



emana la zabalazari
MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINZTA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

50
URTE
AÑOS

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

**EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES
INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA
HEPATITIS C TRATADOS CON
ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN
ÁLAVA. DURANTE EL PERÍODO 2015-
2017.**

Autor:

Cristina Gil González

Director:

Jose Medrano Laporte

Vitoria a 15 de Abril de 2018

Contenido

1. ANTECEDENTES.	5
1.1. INCIDENCIA Y PREVALENCIA.	5
1.2. ESTRUCTURA Y CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DEL VIRUS.	10
1.3. REPLICACIÓN VIRUS HEPATITIS C.	14
1.4. GENOTIPOS.	15
1.5. EVOLUCIÓN NATURAL DE LA INFECCIÓN.	16
1.6. VÍAS DE TRANSMISIÓN.	18
1.7. TRATAMIENTO.	21
2. HIPÓTESIS.	27
3. OBJETIVOS.	28
4. MATERIAL Y MÉTODOS.	28
4.1. MUESTRA.	28
4.2. TIPO DE ESTUDIO.	28
4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	28
4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	29
4.5. ESTADÍSTICA.	29
4.6. VARIABLES DEL ESTUDIO.	29
5. RESULTADOS.	30
5.1. FLUJOGRAMA.	30
5.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.	31
5.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.	32
5.4. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS.	34
5.5. TRATAMIENTOS.	35
5.6. EVOLUCIÓN DE LAS PRESCRIPCIONES.	37
5.7. EVOLUCIÓN DE LAS PRESCRIPCIONES EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD.	39
5.8. EVOLUCIÓN TEMPORAL.	40
6. CONCLUSIONES.	41
7. BIBLIOGRAFÍA.	42

Glosario

DCV: Dacatasvir

PR: peg Interferón+Ribavirina

DSV: Dasabuvir

RBV: Ribavirina

EBR: Elbasvir

RTV: Ritonavir

GZR: Grazoprevir

SMV: Simeprevir

LDV: Ledipasvir

SOF: Sofosbuvir

OBV: Ombitasvir

VEL: Velpatasvir

PTV: Paritaprevir

RVS: respuesta viral sostenida

RNA: ácido ribonucleico.

AAD: antivirales de acción directa.

LOPD: ley orgánica de protección de datos.

KPa: kilopascal.

VHC: virus de la hepatitis C

UTR: untranslated región

ORF: open reading frame

Fibroscan: técnica ultrasonográfica basada en la elastografía, que mide la velocidad de propagación de ondas elásticas a través del hígado y sirve para evaluar el grado de fibrosis hepática de forma no invasiva.

Naïve: no han tenido tratamiento antirretroviral previo.

1. ANTECEDENTES.

1.1. INCIDENCIA Y PREVALENCIA.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en la población general se caracteriza por una evolución crónica y, en general, benigna, tal como demuestran los estudios epidemiológicos prospectivos y retrospectivos. Sin embargo, en su evolución crónica, pueden aparecer de una manera progresiva lesiones histológicas hepáticas: hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma, así como complicaciones clínicas, por la hipertensión portal y el deterioro analítico de la función hepática, especialmente en pacientes con VIH positivo durante la terapia antirretroviral activa (1).

Por lo tanto, en la clínica se pueden considerar diversos pronósticos: desde enfermedades leves lentamente progresivas hasta enfermedades muy graves que provocan insuficiencia hepática, con complicaciones potencialmente mortales, y que pueden precisar un trasplante hepático (2).

El VHC es una de las principales causas mundiales de muerte y morbilidad (3). Se ha estimado que, si bien la incidencia de la infección por el VHC parece disminuir en el mundo desarrollado, la mortalidad secundaria relacionada con la infección por VHC continuará aumentando en los próximos 20 años (4). Entonces, aunque muchos datos sugieren que la infección por VHC podría eliminarse en los próximos 15-20 años con estrategias terapéuticas focalizadas (5,6), se debería requerir una buena comprensión de las infecciones por VHC para desarrollar estrategias para prevenir nuevas infecciones (1).

La alta prevalencia de infección global por VHC requiere esfuerzos renovados en prevención primaria, incluido el desarrollo de vacunas, así como nuevos enfoques para la prevención secundaria y terciaria para reducir la carga de enfermedad hepática crónica y mejorar la supervivencia para aquellos que ya tienen evidencia de enfermedad en el hígado.

A nivel mundial, las estimaciones recientes mostraron un aumento en su seroprevalencia en la última década del 2,3% al 2,8%, lo que simbolizaría a más de 185 millones de personas portadoras del virus VHC.

Se estima que Asia Central y Oriental y África del Norte / Medio Oriente tienen una alta prevalencia (> 3,5%); Asia meridional y sudoriental, África subsahariana, Andina, Centroamérica y América Latina meridional, Caribe, Oceanía, Australasia y Europa central, oriental y occidental tienen una prevalencia moderada (1,5% -3,5%); mientras que Asia Pacífico, América Latina tropical y América del Norte tienen baja prevalencia (<1,5%) (**Figura 1**) (7).

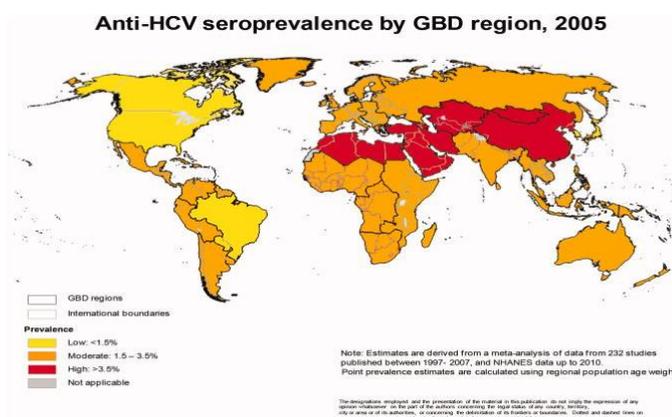
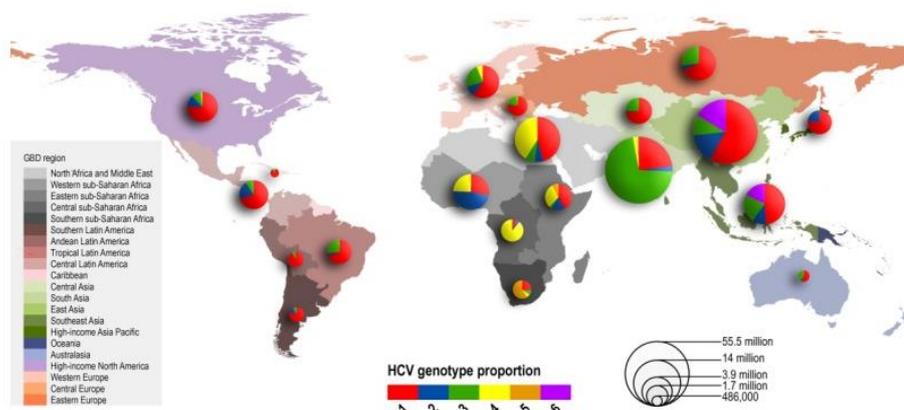


Figura 1. Mapa de la seroprevalencia estimada de anti-VHC por región GBD, 2005. Nota: Incluye datos publicados hasta 2007 en la revisión por pares y datos de NHANES de los Estados Unidos hasta 2010.

A nivel mundial, se estima que el genotipo 1 representa 83,4 millones (46,2%) con más casos de VHC que cualquier otro genotipo, con más de un tercio de los casos de genotipo 1 en el este de Asia. El genotipo 3 de VHC es el siguiente más común y se estima que representa 54,3 millones (30,1%) de casos en todo el mundo, aproximadamente tres cuartas partes de los cuales se producen en el sur de Asia.

Los genotipos 2, 4 y 6 son responsables de la mayoría de los casos restantes de VHC en todo el mundo, con una estimación de 16.5 millones (9.1%), 15.0 millones (8.3%) y 9.8 millones (5.4%) de casos, respectivamente. El este de Asia representa el mayor número de casos de VHC de genotipo 2 y genotipo 6, mientras que el norte de África y el Medio Oriente tienen el mayor número de casos de genotipo 4. Estimamos que el genotipo 5 es responsable de la menor cantidad de casos de VHC a nivel mundial (1,4

millones, <1% de todos los casos de VHC), la gran mayoría de los cuales ocurren en el sur y el este del África subsahariana (**Figura 2**) (8).



Relative prevalence of each HCV genotype by GBD region. Size of pie charts is proportional to the number of seroprevalent cases as estimated by Hanafiah et al.²

Figura 2. Prevalencia relativa de cada genotipo del VHC por región GBD. El tamaño de los gráficos circulares es proporcional al número de casos seroprevalentes estimado por Hanafiah et al.

En la población general de Europa occidental (Austria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Islandia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Países Bajos, Noruega, Portugal, **España**, Suecia, Suiza y Reino Unido) la prevalencia de VHC es del 0,9%, oscilando entre el 2,0% en Italia y el 0,2% en los Países Bajos (**Figura 4**), con una tasa de viremia estimada en 71,0% (**Tabla 1**).

Regional estimates of hepatitis C virus seroprevalence and viraemia

Regions	Anti-HCV prevalence (%)	Viraemic rate (%)
Central Sub-Saharan Africa	6.0	68.5
EastSub-Saharan Africa	2.4	65.0
Southern Sub-Saharan Africa	0.9	69.0
WestSub-Saharan Africa	2.4	79.6
North Africa and Middle East	2.7	68.8
North America, High Income	1.2	75.7
Caribbean	1.5	70.0
Andean Latin America	1.2	70.0
Central Latin America	1.4	75.8
Southern Latin America	1.5	79.5
Tropical Latin America	1.6	80.2
Central Asia	5.8	48.7
East Asia	2.8	63.6
Pacific Asia, High-income	1.1	70.5
South Asia	2.5	78.5
Southeast Asia	1.6	60.5
Australasia	1.8	74.8
Europe, Central	1.3	76.6
Europe, Eastern	3.1	69.6
Europe, Western	0.9	71.0

Tabla 1. Estimaciones regionales de la seroprevalencia y viremia del virus de la hepatitis C.

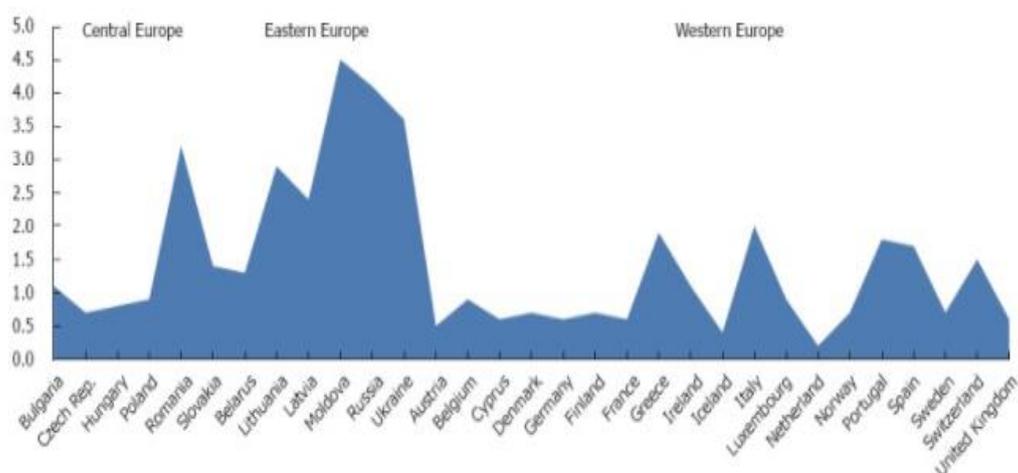


Figura 4. Prevalencia del virus de la hepatitis C.

