Estos datos muestran un valor chi cuadrado 38,4618 que corresponde a $p < 0,0001$. Siendo el origen desconocido en ambos periodos el más numeroso de los antecedentes 51% en el periodo 2006-2011 y 69% en el periodo 2012-2016, seguido del antecedente transfusión, 22% en 2003-2011 y 14% en 2012-2016.

Tabla 14: Antecedentes epidemiológicos según el año de la primera visita

Periodo	Desconocido	ADVP	Alcohol	Otro	Transfusión	total
2006-2011	251	48	33	50	112	494
2012-2016	299	37	18	16	61	431

Figura 26: Antecedentes epidemiológicos según año de primera visita periodo 2006-2011

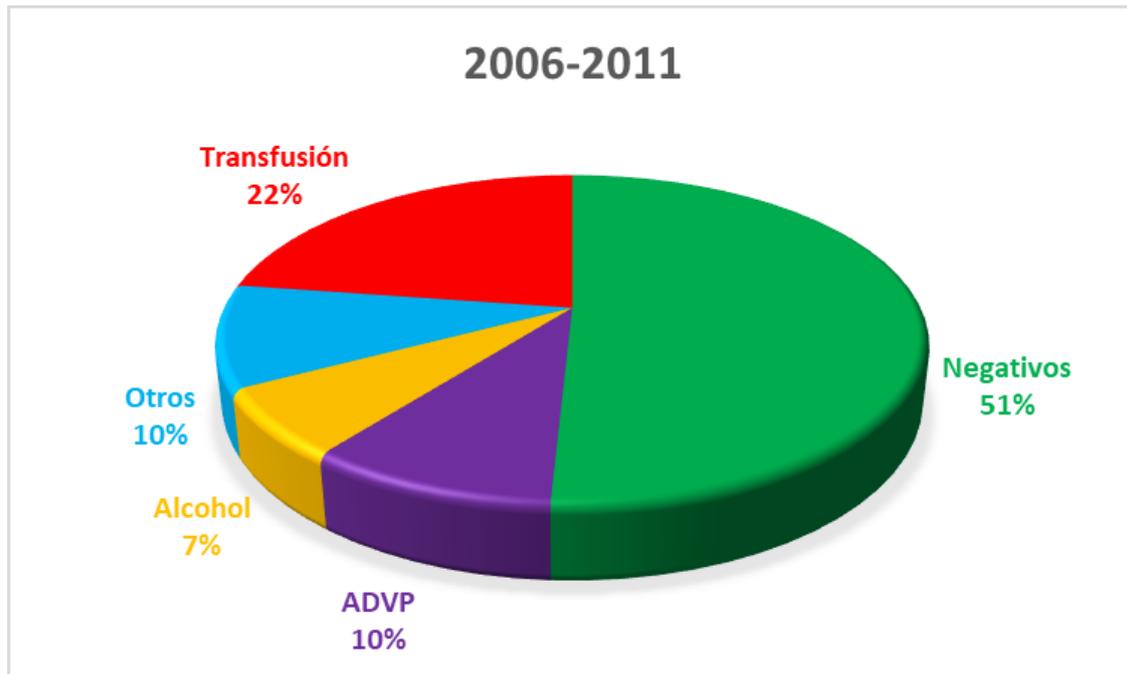
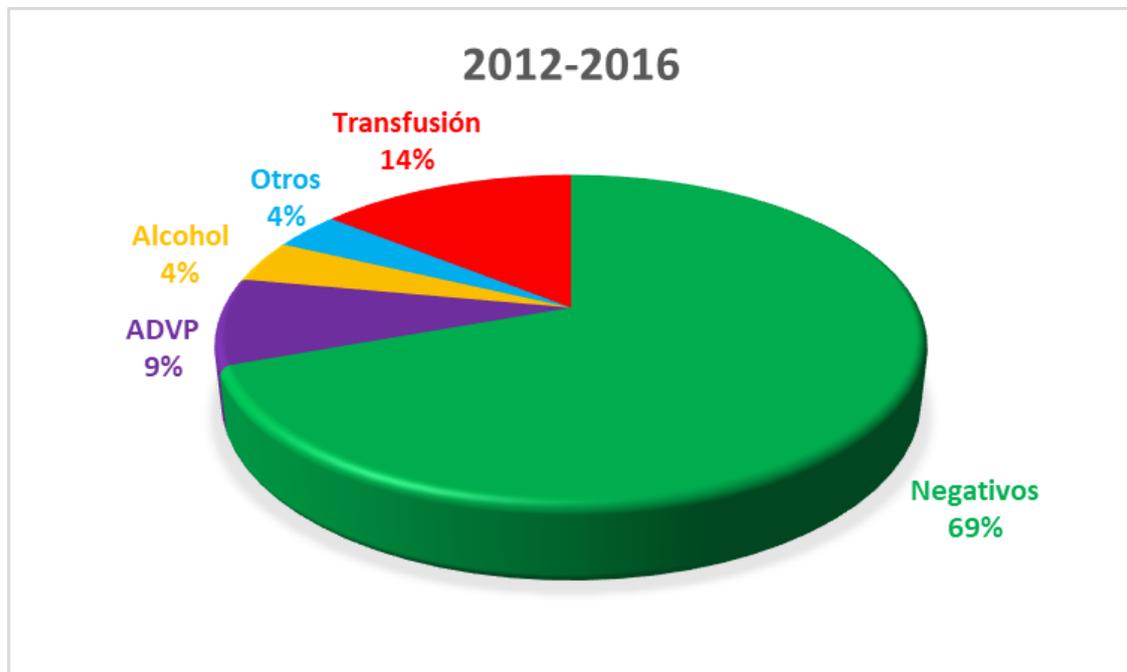


Figura 27: Antecedentes epidemiológicos según año de primera visita periodo 2012-2016



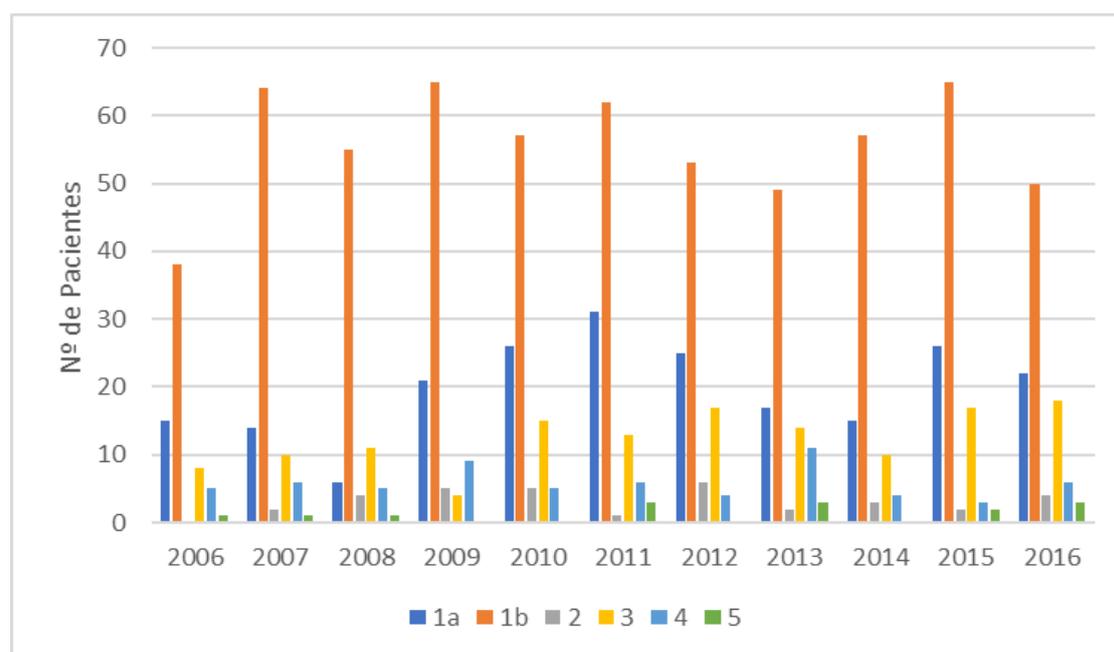
10.6 Genotipos

La relación de genotipos y año de primera visita se refleja en tabla 15

Tabla 15: Relación de los genotipos según el año de la primera visita.

Año	1 a	1b	2	3	4	5	N
2006	15 (22,4%)	38 (56,6%)	0 (0%)	8 (12%)	5 (7,5%)	1 (1,5%)	67
2007	14 (14,4%)	64 (66%)	2 (2,1%)	10 (10,3%)	6 (6,2%)	1 (1%)	97
2008	6 (7,3%)	55 (67,1%)	4 (4,9%)	11 (13,4%)	5 (6,1%)	1 (1,2%)	82
2009	21 (20,2%)	65 (62,5%)	5 (4,8%)	4 (3,8%)	9 (8,7%)	0 (0%)	104
2010	26 (24,1%)	57 (52,8%)	5 (4,6%)	15 (13,9%)	5 (4,6%)	0 (0%)	108
2011	31 (26,7%)	62 (53,4%)	1 (0,9%)	13 (11,2%)	6 (5,2%)	3 (2,6%)	116
2012	25 (23,8%)	53 (50,5%)	6 (5,7%)	17 (16,2%)	4 (3,8%)	0 (0%)	105
2013	17 (17,7%)	49 (51%)	2 (2,1%)	14 (14,6%)	11 (11,5%)	3 (3,1%)	96
2014	15 (16,9%)	57 (64%)	3 (3,4%)	10 (11,2%)	4 (4,5%)	0 (0%)	89
2015	26 (22,6%)	65 (56,6%)	2 (1,7%)	17 (14,8%)	3 (2,6%)	2 (1,7%)	115
2016	22 (21,4%)	50 (48,5%)	4 (3,9%)	18 (17,5%)	6 (5,8%)	3 (2,9%)	103

Y cuando se estudió si la frecuencia de los diversos genotipos era diferente entre los periodos 2006-2011 y 2012-2016 el test de chi cuadrado ofrecía un valor de 6,51 que no mostraba diferencias significativas. Figura 28.

Figura 28: Relación de los genotipos según el año de la primera visita.

10.7 Fibroscan

Con respecto al valor de Fibroscan basal en relación al año de la primera visita siempre que el intervalo entre primera visita y realización del Fibroscan fuera inferior a 1 año, se obtienen los siguientes datos.

Tabla 16: Relación del Fibroscan basal y al año

Año	Media±D.S	Mediana	N
2006	28,3±28,7	28,3	2
2007	16,3±16,5	9,1	27
2008	12,5±13,6	8,05	64
2009	15,5±16,2	8,7	92
2010	14,5±14,7	8,4	93
2011	11,5±12,2	7,1	94
2012	14,8±16,8	8,4	88
2013	12,3±12,1	9,2	68
2015	10,9±8,76	7,8	100
2016	10,6±11,2	7,66	100

Cuando se agrupan los resultados entre periodo 2006-2011 y entre 2012 y 2016 las medias de la Elastografía eran respectivamente 13,86+14,3 Kpa para 372 observaciones y 12,25+12,4 Kpa para 438 observaciones no observándose diferencias significativas ($t=1,7110$).

10.8 Comorbilidades

Con respecto a la presencia de comorbilidades y los años de la primera visita se muestran los valores siguientes en la tabla 17.

Tabla 17: Relación de comorbilidades y periodo de años

Periodo	N	No comorbilidades	Comorbilidades
2006-2011	614	419 (68%)	195 (32%)
2012-2016	561	437 (78%)	124 (22%)

En 89 de los pacientes no se pudo establecer con seguridad la presencia o no de comorbilidades. Cuando analizamos los que sí las presentaban, obtenemos un valor de chi cuadrado 13,815 que corresponde a $p<0,0001$, viéndose una diferencia significativa en el primer periodo, donde la presencia de comorbilidades era mayor.

Figura 29: Relación de comorbilidades y periodo 2006-2011

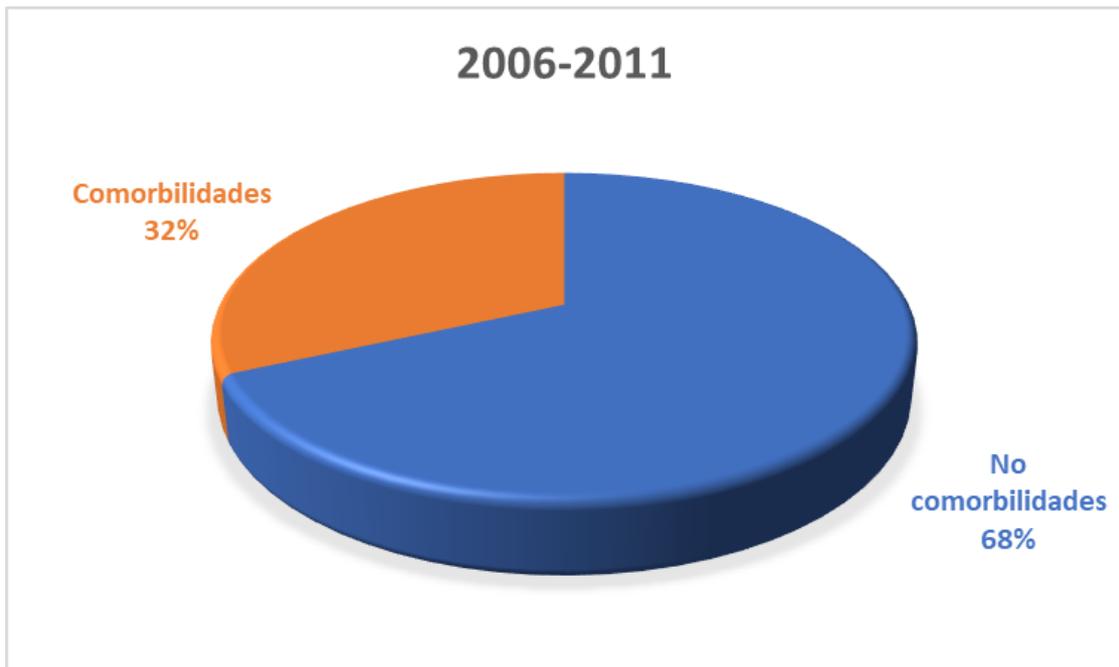
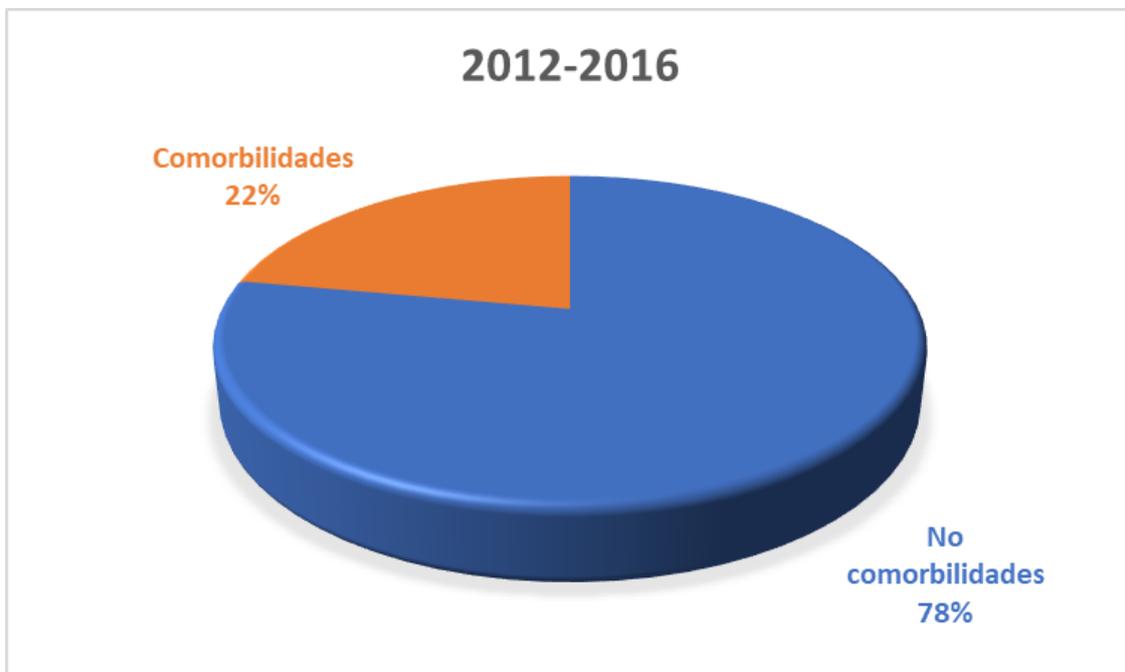


Figura 30: Relación de comorbilidades y periodo 2012-2016



11. Influencia de la edad al diagnóstico

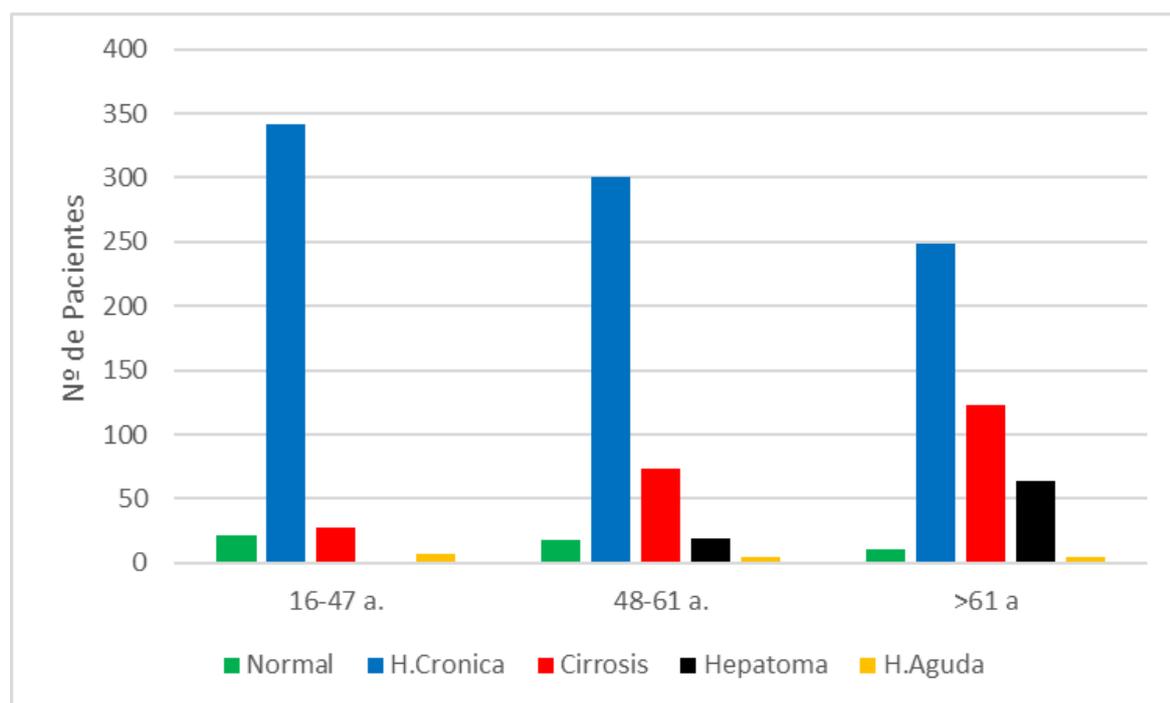
11.1 Gravedad de la lesión

Se ha agrupado en tres intervalos la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico en base a terciles, el primero de los 16 a 47 años, el segundo desde los 48 a los 61 años y el tercero los mayores de 62 años. Como muestra la tabla 18 y figura 31 hay una relación directa entre la edad del paciente y la gravedad de la lesión hepática.

Tabla 18: Gravedad de la lesión según edad.

Edad	N	Normal	H.Crónica	Cirrosis	Hepatoma	H.Aguda
16-47 a.	399	21 (5,3%)	342 (85,7%)	28 (7%)	1 (0,2%)	7 (1,8%)
48-61 a.	414	18 (4,3%)	300 (72,5%)	73 (17,6%)	19 (4,6%)	4 (1%)
>61 a	451	11 (2,4%)	249 (55,2%)	123 (27,3%)	64 (14,2%)	4 (0,9%)

Figura 31: Gravedad de la lesión según edad por terciles



El análisis de los resultados con el test de chi cuadrado ofrece un valor 149,224 que corresponde a una $p < 0,0001$. En base a un claro predominio de formas avanzadas de lesión hepática en edades mayores.

11.2 Cirrosis

Estas diferencias se mantienen en los diferentes grupos de edad analizando la presencia o no de cirrosis en el momento de diagnóstico como se observa en la tabla 19. (chi cuadrado 125,93; $p < 0,0001$)

Tabla 19: Cirrosis según edad en el momento del diagnóstico

Cirrosis	N	Años (Media±D.S.)
No	942 (74,5%)	52,61±14,07
Si	322 (25,5%)	64,81±13,14

Valores claramente significativos con un valor de $t=13,6446$ que corresponde a una $p < 0,00001$.

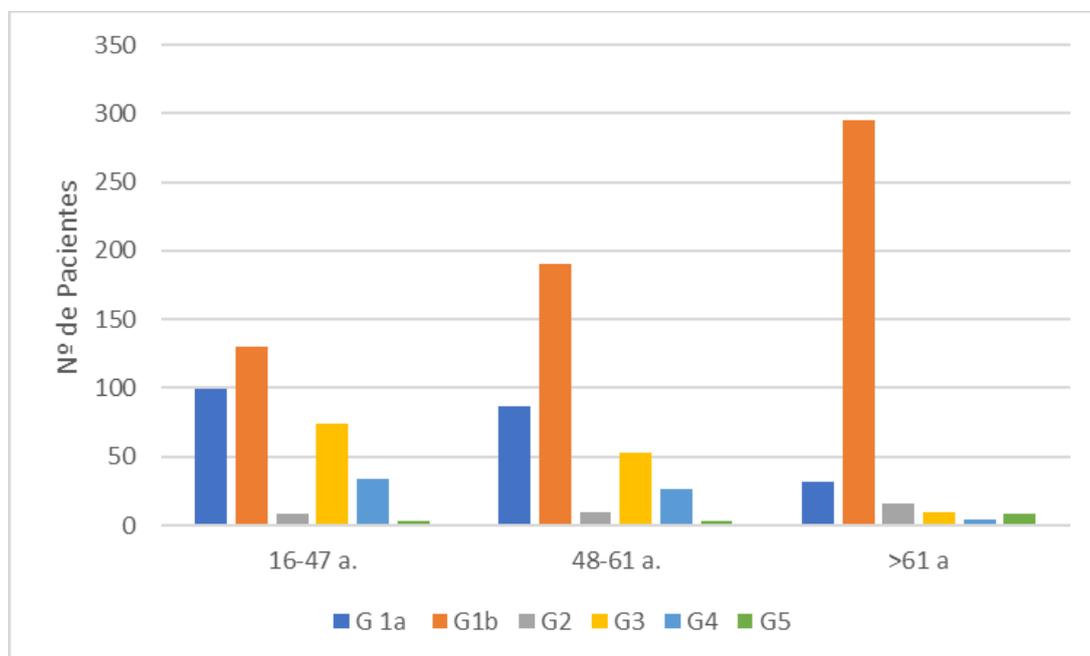
11.3 Relación grupos de edad y genotipo

Se estudió la edad en relación con los diferentes genotipos en 1082 de los pacientes, como se muestra en la tabla 20 y figura 32. El genotipo 1b era el más frecuente en todas las franjas de edad, hecho más evidente en edades cada vez más avanzadas. (chi cuadrado 179,218, $p < 0,0001$).

Tabla 20: Relación de edad y genotipos

Edad	G 1a	G1b	G2	G3	G4	G5
16-47 a	99 (28,4%)	130 (37,3%)	8 (2,3%)	74 (21,3%)	34 (9,8%)	3 (0,9%)
48-61 a	87 (23,6%)	190 (51,5%)	10 (2,7%)	53 (14,4%)	26 (7%)	3 (0,8%)
>61 a	32 (8,8%)	295 (80,8%)	16 (4,4%)	10 (2,7%)	4 (1,1%)	8 (2,2%)

Figura 32: Relación de edad y genotipos



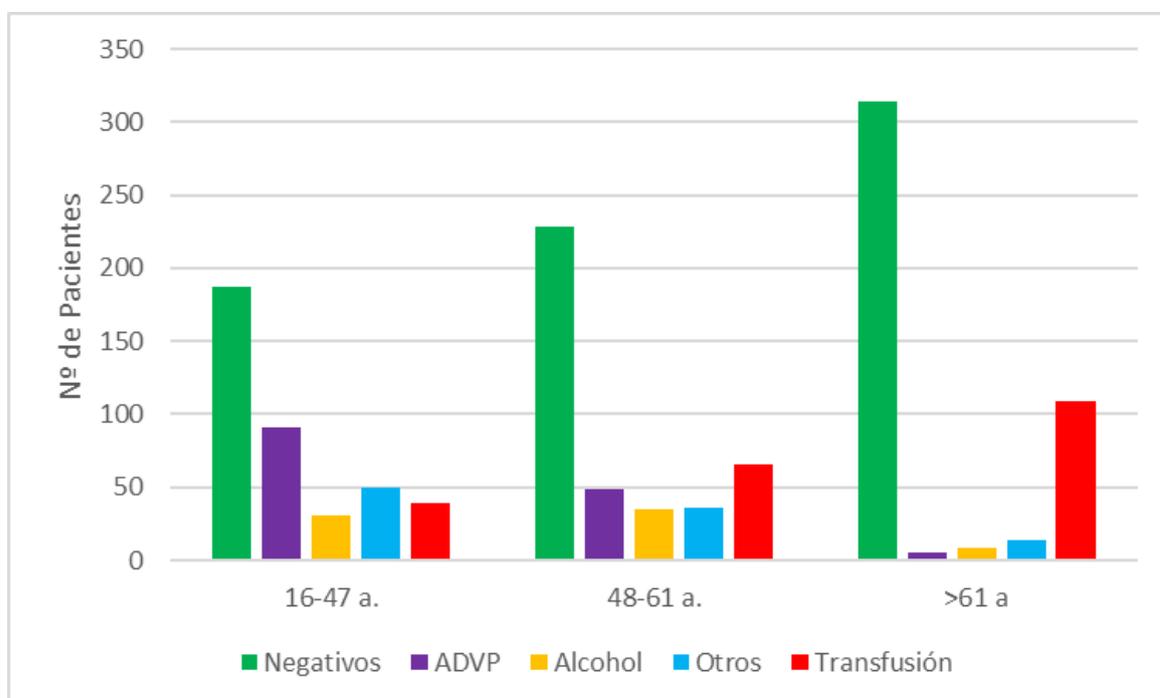
11.4 Relación de edad y antecedentes epidemiológicos

La influencia de la edad del diagnóstico y la presencia de antecedentes epidemiológicos muestra una clara predominancia de la ADVP en edades jóvenes y transfusión en edades avanzadas como se expresan en la tabla 21 y figura 33 (chi cuadrado 175,754, $p < 0,0001$). A resaltar que indistintamente del rango de edad, entre el 50 y 70% de la población de estudio desconoce la vía de contagio.

Tabla 21: Relación de edad y antecedentes epidemiológicos

Edad	N	Negativos	ADVP	Alcohol	Otros	Transfusión
16-47 a.	399	188 (47,1%)	91 (22,8%)	31 (7,8%)	50 (12,5%)	39 (9,8%)
48-61 a.	414	228 (55,1%)	49 (11,8%)	35 (8,5%)	36 (8,7%)	66 (15,9%)
>61 a	451	314 (69,6%)	5 (1,1%)	9 (2%)	14 (3,1%)	109 (24,2)

Figura 33: Relación de edad y antecedentes epidemiológicos



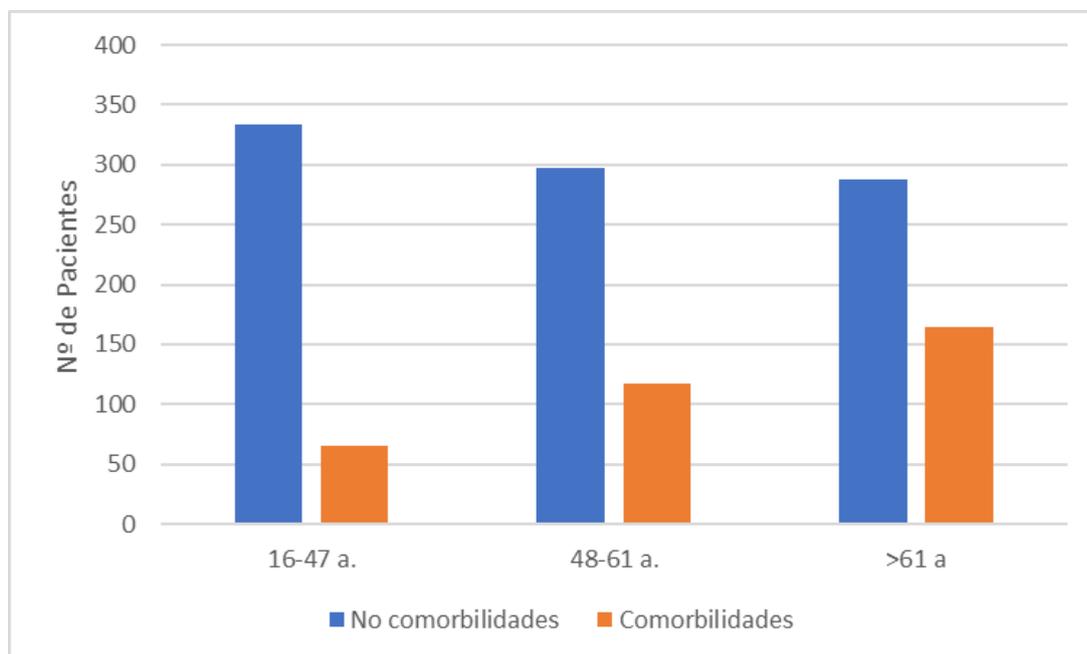
11.5 Presencia de comorbilidades según edades

Con respecto a la presencia de comorbilidades en los distintos rangos de edad los datos se expresan en la tabla 22 y figura 34, observando que sí existen diferencias significativas con relación directa a la mayor presencia de comorbilidades en el grupo de mayor edad (chi cuadrado 43,1507; $p < 0,0001$)

Tabla 22: Relación de edad y comorbilidades

Edad	No comorbilidades	Comorbilidades	N
16-47 a.	334 (83,71%)	65 (16,29%)	399
48-61 a.	297 (71,74%)	117 (28,26%)	414
>61 a	287 (63,64%)	164 (36,36%)	451

Figura 34: Relación de edad y comorbilidades



11.6 Fibroscan y rangos de edad

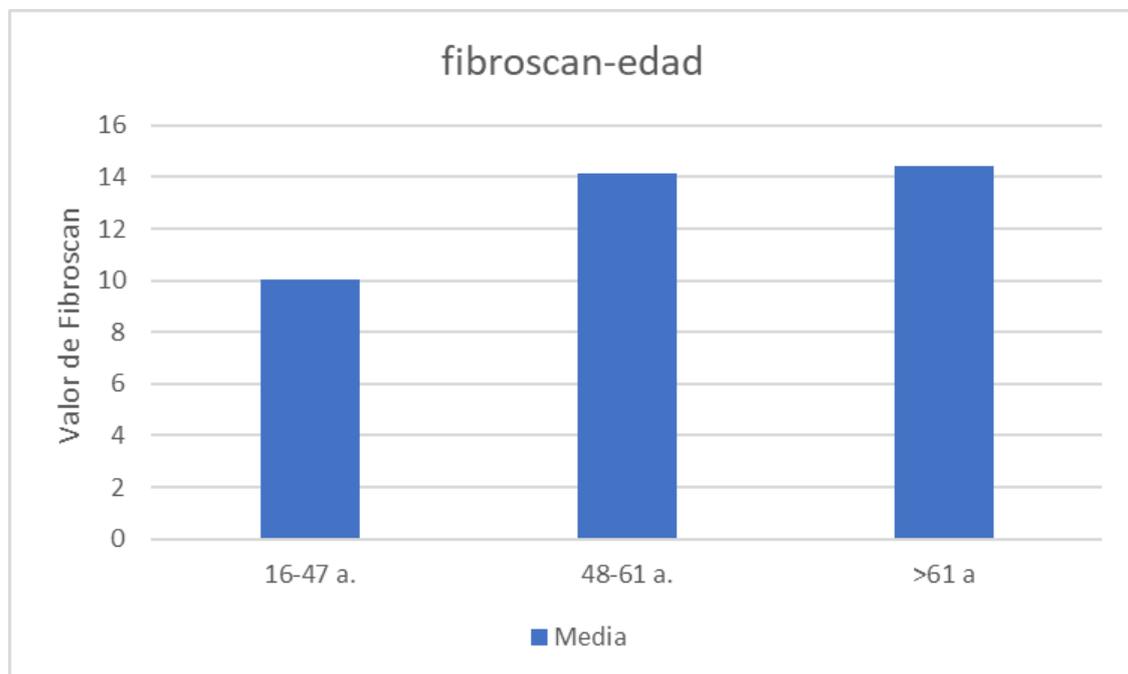
Con respecto a los valores de Fibroscan basal según los grupos de edad, los pacientes más jóvenes tienen valores de Fibroscan inferiores respecto a los otros dos grupos ($t = 4,1416$, $p < 0,0001$), mientras que, no existen diferencias entre el grupo de edad intermedia y edad avanzada de los valores de Fibroscan basales (no mostraba diferencias significativas.)

Tabla 23: Relación de edad y valor de Fibroscan

Edad	Media \pm D.T (Kpa)	Número de casos
16-47 a.	10,01 \pm 10,93	317
48-61 a.	14,16 \pm 14,44	340
>61 a	14,40 \pm 13,54	296

Observamos diferencias significativas entre los valores de Fibroscan del grupo de menor edad y el grupo de edad intermedia con valor de $t = 4,1416$ que corresponde a una $p < 0,0001$, mientras que no existen diferencias entre el grupo de edad intermedia y edad avanzada de los valores de Fibroscan basales (no mostraba diferencias significativas).

Figura 35: Relación de edad y valor de Fibroscan



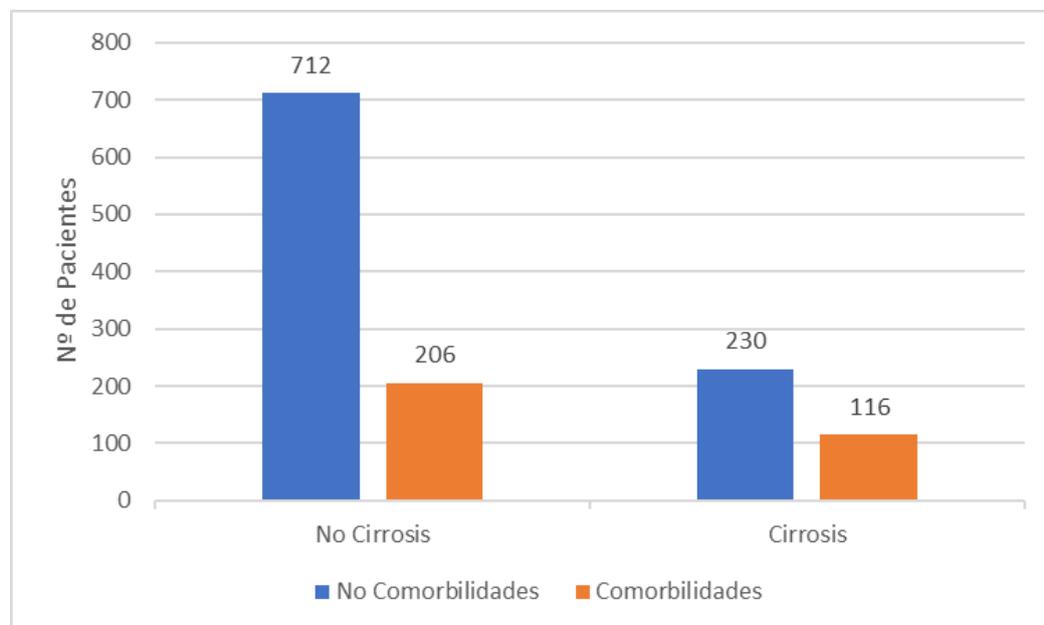
12. Influencia de la presencia de comorbilidades en relación a la presencia de cirrosis en el momento del diagnóstico.

Un tercio de los pacientes que ya presentaban cirrosis en el momento de diagnóstico tenían asociada alguna comorbilidad (33,53%), mientras que, en el caso de los pacientes no cirróticos, algo menos un cuarto de ellos, las presentaban (22,44%), (chi cuadrado 16,2664, $p < 0,0001$) tabla 24 figura 36.

Tabla 24: Relación de cirrosis y comorbilidades

Comorbilidades	Cirrosis		N
	No	Si	
No	712 (77,56%)	206 (22,44%)	918
Si	230 (66,47%)	116 (33,53%)	346

Figura 36: Relación de cirrosis y comorbilidades



13. Tratamiento

Cuando estudiamos el tratamiento que ha llevado nuestra población vemos que, del total de los 1264 pacientes, 550 no han recibido ningún tratamiento farmacológico, 324 han recibido tratamiento solo con algún régimen de INF, 266 solo han sido tratados con AAD y 124 son los pacientes que han recibido en un primer momento un tratamiento con INF y posteriormente un tratamiento con AAD.

Tabla 25: Relación de pacientes y su tratamiento

Tipo de tratamiento	Nº de pacientes
No tratados	550
Solo regímenes con INF	324
Solo AAD	266
Ambos tratamientos (INF y AAD)	124

Hemos agrupado a los pacientes según el tratamiento recibido de la siguiente manera:

- Grupo 1: Regímenes basados en interferón, un total de 448 pacientes (324 solo INF + 124 ambos tratamientos)
- Grupo 2: Pacientes que no han recibido ningún tratamiento son 550.
- Grupo 3: Pacientes tratados con AAD son 391: (266 solo con AAD + 124 ambos tratamientos)

GRUPO 1: Se trataron con INF un total de 448 pacientes, que se distribuyen de la siguiente manera:

291 (64,9%) hombres y 157 (35,1%) mujeres. La media de edad fue $48,96 \pm 11,73$. Presentaban cirrosis 77 (17,2%) diagnosticados con o sin biopsia hepática.

Disponemos de biopsia en 183 pacientes tratados con INF. En estos la actividad necroinflamatoria se distribuye de la siguiente manera: grado 1: 62 pacientes, grado 2: 86 pacientes, grado 3: 29 pacientes, grado 4: 6 pacientes, mientras que, la progresión de la enfermedad, esto es, la fibrosis se distribuye en: F0: 14, F1: 63, F2: 54, F3: 33, F4:19.

En cuanto a los antecedentes epidemiológicos, casi en la mitad de los casos 214 (47,8%), se desconocía, el antecedente de transfusión estaba referido en 75 pacientes (16,7%) el antecedente de ADVP en 74(16,5%), alcohol en 29(6,5%) y otros antecedentes en 56(12,5%)

Presentaban comorbilidades asociadas 108 pacientes (24,1%).

En cuanto a genotipos se conocía en 441 pacientes tratados con INF con la siguiente distribución: genotipo 1b en 211 (47,9%) , genotipo 1a en 92 (20,9%), genotipo 3 en 69 (15,6%), genotipo 4 en 33 (7,5%), genotipo 2 en 21 (4,7%) genotipo 5 en 2 (0,45%) y en 13 (2,9%) no estaba determinado.

El valor medio de Fibroscan de los pacientes tratados fue de $10,99 \pm 9,55$ Kpa

El análisis de la respuesta al tratamiento con INF es:

- respuesta viral sostenida después del tratamiento 253 pacientes (56,57%)

- la edad de los respondedores es de $45,79 \pm 11,17$ años frente a los $53,06 \pm 11,16$ años de los no respondedores lo que ofrece diferencias significativas (T6,82, $p < 0,0001$)

- en cuanto al sexo 169 de 291 hombres logran RVS (58%) frente a 84 de 157 mujeres (53,5%) no observándose diferencias significativas (chi cuadrado 0,86, $p < 0,2$)

- el 32,47% de los cirróticos logran la RVS frente al 67,5% que no lo logran, observándose diferencias significativas (chi cuadrado 21,79, $p < 0,0001$)

- no se encuentran diferencias estadísticamente significativas referentes al grado de actividad necroinflamatoria (chi cuadrado 0,55) pero si en cuanto al

estadio de fibrosis (chi cuadrado 14,99, $p < 0,005$) siendo la RVS mayor cuanto menor es la fibrosis.

-los pacientes sin comorbilidades presentan RVS 60,29% frente al 44,44% de los que sí que la tiene lo que es estadísticamente significativo (chi cuadrado 8,37, $p < 0,004$)

-en cuanto a la media de los valores Fibroscan se encuentran diferencias significativas con $13,0 \pm 11,68$ Kpa de los no respondedores frente a $9,02 \pm 6,58$ Kpa de los respondedores. (t 4,36, $p < 0,001$)

GRUPO 2: Aquellos que no han llevado ningún tipo de tratamiento son 550 pacientes, y quedan distribuidos de la siguiente manera:

437 (61,1%) hombres y 278 (38,9%) mujeres. La media de edad fue de $52,05 \pm 12,9$ años. Presentaban cirrosis diagnosticados con o sin biopsia hepática. 140 pacientes

Disponemos de biopsia en 217 pacientes que no han sido tratados nunca. En estos la actividad necroinflamatoria se distribuye de la siguiente manera: sin actividad 1, grado 1: 68 pacientes, grado 2: 108 pacientes, grado 3: 33 pacientes, grado 4: 7 pacientes, mientras que, la progresión de la enfermedad, esto es, la fibrosis se distribuye en: F0: 16, F1: 72, F2: 65, F3: 37, F4:27.

En cuanto a antecedentes epidemiológicos mayoritariamente se desconocía 375 (52,4%), el antecedente de transfusión estaba referido en 120 pacientes (17%) el antecedente de ADVP en 103 (14,4%), alcohol en 48 (6,7%) y otros antecedentes en 69 (9,6%)

Presentaban comorbilidades asociadas 191 (26,7%) pacientes

En cuanto a genotipos de estos pacientes tenemos genotipo 1b en 358 (51%), genotipo 1a en 153 (21,8%), genotipo 3 en 91 (13%), genotipo 4 en 49 (7%) genotipo 2 en 24 (3,4%) y genotipo 5 en 8 (1,1%) y se desconocía en 18 (2,6%) pacientes.

El valor medio de Fibroscan de los pacientes no tratados fue de $12,34 \pm 11,02$ Kpa y no se observaron diferencias estadísticas con el grupo que recibió tratamiento.

GRUPO 3: Aquellos que han recibido tratamiento con AAD son 391 pacientes, ya sean como único tratamiento (266) o habiendo recibido INF previamente (124).

219 (56%) hombres y 172 (44%) mujeres. La media de edad fue de $56,13 \pm 12,44$ años. Presentaban cirrosis diagnosticados con o sin biopsia hepática 99 pacientes (25,3%).

Disponemos de biopsia en 86 pacientes. En estos la actividad necroinflamatoria se distribuye de la siguiente manera: sin actividad 1, grado 1: 17 pacientes, grado 2: 51 pacientes, grado 3: 14 pacientes, grado 4: 3 pacientes, mientras que, la progresión de la enfermedad, esto es, la fibrosis se distribuye en: F0: 8, F1: 21, F2: 23, F3: 16, F4:18

En cuanto a antecedentes epidemiológicos en 224 se desconocía (57,3%), el antecedente de transfusión estaba referido en 70 pacientes (17,9%) el antecedente de ADVP en 46 (11,8%), alcohol en 25 (6,4%) y otros antecedentes en 26 (6,6%)

Presentaban comorbilidades asociadas 121 (30,9%) pacientes.

En cuanto a genotipos de estos pacientes tenemos genotipo 1b en 222 (57,9%), genotipo 1a en 87 (22,7%), genotipo 3 en 31 (8,1%), genotipo 4 en 27 (7%) genotipo 2 en 5 (1,3%) y genotipo 5 en 6 (1,6%) y se desconocía en 5 (1,3%) pacientes.

El valor medio de fibroscan de los pacientes tratados con AAD fue de $14,10 \pm 12,05$ Kpa frente a los $11,85 \pm 13,53$ Kpa del resto de pacientes, observándose diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos. ($T < 2,60$, $p < 0,009$)

El análisis de la respuesta al tratamiento con AAD muestra que 382 de 391 pacientes (97,7%) logran respuesta viral sostenida.

13.1 Pacientes tratados con INF antes del año 2016.

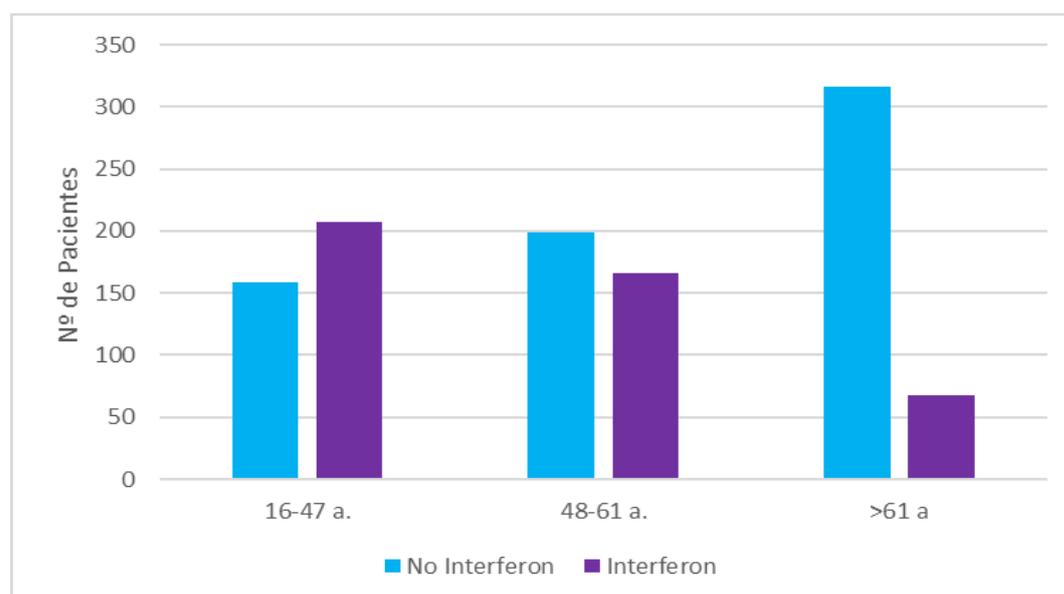
Nos centramos en estudiar aquellos pacientes que han recibido INF antes del año 2016, puesto que, con la entrada de este año, el INF deja de ser el tratamiento de elección y pasan a ser los AAD la primera opción terapéutica. Para poder estudiar cual era la intención de tratar a pacientes antes del año 2016, es decir, porque algunos han sido candidatos a recibir INF y a otros no se les ha planteado la oportunidad de dicho tratamiento, hemos decidido dividir a la población en tres grupos de edad correspondientes a terciles y analizamos aspectos relevantes de los pacientes tratados con INF antes del año 2016.

Tabla 26: Relación de edad y tratamiento antes del 2016

Edad	Sin tratamiento	Trat. con Interferón
16-47 a.	159 (43,44%)	207 (56,56%)
48-61 a.	199 (54,52%)	166 (45,48%)
>61 a	316 (82,30%)	68 (17,70%)

Los valores indicados muestran diferencias significativas con un valor de chi cuadrado 126,269 que corresponde una $p < 0,0001$. Solamente el 17,7% de los pacientes mayores de 61 años han llevado un tratamiento con INF.

Figura 37: Relación de edad y tratamiento antes del 2016



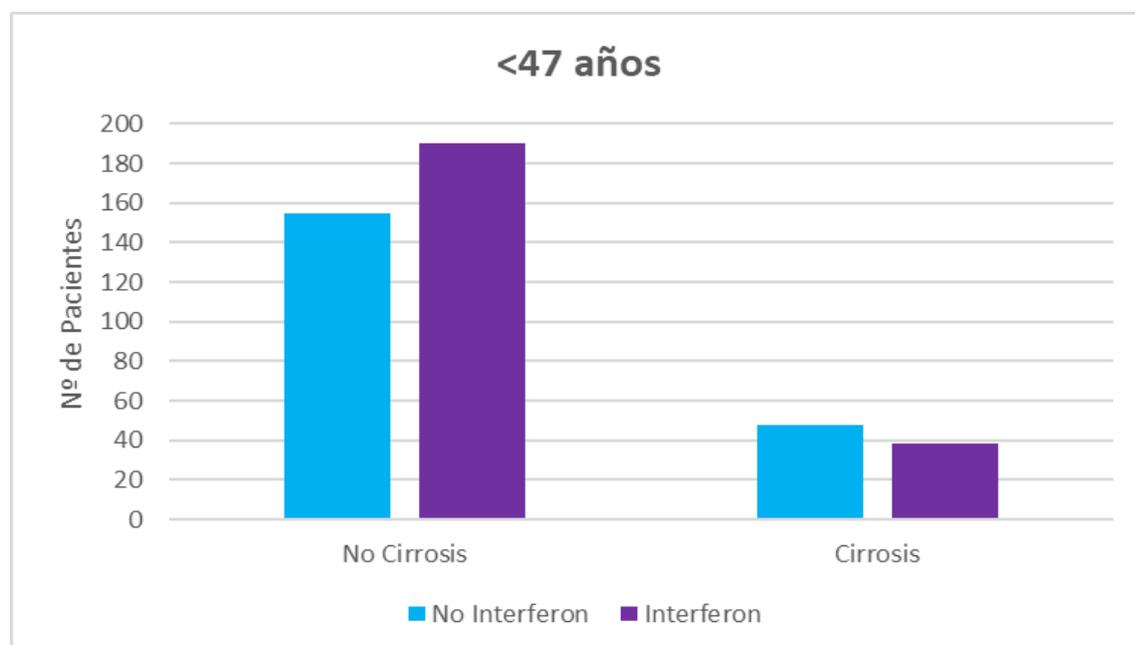
La existencia de cirrosis y la utilización de interferón en los distintos grupos de edad muestran los valores siguientes:

En los pacientes con edad inferior a 47 años, la presencia de cirrosis no fue condicionante para la indicación de tratamiento si bien, era mayor el porcentaje de los que no fueron tratados con INF como se observan en la tabla 27. Con un valor de chi cuadrado 2,7177; no mostraba diferencias significativas.