Así mismo, los genotipos predominantes son G1 (55.1%), seguidos de G3 (29.0%), G2 (8.9%) y G4 (5.8%), mientras que solo se informan pequeños porcentajes de G5, G6 y genotipos mixtos (Tabla 2).

Regional estimates of hepatitis C virus genotypes

Regions	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	G4 (%)	G5 (%)	G6 (%)	Mixed
Central Sub-Saharan Africa	12.3	4.0	0.8	82.9	-	-	-
East Sub-Saharan Africa	36.2	26.8	7.4	16.6	13.0	-	-
Southern Sub-Saharan Africa	31.4	1.2	12.6	12.4	35.7	-	6.7
West Sub-Saharan Africa	25.5	62.9	4.4	0.6	-	-	6.6
North Africa and Middle East	27.3	0.8	6.3	65.3	0.3	-	-
North America	66.3	13.1	15.7	4.3	-	0.6	-
Caribbean	83.0	7.2	2.1	0.6	-	0.1	7.0
Andean Latin America	86.0	2.0	10.0	-	-	-	2.0
Central Latin America	74.6	21.6	3.3	0.1	0.1	-	0.3
Southern Latin America	72.0	13.3	13.5	0.9	0.1	0.1	0.1
Tropical Latin America	64.8	4.6	30.2	0.2	0.1	-	0.1
Central Asia	70.4	8.6	19.6	-	-	-	1.4
East Asia	53.5	31.7	5.4	0.1	-	3.3	6.0
Pacific Asia, High-Income	58.7	39.7	0.4	0.1	-	0.5	0.6
South Asia	15.5	1.9	66.7	3.7	0.1	0.5	11.6
Southeast Asia	35.2	11.1	19.9	0.9	0.4	30.8	1.7
Australasia	55.0	6.5	36.0	1.2	-	1.3	-
Central Europe	70.0	3.2	21.0	4.9	-	0.1	0.8
Eastern Europe	68.1	4.3	26.6	0.5	-	-	0.5
Western Europe	55.1	8.9	29.0	5.8	0.2	0.1	0.8

Tabla 2. Estimaciones regionales de genotipos del virus de la hepatitis C.

En Austria, España, Alemania e Italia, el genotipo 1 supera el sesenta por ciento de todos los genotipos encontrados. Se describió un porcentaje considerable de genotipo 3 en algunos de los países del norte de Europa, como Finlandia (46,0%), Reino Unido (43,8%), Dinamarca (43,1%). Solo Italia muestra un porcentaje significativo de genotipo 2 (26,0%) (**Figura 5**) (1).

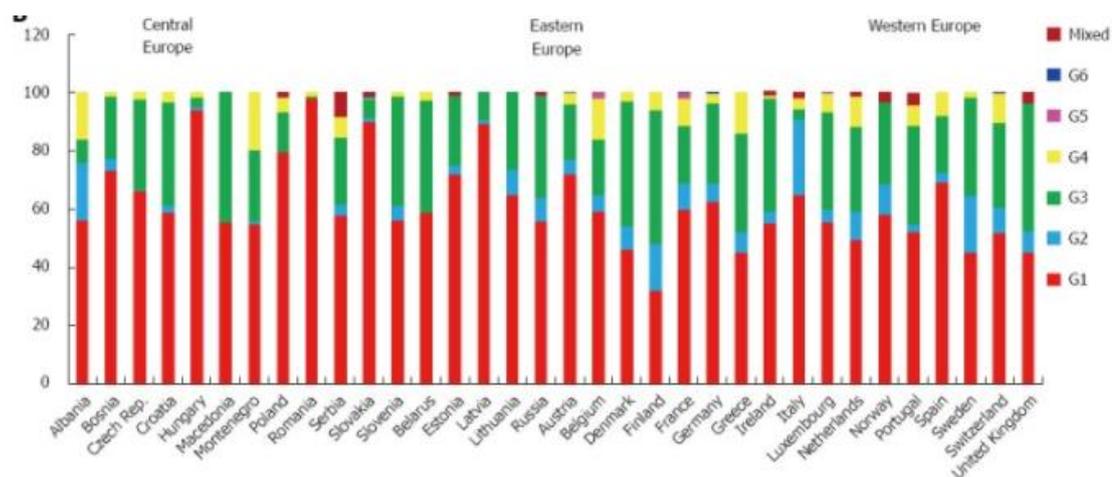


Figura 5. Distribución del genotipo en Europa.

La prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en España oscila entre el 1,6 y el 2,6%, lo que permite calcular que en España debe de haber entre 480.000 y 760.000 personas infectadas por el VHC. En la población de menos de 20 años la prevalencia es muy baja y a partir de los 30 años va aumentando en relación con la edad (10).

En la **Figura 5** se muestra un predominio muy acentuado en España del genotipo 1, que viene a representar alrededor del 70% de todos los casos. El segundo en cuanto a frecuencia sería el genotipo 3, representando entre el 12 y el 17% de los casos. Los genotipos 2 y 4 se dan con una frecuencia mucho menor, entre el 1 y el 3% el genotipo 2; y entre el 2 y el 7% el genotipo 4.

1.2. ESTRUCTURA Y CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DEL VIRUS.

El VHC fue identificado y caracterizado en 1989 después de múltiples investigaciones para la detección del genoma del virus de las hepatitis no A- no B (NANB).

El hecho más notable de las infecciones por VHC es su capacidad para persistir aún en presencia de una buena respuesta inmune humoral y celular del huésped, debido tanto a la alta tasa de mutaciones (cuasi-especies), que facilita mecanismos de escape como a la elevada producción y aclaramiento de viriones de VHC, la cual se produce a un ritmo de 10^{12} viriones/día, con una vida media del virión de 2,7 h.

Tanto el tamaño como la organización genómica del VHC guarda semejanza con la de los flavivirus; debido a esto, el International Committee for the Taxonomy of Viruses ha propuesto que este virus sea asignado dentro de la familia Flaviviridae (2).

El genoma del VHC es un ARN positivo monocatenario de aproximadamente 9,6 kb, aunque la longitud varía un poco entre los genotipos. Se produce una gran proteína precursora (3008-3037 aminoácidos) a partir de un marco de lectura abierto (ORF) de más de 9024 nucleótidos.

La representación esquemática de la estructura del genoma del VHC se muestra en la **Figura 6** (11).

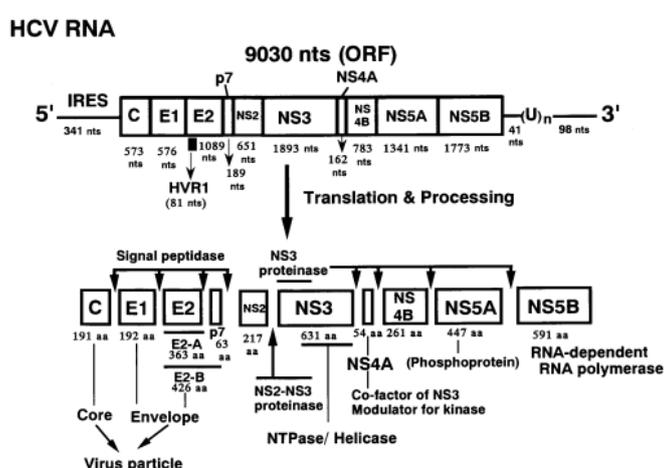


Figura 6. Estructura del genoma del VHC (parte superior) y resumen del procesamiento de poliproteínas del VHC (parte inferior).

El ORF codifica al menos 11 proteínas, incluidas 3 proteínas estructurales (C o núcleo, E1 y E2), una proteína pequeña, p7, 6 proteínas no estructurales (NS) (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B), y la denominada proteína "F" que resulta de un cambio de marco en la región de codificación del núcleo (12).

Los genes estructurales (core, C; envoltura, E1 y E2), están localizados en la zona próxima al extremo 5' del genoma, mientras que los genes no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) son adyacentes a 3'. Los extremos 5' y 3' son secuencias no codificadoras (UTR, untranslated region) que flanquean la ORF (2).

El 5'UTR consta de 341 nucleótidos, y su secuencia de nucleótidos está altamente conservada (con una homología de más del 92%) entre cepas de virus, lo que sugiere que la 5'UTR desempeña un papel importante en procesos clave, como la replicación del genoma viral y la traducción de proteínas virales. El 5'UTR posee un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES).

Recientemente se han identificado los factores celulares necesarios para la traducción mediada por IRES del VHC, llamados, proteína de unión al tracto con polipirimidina (PTB) y La autoantígeno. Se cree que también están implicados en la replicación viral.

La región 3'UTR consiste en una secuencia pobremente conservada de aproximadamente 40 nucleótidos y un tramo interno de poli (U)/polipirimidina, seguido de una secuencia de 98 nucleótidos única. Esta última secuencia está altamente conservada entre las cepas de virus e incluso entre los 2 tipos de VHC más distantes genéticamente, 1b y 2a.

Estos resultados sugieren que 3'UTR es una estructura común al genoma del VHC y que juega un papel importante en el inicio de la replicación del genoma viral (11).

1.2.1. Proteínas estructurales.

1.2.1.1. Proteína de la nucleocápside: Core.

La proteína del núcleo del VHC es una proteína altamente básica que se une al ARN, que forma la cápside viral. La proteína del núcleo del VHC se libera como un precursor de 191 aa de 23 kDa (P23). Esta contiene tres dominios distintos: un dominio hidrofílico N-terminal de 120 aa (dominio D1), un dominio hidrofóbico C-terminal de

aproximadamente 50 aa (dominio D2), y los últimos 20 o más aa que sirven como una péptido señal para la proteína E1. El dominio D1 está implicado principalmente en la unión del ARN y la localización nuclear. El dominio D2 es responsable de la asociación de la proteína central con las membranas del retículo endoplasmático (ER), las membranas mitocondriales externas y las gotas lipídicas.

Además de su papel en la formación de la cápside viral, se ha sugerido que la proteína del núcleo interactúa directamente con varias proteínas y vías celulares que pueden ser importantes en el ciclo de vida viral. La proteína del núcleo del VHC tiene funciones proactiva y antiapoptótica, estimula el crecimiento de hepatocitos en la línea celular Huh-7 por regulación positiva transcripcional de genes relacionados con el crecimiento, y se ha implicado en la lesión tisular y la progresión de la fibrosis. También podría regular la actividad de los genes celulares, que incluyen c-myc y c-fos, y alterar la transcripción de otros promotores virales. Además, podría inducir la formación de gotas lipídicas y jugar un papel directo en la formación de esteatosis (12).