Tabla 27: Relación cirrosis y tratamiento con INF antes del 2016 en pacientes de edad inferior a 47 años

Cirrosis	Trat. Interferón	No tratamiento Interferón
No	190 (55,07%)	155 (44,93%)
Si	38 (44,19%)	48 (55,81%)

Figura 38: Relación cirrosis y tratamiento con INF antes del 2016 en pacientes de edad inferior a 47 años

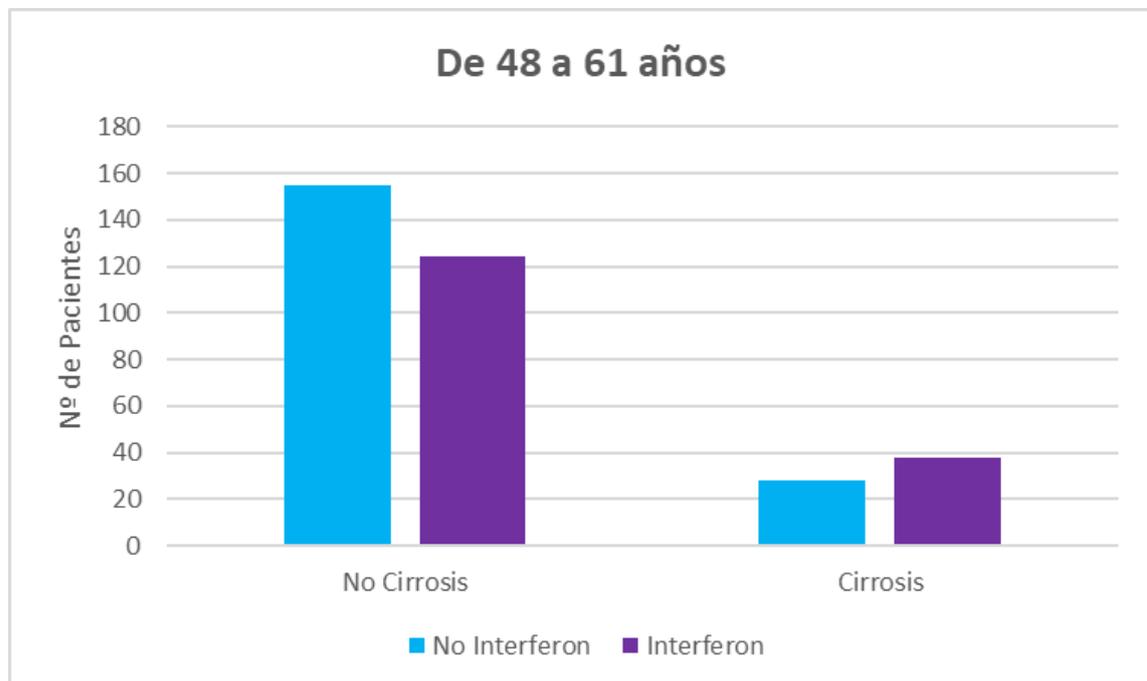


Lo mismo ocurre al analizar este aspecto en los pacientes comprendidos entre 48 y 61 años como se observan en la tabla 28. Con un valor de chi cuadrado 0,0018; que no mostraba diferencias significativas.

Tabla 28: Relación cirrosis y tratamiento con INF antes del 2016 en pacientes de edad entre 48 y 61 años

Cirrosis	Trat. Interferón	No tratamiento Interferón
No	124 (44,44%)	155 (55,55%)
Si	38 (57,57%)	28 (42,42%)

Figura 39: Relación cirrosis y tratamiento con INF antes del 2016 en pacientes de edad entre 48 y 61 años

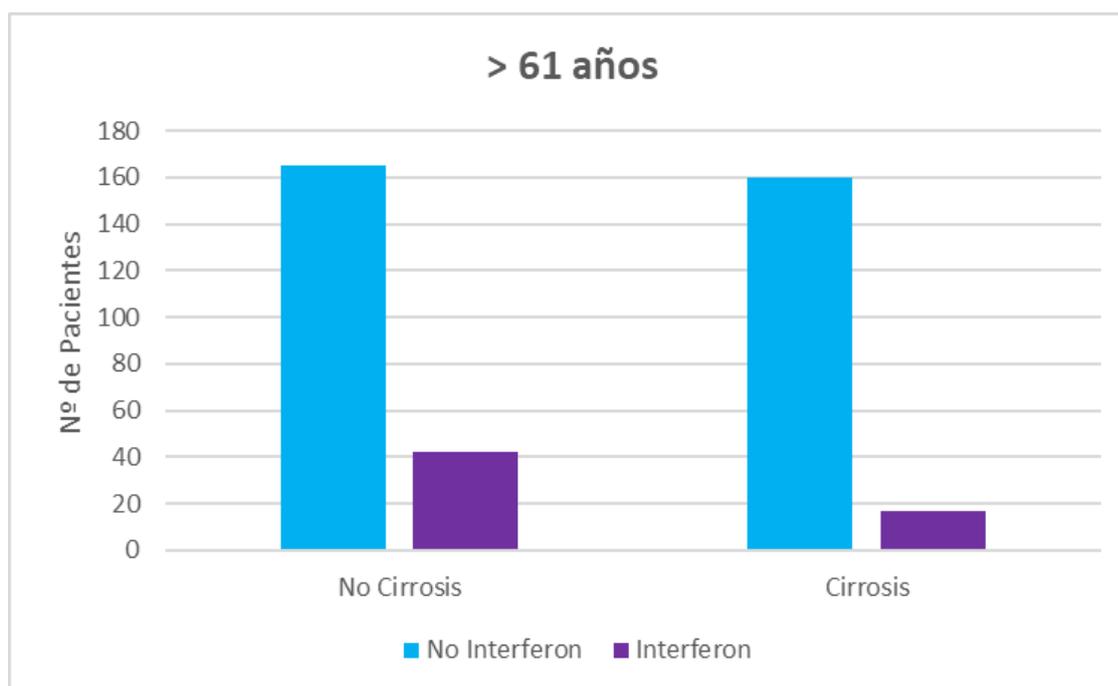


Sin embargo, en edad superior a 61 años los pacientes tratados con interferón fueron inferiores con diferencias significativas como se observan en la tabla siguiente. Con un valor de chi cuadrado de 8,3775; $p=0,004$.

Tabla 29: Relación de tratamientos con interferón y cirrosis en pacientes de edad superior a 61 años

Cirrosis	Trat. Interferón	No tratamiento Interferón
No	42 (20,29%)	165 (79,71%)
SI	17 (9,60%)	160 (90,40%)

Figura 40: Relación de tratamientos con interferón y cirrosis en pacientes de edad superior a 61 años

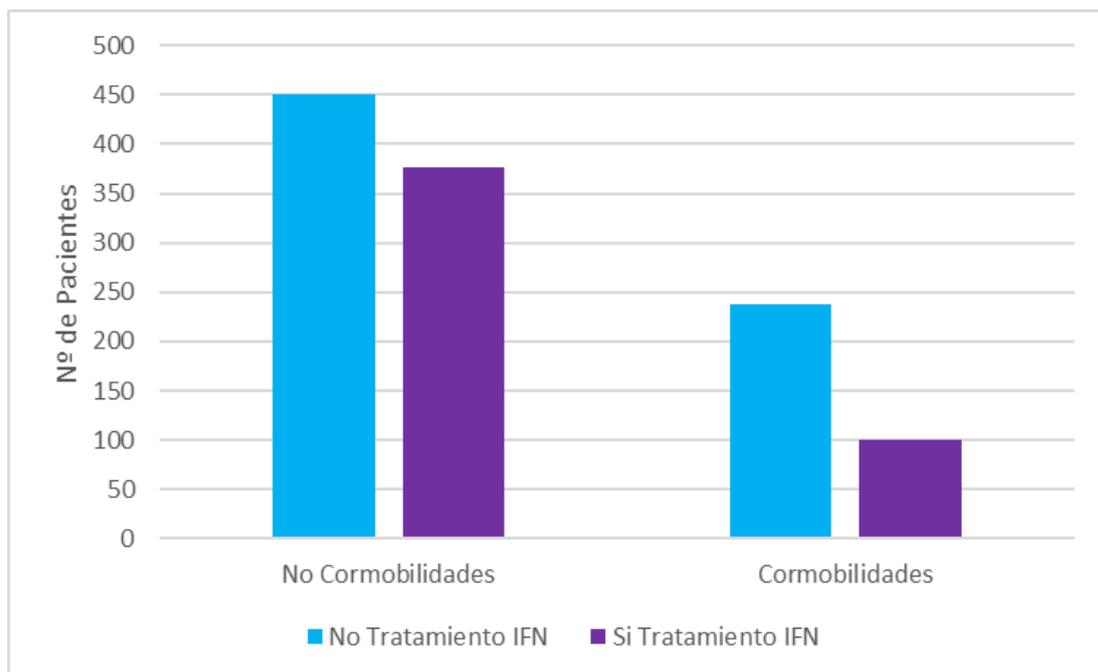


En relación a la presencia de comorbilidades era un factor determinante de la indicación de tratamiento con Interferón como se demuestra en la tabla 30. Valores que muestran un valor de chi cuadrado 15,267 con $p < 0,0001$.

Tabla 30: Relación de tratamiento y comorbilidades en los pacientes antes del 2016

Presencia Comorbilidades	No Tratamiento IFN	Si Tratamiento IFN
No	451 (54,53%)	376 (45,47%)
Si	238 (70,41%)	100 (29,59%)

Figura 41: Relación de tratamiento y comorbilidades en los pacientes antes del 2016



13.2 Respuesta al tratamiento con INF

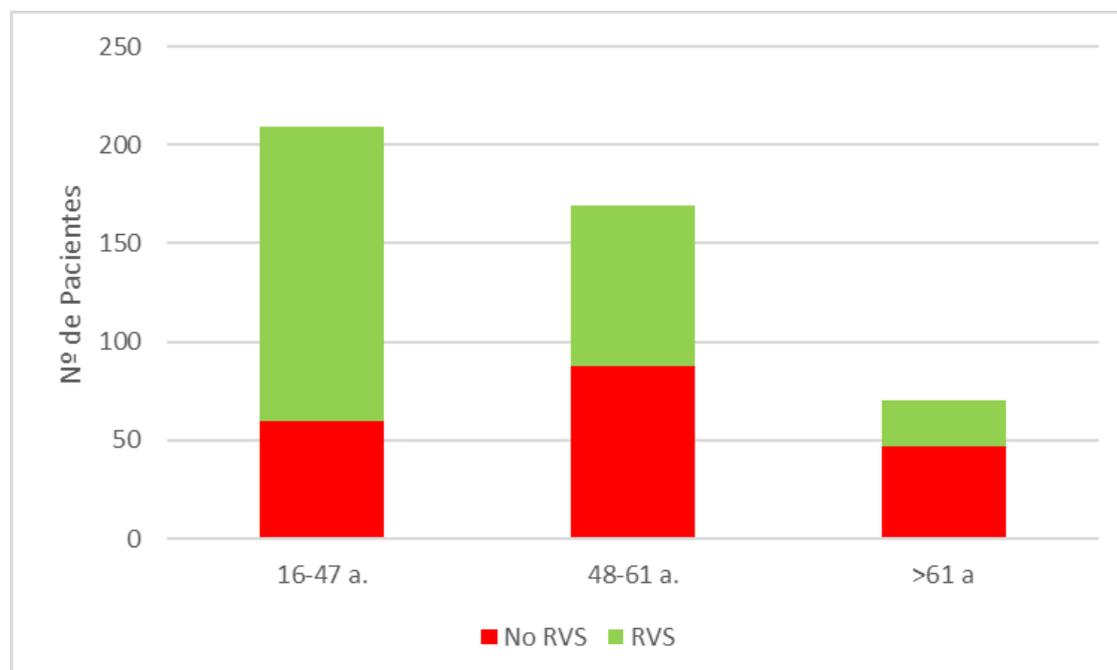
De los 448 tratamientos administrados se observó una respuesta sostenida en 253 de ellos y cuando se ajustan por grupos de edad en el momento del diagnóstico se observan los siguientes valores:

Tabla 31: Relación de respuesta al tratamiento según la edad

Edad	No RVS	RVS	Total
16-47 a.	60 (28,70%)	149 (71,30%)	209
48-61 a.	88 (52,10%)	81 (47,90%)	169
>61 a	47 (67,14%)	23 (32,86%)	70

El test de chi cuadrado con un valor 39,57 muestra diferencias significativas en cuanto a peor respuesta en razón de edad avanzada ($p=0,0001$).

Figura 42: Relación de respuesta al tratamiento según la edad



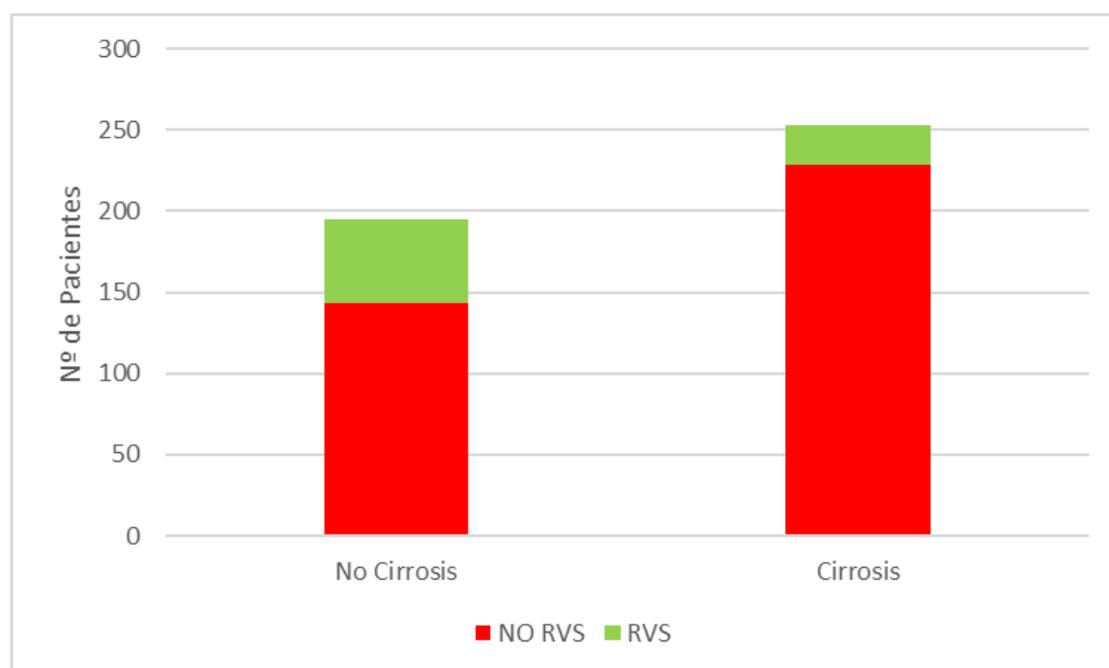
Con respecto a la presencia o no de cirrosis en el momento del diagnóstico se observan los siguientes valores incluidos en la tabla adjunta.

Tabla 32: Relación de respuesta al tratamiento según cirrosis o no al diagnóstico

Cirrosis	NO RVS	RVS	Total
NO	143 (38,54%)	228 (61,46%)	371
SI	52 (67,53%)	25 (32,47%)	77

Valores que muestran diferencias significativas en cuanto a peor respuesta en enfermos con cirrosis (chi cuadrado 21,79; $p < 0,0001$).

Figura 43: Relación de respuesta al tratamiento según cirrosis o no al diagnóstico



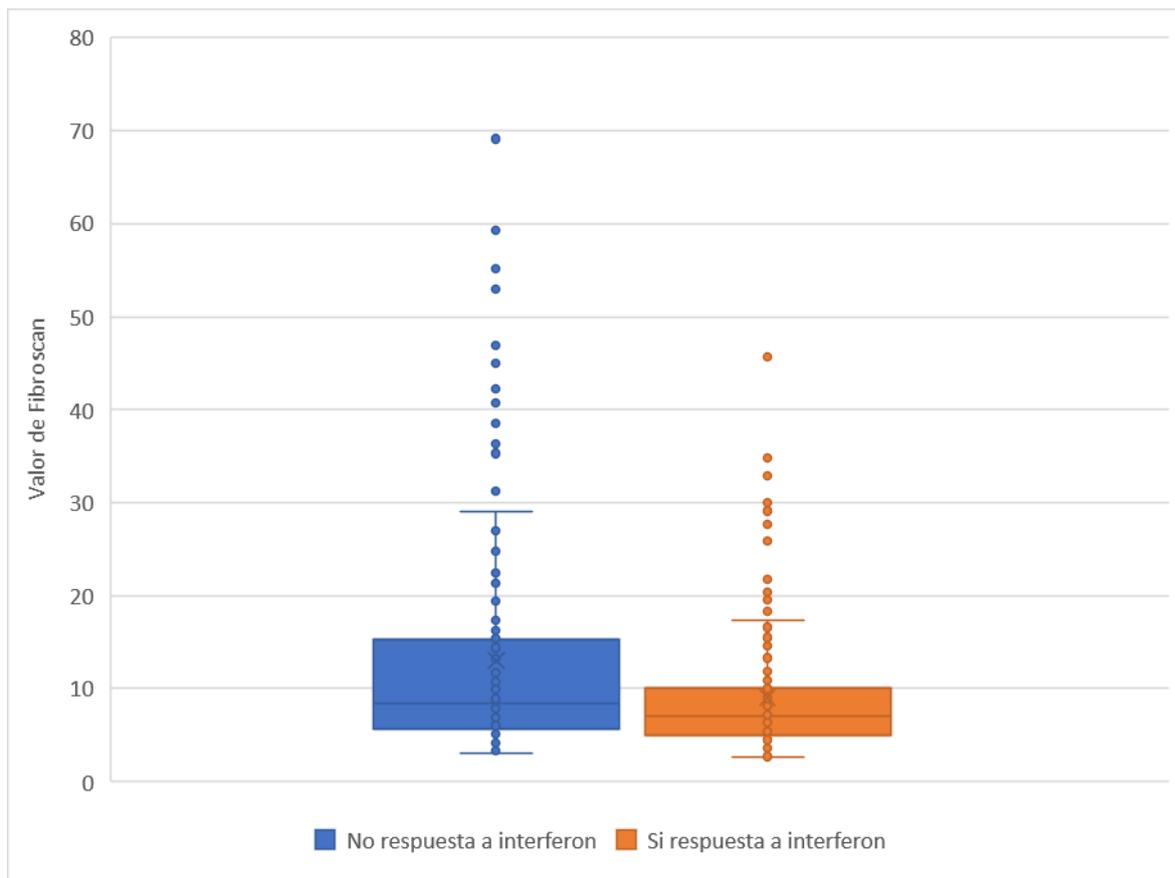
En relación a los valores basales de Fibroscan y la respuesta a interferón expresados en la tabla siguiente.

Tabla 33: Relación de respuesta al tratamiento y valor de Fibroscan

Respuesta al interferón	Media±D.S	N
NO	13,01±11,68	172
SI	9,02±6,58	284

Valores que muestran diferencias significativas siendo los pacientes respondedores los que presentan valores inferiores de Fibroscan, con un valor de $t=3,8225$ que corresponde una $p=0,0002$.

Figura 44: Relación de respuesta al tratamiento y valor de Fibroscan



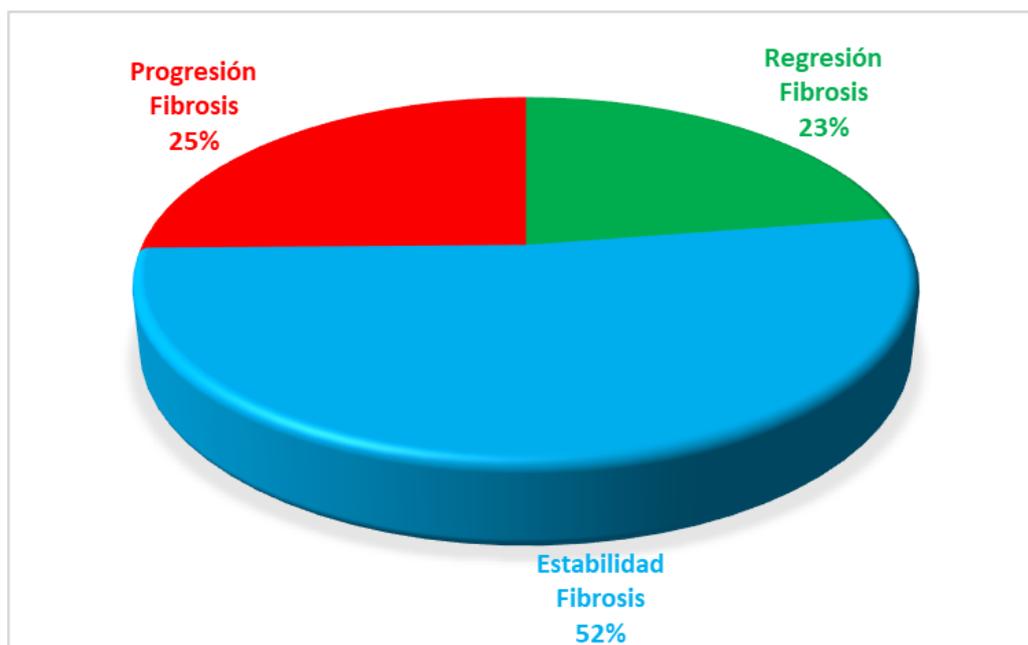
14. Progresión o regresión de la fibrosis de forma espontánea, sin haber recibido tratamiento.

En 400 enfermos se posee de un Fibroscan basal y otro u otros previos a haber recibido tratamiento. Si observamos la estabilidad de la Elastografía sin haber recibido tratamiento alguno, y tomando como criterio de estabilidad un cambio anual en la Elastografía entre 1 y -1 Kp/añual, es decir, la progresión como un cambio superior a 1 Kpa anual y regresión un cambio inferior a -1 kpa/añual, se observa según la tabla adjunta los siguientes valores.

Tabla 34: Relación de la fibrosis según evolución del valor de Fibroscan

Fibrosis	Casos	Media± D.T (KPa)	Tiempo Medio
Regresión	90 (23%)	7,58±14,9	1,87 a.
Estabilidad	209 (52%)	0,06±0,58	3,82 a.
Progresión	101 (25%)	3,87±4,56	2,42 a

Figura 45: Relación de la fibrosis según evolución del valor de Fibroscan



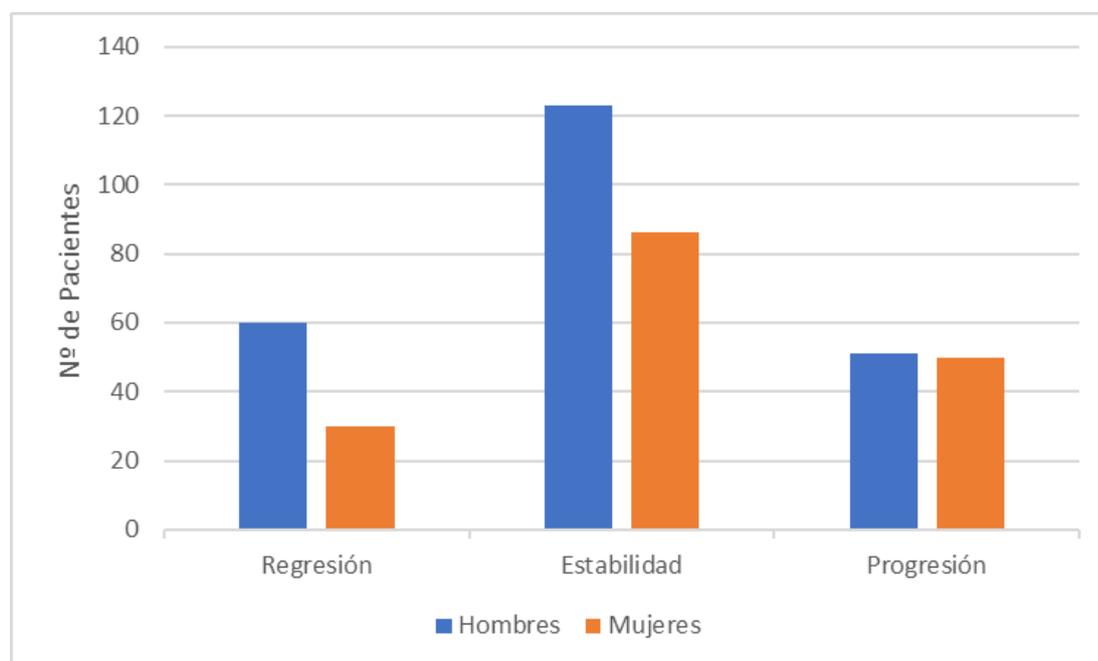
La distribución por sexos de la evolución de la fibrosis queda de la siguiente manera (tabla 35).

Tabla 35: Evolución de la fibrosis según sexo, medida por Fibroscan

Fibrosis	Casos	Hombres	Mujeres
Regresión	90	60 (66,67%)	30 (33,33%)
Estabilidad	209	123 (58,85%)	86 (41,15%)
Progresión	101	51 (50,50%)	50 (49,50%)

Pudiendo concluir que la evolución de la fibrosis no guarda relación con el sexo (chi cuadrado=5,14; que no mostraba diferencias significativas). Como se observa en la figura 46.

Figura 46: Evolución de la fibrosis según sexo, medida por Fibroscan

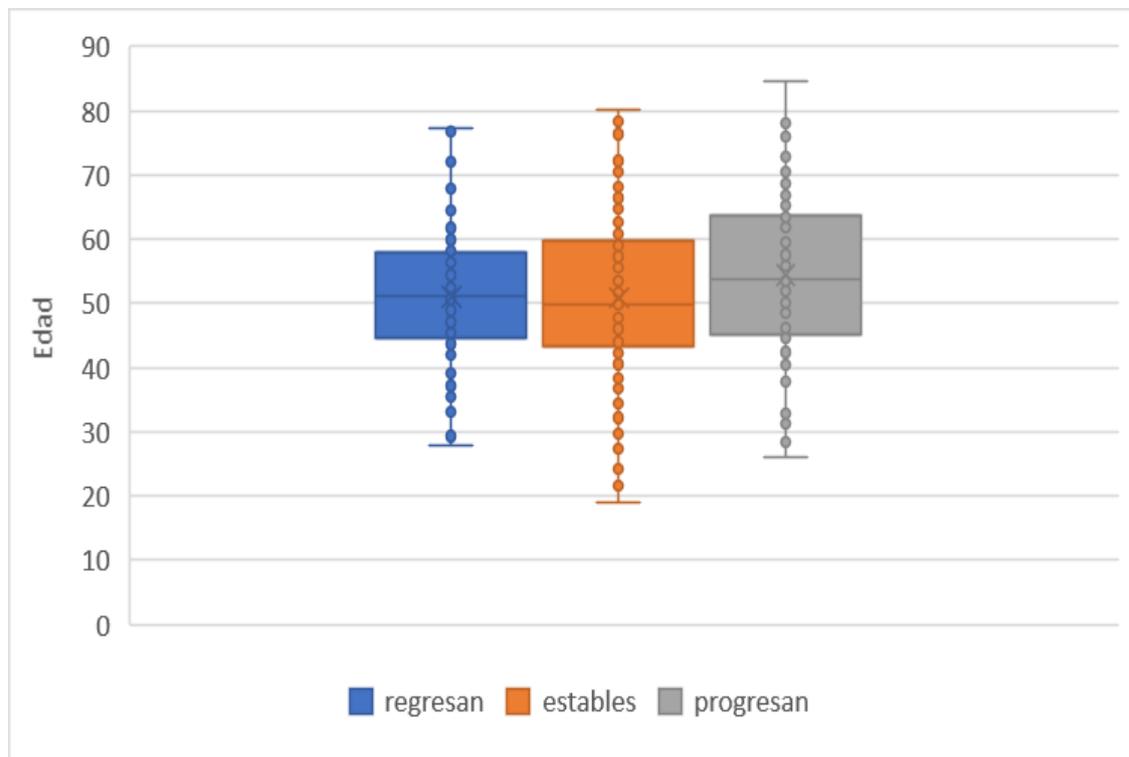


Cuando nos fijamos en la edad media que presentaban estos pacientes, obtenemos unos valores muy similares (Tabla 36).

Tabla 36: Relación de la fibrosis según años, medida por Fibroscan

Fibrosis	Casos	Edad Media \pm D.T
Regresión	90	50,96 \pm 10,28
Estabilidad	209	50,84 \pm 11,90
Progresión	101	54,37 \pm 12,16

Figura 47: Relación de la fibrosis según años, medida por Fibroscan.

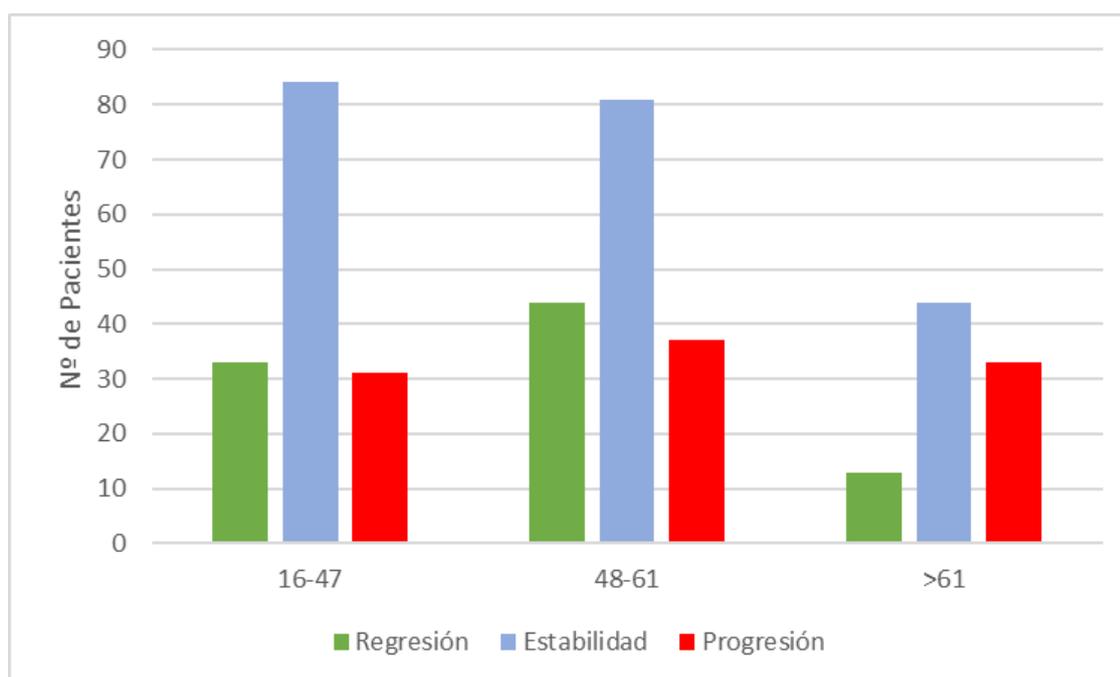


Sin embargo, cuando agrupamos estos casos por rango de edad (Tabla 36), vemos diferencias significativas, con un valor chi cuadrado de 11,19 que corresponde a una $p=0,024$. (figura 46) Siendo los pacientes de mayor edad los que menos mejoran (14,44%).

Tabla 37: Evolución de la fibrosis según rango de edad, medida por Fibroscan

Fibrosis	16-47	48-61	>61	N
Regresión	33 (36,67%)	44 (48,89%)	13 (14,44%)	90
Estabilidad	84 (40,19%)	81 (38,76%)	44 (21,05%)	209
Progresión	31 (30,69%)	37 (36,63%)	33 (32,67%)	101

Figura 48: Relación de la fibrosis según rango de edad, medida por Fibroscan



El análisis estadístico muestra que no existen diferencias de edad al diagnóstico entre los que regresa la enfermedad y los estables ($t=0,0855$) y entre los que regresa y los que progresan ($t=2,0777$) pero si existen diferencias entre los que están estables y los que progresan ($t=2,4303$; $p < 0,005$).

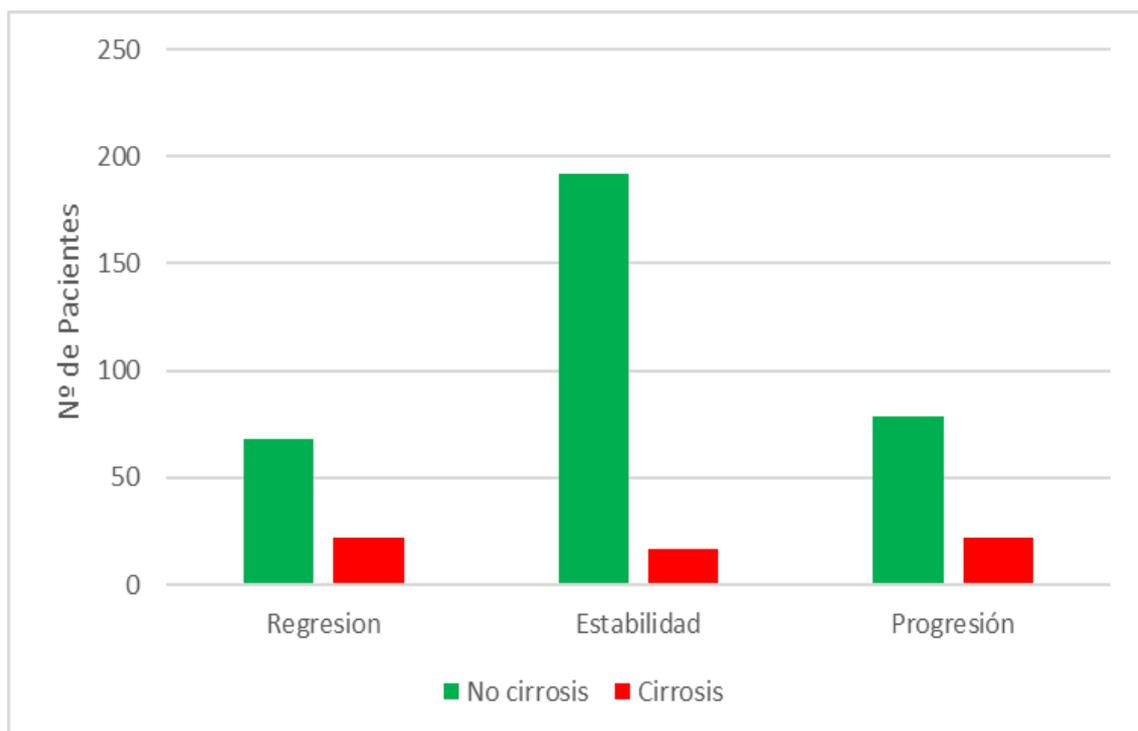
Con respecto a la presencia de cirrosis basalmente se observa que la presencia de esta, sí que es factor determinante de la estabilidad, progresión o regresión de la fibrosis como se observa en la tabla adjunta.

Tabla 38: Relación de la fibrosis según cirrosis al inicio

Fibrosis	No Cirrosis	Cirrosis	N
Regresión	68 (75,56%)	22 (24,44%)	90
Estabilidad	192 (91,87%)	17 (8,13%)	209
Progresión	79 (78,22%)	22 (21,78%)	101

Valores que muestran un chi cuadrado 17,4100 que corresponde a $p < 0,0001$. Lo que muestra una diferencia significativa en cuanto a regresión, estabilidad y progresión, si el paciente presenta o no, cirrosis al inicio y al final del seguimiento.

Figura 49: Relación de la fibrosis según cirrosis al inicio



Con respecto a los valores basales de Fibroscan, se observan los siguientes valores.

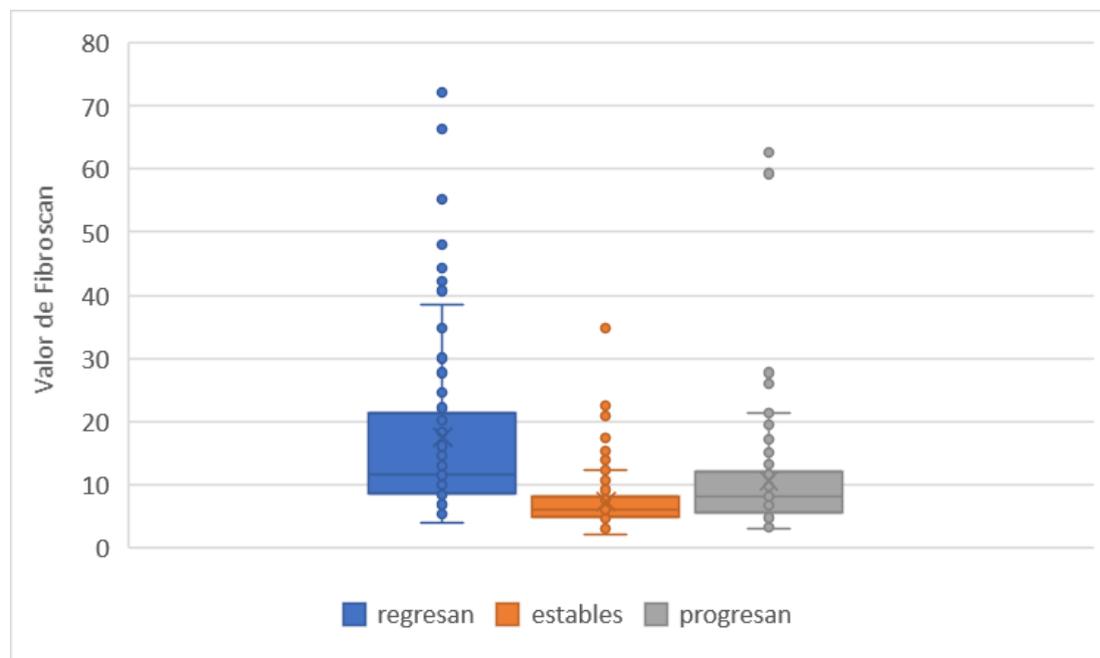
Tabla 39: Evolución de la fibrosis según valor de Fibroscan basal.

Fibrosis	Casos	Fibroscan basal	Pvalue
		Media/ Desviación típica	
Regresión	90	17,51 ± 13,83	p< 0,0001
Estable	209	7,23 ± 4,14	p< 0,0001
Progresión	101	10,54 ± 9,18	p< 0,0001

El análisis estadístico muestra diferencias significativas en los valores de Elastografía basal entre los que regresan y permanecen estables (t=9,7909; p<0,0001), entre los estables y los que progresan (t=4,4070; p<0,0001) y también entre los que regresan y los que progresan (t=4,1523; p< 0,0001).

En 90 pacientes se constata la regresión de la fibrosis medida por Fibroscan.

Figura 50: Evolución de la fibrosis según valor de Fibroscan basal.



En cuanto a la fibrosis, en aquellos pacientes con RVS al tratamiento (64 pacientes) se ha observado que las elastografías pre y post tratamiento ha transcurrido un intervalo de $2,74 \pm 1,34$ años la regresión anual es de $2,41 \pm 8,27$ Kpa con una mediana 0,80 Kpa.

La mejoría de la fibrosis en los pacientes con Respuesta Viral Sostenida no está condicionada por el tipo de antecedente epidemiológico como se ve en la tabla adjunta.

Tabla 40: Relación de antecedente epidemiológico y mejoría de la fibrosis en los pacientes con RVS

Antecedente epidemiológico	N	Media \pmDS	Mediana
Negativos	26	$4,06 \pm 12,63$	0,54
ADVP	15	$0,74 \pm 1,73$	0,53
Alcohol	4	$1,39 \pm 3,16$	0,89
Otros	14	$1,39 \pm 3,16$	0,63
Transfusión	5	$2,29 \pm 1,71$	2,63

La presencia del tipo de antecedente epidemiológico no determina cambios evolutivos en la fibrosis (chi cuadrado 7,3704 que no mostraba diferencias significativas).

Por el contrario, la presencia de comorbilidades sí que mostraba influencia en la regresión de la fibrosis como se observa en la tabla adjunta.

Tabla 41: Relación de las comorbilidades y la fibrosis medida por Fibroscan

Comorbilidades	N	Kpa/año Media/ D.S.
No	53	$1,46 \pm 2,52$
Si	11	$6,99 \pm 19,24$

El estudio estadístico muestra diferencias en la regresión de las fibrosis tras lograr la respuesta viral sostenida, diferencias significativas a favor de mayor regresión cuando existen comorbilidad ($t=2,0720$; $p=0,0424$)

En igual sentido la existencia de una cirrosis pretratamiento determina una mayor regresión de la fibrosis que cuando esta no existe (tabla 40).

La comparación entre los valores muestra un valor significativo ($t=4,5443$; $p=0,00001$).

15. Regresión logística de presencia de cirrosis en el diagnóstico y progresión de fibrosis

Se realiza una regresión logística binaria con los factores que se han mostrado con diferencias significativas en razón de la presencia de cirrosis en el momento del diagnóstico: edad, alcohol y presencia de comorbilidades demostrando en la regresión logística los valores siguientes:

15.1 Factores determinantes de presentar cirrosis en el momento de diagnóstico

Tabla 42: Regresión logística de los factores significativos de presentar cirrosis al diagnóstico.

	Odds Ratio	Error Standard	Z	P
Edad (años)	1,0668	0,0057	12,03	0,000
Alcohol Si (1) No (0)	3,7004	0,9768	4,96	0,000
Comorbilidad (si (1) No (0))	1,2506	0,1884	1,48	0,138

Igualmente se realiza una regresión logística en base a una mejoría de la fibrosis sin tratamiento frente a estabilidad o progresión de la fibrosis.

15.2 Factores determinantes de mejoría de la fibrosis

Tabla 43: Regresión logística de la mejoría de la fibrosis en los parámetros significativos al presentar cirrosis en el momento de diagnóstico.

	Odds Ratio	Error Standard	Z	P
Edad (años)	0,9889	0,012	-0,89	0,373
Alcohol Si (1) No (0)	0,8412	0,523	-0,28	0,781
Comorbilidad (si (1) No (0))	0,9556	0,284	1,48	0,138
Cirrosis si (1) No (0)	0,1598	0,092	-3,16	0,002
Elastografía basal Kp	1,2506	0,002	-14,78	0,000

Igualmente se realiza una regresión logística en base a una progresión de la fibrosis sin tratamiento frente a estabilidad o regresión de la fibrosis.

15.3 Factores determinantes de la progresión de la fibrosis.

Tabla 44: Relación progresión de la fibrosis sin tratamiento

	Odds Ratio	Error Standard	Z	P
Edad (años)	1,021	0,010	2,03	0,042
Alcohol Si (1) No (0)	0,4817	0,309	-1,14	0,136
Comorbilidad (si (1) No (0))	0,9609	0,243	-0,16	0,875
Cirrosis si (1) No (0)	2,129	0,842	1,91	0,056
Elastografía basal Kp	0,984	0,016	-0,90	0,366

16. Estudio evolutivo

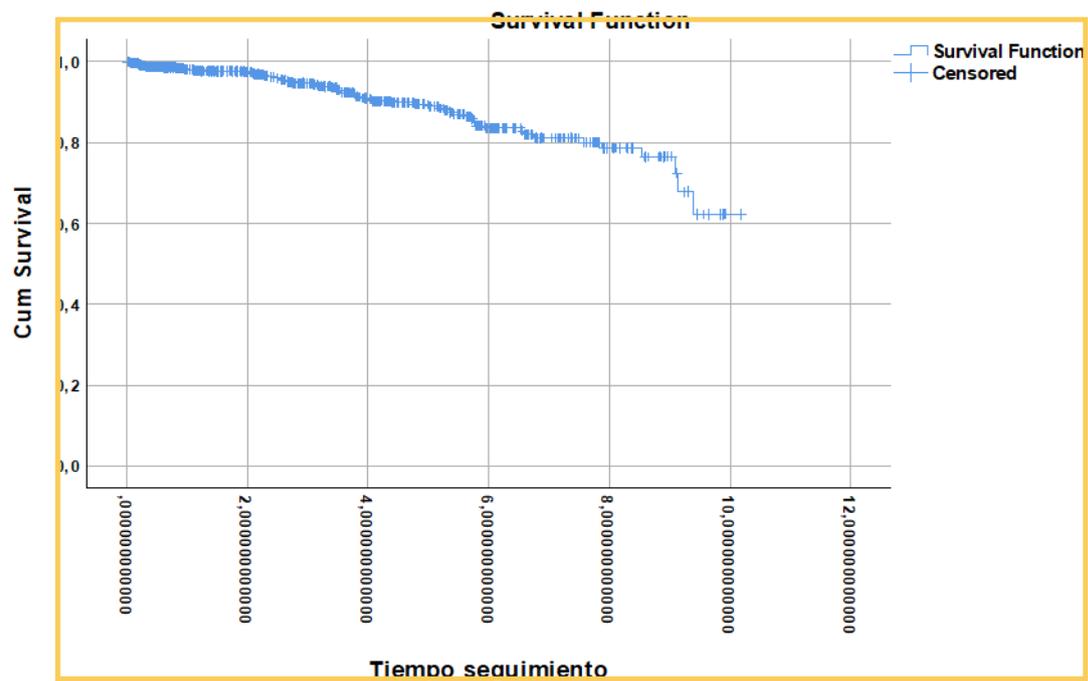
Al realizar un estudio evolutivo hemos visto que no se observan diferencias entre los enfermos controlados (711) o los fallecidos (63) frente a los que habían experimentado una pérdida de seguimiento respecto a las siguientes variables: sexo (chi cuadrado de 1,079; No clínicamente significativo), ni con respecto a la media de edad ($t= 1,1642$; No clínicamente significativo), ni con la presencia de cirrosis en el momento inicial (chi cuadrado de 0,933; No clínicamente significativo), ni con respecto al Fibroscan basal ($t=0,4742$; No clínicamente significativo)

En los enfermos controlados no existían diferencias de género entre los fallecidos y no fallecidos (chi cuadrado de 0,989; No clínicamente significativo). La edad de los enfermos en relación al citado parámetro, vivos y fallecidos por enfermedad hepática era mayor en los fallecidos (65,6+ 12 años) frente a los vivos (55,1+13 años), ($t=5,9229$; $p=0,0001$). No existían diferencias en relación a presencia de comorbilidades o no entre estos dos grupos en cuanto a supervivencia (chi cuadrado de 3,144; No clínicamente significativo).

La presencia de cirrosis en el momento del diagnóstico era determinante en la supervivencia (chi cuadrado de 129,6; $p< 0,001$). El valor de Fibroscan basal en los enfermos vivos era de 11,9+10 Kpa mientras que, en los enfermos que habían fallecido era 39,6 + 24 Kpa, viéndose diferencias significativas ($t=13,809$; $p<0,0001$). En relación al tratamiento, la RVS de los tratamientos con interferón se observa en 492 de los vivos y 22 de los fallecidos, mientras que, los enfermos no tratados o sin respuesta viral sostenida fueron 219 casos que siguen vivos y 41 fallecidos observándose diferencias significativas (chi cuadrado de 30,482; $p< 0,0001$).

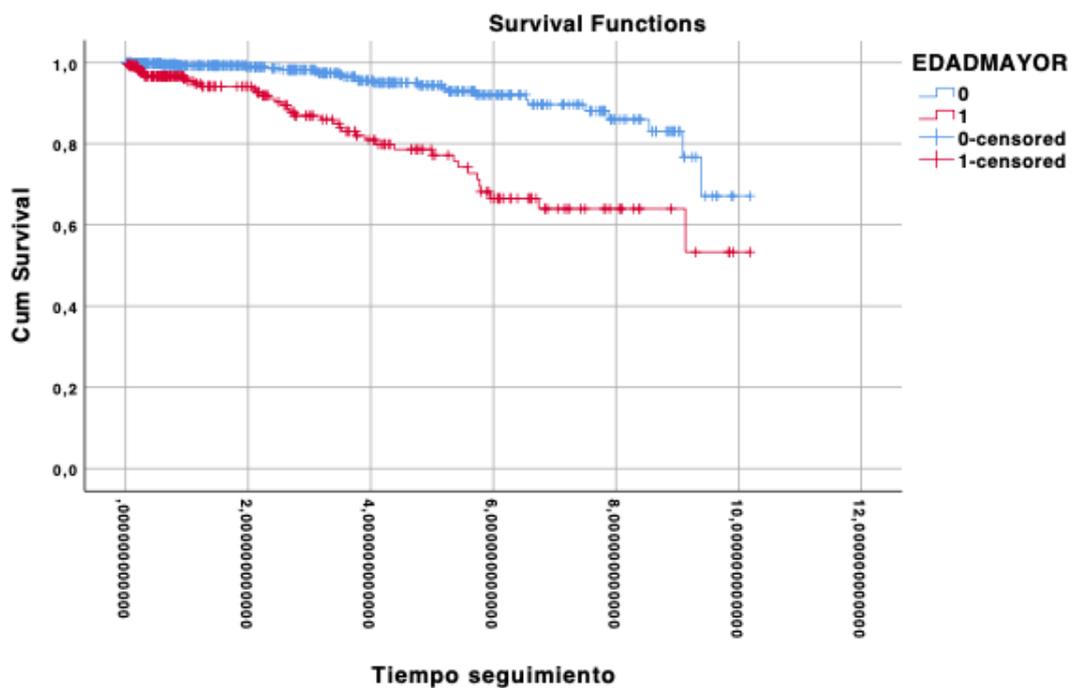
El análisis de la curva de supervivencia del grupo controlado tiene una media de tiempo de supervivencia 8,798 años. (Figura 51)

Figura 51: Curva de supervivencia del grupo controlado



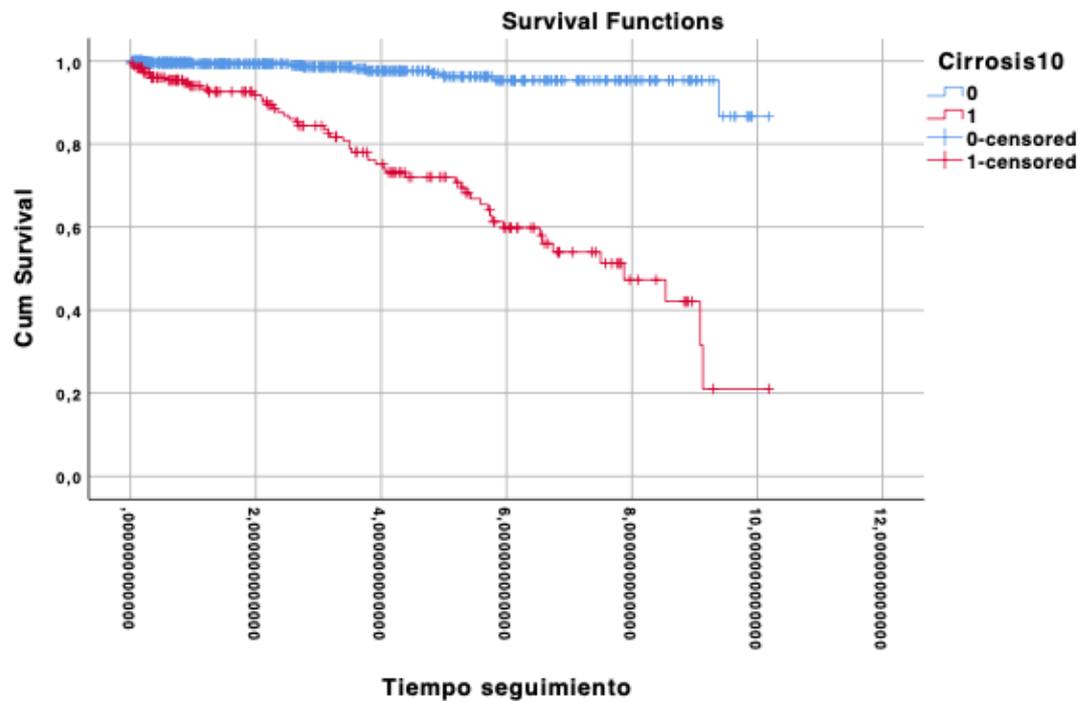
Las curvas de supervivencia según una edad en el momento inicial, mayor o menor igual de 50 años mostraban diferencias significativas (test de Mantel-Cox con chi cuadrado de 31,460; $p < 0,0001$). (figura 52)

Figura 52: Curvas de supervivencia según edad en el momento inicial



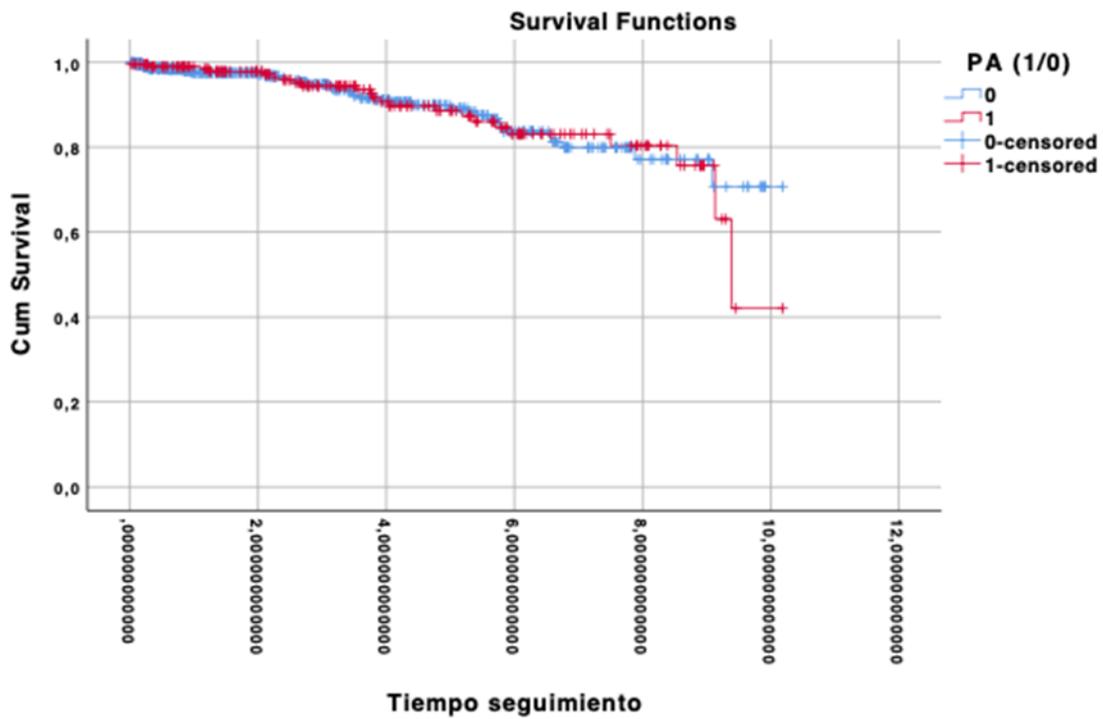
Las curvas de supervivencia según presentaran o no cirrosis inicial, muestran diferencias significativas Test de Mantel-Cox con chi cuadrado de 99,117; $p < 0,0001$. (figura 53).