1.2.1.2. Proteínas de la envoltura: E1 y E2.

Son componentes esenciales de la envoltura del virión del VHC y son necesarias para la entrada viral y la fusión. E1 y E2 tienen pesos moleculares de 33-35 y 70-72 kDa, respectivamente, y se ensamblan como heterodímeros no covalentes. Son glicoproteínas transmembrana de tipo I, con ectodominios N-terminales de 160 y 334 aa, respectivamente, y un dominio transmembrana corto C-terminal de aproximadamente 30 aa. Tienen numerosas funciones: el anclaje a la membrana, la localización de ER y el ensamblaje de heterodímeros.

E1 y E2 están altamente glicosilados, contienen hasta 5 y 11 sitios de glucosilación, respectivamente. Además, E2 contiene regiones hipervariables con secuencias de aa que difieren hasta en un 80% entre genotipos de VHC y entre subtipos del mismo genotipo. A pesar de la variabilidad de la secuencia de HVR1, las propiedades físico-químicas de los residuos en cada posición y su conformación general están altamente conservadas entre todos los genotipos de VHC conocidos, lo que sugiere un papel importante en el ciclo de vida del virus.

E2 juega un papel crucial en los primeros pasos de la infección. Se cree que la unión viral se inicia a través de la interacción E2 con uno o varios componentes del complejo receptor.

1.2.2. Proteína F.

El papel de la proteína F en el ciclo de vida del VHC sigue siendo enigmático, pero parece estar involucrado en la persistencia viral (12).

1.2.3. Proteínas no estructurales.

1.2.3.1. P7.

P7 es un polipéptido pequeño de 63 aa que se ha demostrado que es una proteína de membrana integral. Comprende dos dominios transmembrana organizados en α -hélices, conectados por un ciclo citoplasmático. P7 parece ser esencial, porque las mutaciones o deleciones en su ciclo citoplasmático suprimieron la infectividad de la transfección intra-hepática del ADNc del VHC en los chimpancés (12).

1.2.3.2. NS2

Es una proteína transmembrana no glicosilada de 21-23 kDa. Contiene dos secuencias de señales internas en las posiciones aa 839-883 y 928-960, que son responsables de la asociación de la membrana del retículo endoplasmático. NS2, junto con el dominio amino terminal de la proteína NS3, la proteasa NS2-3, constituye una metaloproteasa dependiente de zinc que escinde el sitio entre NS2 y NS3.

NS2 es una proteína de vida corta que pierde su actividad proteasa después de la auto escisión de NS3 y se degrada por el proteosoma (12).

1.2.3.3. NS3-NS4A

NS3 es una proteína viral multifuncional que contiene un dominio de serina proteasa en su tercer extremo N-terminal y un dominio helicasa/NTPasa en sus dos tercios C-terminales. NS4A es un cofactor de la actividad de la proteasa NS3.

La proteasa NS3-NS4A es uno de los objetivos virales más populares para la terapéutica anti-VHC. Es esencial para el ciclo de vida del VHC. Cataliza la escisión

de poliproteína del VHC en las uniones NS3 / NS4A, NS4A / NS4B, NS4B / NS5A y NS5A / NS5B (12).

1.2.3.4. NS4B

Es una proteína de membrana integral de 261 aa con una localización de membrana derivada de ER o ER. Algunas de las funciones de NS4B son servir como un ancla de membrana para el complejo de replicación y participar en la inhibición de la síntesis celular (12).

1.2.3.5. NS5A

NS5A es una metaloproteína de zinc fosforilada de 56-58 kDa que probablemente desempeña un papel importante en la replicación del virus y la regulación de las vías celulares (12).

1.2.3.6. NS5B

NS5B pertenece a proteínas ancladas a la cola, una clase de proteínas de membrana. El C-terminal de NS5B puede interactuar con el extremo N-terminal de hVAP-33, y la interacción puede jugar un papel importante en la formación del complejo de replicación de HCV (12).

1.3. REPLICACIÓN VIRUS HEPATITIS C.

El virus de la hepatitis C es un parásito molecular obligado, es incompetente para multiplicarse sin una célula huésped permisiva. El VHC se multiplica en las células hepáticas. Este virus entra en las células del huésped por endocitosis mediada por receptor (RME). Receptores como claudina, ocludina, SR-B1, LDLR y CD81 son importantes para la entrada del virus (13, 14). La entrada está mediada por un poro recubierto de clatrina que es seguido por la fusión de este complejo en los endosomas tempranos (15, 16). La fusión con los endosomas tempranos conduce a cambios conformacionales en las proteínas de la envoltura viral (13, 16, 17). Esto permite la liberación del ARN viral en el citoplasma de la célula huésped.

Una vez que se han sintetizado las proteínas virales, el cambio de la traducción a la replicación ocurre entre las 12 y 18 h de infección por VHC. Este interruptor permite

que el ARN viral genómico actúe como una plantilla para la replicación. La replicación eficiente del ARN del VHC requiere muchas proteínas del hospedador y miRNAs. Curiosamente, el virus citoplasmático requiere algunas proteínas nucleares para su replicación.

La replicación del ARN del VHC tiene lugar en redes membranosas derivadas del retículo endoplásmico. Una vez que se replica el ARN genómico, la proteína del núcleo vírico forma una cápside alrededor del ARN viral, formando un virus sin envoltura que la gana en el momento de la liberación de la célula huésped. La envoltura deriva de la membrana del anfitrión que contiene E1 y E2 incrustado en él. Para evadir la respuesta inmune, el virus secuestra la vía de secreción de VLDL activa en las células del hígado. Esto ayuda a la liberación de virus como una partícula de virión híbrida que puede escapar a la respuesta inmune del huésped (**Figura 7**) (18).

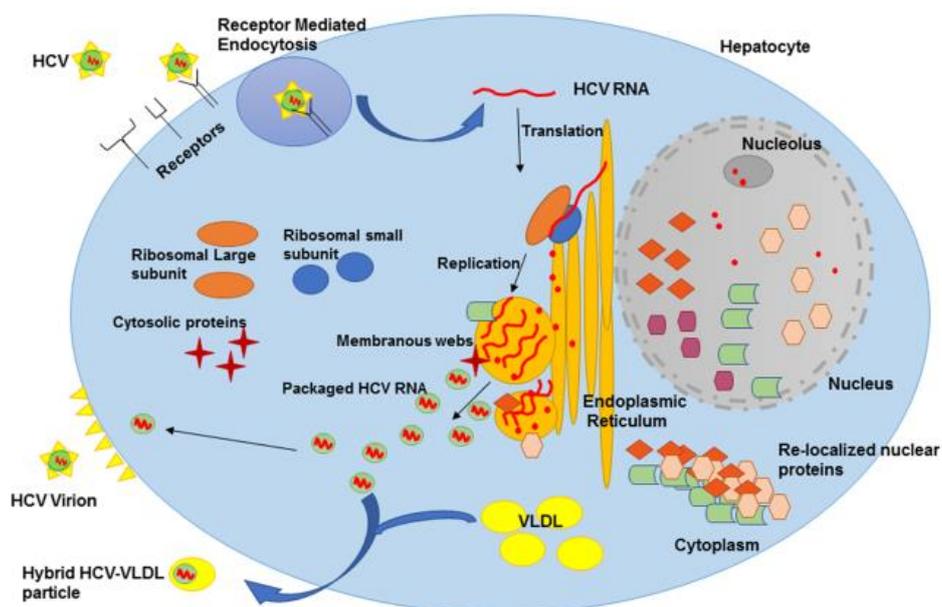


Figura 7. Ciclo de vida del VHC.

1.4. GENOTIPOS.

El VHC presenta una gran heterogeneidad en su genoma, característica de la mayoría de los virus de cadena simple (19). Esta notable diversidad genómica puede ser explicada por la alta tasa de errores de la ARN polimerasa dependiente de ARN, ya que la misma no posee función correctora. Esta es considerada la razón principal para

la generación de secuencias de gran diversidad en el genoma viral, las cuales conllevan a la existencia de una población de cuasi-especies en un mismo individuo con genomas virales que difieren entre un 1-5% en su secuencia nucleotídica (11). Debido a estas mutaciones en el genoma se producen partículas virales diferentes genéticamente, que constituyen un mecanismo rápido y eficiente para el escape del virus a la respuesta inmune, explicándose de esta forma la alta proporción de infecciones crónicas por el VHC y uno de los principales obstáculos para el desarrollo de una vacuna (20).

Investigaciones de aislamiento y secuenciación en diferentes países revelan que existen cambios a nivel de secuencia nucleotídica y de aminoácidos entre sí, variando de una región a otra entre un 30 y un 40% (20), hasta un 20% entre individuos y un 10% en un mismo paciente. Para los aislamientos que se diferencian entre un 30 y un 40%, se han definido hasta 12 genotipos; de los que se han descrito seis, numerados del 1 al 6, con variación en su secuencia nucleotídica entre un 30 y un 50%. La mayor variabilidad del genoma se encuentra hacia el extremo N-terminal de la E2, donde se encuentran las regiones hipervariables (21, 11).

Todos los aislamientos del VHC se separan en grupos filogenéticamente relacionados, llamados subtipos. Dentro de los genotipos se definen más de 90 subtipos (1a, 1b..., 2a, 2b..., etc.) con variaciones entre un 15 y un 30% (22). Cada subtipo muestra regularmente una diferencia de más de un 20% a nivel nucleotídico y más de un 15% a nivel de aa aunque la RNT 5' y la región que codifica para la proteína de la cápside muestran una elevada homología (más de un 90%). Según algunos investigadores, los diversos genotipos difieren poco en su expresión clínica y no están asociados con los resultados clínicos o con la severidad de la enfermedad (23). Pero si va a ser notable su diferente respuesta a los distintos tratamientos desarrollados.

1.5. EVOLUCIÓN NATURAL DE LA INFECCIÓN.

La naturaleza crónica de la infección por hepatitis C influye en el abordaje clínico y el tratamiento de esta enfermedad. La prevención de la infección es posible mediante la comprensión de los diversos mecanismos de transmisión viral. La infección aguda por VHC es difícil de diagnosticar ya que el 70%-80% de las personas infectadas son asintomáticas. Estas desconocen su exposición al VHC y no se diagnostican hasta muchos años después. La tasa de infección crónica por VHC se ve afectada por la edad

de la persona en el momento de la infección, el sexo, la raza y la respuesta inmune viral. Una gran proporción de personas infectadas por el VHC, que van del 75% al 85%, desarrollan infección crónica y están en riesgo de fibrosis hepática avanzada, trastornos extrahepáticos relacionados con el VHC, cirrosis y carcinoma hepatocelular (**Figura 8**). Las tasas de progresión de la fibrosis hepática son muy variables y están influidas por la cantidad de alcohol, la edad de infección inicial por VHC, el grado de inflamación y fibrosis en la biopsia hepática, la coinfección por VIH o VHB y las condiciones comórbidas. Se estima que entre el 10% y el 20% de las infecciones crónicas por VHC avanzan a la enfermedad hepática en etapa terminal durante una o dos décadas. Las manifestaciones extrahepáticas pueden ocurrir durante la infección crónica por el VHC o la cirrosis, pero el carcinoma hepatocelular parece desarrollarse solo después de que se establece la cirrosis. Se están realizando investigaciones para determinar los marcadores histológicos, bioquímicos, genéticos y demográficos que pueden predecir aún más el resultado de las infecciones por el VHC (24).