Figura 53: Curvas de supervivencia según cirrosis o no, en el momento inicial.



La existencia o no de comorbilidades no mostraba diferencias en las curvas de supervivencia Test de Mantel -Cox con chi cuadrado de 0,23; No clínicamente significativo). (Figura 54)

Figura 54: Curvas de supervivencia según comorbilidades o no, en el momento inicial.



Las curvas de supervivencia según presentaran basalmente un Fibrosan mayor o igual 12 o menor de esta cifra mostraban diferencias significativas con test de Mantel-Cox (chi cuadrado de 31,460; $p < 0,0001$) (Figura 55)

Figura 55: Curvas de supervivencia según Fibrosan basal.

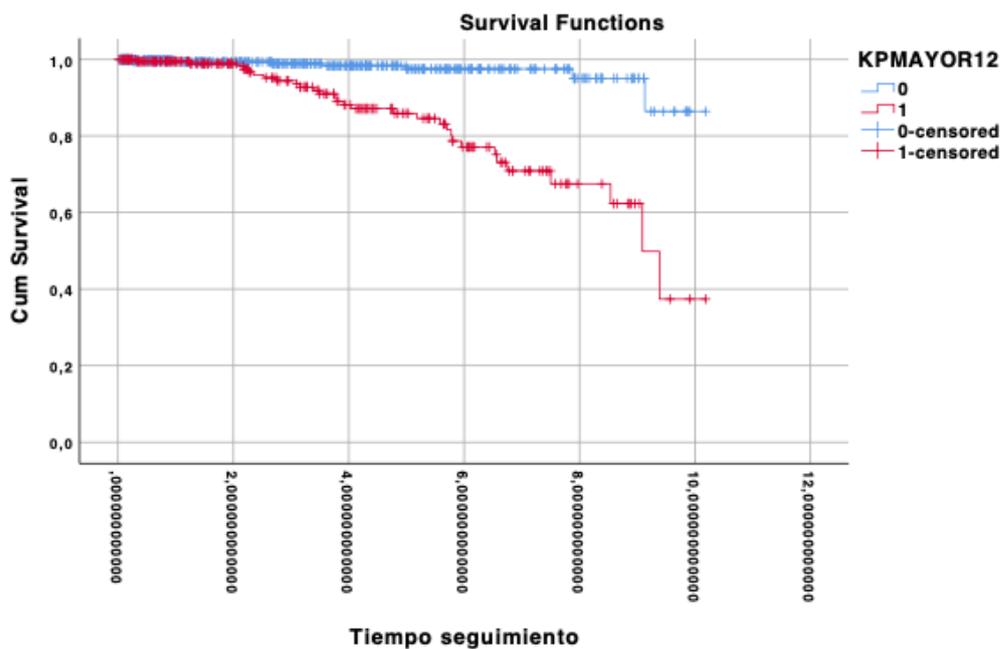
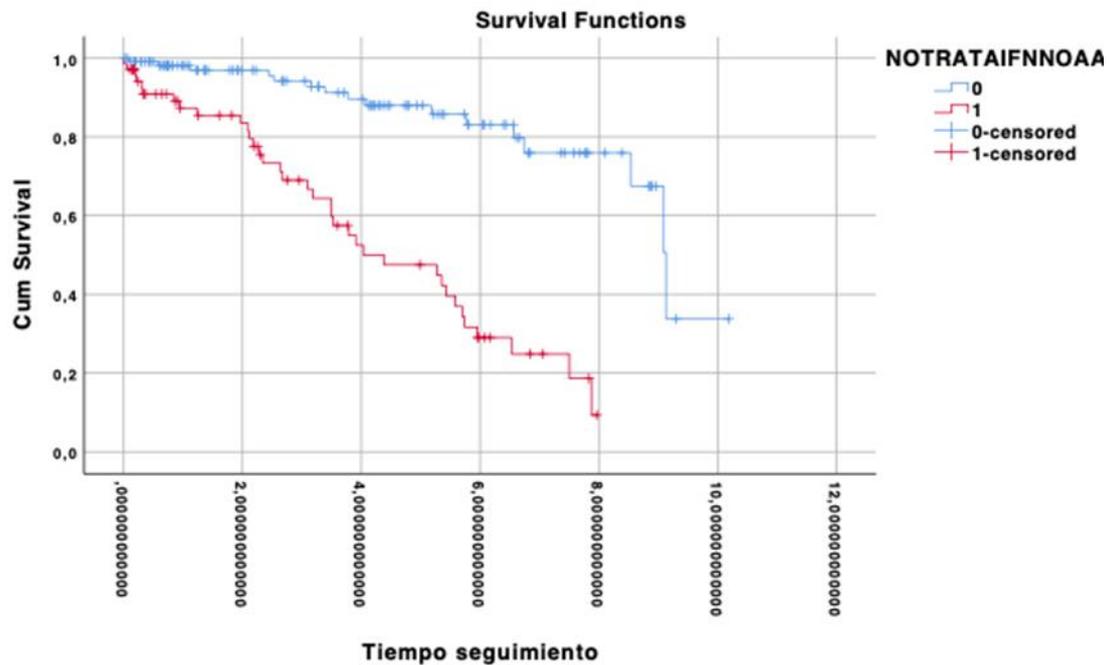


Figura 57: Curvas de supervivencia de pacientes cirróticos según respuesta al tratamiento



El análisis de regresión de Cox valores significativos mostraban como factores independientes de supervivencia en el grupo global los siguientes parámetros.

Tabla 45

Tabla 45: Factores independientes de supervivencia.

Parámetros	B	SE	Wald	Significación	Exponente B
Edad	0,024	0,011	5,001	0,025	1,025
Cirrosis (1,0)	2,236	0,356	39,416	0,0001	9,359
RVS versus no (0,1)	1,376	0,291	22,352	0,0001	3,958

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En nuestra serie de pacientes encontramos mayoritariamente enfermedad hepática crónica, siendo la presencia de cirrosis hepática al diagnóstico de infección por VHC del 25% (18% cirrosis +7% hepatocarcinoma). Estos resultados son similares a los observados por Benvegnú¹¹⁹, que de los 429 pacientes con Hepatitis Crónica estudiados, 109 presentaban cirrosis al diagnóstico, lo que representa un 25,40% de su muestra. En otro gran estudio francés llevado a cabo por Roudot-Thoraval¹²⁰, entre 1991 y 1993, en 5789 pacientes sometidos a estudio histológico, la cirrosis estuvo presente en 1237 casos (21,4%).

Mientras que, solo hemos encontrado un 1% de hepatitis aguda al diagnóstico. Lo mismo ocurre en el estudio de Alonso¹²¹ realizado en la Comunidad de Madrid donde de los nuevos casos de detección de VHC positivo el 65% presentaba infección crónica y la mitad de ellos con una fibrosis significativa. En cuanto a los casos detectados de hepatitis aguda (1% de nuestra población), es coincidente con una de las mayores series publicadas en nuestro país, la realizada por Pérez-Álvarez¹²². El cual publicó un estudio retrospectivo donde registro todas las hepatitis agudas procedentes de 18 hospitales españoles durante un periodo de 21 años, registrándose un total de 131 casos, lo que viene a representar un porcentaje mínimo de la población estudiada.

Sin embargo, otros autores obtienen un % de diagnóstico de la hepatitis C aguda superior, como es el caso de la publicada por Murcia¹²³. En 2009 donde se estudió la prevalencia en población penitenciaria y se vio que ascendía al 34,2%, y aun excluyendo a los pacientes que aseguraban el uso de drogas por vía intravenosa, la prevalencia no era inferior al 5,8%, mientras que la prevalencia de la población general está entorno al 1-2%³⁹, lo que podría deberse a que este tipo de población es más vulnerable a una infección aguda.

Como nos dice la literatura posiblemente estas discordancias puedan ser debido a una falta de diagnóstico precoz y baja comunicación a los sistemas de vigilancia como apunta un estudio realizado por Brugera³⁹. Un 4% de nuestra serie no

presentaban patología hepática y fueron considerados como portadores asintomáticos de VHC.

Referente a los antecedentes epidemiológicos es de resaltar que en el 58,38% no se puede precisar una causa clara de la infección, mientras que los otros dos grandes grupos eran los de esperar, el 16,68% referían el antecedente de transfusión sanguínea y el 11,30% el uso de drogas por vía parenteral. Otro grupo de riesgo es la población que consume alcohol durante más de dos años que viene a representar el 5,85% y un 8% referían ser portadores de piercing o tatuajes o haber realizado tratamientos con acupuntura. Resultados similares en el estudio de Alonso¹²¹ realizado entre los años 2012 y 2014, con 44,3% de infecciones de causa no conocida, y el 8,9% portadores de piercing o tatuajes. Este autor no hace referencia a población con antecedentes de drogadicción intravenosa ni tampoco al antecedente transfusión, aunque si describe que en su serie, el 13,3% presentaba un antecedente de cirugía mayor, el 9,5% eran inmigrantes de zonas de alta prevalencia, y 9,5% debido a prácticas sexuales de riesgo. En el estudio de Pérez -Álvarez¹²² el 40% de los casos la causa de la infección fue nosocomial mientras que un 20% era debido al uso de drogas intravenosas. Aguilera¹²⁴ llevo a cabo un estudio en población española entre los años 2000-2015 y de su total de pacientes el 38,6% desconocían la causa de su infección, el 40,1% fue debido al uso de drogas inyectables, el 17% la causa fue nosocomial, un 1,6% debido a piercings y tatuajes y un 2,2% de origen sexual.

Sin embargo, las cifras son muy distintas si nos fijamos en el estudio realizado por Grannan¹²⁵ publicado en 2017 en el que intentaba comprender las percepciones de los pacientes y el riesgo de detección de hepatitis C concluyendo que la realización de tatuajes o piercings era el causante en un 47,7%, un 18% era debido a tener parejas sexuales múltiples, un 8,1% exposición a sangre relacionada con el trabajo, 15,3% debido al uso de drogas (7,2% a drogas inyectables).

De los 1264 pacientes estudiados, el 56% son hombres y el 44% mujeres. Esta diferencia en cuanto al sexo es especialmente evidente cuando separamos a la población por rangos de edad. En nuestro caso hemos distribuido la población de la siguiente manera: el primer grupo de edad comprende pacientes entre los 18 y 47 años y son 399 individuos, (66% hombres y 33% mujeres). El segundo grupo

de edad, con edades comprendidas entre los 48 y 60 años, formado por 414 pacientes (66,5% hombres y 32,5% mujeres). Y por último el tercer grupo de edad que comprende de los 61 a los 90 años y está formado por 451 individuos (39% hombres y 61% mujeres). Distribución similar en el estudio de Sicras¹²⁶ en el cual se incluyeron 1055 pacientes con VHC Crónica de los cuales el 55.5% eran varones y el 44.5% mujeres. Y similar también el de Alonso¹²¹ que realizó un estudio en el que se incluyeron 158 pacientes con VHC atendidos entre los años 2012 y 2014 de los cuales el 51,3% eran varones y el 48,7% restante mujeres.

Encontramos de manera significativa que el uso de drogas es más importante en edades más tempranas y por tanto en hombres y el antecedente de transfusión en el grupo de edades avanzadas que mayoritariamente son mujeres. Esto es significativo no solo en la edad si no también el genotipo. Pacientes más jóvenes asocian genotipo 3 y consumo de drogas, mientras que, en edades más avanzadas se asocia el hecho de haber recibido transfusiones con el genotipo 1b. Coincidiendo estos datos con las publicaciones de Rodríguez¹²⁷ y Acero¹²⁸.

También resultados similares comunicados por Martínez¹²⁹ que de los 291 pacientes afectados de hepatitis C crónica, 148 pacientes eran varones (52%) y 143 mujeres (48%). Agrupados por edades, observa también que en edades tempranas hay una mayor prevalencia de varones y en edades tardías, de mujeres, existiendo un punto de corte entre los 40 y 50 años, con diferencias estadísticamente significativas.

La mayor prevalencia en hombres y sobre todo en esos rangos de edad puede explicarse por el consumo de drogas por vía parenteral, ya que esta práctica suele ser más frecuente en varones. Coincidiendo estos resultados con lo ya estudiado por Bruguera³⁹.

Calleja¹³⁰ estudia población trabajadora sana para ver la Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis viral (B y C) y en las personas que encuentra datos de infección existe una mayor prevalencia en hombres que en mujeres (81% hombres y el 19% mujeres.) También los estudios realizados por el ministerio de seroprevalencia de población general española¹³¹ como el estudio ETHON⁴⁸, muestran mayor seroprevalencia en hombres que en mujeres y su relación con la

edad; las mujeres presentan menor prevalencia de infección por VHC y en edades más avanzadas.

Analizada la edad media de los pacientes cuando se diagnostica la enfermedad vemos valores muy similares como se refleja en la tabla 11, sin embargo, cuando se agrupaban los enfermos según su año de primera visita fuera entre 2006 y 2011 o entre 2012 y 2016 los valores de edad en la primera visita eran respectivamente 53,97+14,94 años en 654 observaciones y 57,6+14,5 años en 610 observaciones lo que nos da unas diferencias significativas ($t=4,3839$; $p < 0,0001$). puede ser que estemos ante pacientes infectados en un mismo momento, aunque acudan al centro en años posteriores.

En el estudio realizado por Martínez¹²⁹ en sus 291 pacientes estudiados, la edad media de fue de 56 ± 16 años (65 años en mujeres y 51 años en varones). Agrupados por edades, el 25,8% de los enfermos tenía entre 60-69 años, un 22,7% tenía más de 70 años y un 22,3% entre 30 y 39 años. Similares datos son los del estudio de Sicras¹²⁶ en el que la edad media de sus pacientes era de 57,9 años lo que concuerda con nuestros datos para el periodo de 2012 a 2016.

Sin embargo, en el estudio de Alonso¹²¹ la edad media fue de 46,2 años y el 50,6% de los pacientes fueron mayores de 45 años. Y también en el estudio realizado por Calleja¹³⁰ la media de edad de los pacientes infectados era de 43 ± 9 años, bastante más jóvenes que en nuestra población, quizá debido a que su muestra era población trabajadora y por tanto con un rango de edad máximo de 65 años.

Bruguera³⁹ concluyó que la prevalencia de VHC aumenta con la edad, y observó que en el grupo de edad de 30 a 45 años contrajeron la infección por el uso de drogas intravenosas mientras que el grupo de mayor edad, el de más de 65 años se habían infectado por vía transfusional o por uso de material no desechable, posiblemente no esterilizado de forma eficaz. Tal y como se refleja en la guía de cribado de la infección por el VHC del Ministerio de Sanidad¹³².

La coinfección con el virus de la hepatitis B (VHB) no es muy frecuente, y normalmente ocurre en individuos con antecedentes de transfusión de sangre o drogadicción¹³³. En nuestro estudio existe un 26% de co-infección con el VHB. En el estudio GEHEP 005 de Aguilera¹²⁴ los co-infectados con el VHB corresponde al

23,5% de su población, lo que concuerda totalmente con nuestros resultados. En el estudio realizado por Crespo¹³⁴, el 12,9% estaban co infectados.

Un estudio llevado a cabo en estados Unidos, en los veteranos con VHC concluyó que la exposición al VHB es común (35%), pero la coinfección por VHB es relativamente baja (1,4%)¹³⁵. Sato¹³⁶ estudio la co-infección con VHC en pacientes con VHB crónica y vio que alrededor del 16% la presentaban. Lo mismo le ocurrió a Di Marco¹³⁷ con un 14,2%. Frente al 35% de Fattovich¹³⁸.

Sin embargo otro estudio realizado por Rodríguez-Tajes¹³⁹ en el que se analizaron los Anti-HCV y HBV-HBsAg en población afincada en Cataluña, detecta 33 casos de VHC de los cuales 17 estaban co-infectados con el VHB, lo que corresponde al 51% de su población, cifra bastante superior a la nuestra y a lo que comenta la literatura, esto es debido a que de los 17 afectados, 9 son inmigrantes provenientes de zonas altamente endémicas, si eliminamos estos casos, su tasa de co-infección baja al 24,2% muy similar a la nuestra.

Tanto el estudio realizado por Calleja¹³⁰ como el publicado en el año 2020 de Cuadrado¹⁴⁰ muestran una prevalencia de HBsAg en torno al 0,7% en población sana. Otro estudio realizado por Salleras¹⁴¹ donde se estudia la disminución de la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis B en Cataluña 12 años después de la introducción de la vacunación universal, vemos que habla de cifras muy similares a los estudios nombrados anteriormente. Sin embargo, en zonas endémicas de co-infección con el VHB como es el caso de Pakistán, en el estudio realizado por Bushra B Patoli¹⁴², se observó una coinfección del 17,9%.

En definitiva, la prevalencia estimada de la coinfección VHB-VHC es del 5 al 20% en los pacientes positivos para el HBsAg y del 2 al 10% en los pacientes positivos para el VHC, pero con una marcada variación geográfica¹⁴³.

En cuanto a los resultados de biopsia hepática, en nuestros pacientes se muestra una población con grados necroinflamatorio intermedios al igual que los estadios de fibrosis según clasificación de Batts-Ludwig. En cuanto al valor del Fibroscan al diagnóstico se recogió en 953 enfermos cuyo valor medio era de 12.8 Kpa. con desviación típica de 13,2 Kpa, mientras que, en el resto de pacientes este parámetro se obtuvo años después del diagnóstico o tras realizar un tratamiento antiviral.

La correlación entre el estadio de fibrosis de la biopsia hepática y la rigidez hepática medida por Fibroscan está bien definida y validada para pacientes con infección por VHC. (Ziol¹⁴⁴, Castera¹⁴⁵). Ambos estudios, demostraron un elevado poder diagnóstico para identificar cirrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C. Además, el valor óptimo de rigidez hepática fue muy similar en ambos estudios, 14,5 kPa y 12,5 kPa respectivamente. Datos muy similares a los nuestros.

En nuestro grupo de pacientes, se consideró RNA-VHC positivo valores de carga viral mayores de 12 UI/ml, esto ocurrió en 1120 casos (89,9%), mientras que, en 126 enfermos la carga viral fue inferior a 12 UI/ml, considerando por tanto sin Infección actual por VHC. El estudio de Alonso¹²¹ publicado en 2016 muestra datos algo inferiores ya que de los 14 pacientes que presentaron anti-VHC positivo 9 tenían ARN-VHC positivo (64.3%) Los estudios de Rodríguez¹³⁹ en Cataluña, Juanbeltz¹⁴⁶ en Navarra, y Crespo⁴⁸ en población española, muestran valores muy inferiores a los nuestros, (entre el 23 y 40%) situación que puede ser explicada ya que fueron realizados en la era de utilización de los AAD.

Los genotipos del VHC tienen una distribución geográfica, el 1, principalmente el 1b, es el más común en todo el mundo y representa el 46% de todos los casos de VHC, aproximadamente un tercio de los cuales se dan en Asia oriental. El genotipo 3 es el siguiente en importancia a nivel mundial con el 30%. Los genotipos 2, 4 y 6 son responsables de un total del 23% de todos los casos y los casos restantes están compuestos por el genotipo 5¹⁴⁷ la distribución en nuestro grupo de pacientes es similar a la descrita en la literatura.

Del total de 1264 pacientes sujetos a estudio, 1120 poseen RNA-VHC+ y de ellos conocemos el genotipo de 1082, lo que corresponde 96,61% de la población sujeta a estudio. De los 38 restantes (3,39%) con RNA-VHC positivo se desconoce el genotipo. Y su distribución es la siguiente: 615 casos 1b (54,91%), 218 casos 1a (19,46%), 34 casos genotipo 2 (3,04%), 137 casos genotipo 3 (12,23%), 64 casos genotipo 4 (5,72%) y, finalmente en 14 casos genotipo 5 (1,25%)

Esta distribución porcentual muestra un claro predominio del genotipo 1b en nuestro Hospital ya que es el que posee casi la mitad de la población estudiada (54,91%), lo que coincide con lo esperado puesto que este genotipo es el

predominante en nuestro país como muestra el estudio de Rodríguez JC¹²⁷, en Elche donde se vio que el genotipo más representativo en su población era el 1b con un 38,4% de los casos. Y el cual se asocia por su vía de transmisión a transfusiones e infecciones nosocomiales.

Cuando estudiamos si el año de primera visita afecta a la distribución de los genotipos vemos que no existe relación significativa, ni siquiera agrupándolo en dos periodos de estudio, 2006 al 2011 y del 2012 al 2016.

El estudio llevado a cabo por Ramos-Sánchez y Martín-Gil¹⁴⁸ del Hospital Universitario Río Ortega de Valladolid, observa los cambios en la distribución de los genotipos del virus de la hepatitis C durante el período 1999-2010 en el área oeste de Valladolid y concluyo que el genotipo mayoritario en su población fue el 1b, con un porcentaje global del 41,3%, este estudio, sin embargo, observa cambios a lo largo del periodo estudiado, principalmente aumento de prevalencia para el genotipo 1a; una disminución para el 1b; y una escasa o nula presencia de casos para el genotipo 5, del genotipo 3a puede afirmarse que su prevalencia se mantuvo muy conservada con el tiempo y globalmente igual al de la distribución estatal.

Datos similares a los nuestros son observados por Gutiérrez-Aroca¹⁴⁹, en Córdoba donde se estudió la situación de los genotipos hasta el año 2015 y, el genotipo 1 con un 69,6%, era el más frecuente, predominando el genotipo 1b con un 35,1% de pacientes. El segundo subtipo más prevalente es el 1a con 23,1%. El segundo genotipo en frecuencia es el genotipo 3 con 19,5%, siendo el subtipo 3a es el más frecuente con un 18,9% de casos. Le sigue en frecuencia 4 con 9,1%. El genotipo 2 ocupa la cuarta lugar, 1,5%. Los genotipos menos frecuentes son el 5 y el 6 con 0,2% y 0,02% claramente inferior con respecto al resto de genotipos.