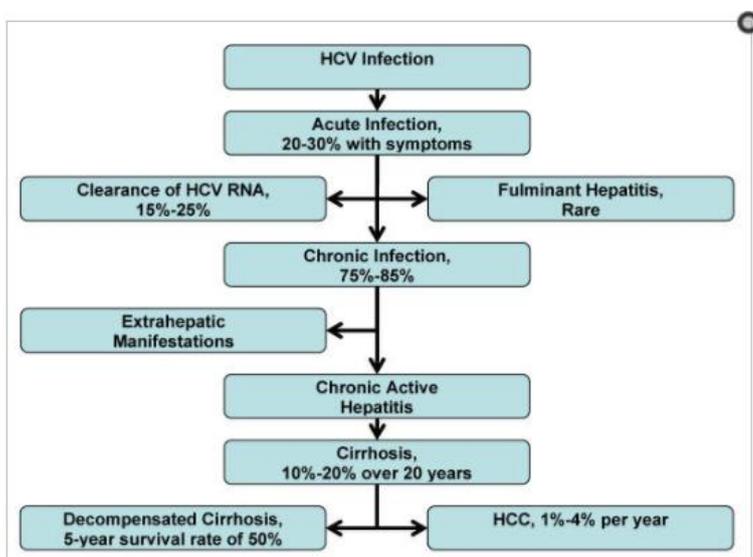


Figura 8. Historia natural de la infección por VHC.

1.6. VÍAS DE TRANSMISIÓN.

Las vías de transmisión de VHC pueden ser parenterales y no parenterales. La infección se transmite de forma más efectiva por vía parenteral, bien por inoculaciones repetidas por vía percutánea o por una gran inoculación como sucede en caso de transfusiones, utilización de drogas por vía parenteral, trasplante de órganos (25).

1.6.1. Vías de transmisión parenteral.

1.6.1.1. Transfusiones.

El VHC es el virus de las hepatitis postransfusionales.

El riesgo se vio disminuido cuando se realizaron test indirectos de la hepatitis noA-noB como pudo ser la determinación de transaminasas y del HbcAc (26) y posteriormente con el screening para el VIH. La medida más importante fue la utilización de sangre obtenida de donantes voluntarios que presentan una prevalencia de infección por el VHC del 0,51%, excluyendo la de donantes remunerados en los que la seroprevalencia del antiC oscilaba entre el 10 y el 16% (27,28).

La determinación del anti-VHC en las donaciones sanguíneas supuso que el riesgo de la hepatitis postransfusional disminuyera de forma muy importante en España, del 10% antes de 1990 al 1% en la actualidad (29).

1.6.1.2. Hemodiálisis.

La prevalencia de VHC en hemodializados es del 20% en un estudio realizado en España. El número de transfusiones y el tiempo de hemodiálisis son factores directamente relacionados con la probabilidad de adquirir la infección.

Actualmente la incidencia de infección por VHC ha disminuido de forma importante. Por un lado, la utilización de sangre más segura en las transfusiones y la utilización de fármacos como la EPO recombinante que han bajado la necesidad de estas. Por otro lado, la utilización de material sanitario desechable junto con el aislamiento de los enfermos y el seguimiento de medidas higiénicas estrictas por parte del personal sanitario han ayudado a esta disminución. Aún con estas medidas pueden aparecer casos nuevos de infección (30).

1.6.1.3. Adicción a drogas parenterales (ADVP).

Este colectivo muestra prevalencias de anti-VHC de hasta el 90%, y es la primera causa de infección en adultos jóvenes. Ésta se adquiere al compartir jeringuillas, habitualmente en los primeros 6 meses de adicción. Hasta el 80% de los adictos presentan anticuerpos a los 12 meses de haber iniciado el uso de las drogas (31).

La vía intranasal, asociada al consumo de cocaína, es también una posible vía de infección. No está totalmente esclarecido si esta es un nuevo modo de transmisión o si está relacionado con la conducta de los usuarios de este tipo de drogas (32).

Se ha observado un descenso de la tendencia en los últimos años, aunque persiste elevada. Las causas de este descenso se podrían relacionar con las campañas sanitarias realizadas y a la disponibilidad de utilizar jeringuillas de un solo uso (25).

1.6.1.4 Trasplante de órganos.

Se han encontrado prevalencias de anti-VHC en el 96% de receptores de órganos de donantes anti-VHC positivos, quienes desarrollan mayoritariamente enfermedad hepática sin que se haya demostrado que ello influya en la supervivencia de estos pacientes ni en la tasa de rechazo (25).

1.6.1.5. Personal sanitario.

La prevalencia de la infección va a depender de los distintos colectivos. Los cirujanos dentales son los más infectados con prevalencias de hasta el 9,3% (33). El personal de enfermería constituye otro grupo de riesgo ya que algunos estudios hallan prevalencias superiores al 5% (34).

En estudios españoles, tras una punción accidental con material contaminado por VHC positivo, el riesgo de transmisión es del 1% (25).

1.6.1.6. Hospitalización.

A pesar de estar controladas las transfusiones y utilizar material desechable, se siguen comunicando casos de hepatitis C tras hospitalización, y brotes tras estancia en una sala común. Estos casos se relacionan con la utilización de viales multidosis, o con

transmisión paciente a paciente, si no se aplican estrictas medidas de asepsia. Se han documentado algunos casos tras endoscopia digestiva (25).

1.6.1.7. Otras vías parenterales.

Tatuajes, acupuntura, pendientes, piercing y otras punciones percutáneas son posibles vías de infección de la hepatitis C (25).

1.6.2. Vías de transmisión no parenteral.

1.6.2.1. Vertical.

La transmisión vertical es aquella que acontece de madre a hijo durante el parto. La coinfección por el VIH y la carga viral C elevada son factores que se relacionan de forma directa con la posibilidad de transmisión vertical (25)

Las madres con viremia elevada tienen más probabilidades de transmitir la infección al feto, sobre todo si la viremia es mayor de 1 millón, que aquéllas que la tienen baja. Cuando se compara la incidencia de transmisión de las madres coinfectadas y las que no lo están, la incidencia es mucho mayor en las primeras. Esto puede estar en relación con la mayor viremia que presentan las enfermas coinfectadas (34). Los anticuerpos anti-C son transferidos pasivamente de la madre al hijo en un alto porcentaje, pero el desarrollo activo de anti-C ocurre en menos del 10% de los hijos de madre no coinfectada (35). La lactancia materna no parece suponer un riesgo en la transmisión de la infección, aunque algunos autores han detectado ARN-VHC en la leche materna (36).

1.6.2.2. Sexual.

Las relaciones sexuales no se consideran una vía efectiva de transmisión de la hepatitis C en parejas heterosexuales estables (25).

El problema reside en los enfermos con prácticas de riesgo y contactos con múltiples parejas donde se ha objetivado aumento de la prevalencia de la infección por el VHC. También se ha relacionado con la coinfección con otras ETS. Así, en los homosexuales y en los bisexuales masculinos, se observa una prevalencia de hasta el 12% (37). Se calcula que la prevalencia es 6 veces mayor en hombres homosexuales que en

heterosexuales. Se ha observado, además, que parejas de enfermos UDVP y portadores de VIH tienen mayor prevalencia de infección, aunque no resulta totalmente claro que la infección se haya transmitido por vía sexual o por otra vía (38).

Las hepatitis C en las que no se reconoce un contagio parenteral se denominan hepatitis C esporádicas o adquiridas en la comunidad (25).

Actualmente, de todos los factores enumerados, los que más importancia van a tener son: el uso de drogas por vía parenteral, los contactos inadvertidos en el trabajo y, probablemente, las prácticas sexuales en grupos de riesgo.

1.7. TRATAMIENTO.

Veinticinco años después del descubrimiento del virus de la hepatitis C, en 2014-2015 se aprobaron nuevas combinaciones de medicamentos antivirales administradas por vía oral con tasas de curación de infecciones superiores al 90% en Europa, EE. UU y otras regiones del mundo.

Una sucesión lenta, progresiva y exitosa de descubrimientos en los que científicos académicos, médicos y entidades comerciales colaboraron, llevó a la situación actual (**Figura 9**).

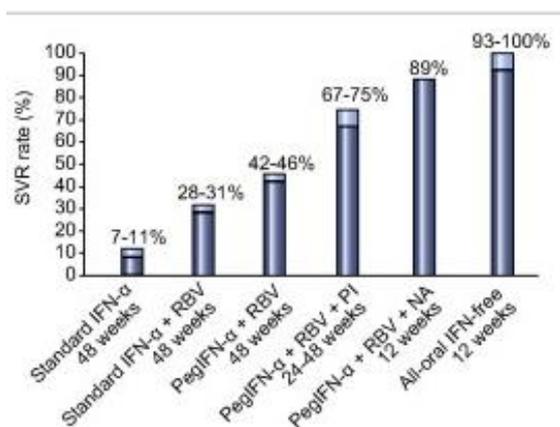


Figura 9. Avances en la terapia del genotipo 1 de la hepatitis C crónica como se muestra por las tasas de RVS con diferentes regímenes antivirales.

El objetivo fundamental del tratamiento es erradicar el VHC y evitar la progresión de la enfermedad. La curación disminuye la hipertensión portal y la fibrosis. No obstante,

los pacientes cirróticos permanecen con riesgo de complicaciones y se deberá continuar con el screening de hepatocarcinoma.

La respuesta viral sostenida (RVS) se define como conseguir RNA indetectable a los 6 meses de haber finalizado el tratamiento.

El tratamiento está justificado en pacientes con fibrosis moderada o superior ($\geq F2$) y en pacientes con manifestaciones extrahepáticas. En ausencia de fibrosis o mínima (F0 o F1), se recomienda posponer el tratamiento de momento.

1.7.1. Tratamiento hasta 2014.

- Terapia con PEG-IFN y ribavirina

Durante 24-48 semanas.

Ha sido el tratamiento clásico durante años independientemente del genotipo. La tasa de RVS con esta combinación suponía en torno al 70-80% en los genotipos 2 y 3 y del 45-75% en el resto de los genotipos (40). Para el genotipo 1 la RVS era del 40-50% (41).

El mecanismo de acción de esta terapia consistía en que el IFN α induce “genes estimulados por IFN” que codifican proteínas que inhiben la replicación del VHC a múltiples niveles. Además, tiene un efecto inmunomodulador, interactuando con la respuesta inmune innata y adaptativa del huésped y un efecto anti-inflamatorio mediante la inhibición de la síntesis de diversas citoquinas (42). En cuanto a la ribavirina, se ha postulado que actúa a través de un efecto inmunomodulador, y a través de una inhibición directa de la replicación del VHC, inhibiendo la RNA polimerasa viral e induciendo mutaciones en el RNA viral que disminuyen su eficacia.

1.7.2. Tratamiento actual.

El régimen de tratamiento antiviral actual consigue RVS $>90\%$ en todos los genotipos. Actualmente hay múltiples combinaciones posibles de 2-3 fármacos. No se usa ningún fármaco en monoterapia, ni tampoco interferón + ribavirina sin un nuevo antiviral añadido. En general, se realiza determinación del RNA a la semana 4 y al final del tratamiento. La duración del tratamiento puede ser 12, 24 o 48 semanas.

- Nuevos antivirales de acción directa (AAD).

Los AAD se desarrollaron para mejorar las tasas de RVS, reducir los eventos adversos y mejorar la adherencia al tratamiento en pacientes con VHC. Estos medicamentos se dirigen a las diferentes etapas del desarrollo y la replicación del virus.

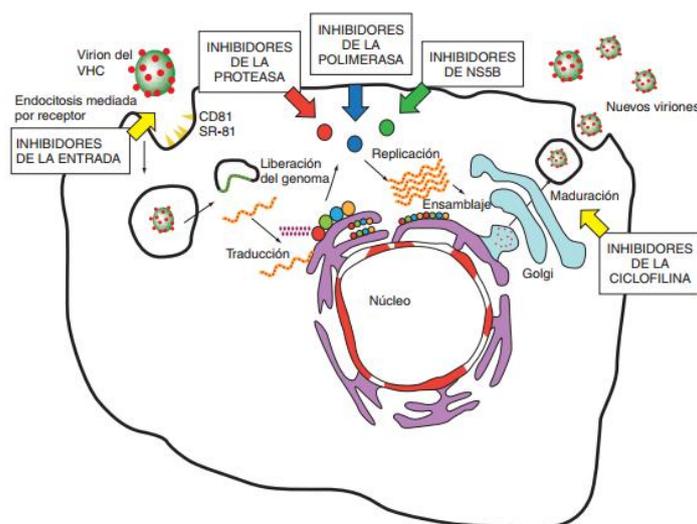


Figura 10. Ciclo de replicación del virus de la hepatitis C (VHC). Dianas terapéuticas para el desarrollo de agentes antivirales de acción directa (43).

- Inhibidores de proteasa NS3/NS4A (IP).

La proteasa viral del VHC se encarga, junto a otras proteasas celulares, de completar la hidrólisis de la poliproteína de 3.000 aminoácidos, que se sintetiza como consecuencia de la lectura del genoma viral. En concreto, cuando se genera la proteasa viral NS3/4A, esta contribuye a la aparición del resto de proteínas virales (NS4B, NS5A y NS5B), algunas de ellas encargadas, entre otros aspectos, de la replicación viral.

Los inhibidores de esta enzima se unen a su centro activo inhibiendo su acción y, por tanto, la replicación viral. Estructuralmente, los IP frente al VHC se clasifican en lineales (telaprevir, boceprevir, BI-201355) y macrocíclicos (danoprevir, simeprevir, asunaprevir, ABT-450, GS-9451 y MK-5172, entre otros) (43).

Boceprevir y telaprevir son los inhibidores de la proteasa oral de primera generación. Boceprevir actúa como un inhibidor no covalente del citocromo P450 A4 y P-glicoproteína. La adición de boceprevir o telaprevir a PEG-IFN y ribavirina aumentó significativamente las tasas de RVS y acortó la duración del tratamiento en pacientes que no habían respondido previamente, que presentaban recidiva y que respondían parcialmente. El régimen de PEG-IFN / ribavirina / telaprevir se asoció con una RVS del 75% en pacientes que recibieron la combinación durante 12 semanas.

La terapia triple con boceprevir o telaprevir tiene algunos inconvenientes, incluidas las interacciones medicamentosas, la resistencia viral y los efectos adversos, aunque esta ha mejorado las tasas de RVS. Además, la adherencia del paciente y la tolerabilidad de la terapia triple es un problema desafiante porque estos dos AAD deben administrarse tres veces al día con alimentos.

Boceprevir y telaprevir solo son efectivos contra el genotipo 1, y estudios recientes demuestran que estos inhibidores de la proteasa no tienen actividad antiviral contra el genotipo 2, 3 o 4. Además, la terapia triple es ineficaz en pacientes que no han respondido al doble PEG-IFN / terapia con ribavirina (42).

Boceprevir y telaprevir ahora están en desuso al haber sido superados por los nuevos IP de segunda generación. Actualmente solo Simeprevir y Paritaprevir están aprobados (44).

- Inhibidores de la polimerasa viral (NS5B)

La polimerasa viral NS5B es una ARN polimerasa dependiente de ARN que se encarga de la replicación viral. Hay 2 grandes grupos de fármacos, los análogos de nucleósidos, que son fármacos con una estructura similar a los sustratos naturales de la enzima y que actúan como terminadores de la cadena de polimerización del ARN, y los no análogos de nucleósidos, que son inhibidores alostéricos de la ARN polimerasa, e inducen cambios conformacionales en la enzima inactivando el complejo de replicación.

- Análogos de nucleósidos. Estos fármacos son potencialmente activos frente a todos los genotipos del VHC. Tienen actividad pangotípica. Presentan una alta barrera genética y baja resistencia cruzada de clase.

- No análogos de nucleósidos. Son activos frente al genotipo 1 y presentan baja barrera genética a la resistencia y la resistencia cruzada de clase es variable en función de las diferentes moléculas (43).

Sofosbuvir y Dasabuvir son hasta la fecha los inhibidores de la polimerasa aprobados.

- Inhibidores del complejo de replicación NS5A.

La proteína que codifica NS5A es esencial para el ciclo de replicación del VHC, aunque su función exacta es, por el momento, desconocida. Aun así, se han diseñado fármacos que son capaces de inhibir su función. Su mecanismo de acción es probable que resida en la inhibición de la interrelación entre la proteína NS5A y los lugares de replicación intracelular del VHC. Las principales características de esta clase son su actividad pangenotípica, la ausencia de resistencia cruzada con otros AAD y una buena actividad antiviral, aunque esta es menor en los genotipos 1a, fundamentalmente condicionada por la baja barrera genética a la resistencia a estos fármacos de este genotipo en concreto (43).

Daclatasvir, Ombitasvir y Ledipasvir son los que están aprobados actualmente.

1.7.3. Recomendaciones para el tratamiento de la Hepatitis C.

GENOTIPO	SIN CIRROSIS	CON CIRROSIS COMPENSADA	
1b	PREF EBR/GZR 12 sem (AI) ^{a,b} LDV/SOF 12 sem (AI), 8 sem en naïve y CV<6 mill U/ml (AI) OBV/PTV/rv+DSV 12 sem (AI) ^b SOF+DCV 12 sem (AI) SOF+SMV 12 sem (AI) ^b SOF/VEL 12 sem (AI) ^b	EBR/GZR 12 sem (AI) ^{a,b} LDV/SOF 12 sem en naïve (AI) OBV/PTV/rv+DSV 12 sem (AI) ^b SOF/VEL 12 sem (AI) ^a	
	ALT	LDV/SOF+RBV 12 sem en no respondedores, 24 sem en intolerantes a RBV (AI) SOF+DCV+RBV 12 sem (BII) ^b SOF+SMV+RBV 12 sem (BII) ^b	
1a	PREF EBR/GZR 12 sem sin factores desfavorables de respuesta (AI) ^{a,b,c} LDV/SOF 12 sem (AI), 8 sem en naïve y CV<6 mill U/ml (AI) SOF+SMV 12 sem (AI) ^b SOF/VEL 12 sem (AI) ^b	EBR/GZR+RBV 16 sem con factores desfavorables de respuesta (AI) ^{a,b,c} LDV/SOF+RBV 12 sem en no respondedores, 24 sem en intolerantes a RBV (AI) OBV/PTV/rv+DSV+RBV 12 sem en naïve y recaedores, 24 sem en no respondedores (AI) ^b SOF+DCV+RBV 12 sem (AI) SOF+SMV+RBV 12 sem si no tiene O80K (AI) ^b	
	ALT	EBR/GZR+RBV 16 sem con factores desfavorables de respuesta (AI) ^{a,b,c} SOF+DCV 12 sem (BII)	
	PREF	EBR/GZR+RBV 12 sem (AI), 16 sem con factores desfavorables de respuesta (BII) ^{a,b,c} LDV/SOF+RBV 12 sem (AI), 24 sem en intolerantes a RBV (AI) SOF/VEL 12 sem (AI)	
2	PREF	SOF/VEL 12 sem (AI) ^a	
	ALT	SOF+DCV 12 sem (AI) SOF+RBV 12 sem (AI)	
	No respondedores a PR o SOF+RBV: SOF/VEL * 12 sem (AI)		
3	PREF	SOF+DCV 12 sem (AI) SOF/VEL 12 sem (AI) ^a	
	ALT	SOF/VEL 12 sem (AI) ^a SOF+DCV+RBV 12 sem (AI) SOF+DCV+/RBV 24 sem (BII)	
4	PREF	EBR/GZR 12 sem sin factores desfavorables de respuesta (AI) ^{a,b,c} EBR/GZR+RBV 16 sem con factores desfavorables de respuesta (AI) ^{a,b,c} LDV/SOF 12 sem (BII) OBV/PTV/rv+RBV 12 sem (AI) ^b SOF+DCV+/RBV 12 sem (BII) SOF+SMV 12 sem (AI) SOF/VEL 12 sem (AI) ^a	EBR/GZR 12 sem sin factores desfavorables de respuesta (AI) ^{a,b,c} EBR/GZR+RBV 16 sem con factores desfavorables de respuesta (AI) ^{a,b,c} LDV/SOF + RBV 12 sem (BII) OBV/PTV/rv+RBV 12 sem (AI) ^b SOF+DCV+RBV 12 sem, 24 sem en intolerantes a RBV (BII) SOF+SMV+RBV 12 sem (BII) ^b SOF/VEL 12 sem (AI) ^a
	PREF	LDV/SOF 12 sem (AI) SOF/VEL 12 sem (AI) ^a	
5 y 6	PREF	LDV/SOF 12 sem (AI) SOF/VEL 12 sem (AI) ^a	
	ALT	SOF+DCV 12 sem (BII)	

^a Factores desfavorables: Genotipo 1a, VAR basales a Elibasvir, No respondedores, Cirrosis

^b No Se puede administrar en Child B ni C

^c Cuando se encuentre disponible

Tabla 3. Recomendaciones de la AEEH SEIMC (45).

2. HIPÓTESIS.

Hoy en día la hepatitis C constituye un problema de salud pública y un reto para la sanidad actual, tanto por el número de personas infectadas como por la complejidad y especialización de la asistencia que precisa.

Asimismo, la aparición de nuevos fármacos, con una tasa de curación del 95%, y el coste de estos obligan a la administración sanitaria a realizar un importante esfuerzo económico que garantice la adecuada atención de los pacientes.

Por todo esto se hace necesaria la puesta en marcha de estrategias por parte de las distintas entidades sanitarias que modulen la estructura, organización y financiación de los recursos. Además de una evaluación periódica y permanente de los resultados en términos de salud de las personas afectadas, para promover, planificar y coordinar las acciones organizativas, asistenciales y de evaluación, con el fin de garantizar la atención adecuada a las personas afectadas por la Hepatitis C.

El acceso a las terapias para el tratamiento de la Hepatitis C crónica se realizará de acuerdo con principios de equidad y grados de avance de la enfermedad, de manera que los tratamientos se empiecen por los pacientes de mayor riesgo asociado a la enfermedad hepática.

La finalidad de este estudio es valorar **la estrategia de Osakidetza para el abordaje de la hepatitis C, y la hipótesis de que el virus de la hepatitis C se puede erradicar en un período de tres años en Osakidetza.**

3. OBJETIVOS.

Para analizar la hipótesis planteada, se proponen los siguientes objetivos.