Por lo tanto, nuestros resultados están en consonancia con lo descrito por Yamada¹⁵⁰ en lo referente a la distribución de los genotipos a nivel mundial. Queda bastante claro que el genotipo 1 es el más prevalente tanto en Europa como en Estados Unidos. Mismos resultados observados por Acero¹²⁸ que estudia la evolución de los genotipos en los últimos 35 años en y concluye que el genotipo más frecuente es el 1b con un 42,4% seguido por el 1a con 22,5%, el 3 con un 18,6%, el 4 con un 10,6% y el 2 con un 4,6%. Y en el que comenta que tanto edad

como sexo son variables significativas en la distribución de los genotipos, siendo el 1b y 2 más frecuentes en mayores de 45 años y mujeres, y el 1a, 3 y 4 en hombres más jóvenes de 45. resultados similares a los nuestros exceptuando el genotipo 2, poco frecuente en nuestra población por lo que no podemos sacar esa conclusión. De hecho, el genotipo 2 es muy prevalente en Estados Unidos, Reino Unido, Japón y Taiwán, y poco en nuestro país¹⁵¹, en nuestro centro solo se detectó en el 3,04% de los pacientes.

En cuanto a los genotipos 1a y 3, los siguientes con mayor número de casos en nuestro centro después del 1b, con un 19,46% y 12,23% respectivamente se relacionan probablemente con la ruta de transmisión y se asocian al uso de drogas por vía parenteral como se concluyó en el estudio realizado en Alicante por Rodríguez¹²⁷ que reporta un 23,1% para el genotipo 1a y un 19,5% para el genotipo 3 y, como queda reflejado en nuestros datos, cuando relacionamos los antecedentes epidemiológicos y genotipos, poseyendo los pacientes ADVP mayoritariamente genotipos 1a y 3.

En el año 2006 se llevó a cabo un estudio en España en el que se observó la prevalencia del genotipo del virus de la hepatitis C en un periodo de 9 años, llevado a cabo por Echevarría¹⁵¹ y concluyó que la prevalencia de los genotipos en nuestro país era 1b, 41.3%; 1a, 24.1%; 3, 19.6%; 4, 11.6%; 2, 3.1%; and 5, 0.3%. esta prevalencia en los genotipos 1a, 3 y 4 aumentó significativamente entre los pacientes nacidos después de 1950, y la del genotipo 1b disminuyó entre ellos. Se encontró un cambio significativo en la prevalencia de los genotipos 1a y 3 cuando se comparó a los pacientes nacidos entre 1941-1950 con los nacidos en 1951-1960, sin embargo, este mismo cambio para el genotipo 4 ocurrió más tarde, en los pacientes nacidos entre 1961-1970. Posiblemente el aumento de los genotipos 1a y 3 esté relacionado con el inicio del consumo de drogas inyectada ya que estos genotipos se han asociado a esta variable, Rodríguez¹²⁷.

En nuestro caso cuando estudiamos la relación entre la edad y los genotipos vemos que existe una diferencia significativa dada la alta frecuencia del genotipo 1b en edades avanzadas. Lo mismo ocurre en el estudio GEHEP005¹²⁴, donde la distribución de los genotipos quedo de la siguiente manera 24,9% del 1a, 37,9% del subtipo 1b, 2,8% genotipo 2, 17,3% genotipo 3, 11,4% genotipo 4, 0,1%

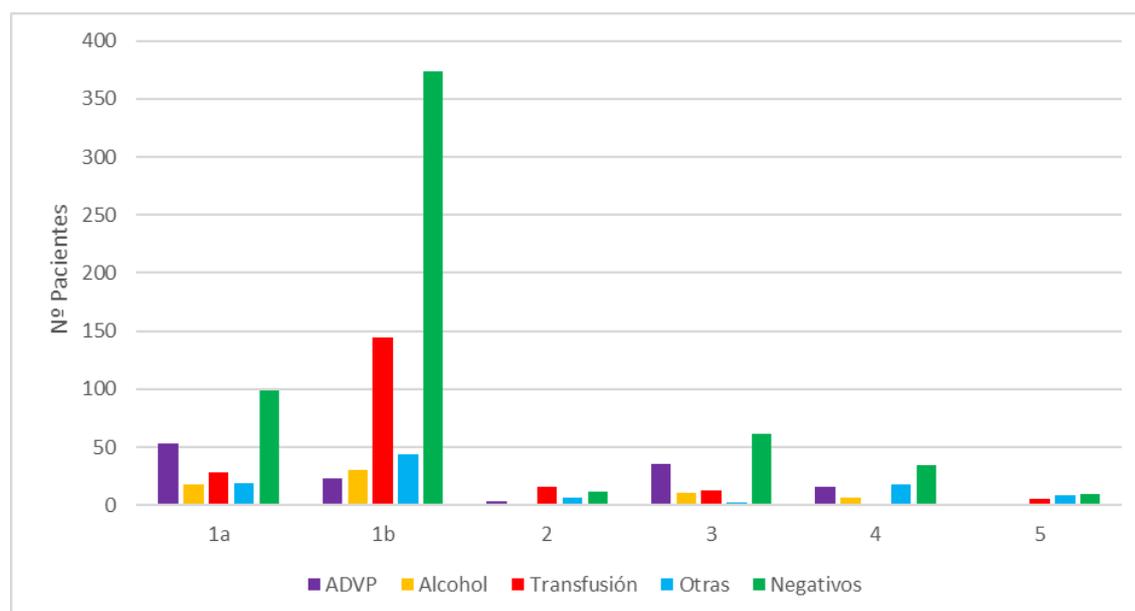
genotipo 5 y 0,02% genotipo 6. Y el cual concluyo que había diferencias significativas entre la edad y la distribución de los genotipos, siendo la edad más elevada en el genotipo 1b y las más baja en el 4.

En cuanto al genotipo 4 aparece mayoritariamente en Oriente Medio y África Central y representa el 80% de las infecciones por VHC en estos países, concretamente en Egipto es el responsable del 90% de las infecciones, no coincidiendo estos datos con los registrados en Europa, aunque posteriormente se extendió a otros países de Europa y Estados Unidos¹⁵². En nuestro centro representa al 5,72% de la población de estudio, resultado similar a los estudios de Echevarría¹⁵¹, Gutiérrez-Aroca¹⁴⁹ y Gower²², mencionados anteriormente.

Los genotipos 5 y 6 han sido comunicados en Sudáfrica y en Hong Kong, respectivamente, con un nivel de prevalencia inferior al resto¹⁵³, como se observa también en nuestro hospital ya que solo hay representación del genotipo 5 en el 1.25%. de la población estudiada.

Cuando se analizan las frecuencias entre los genotipos y los antecedentes epidemiológicos se muestran diferencias significativas tal y como hemos encontrado en la literatura, en la Figura 17 se puede apreciar como descartando los negativos, en los genotipos 1a y 3 los mayores niveles se dan en usuarios de drogas por vía parenteral como hemos mencionado anteriormente, mientras que el 1b claramente es debido a transfusiones. Exactamente igual que lo comentado por Rodríguez¹²⁷.

Figura 17: Relación de antecedentes epidemiológicos y genotipos.



Nuestra población de estudio ha vivido una época de cambio y revolución del tratamiento del VHC de ahí que convivan tratamientos ya considerados obsoletos con los nuevos tratamientos y revolucionarios AAD.

El primer tratamiento de la Hepatitis C que tuvo algo de eficacia, aunque escasa, fue el IFN. Añadir Ribavirina supuso una gran mejora en cuanto a eficacia y aun mayor cuando el IFN pasó a ser Pegilado. A pesar de todo, las tasas de Respuesta Viral Sostenida eran inferiores al 50% con INF estándar hasta el 66% con Peg-INF asociado a ribavirina¹⁵⁴⁻¹⁵⁸. Se discontinuaba el tratamiento entre un 10 -14% y la duración de la terapia oscilaba entre 6 y 12 meses o incluso más^{158,159}.

En 2010 aparecen los primeros AAD que inicialmente se asociaban al Peg-IFN y Ribavirina mejorando las tasas de curación, pero con aumento de efectos secundarios. Eran muy pocos los pacientes con cirrosis que se trataron con estos regímenes. A todo lo anterior se sumaba que la obtención de RVS dependía del genotipo del VHC y de la menor carga viral. También había que tener en cuenta las posibles interacciones con otros fármacos¹⁶⁰.

A todo esto, se une que hasta la llegada de los AAD no todos los pacientes con infección por VHC podían ser tratados con regímenes basados en INF, como muestra un estudio realizado por Crespo¹⁶¹ en el año 2015, en el que se evaluaron

1122 pacientes, pero solo se incluyen en el estudio 769 ya que el resto se excluyeron por tener genotipo diferente al 1 o por falta de datos de información clínica. En 211 de los 769 (27%) existían contraindicaciones para recibir tratamiento con la denominada triple terapia (Peg-IFN+Ribavirina + boce ó telaprevir). Quedando 558 pacientes (73%) subsidiarios de tratarse, pero solo iniciaron 257 (33%), el resto (301 pacientes) rehusaron a ser tratados por diferentes motivos. Lo que viene a decir que, en el mejor de los casos, nunca se han tratado más del 40% de los pacientes remitidos a un centro altamente especializado.

Es en el año 2014, cuando los tratamientos con AAD son libres de IFN y en el 2017 cuando se dispone de AAD pangenotípicos. Con estos nuevos tratamientos libres de IFN la curación se consigue en más del 95%, solo se discontinúa el tratamiento en el 0,2%, la duración oscila entre 8 y 12 semanas y, además, se puede tratar a pacientes con CH incluso descompensada con algún AAD¹⁶².

El presente estudio recopila datos del año 2006 al 2016, por lo que nuestra población ha recibido mayoritariamente tratamiento con regímenes basados en INF, 962 de un total de 1264 (76,10%), obteniéndose una respuesta viral sostenida en el 56,47%. Otros estudios hablan de unos porcentajes similares o incluso algo superiores al nuestro oscilando entre los 52% de Maylin¹⁶³, 65,4% Bayram¹⁶⁴, 65,9% Escudero¹⁵⁸ hasta el 70% de Fernández¹⁶⁵. Un estudio realizado en 2013 por Hatzakis¹⁶⁶ donde se estudiaba la población mediterránea de Egipto que había tenido acceso a tratamiento concluyó que entre los años 2008 y 2011 se trató a 190 000 pacientes gracias a que el gobierno egipcio dedicó el 7% del presupuesto de salud al tratamiento del VHC, aproximadamente el 54% de los pacientes que recibieron tratamiento se curaron. A todo esto, hay que añadir que la RVS al tratamiento con regímenes basados en INF estaba influida por la edad, estadio de fibrosis, carga viral, genotipo, y carga indetectable de VHC a la semana 4 de tratamiento¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

Nuestros pacientes que recibieron tratamientos con AAD libres de INF, obtuvieron en un 97,7% la RVS, resultados idénticos a los reportados en la literatura¹⁶². Estos excelentes resultados de RVS son independientes del genotipo, carga viral, sexo,

edad, estadio de fibrosis, fallo de respuesta a tratamientos previos ... referido así en múltiples comunicaciones científicas como Esteban¹⁷⁰ y Poordad¹⁷¹.

En el presente trabajo el perfil de los pacientes que han recibido INF era el siguiente: de forma significativa más jóvenes que los que no recibieron tratamiento, con mayor grado de actividad necroinflamatoria y sin diferencias en el estadio de fibrosis medido por biopsia hepática, aunque los valores del Fibroscan en los pacientes tratados con INF era menor de forma significativa que el de los no tratados. Sin embargo, los pacientes tratados con AAD tiene valores de Fibroscan mayores que los tratados con INF y los no tratados.

En cuanto al genotipo el 1b era el predominante tanto en pacientes tratados con cualquier tratamiento como en no tratados, ya que, es el más frecuente en nuestro entorno, seguido del 1a y del 3. De la misma manera la proporción de hombres era mayor que la de mujeres tanto en pacientes tratados como no tratados. Estas características se repiten en otras series de pacientes tratados¹⁶⁸.

Cuando estudiamos la influencia que tiene la edad en los pacientes que han recibido tratamiento con INF, observamos diferencias significativas dependiendo del rango de edad, siendo los mayores de 61 años los que han recibido un mayor número de tratamientos sin interferón. También se ha visto que la edad condiciona tasas de RVS más altas como ocurre en pacientes menores de 40 a 45 años^{168,172,173} resultados en concordancia con los nuestros como se muestra en la franja de edad comprendida entre 16 y 47 años que presenta una mayor RVS al tratamiento.

La presencia de comorbilidades es determinante tanto a la hora de recibir un tipo u otro de tratamiento como a la hora de obtener una buena respuesta al mismo. En la era del INF los enfoques de tratamiento personalizado para la infección por el VHC era imprescindible tener en cuenta los perfiles de riesgo individuales para obtener un resultado exitoso^{174,175}.

Hay estudios que han demostrado el papel de los factores virales (como el genotipo del VHC, la diversidad de las cuasiespecies, la viremia de base) y los factores del huésped (es decir, edad, sexo, origen étnico, grado de fibrosis hepática, índice de masa corporal, comorbilidades) en la predicción de la evolución natural de la hepatitis C y la respuesta al tratamiento¹⁷⁶. Naing¹⁷⁷ estudio la RVS

en su cohorte de pacientes, en los cuales el 61,3% presentaban alguna comorbilidad, siendo esta un condicionante a la hora de recibir un tratamiento u otro.

En nuestro centro como en el resto de lo descrito en la literatura eran muy pocos los pacientes con cirrosis que se trataban con regímenes basados en INF debido a los efectos secundarios de estos tratamientos. Tratamos en total a 93 pacientes con cirrosis y solo 17 tenían edad superior a 61 años, en cualquier caso, siempre se trataba de pacientes con una cirrosis compensada. El hecho de presentar cirrosis es determinante a la hora de alcanzar una RVS al tratar a los pacientes con regímenes basados en INF. En nuestro caso lo logran solo el 32,47% frente al 61,46% de los no cirróticos. Resultados similares a los descritos, por ejemplo, Naing¹⁷⁷ estudio la influencia de presentar cirrosis a la hora de obtener mejores o peores resultados con el tratamiento, y observo que del total de su población el 49,16% alcanzó una RVS, mientras que del grupo de pacientes cirróticos la RVS se alcanzó en el 32,3%, concluyendo que la presencia de cirrosis claramente lleva a una peor respuesta de frente al tratamiento. También coincide con nuestros resultados este trabajo de Naing¹⁷⁷ con respecto a la respuesta al tratamiento el hecho de presentar comorbilidades, estando claramente influenciada ya que los pacientes sin comorbilidades responden mejor al tratamiento de manera significativa.

Aquellos pacientes con un valor de Fibroscan inferior al diagnóstico, obtuvieron una mayor respuesta al INF objetivándose diferencias significativas. Aunque son escasos los pacientes con hepatopatía crónica avanzada (cirrosis hepática sin descompensar) que han sido tratados como muestran distintas series publicadas, cuando se ha conseguido la RVS se ha conseguido intervenir en la historia natural de la enfermedad mejorando tanto la disminución de aparición de complicaciones como la mejoría de la supervivencia^{178,179}.

Como es el caso del estudio llevado a cabo por Poynard¹⁷³, el cual vio cómo se revertía la cirrosis en el 49% de sus pacientes y en esta mejoría influían factores como estadio inicial de fibrosis o edad menor a 40 años entre otros.

Con la entrada en mercado de los Antivirales de Acción Directa, pudimos tratar en el presente estudio a 391 pacientes de los que el 25,3% presentaban cirrosis al

diagnóstico, de ellos el 30,9% presentaban algún tipo de comorbilidad, el 80,6 % eran de genotipo 1, y su edad media era de $56,13 \pm 12,44$ años. La respuesta viral sostenida fue del 97,7% por lo que queda claro que ni la edad ni el genotipo ni las comorbilidades ni estadio de fibrosis influyen en la curación de la infección, resultados coincidentes con la literatura¹⁸⁰⁻¹⁸⁵.

Hemos querido estudiar la influencia del año de diagnóstico y tiempo de seguimiento de nuestros pacientes. Teniendo en cuenta que este estudio comprende un periodo de 10 años, lo que significa que los pacientes pueden haber llevado un seguimiento que oscila entre 10 y 0 años, y siendo conscientes que es un periodo de tiempo escaso para ver la historia natural de la enfermedad crónica de manera completa, ya que se estima que el periodo de estudio debería ser entre 20 y 30 años¹⁸⁶, hemos analizado los datos de manera global y solo en 711 hemos podido realizar un seguimiento a diez años (56,2%), el 16,5% recibieron el alta por curación, 1,3% han desarrollado hepatocarcinoma durante el seguimiento, 5,1% fueron derivados a otros servicios por comorbilidades graves, 6,3% tenían un diagnóstico inicial de hepatocarcinoma, el 4,9% fallecieron durante el seguimiento de causa distinta al hepatocarcinoma y el 9,9% fueron perdidas de seguimiento.

Se analiza el número de nuevos casos diagnosticados por año, constatando dos momentos de mayor número de nuevos casos, que son los años 2011 y el 2016, superándose los 140 nuevos casos por año. El caso del año 2011 puede ser explicado al éxito de la campaña de formación a atención primaria y su consecuente derivación de pacientes a nuestro centro y el caso del año 2016 debido a la llegada de la terapia de antivirales de acción directa. Y si además nos fijamos en la edad que presentaban los individuos en el momento de diagnóstico se ven datos muy similares. Para ver si realmente la edad en el momento del diagnóstico influye, se ha tenido en cuenta dos periodos, del año 2006 al 2011 y del 2012 al 2016. Cuando se agrupan los enfermos según estos periodos, la edad media que tenían en su primera visita era $53,97 \pm 14,94$ y $57,6 \pm 14,5$ respectivamente observándose una diferencia significativa, lo que podemos concluir que la edad que posee un paciente en su momento de diagnóstico sí que es relevante, incluso llegando a ser más importante que la duración de la infección. Totalmente en concordancia con lo publicado, donde se ha visto que una mayor edad en el momento de la infección se correlaciona con un desarrollo más rápido

de la fibrosis y es uno de los factores clave en la evolución de la enfermedad¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. También un estudio realizado por Chang¹⁹⁰ muestra como la edad y fibrosis son alguno de los parámetros independientes en la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo bajo, medio o alto para progreso de enfermedad y desarrollo de Hepatocarcinoma aun teniendo RVS.

Un estudio realizado por Alonso¹²¹ en el que se incluyeron 158 pacientes atendidos entre 2012 y 2014, se vio que el 51,3% de los pacientes eran varones y que la edad media la diagnostico era de $46,2 \pm 16,6$ años siendo un 50,6% de la población mayor de 45 años. Lo mismo que ocurre en nuestra población, donde la media de edad en cada año de estudio siempre es superior a 45 años. Lo que nos lleva a pensar en una estrategia coste-eficacia para la realización de un cribado en población nacida antes de 1975.

Cuando lo que se observa es la presencia de cirrosis en el momento del diagnóstico y se agrupa la población en los dos periodos anteriormente mencionados, se muestran datos de cirrosis similares en ambos grupos 28,28% frente a 22,45%, no viéndose una diferencia significativa.

Un estudio realizado por Benvegnú¹¹⁹ de los 429 pacientes con Hepatitis Crónica, 109 presentaban cirrosis lo que representa un 25,40% de su muestra. En otro gran estudio francés llevado a cabo entre 1991 y 1993, en 5789 pacientes sometidos a estudio histológico, la cirrosis estuvo presente en 1237 casos (21,4%)¹²⁰, sin embargo, globalmente se dice que la proporción de sujetos que desarrollan cirrosis entre los infectados de forma crónica por VHC ha quedado establecida en un 15% a los 20 años de estudio¹⁹¹.

En relación a los diagnósticos clínicos según la primera visita fuera en un intervalo de tiempo o en otro, no existe diferencia significativa, lo que quiere decir que indistintamente del año de diagnóstico la proporción de Cirrosis, hepatocarcinoma, hepatitis aguda o crónica en nuestra población es similar.

Cuando comparamos si los antecedentes epidemiológicos en relación al año de la primera visita, fuera realizada en un periodo de estudio u otro, vemos diferencias significativas, sobre todo en los ítems de transfusiones y alcohol siendo mayores en el periodo de 2006-2011. Y sabiendo que cada vez se implementan nuevas medidas de detección a la hora de la tranfusión⁵⁹. Cuando estudiamos los

antecedentes epidemiológicos y su relación con la edad al año de diagnóstico vemos que está influye de manera significativa, y no solo la edad también el genotipo, como se ve claramente en el uso de drogas por vía parenteral en edades más jóvenes además asociando esta población al genotipo 3 o el hecho de haber recibido transfusiones en el grupo de edad más avanzada asociada al genotipo 1. Coincidiendo estos datos con las publicaciones de Rodríguez¹²⁷ y Acero¹²⁸.

Con respecto al valor de Fibroscan que presenta el individuo en el año de diagnóstico, no se han observado diferencias significativas, indistintamente en un periodo u otro de estudio. No ocurre lo mismo cuando la agrupación se hace por edades, donde observamos una diferencia significativa del grupo de menor edad, que presenta una media de 10,01Kpa, frente a los 14 Kpa aproximadamente que presentan los de edades superiores. En el estudio realizado por Poynard¹⁸⁷ se vio que la edad era determinante en la evolución de la fibrosis, en los individuos menores de 20 años la fibrosis era baja, y aquellos que tenían más de 50 años presentaban un grado de fibrosis significativamente mayor que el grupo joven. Mas adelante, este mismo autor¹⁹² en otro estudio, estableció los 40 años como edad a partir de la cual la progresión de la fibrosis avanza más rápido. Con lo que podemos decir que es bastante probable que el hecho de que una mayor progresión de la enfermedad se de en personas mayores en el momento de la infección es debido a una razón biológica.

Como era de esperar la gravedad de la lesión hepática es mayor según avanza la edad, se observan diferencias significativas si agrupamos el factor edad en tres intervalos, (16-47, 48-61,> 61 años). Existiendo mayor porcentaje de cirrosis y hepatocarcinoma en edades más avanzadas, por lo que afirmamos que existe un claro predominio de formas avanzadas de lesión hepática en edades mayores. Abraham¹⁹³ observó como la edad avanzada se correlacionaba con el grado de fibrosis. Otro estudio realizado en 2010 donde se evaluaban las características de la enfermedad en pacientes con VHC, se observó que los mayores de 65 años presentaban una lesión hepática avanzada, bien cirrosis o hepatocarcinoma, objetivándose una diferencia significativa entre los pacientes mayores y menores de 65 años¹⁹⁴.

Cuando estudiamos si la frecuencia de los diversos genotipos era diferente entre un periodo u otro, el análisis estadístico no mostró diferencias significativas. Sin embargo, sí se observaron estas diferencias cuando introducimos el factor edad, siendo el genotipo 1 el de mayor frecuencia en todos los rangos de edad como era de esperar en nuestra población pues que como ya he mencionado antes, el genotipo 1 es el más representativo a nivel mundial, presente en un 46% del total de casos de VHC^{147,150,128}, y siendo más evidente en edades cada vez más avanzadas, como también concluyen Echevarría¹⁵¹ y Aguilera¹²⁴.

En cuanto a la presencia de comorbilidades, se ve una diferencia significativa, siendo mayor la presencia de estas en el primer periodo de estudio (2006-2011), lo mismo ocurre cuando introducimos el factor edad, ya que, en el grupo de mayor edad, el 36,36% de la población presentaba alguna comorbilidad frente al 16,29% en el grupo de edad más joven. Sicras¹²⁶ concluyo que la edad estaba en asociación directa con la presencia de comorbilidades después de concluir que el tiempo medio desde el diagnóstico era de 18,1 años. Nuestros resultados parecen ser consistentes con la literatura disponible¹⁹⁵⁻¹⁹⁸. También hemos visto que la presencia de comorbilidades es mayor en aquellos pacientes que presentan una cirrosis (33,53%), frente al (22,44%) de aquellos que no presentan, observándose así una diferencia significativa. Un estudio realizado por Ampuero¹⁹⁹ donde se reclutaron 1891 pacientes, el 64,2% presentaban cirrosis, la media de seguimiento fue de 22,8 meses, y diversas comorbilidades el 52,5 %.

Basándonos en nuestros resultados y coincidiendo con los trabajos publicados por otros autores, podemos decir que la edad es un factor determinante en la evolución de la fibrosis, ya sea por presentar una edad avanzada en el momento de la infección o por la presencia de la enfermedad durante un mayor tiempo. Así mismo el genotipo y la presencia de comorbilidades también se encuentran supeditados a la edad y/o periodo de seguimiento.

Cuando estudiamos la mejoría, estabilidad o progresión de la enfermedad, en relación con el sexo, vemos que, en nuestra población de estudio, la fibrosis no guarda relación con el sexo del paciente. Sin embargo, esto no es coincidente con lo encontrado en la literatura, en la que se muestra que los hombres tienen mayor riesgo de progresión a una enfermedad hepática avanzada, cirrosis y HCC en

comparación con las mujeres. Se cree que esta diferencia de género en la progresión de la enfermedad, es debido a las hormonas sexuales, siendo la testosterona la que aumenta la progresión de la enfermedad²⁰⁰ y por el contrario la presencia de estrógeno desempeña una función protectora en las mujeres^{201,202}. Está descrito que en hombres las tasas de fibrosis son hasta diez veces superiores que en mujeres, independientemente de la edad²⁰³.