Objetivo principal:

- Describir la cohorte de pacientes tratados en Álava en seguimiento por los servicios de Digestivo y Medicina Interna.

Como objetivos secundarios queremos:

- Describir las terapias prescritas en función del año.
- Analizar la estrategia de priorización en función de la gravedad del paciente.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1. MUESTRA.

Se analizaron 718 pacientes obtenidos del registro de la comisión hospitalaria de la OSI ARABA para el tratamiento de la Hepatitis C.

4.2. TIPO DE ESTUDIO.

Se trata de un estudio longitudinal observacional de carácter retrospectivo. Se analizó una cohorte histórica de pacientes incluidos en el registro entre mayo de 2015 a octubre de 2017.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes en tratamiento con AAD.
- Se analizaron pacientes en seguimiento regular en CCEE de Digestivo y Medicina Interna de la OSI araba.
- El seguimiento regular se definió como un seguimiento ambulatorio semestral en el que se realizaba un estudio completo (analítica completa, transaminasas, carga viral del VHC, fibroscan y/o prueba de imagen).
- Se incluyeron adultos mayores de 18 años.

4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes en final de vida.
- Seguimiento esporádico (traslado a otras comunidades autónomas) o mal cumplimiento de las visitas.
- Pacientes duplicados o que han recibido más de un tratamiento.

4.5. ESTADÍSTICA.

- Se realizó una estadística descriptiva básica, utilizando medias para variables continuas y proporciones para variables categóricas.
- La base de datos proviene de un registro hospitalario de la comisión de Hepatitis C. En cumplimiento de la LOPD se utilizaron anonimizados y datos agregados.

4.6. VARIABLES DEL ESTUDIO.

- Características demográficas (edad y servicio de seguimiento).
- Clínicas:
 - Coinfección por VIH: definida por serología y/o RNA viral.
 - Cirrosis: definida por prueba de imagen compatible (ecografía o resonancia magnética) o valor de fibroscan superior a 12,5 kPa.
- Viroológicas (genotipo).
- Tratamientos (combinación de AAD y duración).

5. RESULTADOS.

5.1. FLUJOGRAMA.

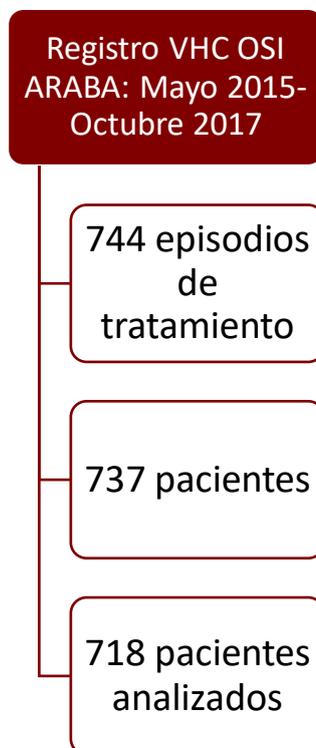


Figura 11. Flujograma del estudio.

Vamos a utilizar un registro de pacientes infectados con VHC tratados en la OSI ARABA entre mayo del 2015 y octubre del 2017, fruto del consenso de los miembros del comité clínico asistencial de la estrategia para la atención de la hepatitis C en Euskadi.

Nuestra muestra se compone inicialmente de 744 episodios de tratamiento que tras excluir los episodios que pertenecen a pacientes que han recibido varios tratamientos, se queda en 737 pacientes. Cuando se aplicaron los criterios de exclusión e inclusión la muestra final corresponde a 718 pacientes analizados.

5.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

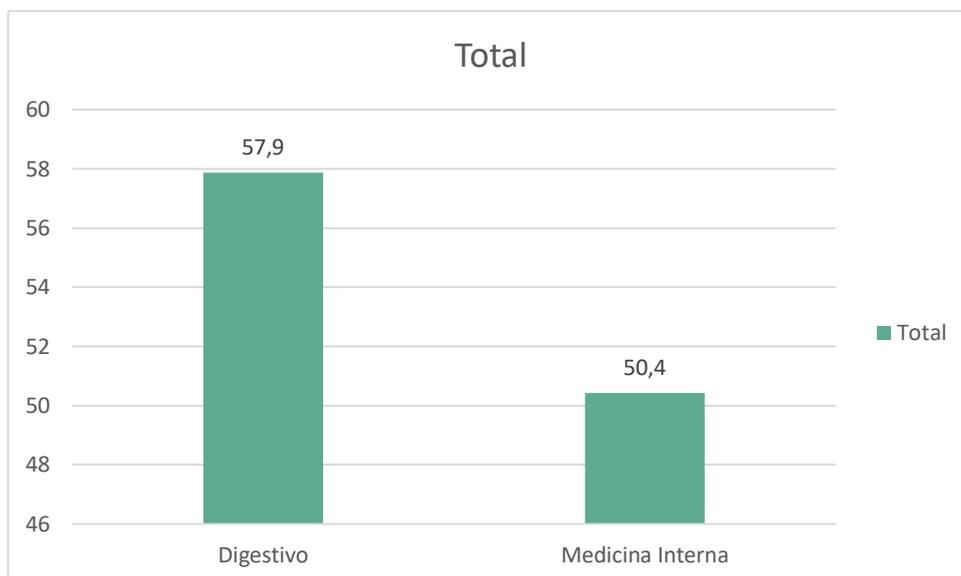


Figura 12. Características demográficas: edad en función del servicio.

Nuestra muestra comprende a 718 pacientes con un rango de edad que varía entre los 18 y los 85 años.

En la **Figura 12** podemos observar las medias de edad de los pacientes en función de los servicios de Digestivo y Medicina Interna. En Digestivo la media de edad de los pacientes tratados es de 57,9 años, mientras que en Medicina Interna la media es de 50,4 años. Esto se explica por la mayor prevalencia de toxicomanía en la población de pacientes coinfectados en seguimiento por Medicina Interna.

5.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

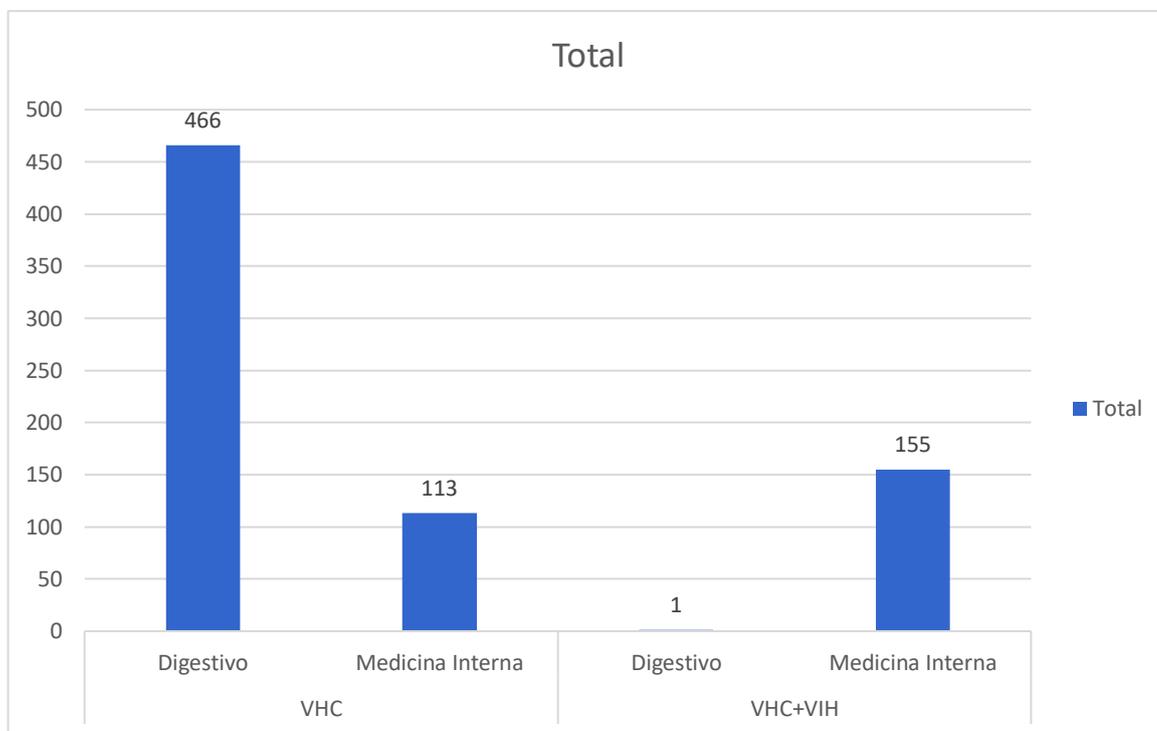


Figura 13. Características clínicas: coinfección en función del servicio.

Como podemos observar en el gráfico, la situación de coinfección VHC+VIH predomina en los pacientes seguidos en Medicina Interna, mientras que la mayoría de mono infectados se encuentran en el servicio de Digestivo. Esto se debe a los circuitos asistenciales establecidos en el hospital.

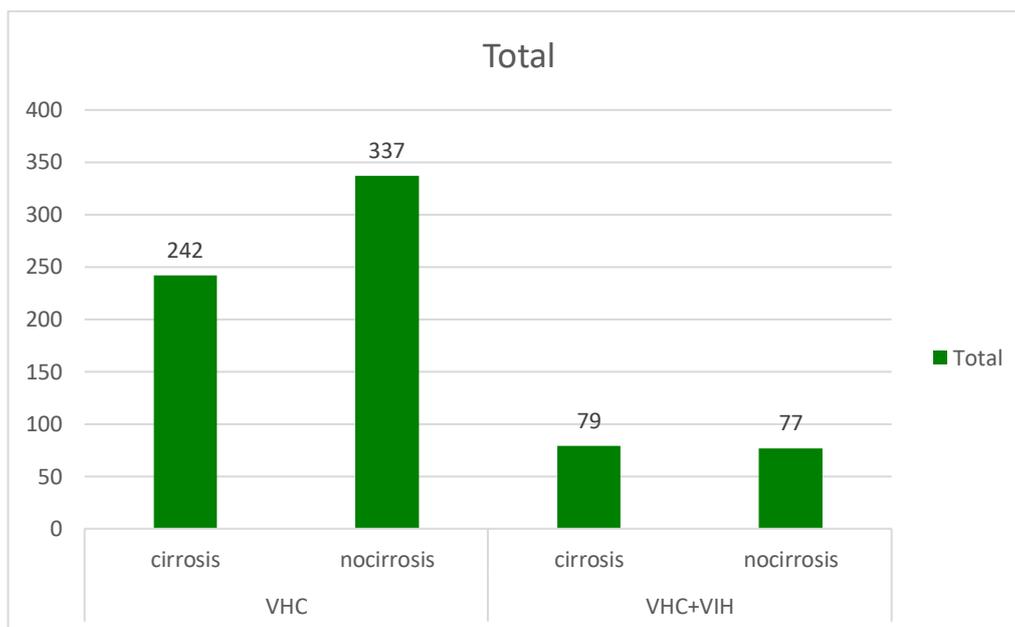


Figura 14. Características clínicas: cirrosis en función de la coinfección.

En este gráfico llama la atención que en los pacientes mono infectados, el número de pacientes no cirróticos es superior al número de pacientes cirróticos. Mientras que en la población coinfectada el número de cirróticos y no cirróticos es similar en ambos. Esto puede deberse a la evolución natural de la cirrosis que es más agresiva en los pacientes coinfectados.

5.4. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS.

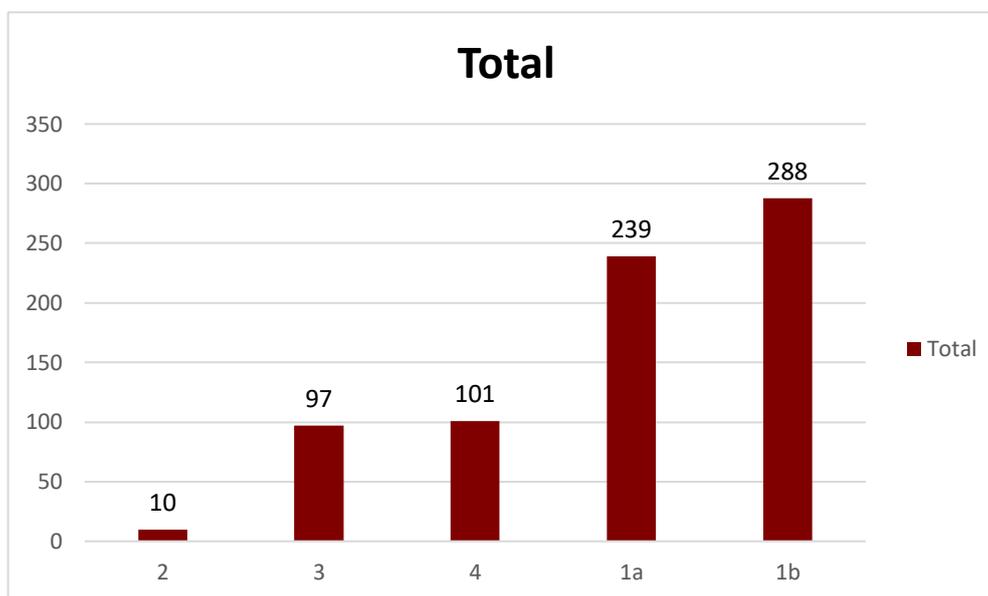


Figura 15. Características virológicas: genotipo.

En nuestra muestra al tratarse de población española, el genotipo predominante es el genotipo 1b, seguido de los genotipos 1a, 4, 3 y 2. Como vemos, la prevalencia de los distintos genotipos en nuestra cohorte es similar a la descrita anteriormente en los estudios epidemiológicos de prevalencia.

Que en nuestra muestra haya un mayor número de pacientes con genotipo 1 se explica también como consecuencia de las mayores tasas de RVS de los genotipos 2 y 3 con los tratamientos clásicos (Interferon y Ribavirina), lo que hace que observemos en nuestra muestra una mayor prevalencia de los genotipos 1 y 4, siendo estos los que no han respondido a las terapias clásicas (efecto de selección de los tratamientos clásicos).

La guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C ha establecido unas recomendaciones de tratamiento para estas combinaciones.

Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina está recomendado en:

- Pacientes con genotipo 1a sin cirrosis de manera alternativa durante 12 semanas.
- Pacientes con genotipo 1a con cirrosis compensada de manera alternativa durante 12 semanas en pacientes naïve o recaedores o 24 semanas en no respondedores.

Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir está recomendado en:

- Pacientes con genotipo 1b sin cirrosis de manera preferente durante 12 semanas u 8 semanas en pacientes naïve, con fibrosis F0-F2.
- Pacientes con genotipo 1b con cirrosis compensada de manera preferente durante 12 semanas. No se puede administrar en pacientes con antecedentes de descompensación.

5.6. EVOLUCIÓN DE LAS PRESCRIPCIONES.

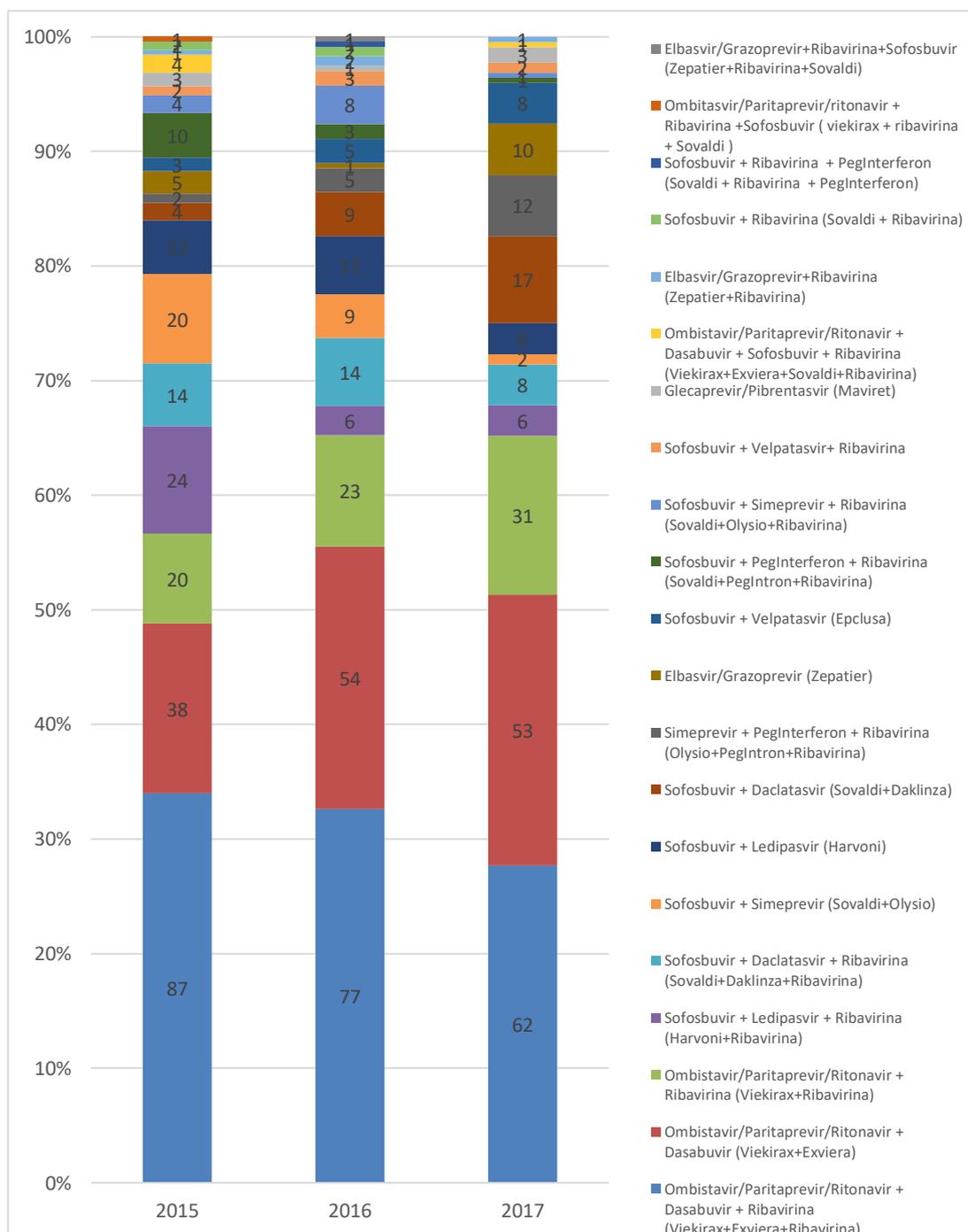


Figura 17. Evolución de las prescripciones según el año.

A comienzos de 2014 fueron aprobados por la Comisión Europea los primeros antivirales de 2ª generación para la hepatitis C.

Desde el año 2015 disponemos de las nuevas asociaciones de antivirales de acción directa: Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax), Dasabuvir (Exviera) y Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni).

En el año 2015 la estrategia de tratamiento más usada fue: Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina (Viekirax + Exviera + Ribavirina). La segunda línea de tratamiento más usada fue: Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir (Viekirax + Exviera). Estos tratamientos van dirigidos a pacientes con grados elevados de daño hepático asociados a la enfermedad.

En el año 2016, el tratamiento con Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina sigue siendo el más utilizado, aunque podemos observar en la **Figura 17** como hay un aumento del uso de las combinaciones de Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir y Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirina. Este aumento se debe a que en este momento ya se empiezan a tratar a pacientes con grados de cirrosis más leves. En las guías AEEH/SEIMC de manejo de la hepatitis C esta combinación aparece como una de las recomendadas de manera preferente durante 12 semanas en pacientes sin cirrosis y en pacientes con cirrosis compensada.

En este año el tratamiento con SOF+LDV+RBV prácticamente deja de usarse, ya que es un tratamiento dirigido a pacientes con cirrosis.

En el año 2017, desciende levemente el porcentaje de pacientes tratados con Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina, aunque continúa siendo el tratamiento de elección.

Podemos observar como las combinaciones cuyo objetivo es tratar a pacientes con grados de cirrosis más bajos, siguen aumentando. Este aumento podemos observarlo por ejemplo en el uso de las combinaciones de Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirina.

También podemos observar un notable aumento en las combinaciones que usan Sofosbuvir, como Sofosbuvir + Daclatasvir, recomendado por la AEEH de forma preferente en pacientes sin cirrosis durante 12 semanas.

5.7. EVOLUCIÓN DE LAS PRESCRIPCIONES EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD.

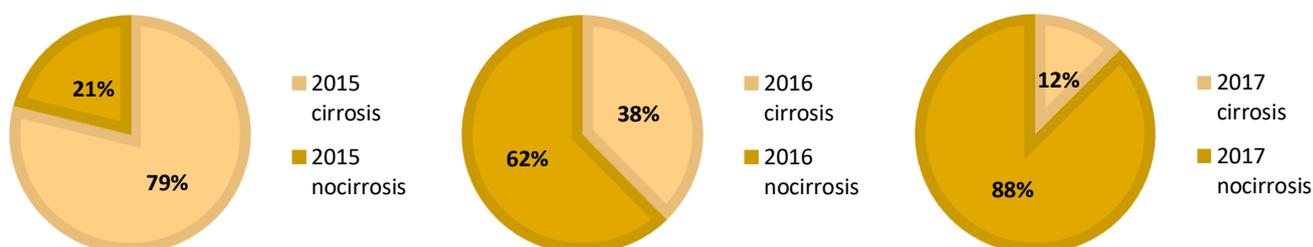


Figura 18. Evolución de las prescripciones en los años 2015, 2016 y 2017 según la gravedad del paciente.

Debido a la imposibilidad de tratar a todos los pacientes en un corto período de tiempo, la incorporación de los pacientes a los tratamientos se realizó de manera escalonada, comenzando por los pacientes de mayor riesgo asociado a la enfermedad hepática.

En una primera fase en el año 2015, se priorizó el tratamiento de aquellos pacientes cirróticos en estadios F4, F3 y F2, y dentro de ellos, priorizando a los que tienen mayor daño hepático, de forma que para el año 2016 habían iniciado el tratamiento todos los pacientes cirróticos F4, los pacientes F3 y F2 y pacientes trasplantados hepáticos con recurrencia agresiva.