Cuando analizamos si el factor edad guarda relación con la evolución de la fibrosis, efectivamente a mayor edad mayor progresión, posiblemente se deba a que con el avance de la edad se puede tener una mayor prevalencia o exposición a los factores asociados con la progresión de la fibrosis. Sobre la base de esos datos, las personas mayores de 50 años deben ser vigiladas más de cerca para detectar la progresión de la enfermedad y ser consideradas para recibir tratamiento en una etapa más temprana del curso de su infección²⁰⁴. Como hemos visto también en nuestros resultados, la progresión y regresión de la fibrosis guarda una relación con la edad que presenta el paciente al diagnóstico, como se observa en la figura 46, en los grupos de edad joven y media, la diferencia entre estabilidad y progresión es evidente, siendo el estado general la estabilidad, mientras que, el grupo compuesto por los mayores de 61 años, no existe diferencia apenas entre estabilidad y regresión, siendo la progresión en esta franja de edad mucho más notoria. En nuestro estudio la edad es un factor predictivo en la regresión de la fibrosis. Múltiples estudios han demostrado que la edad de la infección se asoció con una progresión más rápida de la fibrosis^{188,189,205}. Poynard¹⁸⁷ observó que presentar una edad mayor a 40 años en el momento de la infección está estrechamente relacionado con una tasa más rápida de progresión de la fibrosis. Las tasas de progresión no son lineales y pueden variar entre los estadios de la fibrosis y se aceleran con la duración de la infección o el envejecimiento^{206,207} se ha visto que una persona de 70 años puede tener una tasa de progresión hasta 300 veces superior que una persona de 30 años²⁰³.

Con respecto a la presencia de cirrosis en el momento del diagnóstico, vemos que es un factor determinante de la evolución de la fibrosis, observándose diferencias significativas en cuanto a regresión, estabilidad y progresión si el paciente presenta cirrosis o no.

De los estudios publicados que observan la evolución de la enfermedad hacia una cirrosis en pacientes con hepatitis crónica, vemos una variabilidad extraordinariamente elevada dependiendo de donde se realice el estudio, ya sea una unidad de hepatología o por casos adquiridos en la comunidad, y también varían en función del tiempo en que se desarrolló la infección, ya que el estudio ideal sería aquel de carácter prospectivo, y con un tiempo de estudio superior a 20 años²⁰⁸. En nuestro caso, de los 400 pacientes de los que se disponen datos de Fibroscan para poder ver la evolución en el tiempo, el 15,25% presentaban cirrosis al diagnóstico, cifra que concuerda con lo publicado por Bellentani²⁰⁹ en el que los casos con cirrosis eran un 12%. Globalmente se admite que la proporción de pacientes de VHC que desarrollan cirrosis, ha quedado establecida en el 15% a los 20 años¹⁹¹, sin embargo, en el estudio de Roudot¹²⁰ el número de caso cirróticos ascendió al 21,4%. Como nos dice la literatura, el riesgo de progresión a cirrosis en pacientes con baja fibrosis es escasos durante los 10 -15 años siguientes^{210,211}, sin embargo, consecuentemente los sujetos con fibrosis avanzada tienden a presentar un mayor riesgo en el avance de la hepatopatía, sus complicaciones y por tanto de mortalidad^{212,213}. Estudios recientes intentan con métodos no invasivos predecir o detectar el riesgo en el avance de la fibrosis, y concluyen que realizar el FIB-4 a la población de forma seriada durante 5 años diferencia a la población en distintos grupos de riesgo²¹⁴.

En nuestros resultados se ha constatado que el 71,1% de los pacientes que mejora su fibrosis presentan una RVS al tratamiento, y es un factor predictivo independiente en la regresión de la fibrosis. Resultados similares publicados por Shiratori²¹⁵.

No hemos encontrado que la regresión de la fibrosis este condicionada por el tipo de antecedente epidemiológico que refiera el paciente, por el contrario, la presencia de comorbilidades sí influye en la regresión de la fibrosis, siendo esta mayor tras lograr la RVS cuando existe presencia de comorbilidades, como se ha visto en otros estudios^{96, 216}, incluso se han desarrollado índices como el CirCom que incluye las 7 comorbilidades que más impactan en el curso clínico de la enfermedad hacia la cirrosis²¹⁷. Como se ve también en nuestros resultados donde la regresión de la fibrosis es más notoria en aquellos pacientes que presentan cirrosis al diagnóstico, también descrito en la literatura²¹⁸.

Finalmente hemos realizado una regresión logística binaria con los factores que han mostrado diferencias significativas en razón de la presencia de cirrosis en el momento del diagnóstico como son la edad (OR 1,0668), el alcohol (OR 3,7004) y presencia de comorbilidades (OR 1,2506). Nuestros resultados están en concordancia con el estudio de Sicras¹²⁶, en cuyo modelo de regresión logística, la cirrosis se asoció principalmente a los eventos cardiovasculares (OR 3,8; IC del 95% 2,5- 6,8), las insuficiencias orgánicas (OR 2,2; IC del 95% 1,2-3,2) el alcoholismo (OR 2,1; IC del 95% 1,3-3,3), la diabetes (OR 1,2; IC del 95% 1,1-1,5) y la edad (OR 1,2; IC del 95% 1,1-1,3).

La valoración de los resultados observados en el seguimiento de los enfermos muestra en primer lugar un número apreciable de enfermos en que se ha perdido el seguimiento que no muestran diferencias importantes con los controlados en cuanto edad, sexo y presencia de cirrosis ya que según se refleja en las historias clínicas en la mayoría de ellos por poderles ofrecerles una alternativa terapéutica con alto margen de seguridad y con mínimos efectos secundarios. De cualquier forma, la pérdida de control periódico en estos enfermos cuando presentaban una lesión hepática importante supone un riesgo de detectar complicaciones de su enfermedad.

Con respecto a la evolución de los enfermos controlados, como se demuestra en las gráficas de supervivencia y, coincidiendo con la mayoría de los autores, vemos que la edad basal^{187-189,202-204} y sobre todo la presencia de cirrosis^{212,213} expresada como Fibroscan > 12 Kpa, y la no eliminación del virus con tratamientos^{215,219-222}, son factores determinantes en la supervivencia.

El punto fuerte de este estudio es que se trata de un estudio observacional, no intervencionista, basado en los resultados obtenidos en la práctica clínica habitual y, por lo tanto, proporciona información relevante sobre los aspectos epidemiológicos y clínicos de los pacientes a los que visitamos en nuestro hospital.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- I. Un porcentaje superior al 50% de enfermos diagnosticados por VHC tiene origen desconocido, hecho más evidente en los últimos años de estudio.
- II. En relación a los genotipos, el genotipo 3 es predominante en los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), mientras que, el genotipo 1b es más predominante en nuestra población debido a la mayoría de pacientes nacionales.
- III. Se observa un incremento en la recepción de enfermos en dos años, 2011 y 2016, el primero como consecuencia de una campaña de formación y derivación de pacientes dirigida atención primaria y el año 2016 debido a la llegada de la terapia de antivirales de acción directa.
- IV. La cirrosis, como diagnóstico inicial, disminuye en los dos últimos años porcentualmente como consecuencia posiblemente del efecto llamada de pacientes sin cirrosis ante la perspectiva de nuevos tratamientos.
- V. Las comorbilidades se incrementan de manera significativa con relación directa a la mayor edad de los pacientes.
- VI. Los enfermos tratados con INF antes del 2016, presentan significativamente menos edad, menor presencia de cirrosis y menos comorbilidades.
- VII. La respuesta al tratamiento con INF está condicionada por menor edad y menor presencia de cirrosis.
- VIII. La mejoría de la fibrosis expresada en Kpa está condicionada por valores basales más elevados, lo que da más margen a la regresión.
- IX. La progresión de la fibrosis está condicionada por la edad.
- X. El importante número de enfermos que abandonan el control de seguimiento está condicionado posiblemente por ausencia de alternativas terapéuticas altamente eficaces y con mínimos efectos secundarios.

- XI. La supervivencia de los enfermos de VHC está condicionada por mayor edad, presencia de cirrosis en el diagnóstico inicial y ausencia de RVS al tratamiento con INF.
- XII. La importancia de la RVS al tratamiento se hace mucho más evidente en la supervivencia del grupo de pacientes cirróticos al diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007;13(17):2436-41.
2. Walewski JL, Keller TR, Stump DD, A D Branch. Evidence for a new hepatitis C virus antigen encoded in an overlapping reading frame. *RNA* 2001 May;7(5):710-21
3. Friebe P, Lohmann V, Krieger N, Bartenschlager R. Sequences in the 5´nontranslated region of hepatitis C virus required for RNA replication. *J Virol* 2001;75(24):12047-57
4. Friebe P and Bartenschlager R. Genetic analysis of sequences in the 3´nontranslated region of hepatitis C virus that are important for RNA replication. *World J Gastroenterol* 2002;76(11):5326-38
5. Yanagi M, St Claire M, Emerson SU. In vivo analysis of the 3´untranslated region of the hepatitis C virus after in vitro mutagenesis of an infectious cDNA clone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(5):2291-5
6. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(9):558-67
7. Egger D, Wölk B, Gosert R, Bianchi L, Blum HE, Moradpour D. Expression of hepatitis C virus proteins induce distinct membrane alterations including candidate viral replication complex. *J Virol.* 2002 Jun;76(12):5974-84
8. Jin L and Peterson DL. Expression, isolation, and characterization of the hepatitis C virus ATPase/RNA helicase. *Arch Biochem Biophys* 1995;323(1):47-53.
9. Kim DW, Gwack Y, Han JH, Choe J. C-terminal domain of the hepatitis C virus NS3 protein contains an RNA helicase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;215(1):160-6.
10. Gastaminza P, Cheng G, Wieland S, Zhong J, Liao W, Chisari FV. Cellular determinants of hepatitis C virus assembly, maturation, degradation, and secretion. *J Virol* 2008;82(5):2120-9.

11. Miyanari Y, Atsuzawa K, Usuda N, Watashi K, Hishiki T, Zayas M et al. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol* 2007;9(9):1089-97
12. Appel N, Zayas M, Miller S, Krijnse-Locker J, Schaller T, Friebe P et al. Essential role of domain III of nonstructural protein 5A for hepatitis C virus infectious particle assembly. *PLoS Pathog* 2008;4(3):e1000035.
13. Benga WJA, Krieger SE, Dimitrova M, Zeisel MB, Parnot M, Lupberger J, et al. Apolipoprotein E interacts with hepatitis C virus nonstructural protein 5A and determines assembly of infectious particles. *Hepatology* 2010;51(1):43-53.
14. Guo M, Pei R, Yang Q, Cao H, Wang Y, Wuet C, et al. Phosphatidylserine-specific phospholipase A1 involved in hepatitis C virus assembly through NS2 complex formation. *J Virol* 2015;89(4):2367-77.
15. Simmonds P, Buck J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005;42(4):962-73
16. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological test for hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36 (S1):S65-S73
17. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C; HEPATITIS Group. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*. 2001; 8(2):87-95.
18. Ferreira González A, Shiffman ML. Use of diagnostic testing for managing hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis*. 2004; 24 Supl 2: 9-18.
19. Morishima C, Chung M, Ng KW, Brambilla DJ and Gretch DR. Strengths and limitations of commercial test for hepatitis C virus RNA quantification. *Journal of clinical microbiology* 2004;42(1): 421-425
20. Lange CM, Jacobson IM, Rice CM and Zeuzem S. Emerging therapies of hepatitis C. *EMBO molecular medicine* 2014;6(1):4-15.

21. Bowden DS, Berzsenyi MD. Chronic hepatitis C virus infection: genotyping and its clinical role. *Future Microbiol* 2006;1(1):103-112.
22. Gower E, Este C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(S1):S45-57.
23. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke G, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77-87.
24. Esteban JL, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*. 2008;48(1):148-62.
25. OMS. Prevención y control de las hepatitis virales: marco para la acción mundial. Ginebra 2012. (consultado 10 de diciembre de 2013). Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP_Framework_Es.pdf
26. AEMPS. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados. Ministerio Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2012. (consultado 10 de diciembre de 2013). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-VHC-mono infectados_28-02-12.pdf
27. Curry MP, Chopra S. Acute viral hepatitis. En: Mandell, Douglas & Bennett editors. *Principles and practice of Infectious disease*. 7ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. 1577-90.
28. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus: from discovery to eradication in 40 years? *Clin Microbiol Infect* 2011;17(2):105-116.
29. Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis (1968-2009). *Liver international* 2009; 29(S1): 89-99.
30. Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver international*. 2009; 29(S1): 82-88.

31. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid, 2013.
32. OMS. Hepatitis C. nota descriptiva N°164. Julio 2012. Disponible en: <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/index.html>
33. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus infection and HCV-related chronic disease. MMWR 1998,47 (No. RR-19).
34. Martin Blachier, Henri Leleu, Markus Peck-Radosavljevic, Dominique-Charles Valla, Françoise Roudot-Thoraval. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. Journal of Hepatology 2013; 58(3):593-608.
35. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Dirección general de Salud Pública. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Protocolos EDO. Valencia 2006.
36. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Dirección general de Salud Pública. Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud. Sistema de Notificación Obligatoria. Informes Epidemiológicos. Valencia, 2012.
37. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010.
38. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC; 2010.
39. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. Med Clin (Barc). 2006;127 (3): 113-7.
40. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2011. Madrid 2013.

41. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2012. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013.
42. Real Decreto 1088/2005 de 16 de septiembre , por el que se establece los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. Boletín oficial del estado nº 225 (20 septiembre 2005).
43. Decreto 83/2002 del 23 de mayo del Gobierno Valenciano, por el que se establecen las normas que rigen la práctica del tatuaje, la micropigmentación, el piercing u otras técnicas similares, así como los requisitos para la autorización y funcionamiento de los establecimientos donde se practican estas técnicas. DOGV nº 4259 (29 de mayo de 2002).
44. Real Decreto 2210/1995 de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. Boletín Oficial del Estado, nº 21 (24 de enero de 1996)
45. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C surveillance in Europe, 2006-2011. Stockholm: ECDC;2013.
46. Centers for Diseases Control and Prevention. Testing for HCV Infection: An Update of Guidance for Clinicians and Laboratorians. MMWR 2013; 62(ER):1-4.
47. De Marco L, Gillio-Tos A, Fiano V, Ronco G, Krogh V, Palli D, et al. Occult HCV infection: an unexpected finding in a population unselected for hepatic disease. Plos One. 2009;4(12):e8128
48. Crespo J, Cuadrado A, Perelló C, Cabezas J, Llerena S, Llorca J, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in a country with universal access to direct - acting antiviral agents: Data for designing a cost - effective elimination policy in Spain. J Viral Hepat. 2020;27(4):360-370
49. Cuadrado A, Perello C, Llerena S, Escudero MD, Gómez M, Estébanez A, et al. Diseño y coste efectividad de una política de eliminación del VHC basada en un estudio epidemiológico actualizado (cohorte ETHON) 43º

Congreso anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Gastroenterología y hepatología vol. 41, Especial Congreso 1, febrero 2018. Pag 4-5.

50. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2014;60(2):392-420
51. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmissions of Infectious Agents in Healthcare Settings
52. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998;47(No. RR-19):1-54.
53. Esteban JI, Gomez J, Martell M, Cabot B, Quer J, Camps J et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996;334(9):555-60.
54. Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, Grady C, Lundstrom T, Palmore TN et al. SHEA Guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus and/or human immunodeficiency virus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(3):203-32.
55. Hill A, Effects of Sustained Virological Response on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and re-infection: meta-analysis of 129 studies in 34,563 patients with Hepatitis C Infection, AASLD, Boston, USA, 10TH Novemb 2014 (Asbract 44).
56. Martinez-Rebollar M, Larrousse M, Calvo M, Muñoz A, Gonzalez A, Loncà M, et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin*.2011; 29(3):210-215.
57. Aaron S, McMahon JM, Milano D, Torres L, Clatts M, Tortu S, et al. Intranasal transmission of hepatitis C virus: virological and clinical evidence. *Clin Infect Dis*. 2008;47(7):931.

58. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571-83.
59. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: A global review. *J Hepatol* 2006;45(4):607-16.
60. Geerlings W, Tufveson G, Ehrich JH, Jones EH, Landais P, Lorat C, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXIII. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9 Suppl 1:6-25.
61. Martinez-Bauer E, Forns X, Armelles M, Planas R, Solà R, Vergara M, et al, Spanish Acute HCV Study Group. Hospital transmission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol*. 2008;48(1):20-7.
62. Fisman DN, Harris AD, Rubin M, Sorock GS, Mittleman MA. Fatigue increases the risk of injury from sharp devices in medical trainees: results from a case-crossover study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(1):10-7.
63. Forns X, Martinez-Bauer E, Feliu A, Garcia-Retortillo M, Martin M, Gay E, et al. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatology*. 2005;41(1):115-22.
64. Tohme RA, Holmberg SD. Transmission of hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: a critical review. *Clin Infect Dis* 2012; 54(8):1167-78.
65. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother to infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2001;34(2):223-9.
66. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three board modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005;41(1):45-51.
67. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus infection and HCV-Related Chronic Disease. MMWR U.S Department of Health and Human Service. CDC. 1998. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR4719.pdf>

68. Gerlach JT, Dirpolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance, *Gastroenterology*, 2003;125(1):80-8
69. Alberti A, Bartolotti F. Hepatitis C. En: Bircher J, Benhaumou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, editors. *Oxford Textbook of clinical hepatology*. Oxford: Oxford University Press; 1999: 903-22.
70. Lauer GM, Walter BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001; 345 (1): 41-52.
71. Bruno S, Facciotto C. the natural course of HCV infection and the need for treatment. *Ann Hepatol* 2008; 7(2):114-9.
72. Hui CK, 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):511-7.
73. Chopra, S. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection. [Monografía en Internet]. UpToDate; 2013. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
74. Primo Vera J DMM, Pascual de la Torre M. Hepatitis C. Guía de Actuación Clínica. 1ª ed. Valencia, España: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat; 2004.
75. Zampino R, Marrone A, Restivo L, Guerrera B, Sellitto A, Rinaldi L, et al. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical Impact on hepatic and extrahepatic manifestations *World J Hepatol*. 2013;5(10):528-540
76. 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(1): 217-231.
77. Barbara L., Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural hystori of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology*.1992;16(1):132-7.

78. Mayo MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci* 2003; 325(3):135-148.
79. Heer M, Joller-Jemelka H, Fontana A, Seefeld U, Schmid M, Ammann R. Monoclonal gammopathy in chronic active hepatitis. *Liver* 1984;4(4):255-63
80. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;125(6):1723-32.
81. Zignego AL, Giannelli F, Marrocchi ME, Mazzocca A, Ferri C, Giannini C et al. T(14,18) translocation in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2000;31(2):474-9.
82. Clifford BD, Donahue D, Smith L, Cable E, Luttig B, Manns M et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21(3):613-9.
83. Cacoub P, Musset L, Amoura Z, Guilani P, Chabre H, Lunel F, et al. anticardiolipin, anti-beta2-glycoprotein I, and antinucleosome antibodies in hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. Multiviric Group. *J Rheumatol* 1997; 24(11):2139-44.
84. Muratori L, Lenzi M, Cataleta M, Giostra F, Cassani F, Ballardini G et al. Interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody type 1-positive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21(2):199-203
85. Antonelli A, Ferri C, Pampana A, Fallahi P, Nesti C, Pasquini M et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004;117(1):10-3
86. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, Zeher M, Bosch JA, Toussirot E et al. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(2):81-9.
87. Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, Pietz K, Henderson L, Giordano TP et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 2009;169(4):357-63

88. Halfon P, Levy M, San Marco M, Gerolami V, Khiri H, Bourliereet M et al. Myasthenia gravis and hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 1996;3(6):329-32
89. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutánea tarda: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2003;39(4):620-7
90. David WS, Peine C, Schlesinger P, Smith SA. Nonsystemic vasculitic mononeuropathy multiplex, cryoglobulinemia, and hepatitis C. *Muscle Nerve* 1996;19(12):1596-602
91. Pilli M, Penna A, Zerbini A, Vescovi P, Manfredi M, Negro F et al. Oral lichen planus pathogenesis: A role for the HCV-specific cellular immune response. *Hepatology* 2002;36(6):1446-52.
92. Hivnor CM, Yan AC, Junkins-Hopkins JM, Honig PJ. Necrolytic acral erythema: response to combination therapy with interferon and ribavirin. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(S5):S121-4.
93. El-Ghandour TM, Sakr MA, El-Sebai H, El-Gammal TF, El-Sayed MH et al. Necrolytic acral erythema in Egyptian patients with hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(7):1200-6.
94. Romero-Gomez M, Hepatitis C y Resistencia a la insulina: esteatosis, fibrosis y no respuesta. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2006; 98(8): 605-615.
95. Aparcero-Lopez R, Romero-Gómez M. La resistencia a la insulina en la hepatitis crónica C. *GH continuada.* 2010; 9(2): 73-6.
96. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Simó R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: a case-control study. *Diabetes Care.* 2006; 29(5):1096-101.
97. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993;328(7):465-70.
98. Lo Re V 3rd, Volk J, Newcomb CW, Yang YX, Freeman CP, Hennessy S et al. Risk of hip fracture associated with hepatitis C virus infection and

- hepatitis C/human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology* 2012; 56(5):1688-98.
99. Rockey DC, Cadwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49(3):1017-44.
100. Sporea I, Popescu A, Sirlu R. Why, Who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2008;14(21):3396-3402.
101. 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.
102. Batts KP; Luidig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 1995;19(12):1409-17.
103. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *AM J Gastroenterol.* 2002;97(10):2614-8.
104. Poynard T, Ratzu V, Bedossa P, Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol.* 2000;14(6): 543-8.
105. Carrión J.A, Colmenero J, Bataller R, Forns X. Diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30(S1):106-112.
106. Asensio del Barrio C, polo de Santos M.M, Luengo-Matos S, Sanchez-Gomez L, Alcázar-Alcázar R. "Elastografía de transición (FibroScan) en el diagnóstico de la fibrosis hepática: revisión sistemática y meta-análisis". IPE 59/09. Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias- Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid 2009.
107. Beaugrand M. Fibroscan: Instructions for use. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006;30(4):513-514.
108. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008; 48(5):835-47.
109. Gómez-Dominguez E, Mendoza J, Rubio S, Moreno-Montegudo J.A, García-Buey L, Moreno-Otero R. Transient elastography: a valid alternative

- to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(3):513-18.
110. Liang TJ and Ghany MG. Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2013;368(20):1907-17.
111. Thomas E, Ghany MG, Liang TJ. The application and mechanism of action of ribavirin in therapy of hepatitis C. *Antivir Chem Chemother* 2012;23(1):1-12.
112. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49(4):1335-74.
113. Poordad F, Mc Cone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype I infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1195-206.
114. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2405-16
115. Susser S, Welsch C, Wang Y, Zettler M, Domingues FS, Karey U et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2009;50(6):1709-18.
116. Afdhal N, Reddy R, Nelson D, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E et al. Ledipasvir and sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2014;370(16):1483-93.
117. Guía AEEH de tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C 2018.
118. Ampuero J, Jimeno C, Quiles R, Rosales JM, Llerena S, Palomo N et al. Impact of comorbidities on patient outcomes after interferon-free therapy-induced viral eradication in hepatitis C. *Journal of hepatology* 2018;68(5):940-948.
119. Benvegnú L, Fattovich G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994; 74(9): 2442-8.

120. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C virus. *Hepatology*. 1997; 26(2):485-90.
121. Alonso S, Agudo S, García A, Martínez M, López P, Izquierdo MJ et al. Seroprevalencia de hepatitis C en población con factores de riesgo del suroeste de la Comunidad de Madrid. *Gastroenterol Hepatol*. 2016; 39(10) :656-662.
122. Pérez-Álvarez R, García-Samaniego J, Solà R, Pérez-López R, Bárcena R, Planas R et al. Hepatitis aguda C en España: Estudio retrospectivo de 131 casos. *Rev Esp Enferm Dig*.2012;104(1): 21-28
123. Murcia J, Portilla J, Bedia M, Palazón JM, Sánchez-Payá J, Saiz de la Hoya P et al. Infección crónica por virus de la hepatitis C y enfermedad hepática asociada en una prisión española. *Enferm Infecc Microbiol Clin*.2009; 27(4):206-212.
124. Aguilera A, Navarro D, Rodríguez-Frías F, Viciano I, Martínez-Sapiña AM, Rodríguez MJ 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;24(9):725-732
125. Grannan S. Understanding patient perceptions and risk for hepatitis C screening. *J Viral Hepat*. 2017 Aug;24(8):631-635.
126. Sicras-Mainar A, Navarro-Artiedab R, Sáez-Zafrac M et al. Comorbilidad, medicación concomitante, uso de recursos y costes sanitarios asociados a los pacientes portadores del virus de la hepatitis C crónica en España. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;41(4):234-244.
127. Rodríguez JC, García J, Moya I, Ayelo A, Vázquez N, Sillero C, et al. Genetic variability of hepatitis C virus in the health area of Elche (Spain). Correlation between core antigen and viral load. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26(7):407-10.