Tras estos pacientes fueron tratados los pacientes F3 y F2 restantes, priorizándose, de igual manera, por el estado clínico de los pacientes. Podemos observar en la **Figura 18** como en el año 2016 el número de pacientes cirróticos disminuye, mientras que los pacientes no cirróticos están en aumento.

A partir del año 2016, comienzan a ser tratados los pacientes no cirróticos, de modo que para el año 2017, prácticamente no quedan por tratar pacientes con cirrosis por tratar.

Actualmente, destaca el hecho de que la mayoría de los nuevos pacientes tratados presentan un grado de fibrosis bajo (F2, F1 o F0) o no tienen, lo que significa, como hemos dicho anteriormente, que una vez tratados aquellos pacientes con mayor

afectación, peor estado de salud o riesgo más alto de desarrollar algún tipo de complicación, el tratamiento se está extendiendo a pacientes con un estado menos avanzado de la enfermedad.

5.8. EVOLUCIÓN TEMPORAL.



Figura 19. Evolución temporal de los tratamientos.

En esta gráfica se analizan varios “picos” de tratamiento. Hablamos de “pico” cuando se superan las 40 prescripciones.

El primer pico tuvo lugar en mayo de 2015 debido al inicio de la dispensación masiva de tratamientos que cumplían los criterios de Osakidetza. En septiembre de 2015 se produjo una priorización de tratamientos antivirales, que benefició a los pacientes cirróticos, dando lugar a otro pico. Por último, en enero de 2016 y enero de 2017 se observaron picos en relación con la introducción de los nuevos pacientes que cumplían los criterios de tratamiento establecidos para esos años.

6. CONCLUSIONES.

De este estudio y de la cohorte de pacientes analizados se deduce que el paciente tipo es un varón de 58 años, en seguimiento en Digestivo, mono infectado por el VHC, con genotipo 1, con ligero predominio del subtipo b, no cirrótico tratado con triterapia consistente en Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir y Ribavirina.

Como hemos podido observar durante el estudio, las prescripciones han variado dependiendo del año acorde a las distintas estrategias de priorización de los AAD y a la aprobación de nuevos AAD.

La estrategia ha priorizado a los pacientes según la gravedad de la cirrosis. Para establecer la línea terapéutica se ha seguido la escala de fibrosis METAVIR que se divide en 5 estadios desde F0 (ausencia de fibrosis) a F4 (cirrosis). La incorporación de los pacientes a los tratamientos se realizó gradualmente en función del grado de cirrosis según el fibroscan. Primero fueron tratados los pacientes con mayor grado de cirrosis para, una vez tratados estos, continuar, con los pacientes con grados de cirrosis más bajos y pacientes sin cirrosis.

Después de analizar nuestra muestra de pacientes podemos afirmar que se ha seguido esta estrategia de priorización, ya que el porcentaje de pacientes cirróticos a tratar ha ido disminuyendo a la vez que aumentaban el porcentaje de pacientes no cirróticos incluidos para tratamiento por año. En el año 2015 teníamos un 79% de pacientes cirróticos; en 2016, un 38%; y en 2017, un 12%.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. PetruzzIELlo A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7824–40.
2. Rituerto A, Taltavull T. Hepatitis Por El Virus De La. *Control Calid SEIMC.* 2013;
3. Lauer GM, Walker BD. (2001). 3. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med,* 345(1), 41-52.
4. Razavi, H., ElKhoury, A. C., Elbasha, E., Estes, C., Pasini, K., Poynard, T., & Kumar, R. (2013). Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Disease Burden and Cost in the United States. *Hepatology (Baltimore, Md.),* 57(6), 2164–2170.
5. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, Rosenberg WM, Frankova S, Esmat G, Örmeci N, Van Vlierberghe H, Gschwantler M, Akarca U, et al. (2014). Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat,* 21 Suppl 1, 60–89.
6. Martin NK, Hickman M, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Vickerman P. (2013). Combination interventions to prevent HCV transmission among people who inject drugs: modeling the impact of antiviral treatment, needle and syringe programs, and opiate substitution therapy. *Clin Infect Dis,* 57 Suppl 2, S39–S45.
7. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. (2013). new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology,* 57, 1333-1342. 2017, De PUBMED Base de datos
8. 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.
9. Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9633–52.

10. Miguel Bruguera, Xavier Fornsa. (2006) Hepatitis C en España. *Med Clin.* 127, 113-7. 2017, de PUBMED Base de datos
11. Kato N. *Molecular virology of hepatitis C virus.* Vol. 55, Acta Med Okayama. 2001. p. 133–59.
12. Chevaliez S, Pawlotsky J-M. HCV Genome and Life Cycle. *Hepat C Viruses Genomes Mol Biol* [Internet]. 2006;
13. Bartosch, B., Vitelli, A., Granier, C., Goujon, C., Dubuisson, J., et al. (2003) Cell entry of hepatitis C virus requires a set of co-receptors that include the CD81 tetraspanin and the SR-B1 scavenger receptor. *J. Biol. Chem.* 278, 41624–41630.
14. Lindenbach, B. D., and Rice, C. M. (2013) The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. *Nature Rev. Microbiol.* 11, 688–700.
15. Blanchard, E., Belouzard, S., Goueslain, L., Wakita, T., Dubuisson, J., et al. (2006) Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *J. Virol.* 80, 6964–6972.
16. Meertens, L., Bertaux, C., and Dragic, T. (2006) Hepatitis C virus entry requires a critical postinternalization step and delivery to early endosomes via clathrin-coated vesicles. *J. Virol.* 80, 11571–11578.
17. Koutsoudakis, G., Kaul, A., Steinmann, E., Kallis, S., Lohmann, V., et al. (2006) Characterization of the early steps of hepatitis C virus infection by using luciferase reporter viruses. *J. Virol.* 80, 5308–5320.
18. Sharma, G., Raheja, H., & Das, S. (2018). Hepatitis C virus: Enslavement of host factors. *IUBMB Life*, 70(1), 41–49. <https://doi.org/10.1002/iub.1702>
19. Abe, K., G. Inchauspe, and K. Fujisawa. (1992). Genomic characterization and mutation rate of hepatitis C virus isolated from a patient who contracted hepatitis during an epidemic of non-A, non-B hepatitis in Japan. *J.Gen.Virol.* 73, pág 2725-2729.
20. Jonas, M. (2000). Viral hepatitis. From prevention to antivirals. *Clin.Liver Dis.* 4, pág 849-877.

21. Hijikata, M., N. Kato, Y. Ootsuyama, M. Nakagawa, and K. Shimotohno. (1991). Gene mapping of the putative structural region of the hepatitis C virus genome by in vitro processing analysis. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 88, pág 5547-5551.
22. Simmonds, P., J. Bukh, C. Combet, G. Deleage, N. Enomoto, S. Feinstone, P. Halfon, G. Inchauspe, C. Kuiken, G. Maertens, M. Mizokami, D. G. Murphy, H. Okamoto, J. M. Pawlotsky, F. Penin, E. Sablon, I. Shin, L. J. Stuyver, H. J. Thiel, S. Viazov, A. J. Weiner, and A. Widell. (2005). Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes, *Hepatology* 42, pág 962-973.
23. Lau, J. Y., G. L. Davis, L. E. Prescott, G. Maertens, K. L. Lindsay, K. Qian, M. Mizokami, and P. Simmonds. (1996). Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. Hepatitis Interventional Therapy Group. *Ann.Intern.Med.* 124, pág 868-876.
24. Chen, S. L., & Morgan, T. R. (2006). The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International Journal of Medical Sciences*, 3(2), 47–52. <https://doi.org/10.7150/ijms.3.47>
25. Lozano, J. (2004). Hepatitis C crónica. Vías de transmisión, diagnóstico, clínica y tratamiento. *OFFARM*, 23.
26. Donaghe JG, Muñoz A, Ness PM, et al. (1992). The declining risk of posttransfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.*327:369-72.
27. McOmish F, Yap PL, Dow BC, et al.(1994). Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol.* 32:884-92.
28. GJ, Lesniewski RR, Stewart J, et al. (1991). Detection of antibodies to hepatitis C virus in US blood donors. *J Clin Microbiol.* 29:551-6.
29. Esteban JI, González A, Hernández et al. (1990). AntiHCV screening of blood donors: the impact in Spain. *New Engl J Med.* 323:1107-12.
30. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. (1996) The risk of transfusiontransmitted viral infections. *N Eng J Med.* 334:1685-90.

31. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, et al. (1996). Viral infection in short-term injection drug users; the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B human immunodeficiency, and human T lymphocytotropic viruses. *Am J Pub Health*. 86:655-61.
32. Conry-Cantilena C, Varanden M, Gible J, et al. (1996). Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 334:1691-6.
33. Garrigós E, Diago M, Tuset C, et al. (1991). Anticuerpos antiviral de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología*. 11:155-9.
34. Lau JYN, Davis GL, Bruson ME, et al. (1993). Hepatitis C in renal transplant recipients. *Hepatology*. 18:1027-31.
35. Hofmann H, Kunz D. (1990). Low risk of health care workers for infection with hepatitis C virus. *Infection*. 18:286-8.
36. Klein RS, Freeman K, Taylor PR, et al. (1991). Occupational risk for hepatitis C virus infection among New York City dentist. *Lancet*. 338:1539-42.
37. Besso L, Povere A, Peano G, et al. (1992). Prevalence of HCV antibodies in a uremic population undergoing maintenance dialysis therapy and in the staff members of the unit. *Nephron*. 61:304-6.
38. Kagawa, T., Keeffe, E. 2010. Long-term effects of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatitis Research and Treatment* Volume 2010, Article ID 562578, 9 pages. Doi:10.1155/2010/562578.
39. Conteduca, V., Sansonno, D., Russi, S., Pavone, F., Dammacco, F. (2014). Therapy of chronic hepatitis C virus infection in the era of direct-acting and hosttargeting antiviral agents. *Journal of Infection*. 68, 1-20.
40. Conteduca, V., Sansonno, D., Russi, S., Pavone, F., Dammacco, F. (2014). Therapy of chronic hepatitis C virus infection in the era of direct-acting and hosttargeting antiviral agents. *Journal of Infection*. 68, 1-20.
41. Ghany, M. , Strader, D. , Thomas, D. , Seeff, L. (2009). Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 49:1335– 1374.

42. Kamal, S. M. (2014). Pharmacogenetics of hepatitis C: transition from interferon-based therapies to direct-acting antiviral agents. *Hepatic Medicine : Evidence and Research*, 6, 61–77. <https://doi.org/10.2147/HMER.S41127>
43. Chueca Porcuna, N., Álvarez Estévez, M., Parra Ruiz, J., Hernández Quero, J., García García, F. (2013). Actualización en la terapia de la hepatitis C. Nuevos fármacos, monitorización de la respuesta y resistencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 31(Supl 1), 40-47.
44. Pawlotsky, J.M., Feld, J.J., Zeuzem, S., Hoofnagle, J.H. (2015). From non-A, nonB hepatitis to hepatitis C virus cure. *Journal of Hepatology* vol. 62: S87– S99.
45. Asociación española para el estudio del hígado. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Enero 2017.