128. Acero D, Ferri MJ, Buxó M, Lopez C, Serra I, Queralt X et al. Changes in the epidemiology and distribution of the hepatitis C virus genotypes in the North-Eastern Spain over the last 35 years. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(1):2-11.
129. Martínez MA, Vives A, Sibera FX, Navarrete P, Barro S, Urbina P. Epidemiological study of the hepatitis C virus in our population and vaccine coverage. *Aten Primaria*. 2003;31(7):428-32.
130. Calleja-Panero JL, Llop-Herrera E, Ruiz-Moraga M, De-la-Revilla-Negro J, Calvo-Bonacho E, Pons-Renedo F. Prevalence of viral hepatitis (B and C) serological markers in healthy working population. *REV ESP ENFERM DIG* 2013;105(5):249-254.
131. Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España; 2017-2018. Resultados del 2º Estudio de Seroprevalencia en España (2017-2018). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
132. Ministerio de sanidad, secretaria General de Sanidad, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Guía de cribado de la infección por el VHC. Julio 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA_DE_CRIBADO_DE_LA_INFECION_POR_EL_VHC_2020.pdf.
133. Squadrito G, Cacciola L, Alibrandi A, Pollicino T, Raimondo G. Impact of occult hepatitis B virus infection on the outcome of chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2013; 59(4), 696-700.
134. Crespo J, Lozano JL, de la Cruz F, Rodrigo L, Rodríguez M, San Miguel G et al. Prevalence and significance of hepatitis C viremia in chronic active hepatitis B. *The American journal of gastroenterology*. 1994;89(8):1147–1151.
135. Tyson GL, Kramer JR, Duan Z, Davila JA, Richardson PA, El-Serag HB. Prevalence and predictors of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology*. 2013;58(2):538–545

136. Sato S, Fujiyama S, Tanaka M, Yamasaki K, Kuramoto I, Kawano S et al. Coinfection of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B infection. *Journal of hepatology*. 1994;21(2):159–166.
137. Di Marco V, Lo Iacono O, Camma C, Vaccaro A, Giunta M, Martorana G et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 1999;30(1):257–264.
138. Fattovich G, Tagger A, Brollo L, Giustina G, Pontisso P, Realdi G et al. Hepatitis C virus infection in chronic hepatitis B virus carriers. *The Journal of infectious diseases*. 1991;163(2):400–402.
139. Rodríguez-Tajes S, Domínguez Á, Carrión JA, Buti M, Quer JC, Morillas RM et al. Significant decrease in the prevalence of hepatitis C infection after the introduction of direct acting antivirals. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(9):1570-1578.
140. Cuadrado A, Perelló C, Cabezas J, Llerena S, Llop E, Escudero MD et al. Update on epidemiology of hepatitis B in a low-endemic European country: There is still much to do. *J Viral Hepat*. 2020;27(11):1261–1265.
141. Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Costa J, Cardenosa N, et al. Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine* 2007;25(52):8726-31.
142. Bushra B Patoli, Atif A Patoli, Nimerta Kumari Balani, Ashfaq A Korejo. Molecular Surveillance of HCV Mono-Infection and HCV-HBV Co-Infection in Symptomatic Population at Hyderabad, Pakistan. *Afr Health Sci*. 2018 Sep;18(3):531-538
143. Aghemo A, Colombo M. Treatment of patients with dual hepatitis B and C: astep in the right direction. *Gut* 2014;63(3):380–381.
144. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et-al. Non invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2005;41(1):48-54

145. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et-al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2005;128(2):343-50.
146. Juanbeltz R, Pérez-García A, Aguinaga A, Martínez-Baz I, Casado I, Burgui C et al. Progress in the elimination of hepatitis C virus infection: A population-based cohort study in Spain. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208554.
147. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77–87.
148. Ramos-Sánchez MC, 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):227-30.
149. Gutiérrez-Aroca JB, Ruiz-Martínez P, Rodríguez-Ruiz I, Casal M. Distribución del genotipo del Virus de la Hepatitis C en Córdoba. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(2):164–165.
150. Yamada G, Tanaka E, Miura T, Kiyosawa K, Yano M, Matsushima T, et al. Epidemiology of genotypes of hepatitis C virus in Japanese patients with type C chronic liver diseases: a multi-institution analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1195; 10(5):538-45.
151. 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):20-5.
152. Kattab MA, Eslam M, Aly MM, Shatat M, Mousa YI, Abd-Aalhalim H, et al. Serum lipids and chronic hepatitis C genotype 4: interaction and significance. *Ann Hepatol*. 2012;11(1):37-46.
153. Ali A, Nisar M, Ahmad H, Saif N, Idrees M, Bajwa MA. Determination of HCV genotypes and viral loads in chronic HCV infected patients of Hazara Pakistan. *Virol J*. 2011; 8:466.

154. Zeuzem S, Berg T, Moeller B, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2009;16(2):75–90.
155. Fried M.W, Shiffman M.L, Reddy K.R, Smith C, Marinos G, Gonçalves F.L, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; 347(13):975-982.
156. Hadziyannis S.J, Sette Jr, Morgan HTR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140(5):346-355
157. Zeuzem S, Pawlotsky J.M, Lukasiewicz E, Wagner M, Goulis I, Lurie Y, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;43(2):250-257
158. Escudero A, Rodríguez F, Serra MA, Olmo JA, Montes F, Rodrigo JM. Pegylated alpha-interferon-2a plus ribavirin compared with pegylated alpha-interferon-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C virus: prospective, non-randomized study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jun;23(6):861-6.
159. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55(2):245–264.
160. Manolakopoulos S, Deutsch MJ, Anagnostou O, Karatapanis S, Tiniakou E, Papatheodoridis GV, et al. Substitution treatment or active intravenous drug use should not be contraindications for antiviral treatment in drug users with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2010; 30(10):1454–1460.
161. Crespo J, Cabezas J, Sacristán B, Olcoz JL, Pérez R, Vega J, et al. Barriers to HCV treatment in the era of triple therapy: a prospective multi-centred study in clinical practice. *Liver Int* 2015;35(2):401-8.

162. Andreone P, Pol S, Roberts SK, Younossi Z, Diago M, Lawitz E, et al. Efficacy and safety of telaprevir based regimens in cirrhotic patients with hcv genotype 1 and prior peginterferon/ribavirin treatment failure: subanalysis of the REALIZE phase III study. *Hepatology* 2011; 54(S1):374A–375A
163. Maylin S, Laouénan C, Martinot-Peignoux M, Panhard X, Lapalus M, Nicolas-Chanoine MH et al. Role of Hepatic HCV-RNA Level on the Severity of Chronic Hepatitis C and Response to Antiviral Therapy. *J Clin Virol.* 2012 Jan;53(1):43-7.
164. Bayram M, Koksai AR, Alkim H, Boga S, Ergun M, Ozdogan O, et al. First Week HCV RNA Level Under the Pegylated Interferon and Ribavirin Treatment Predicts Sustained Virological Response. *Am J Ther.* 2016;23(6):e1612-e1618.
165. Fernández-Rodríguez CM, Morillas RM, Masnou H, Navarro JM, Bárcena R, González JM. Randomized Clinical Trial Comparing High Versus Standard Dose of Ribavirin Plus Peginterferon alfa-2a in Hepatitis C Genotype 3 and High Viral Load. Dargen-3 Study. *Gastroenterol Hepatol* 2014 Jan;37(1):1-8.
166. Hatzakis A, Van Damme P, Alcorn K, Gore C, Benazzouz M, Berkane S, et al. The State of Hepatitis B and C in the Mediterranean and Balkan Countries: Report from a Summit Conference. *Journal of Viral Hepatitis*, 2013,20 (S 2),1–20
167. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol.* 2006;44(1):97-103
168. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology.* 2006;131(2):451-60.
169. Turnes J, Romero-Gómez M, Planas R, Solà R, García-Samaniego J, Diago M, et al. Pharmacoeconomic Analysis of the Treatment of Chronic Hepatitis

- C With Peginterferon alfa-2a or Peginterferon alfa-2b Plus Ribavirin in Spain. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(9):555-64.
170. Esteban R, Pineda JA, Calleja JL, Casado M, Rodríguez M, Turnes J, et al. Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir, With and Without Ribavirin, in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Cirrhosis *Gastroenterology.* 2018;155(4):1120-1127.
171. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hézode C, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and past direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology.* 2018;67(4):1253-1260.
172. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol.* 2008;49(4):634–651.
173. Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, Thabut D, Lebray P, Rudler M, et al. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013;59(4):675–683.
174. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(4):401–412.
175. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection [published correction appears in *J Hepatol.* 2014;61(1):183–4]. *J Hepatol.* 2014;60(2):392–420.
176. Doyle JS, Hellard ME, Thompson AJ. The role of viral and host genetics in natural history and treatment of chronic HCV infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(4):413–427
177. Naing C, Sitt T, Aung AT, Aung K. Sustained Virologic Response to a Dual Peginterferon alfa-2a and Ribavirin in Treating Chronic hepatitis C Infection: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(30):e1234.
178. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303–1310.

179. Benvegna L, Gios M, Boccatto S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53(5):744–749.
180. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernández I, Perelló C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* 2017;66(6):1138-1148.
181. Crespo J, Calleja JL, Fernández I, Sacristán B, Ruiz-Antorán B, Ampuero J et al. Real-World Effectiveness and Safety of Oral Combination Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jun;15(6):945-949.
182. Perelló C, Carrión JA, Ruiz-Antorán B, Crespo J, Turnes J, Llaneras J et al. Effectiveness and safety of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin: An early access programme for Spanish patients with genotype 1/4 chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2017;24(3): 226-237.
183. Zhuang L, Li J, Zhang Y, Ji S, Li Y, Zhao Y, et al. Real-World Effectiveness of Direct-Acting Antiviral Regimens against Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 3 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol*. 2020 Oct 12;100268.
184. Wehmeyer MH, Ingiliz P, Christensen S, Hueppe D, Lutz T, Simon KG, et al. Real-world effectiveness of sofosbuvir-based treatment regimens for chronic hepatitis C genotype 3 infection: Results from the multicenter German hepatitis C cohort (GECCO-03). *J Med Virol*.2018;90(2):304-312.
185. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, Hueppe D, Lutz T, Schewe K, et al. Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected Individuals: Results from the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01). *Clin Infect Dis*. 2016;63(10):1320-1324.
186. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(S1):S58-68.

187. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825-32.
188. Minola E, Prati D, Suter F, Maggiolo F, Caprioli F, Sonzogni A, et al. Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C. *Blood*. 2002;99(12):4588-91
189. Wright M, Goldin R, Fabre A, Lloyd J, Thomas H, Trepo C, et al. Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study. *Gut*. 2003;52(4):574-9.
190. Chang KC, Hung CH, Lu SN, Wang JH, Lee CM, Chen CH, et al. A novel predictive score for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C after sustained response to pegylated interferon and ribavirin combination therapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(11):2766–2772
191. Yano M, Yatsunami H, Inoue O, Inokuchi K, Koga m. Epidemiology and long term prognosis of hepatitis C virus infection in japan. *Gut*. 1993; 34(S2):S13-6.
192. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001;34(5):730-9.
193. Abraham R, Ramakrishna B, Balekuduru A, Daniel HD, Abraham P, Eapen CE, et al. Clinicopathological features and genotype distribution in patients with hepatitis C virus chronic liver disease. *Indian J Gastroenterol*. 2009;28(2):53-8.
194. Gramenzi A, Conti F, Felling F, Cursaro C, Riili A, Salerno M, et al. Hepatitis C Virus-related chronic liver disease in elderly patients: an Italian cross-sectional study. *J Viral Hepat*. 2010;17(5):360-6.
195. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: A systematic assessment of

- incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*. 2009;22;9:34
196. Negro F, Forton D, Craxì A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1345-60
197. Stübgen JP. Neuromuscular diseases associated with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2011;13(1):14-25
198. Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G, et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2014;60(3):823-31
199. Ampuero J, Jimeno C, Quiles R, Rosales JM, Llerena S, Palomo N, et al. Impact of comorbidities on patient outcomes after interferon-free therapy-induced viral eradication in hepatitis C. *Journal of hepatology* 2018;68(5):940-948.
200. White DL, Tavakoli-Tabasi S, Kuzniarek J, Pascua R, Ramsey DJ, El-Serag HB. Higher serum testosterone is associated with increased risk of advanced hepatitis C-related liver disease in males. *Hepatology*. 2012;55(3):759–768.
201. White DL, Liu Y, Garcia J, El-Serag HB, Jiao L, Tsavachidis S, et al. Sex hormone pathway gene polymorphisms are associated with risk of advanced hepatitis C-related liver disease in males. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2014;5(3):164-76
202. Di Martino V, Lebray P, Myers RP, Pannier E, Paradis V, Charlotte F, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology*. 2004;40(6):1426–1433.
203. Deuffic-Burban S, Poynard T, Valleron AJ. Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model. *J Viral Hepat*. 2002;9(2):114-22.

204. Kanwal F, Hoang T, Kramer JR, Asch SM, Goetz MB, Zeringue A, et al. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2011;140(4):1182–1188.
205. Pradat P, Voirin N, Tillmann HL, Chevallier M, Trepo C. Progression to cirrhosis in hepatitis C patients: an age-dependent process. *Liver Int*. 2007;27(3):335-9.
206. Datz C, Cramp M, Haas T, Dietze O, Nitschko H, Froesner G, et al. The natural course of hepatitis C virus infection 18 years after an epidemic outbreak of non-A, non-B hepatitis in a plasmapheresis centre. *Gut* 1999;44(4):563–567.
207. Yi Q, Wang PP, Krahn M. Improving the accuracy of long-term prognostic estimates in hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004;11(2):166–174.
208. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2001; 34(4 Pt 1):809-16
209. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Crocè LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut*. 1999;44(6):874-80.
210. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stal P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017;67(6):1265–1273.
211. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Looma R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643-54.
212. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61(5):1547-1554.

213. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149(2):389-397.
214. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Repeated FIB-4 measurements can help identify individuals at risk of severe liver disease. *J Hepatol.* 2020;73(5):1023-1029.
215. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):517-524.
216. Van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol.* 2016; 65(S1):S95-S108.
217. Jepsen P, Vilstrup H, Lash TL. Development and validation of a comorbidity scoring system for patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2014;146(1):147-156
218. Carmona I, Cordero P, Ampuero J, Rojas, Romero-Gómez M. Role of assessing liver fibrosis in management of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(10):839-845.
219. Calvaruso V, Craxì A. Fibrosis in chronic viral hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(2):219-30.
220. D'Ambrosio R, Della Corte C, Colombo M. Hepatocellular Carcinoma in Patients with a Sustained Response to Anti-Hepatitis C Therapy. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):19698-712.
221. Pol S, Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes Immun.* 2019;20(5):436-446.
222. Morisco F, Granata R, Stroffolini T, Guarino M, Donnarumma L, Gaeta L. Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2013;19(18):2793-8.

TABLAS

TABLAS

Tabla 1: Tipos de test para la detección del ARN del VHC.

Tabla 2: Fibrosis y criterios de valoración.

Tabla 3: Clasificación según Diagnóstico.

Tabla 4: según antecedentes epidemiológicos.

Tabla 5: Distribución de la población según sexo y edad.

Tabla 6: Distribución de grados según biopsia hepática.

Tabla 7: Distribución de estadios según biopsia hepática.

Tabla 8: Relación de antecedentes epidemiológicos y genotipos.

Tabla 9: Distribución de pacientes en estos 10 años.

Tabla 10: Distribución de enfermos por año de diagnóstico.

Tabla 11: Distribución de las edades de los enfermos en la fecha de diagnóstico.

Tabla 12: Presencia de cirrosis al diagnóstico.

Tabla 13: diagnósticos clínicos según el año de la primera visita.

Tabla 14: Antecedentes epidemiológicos según el año de la primera visita.

Tabla 15: Relación de los genotipos según el año de la primera visita.

Tabla 16: Relación del Fibroscan basal y al año.

Tabla 17: Relación de comorbilidades y periodo de años.

Tabla 18: Gravedad de la lesión según edad.

Tabla 19: cirrosis según edad en el momento del diagnóstico.

Tabla 20: Relación de edad y genotipos.

Tabla 21: Relación de edad y antecedentes epidemiológicos.

Tabla 22: Relación de edad y comorbilidades.

Tabla 23: Relación de edad y valor de Fibroscan.

Tabla 24: Relación de cirrosis y comorbilidades.

Tabla 25: Relación de pacientes y su tratamiento.

Tabla 26: Relación de edad y tratamiento antes del 2016.

Tabla 27: Relación cirrosis y tratamiento con INF antes del 2016 en pacientes de edad inferior a 47 años.

Tabla 28: Relación cirrosis y tratamiento con INF antes del 2016 en pacientes de edad entre 48 y 61 años.

Tabla 29: Relación de tratamientos con interferón y cirrosis en pacientes de edad superior a 61 años.

Tabla 30: Relación de tratamiento y comorbilidades en los pacientes antes del 2016.

Tabla 31: Relación de respuesta al tratamiento según la edad.

Tabla 32: Relación de respuesta al tratamiento según cirrosis o no al diagnóstico.

Tabla 33: Relación de respuesta al tratamiento y valor de Fibroscan.

Tabla 34: Relación de la fibrosis según evolución del valor de Fibroscan.

Tabla 35: Evolución de la fibrosis según sexo, medida por Fibroscan.

Tabla 36: Relación de la fibrosis según años, medida por Fibroscan.

Tabla 37: Evolución de la fibrosis según rango de edad, medida por Fibroscan.

Tabla 38: Relación de la fibrosis según cirrosis al inicio.

Tabla 39: Evolución de la fibrosis según valor de Fibroscan basal.

Tabla 40: Relación de antecedente epidemiológico y mejoría de la fibrosis en los pacientes con RVS.

Tabla 41: Relación de las comorbilidades y la fibrosis medida por Fibroscan.

Tabla 42: Relación de la cirrosis en el momento de diagnóstico.

Tabla 43: Relación mejoría de la fibrosis en el momento de diagnóstico.

Tabla 45: Relación progresión de la fibrosis sin tratamiento.

FIGURAS

FIGURAS

Figura1: Organización del genoma y procesamiento de poliproteínas. A) posiciones de nucleótidos corresponden a la cepa de HCV H77 genotipo 1a, número de acceso NC_004102. nt, nucleótido; NTR, región no codificada. B) Sitios de escisión dentro de la poliproteína precursora del VHC para la péptido peptidasa señal (SPP) y las proteasas virales NS2 / NS3 y NS3 / NS4A, respectivamente.

Figura2: Distribución de genotipos a nivel mundial.

Figura 3: Prevalencia de Virus C en población general.

Figura 4: Prevalencia futura del Virus C.

Figura 5: Historia natural del VHC.

Figura 6: Técnica del Fribroscan.

Figura 7: Relación entre el resultado del Fribroscan y la fibrosis hepática.

Figura 8: Distribución de la población según diagnóstico.

Figura 9: Distribución de la población según antecedentes epidemiológicos.

Figura 10: Distribución de la población según sexo.

Figura 11: Distribución de la población según sexo y edad.

Figura 12: Distribución por contacto de VHB.

Figura 13: Grados de biopsia hepática.

Figura 14: Estadios de biopsia hepática.

Figura 15: Distribución según RNA_VHC.

Figura 16: Distribución por genotipos.

Figura 17: Relación de antecedentes epidemiológicos y genotipos.

Figura 18: Distribución de pacientes en estos 10 años.

Figura 19: Distribución de enfermos por año de diagnóstico.

Figura 20: Distribución de las edades de los enfermos en la fecha de diagnóstico.

Figura 21: Presencia de cirrosis al diagnóstico.

Figura 22: cirrosis al diagnóstico periodo 2006-2011.

Figura 23: cirrosis al diagnóstico periodo 2012-2016.

Figura 24: Diagnósticos clínicos según el año de la primera visita periodo 2006-2011.

Figura 25: Diagnósticos clínicos según el año de la primera visita periodo 2012-2016.

Figura 26: Antecedentes epidemiológicos según el año de la primera visita periodo 2006-2011.

Figura 27: Antecedentes epidemiológicos según el año de la primera visita periodo 2012-2016.

Figura 28: Relación de los genotipos según el año de la primera visita.

Figura 29: Relación de comorbilidades y periodo 2006-2011.

Figura 30: Relación de comorbilidades y periodo 2012-2016.

Figura 31: Gravedad de la lesión según edad por tercil.

Figura 32: Relación de edad y genotipos.

Figura 33: Relación de edad y antecedentes epidemiológicos.

Figura 34: Relación de edad comorbilidades.

Figura 35: Relación de edad y valor de Fibroscan.

Figura 36: Relación de cirrosis y comorbilidades.

Figura 37: Relación de edad y tratamiento antes del 2016.

Figura 38: Relación cirrosis y tratamiento con INF antes del 2016 en pacientes de edad inferior a 47 años.

Figura 39: Relación cirrosis y tratamiento con INF antes del 2016 en pacientes de edad entre 48 y 61 años.

Figura 40: Relación de tratamientos con interferón y cirrosis en pacientes de edad superior a 61 años.

Figura 41: Relación de tratamiento y comorbilidades en los pacientes antes del 2016.

Figura 42: Relación de respuesta al tratamiento según la edad.

Figura 43: Relación de respuesta al tratamiento según cirrosis o no al diagnóstico.

Figura 44: Relación de respuesta al tratamiento y valor de Fibroscan.

Figura 45: Relación de la fibrosis según evolución del valor de Fibroscan.

Figura 46: Evolución de la fibrosis según sexo, medida por Fibroscan.

Figura 47: Relación de la fibrosis según años, medida por Fibroscan.

Figura 48: Relación de la fibrosis según rango de edad, medida por Fibroscan

Figura 49: Relación de la fibrosis según cirrosis al inicio.

Figura 50: Evolución de la fibrosis según valor de Fibroscan basal.

Figura 51: Curva de supervivencia del grupo controlado.

Figura 52: Curvas de supervivencia según edad en el momento inicial.

Figura 53: Curvas de supervivencia según cirrosis o no, en el momento inicial.

Figura 54: Curvas de supervivencia según comorbilidades o no, en el momento inicial.

Figura 55: Curvas de supervivencia según Fibroscan basal.

Figura 56: Curvas de supervivencia según RVS a interferon.

Figura 57: Curvas de supervivencia según cirrosis en el momento inicial.

ANEXOS

ANEXO 1



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a LAURA PUCHADES LANZA
C/ JOAQUIN BALLESTER, 4. PTA 43
46009 - VALENCIA

Fecha: 26 de junio de 2015

REFERENCIA: ESTUDIO VHC-SMDHCUV

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Estudio epidemiológico retrospectivo de los enfermos con virus C atendidos en el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia desde 2004 a 2014", con código SER-VHC-2015-01.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 15054 / RG 29643
Fecha: 29/06/2015 09:42:45

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a LAURA PUCHADES LANZA

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **12 de mayo de 2015**, por D^a **LAURA PUCHADES LANZA**, para la clasificación del estudio titulado "**Estudio epidemiológico retrospectivo de los enfermos con virus C atendidos en el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia desde 2004 a 2014**", con código **SER-VHC-2015-01**, y cuyo promotor es D. **MIGUEL ÁNGEL SERRA DESFILIS**, se emite resolución a tenor de los siguientes antecedentes.

Con fecha **20 de mayo de 2015**, se emite propuesta de resolución, otorgando un plazo de quince días al solicitante para presentar alegaciones. Transcurrido este plazo, no se han recibido alegaciones.

Por todo ello, el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo**" (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO B
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a 26 de junio de 2015

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Departamento de Medicamentos de Uso Humano
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

ANEXO 2



En Valencia, a 19 de junio de 2015

D. Josep Redón i Más, Presidente del **Comité Científico Interno** de la Fundación de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia – Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA

CERTIFICA

Que el proyecto con título “Estudio epidemiológico retrospectivo de los enfermos con virus C atendidos en el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia desde 2004 a 2014”, presentado por Miguel Angel Serra Desfilis perteneciente a esta institución, ha sido evaluado por este Comité en su reunión del día 18 de junio de 2015, encontrándolo conforme con los requisitos de capacitación del solicitante, la adecuación del proyecto a los medios existentes, la adecuación de la memoria y el interés de los resultados del proyecto para el área de salud.

Y para que conste, se firma en la ciudad y fecha arriba indicadas

A handwritten signature in black ink, appearing to be "JR.", written over a horizontal line.

Fdo.: Dr. Josep Redón i Más
Presidente del Comité

ANEXO 3



INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA

Dra. Cristina Gomis Gozalbo, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de fecha 25 de junio de 2015, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

Estudio epidemiológico retrospectivo de los enfermos con virus C atendidos en el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínic Universitario de Valencia desde 2004 a 2014.

Que será llevado a cabo en el Servicio de Medicina Digestiva y cuyo investigador principal es el Dr. Miguel Angel Serra Desfilis, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la ***Declaración de Helsinki*** (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo), (Octubre 2008 Seúl, Corea) y (Octubre 2013 Fortaleza, Brasil) y en la ***Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO*** y los acuerdos del ***Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina*** (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos.

Valencia, 25 de junio de 2015.

Fdo. : Dra. Cristina Gomis Gozalbo
Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica

ANEXO 4



Dr. D. Miguel Ángel Serra
Servicio de Medicina Digestiva

Valencia, 29 de julio de 2016

Estimado Dr. Serra,

El motivo de la presente es informarle que en la pasada reunión del 30 de junio de 2016, se evaluó su solicitud de cambio de título del proyecto "Estudio epidemiológico retrospectivo de los enfermos con virus C atendidos en el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia desde 2004 a 2014", evaluado y aprobado por el este Comité, con fecha 25 de junio de 2015 por el título "Estudio epidemiológico retrospectivo de 10 años de los enfermos con virus C atendidos en el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia".

Dado que, tal como certifica, no se ha modificado ningún procedimiento ni objetivo del proyecto y sólo se ha modificado el título, se acordó informar favorablemente.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Antonio Peláez
Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica
Hospital Clínico Universitario de Valencia

