



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA:
LA NUEVA ERA DEL TRATAMIENTO DE
LA HEPATITIS C.**

Desde el interferón hasta la eliminación

Presentada por Ester Badia Aranda
para optar al grado de Doctora por la Universidad de Valladolid

Valladolid, 12 de mayo de 2022

Dirigida por:
Dra. Judith Gómez Camarero. Doctora en Medicina
por la Universidad Complutense de Madrid

Esta tesis está dedicada a Federico Sáez-Royuela.

Gracias Federico por compartir tu pasión conmigo
de una manera tan especial que la hiciste mía.
Te fuiste demasiado pronto, te echamos de menos.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero dar las gracias a mi familia, empezando por Gonzalo y mis hijos, Bruno y Marc. Es difícil compaginar familia, trabajo e investigación. A veces siento que con la investigación os robo tiempo a vosotros, pero creo firmemente en la necesidad de estudiar e investigar para poder garantizar una buena práctica clínica en nuestro trabajo, la medicina. Sé que lo entendéis y tengo la suerte de contar con vuestro apoyo, lo que facilita mucho esta labor. Os quiero.

También quiero agradecer de corazón a mis padres, sobre todo a mi madre, quien tuvo la gran responsabilidad de criarnos desde edades tempranas a mi hermana y a mi sin nuestro padre; sin ellos no sería quien soy. No solo me disteis la posibilidad material de dedicarme a lo que me gusta, sino que además me inculcasteis el sentido del esfuerzo y la responsabilidad, y desde luego, trabajos como este precisan mucho de ambos.

A mi hermana Agnès, probablemente la razón del inicio de todo: *t'estimo*.

A mis suegros, cuñados y sobrinos, por el cariño, los ánimos y el apoyo logístico.

A Federico Sáez-Royuela, mi mentor. Gracias por tu apoyo, por “premiarme” con más trabajos, por tus e-mails a horas intempestivas en días festivos, por decir que sí cuando te propuse realizar esta tesis... en definitiva, gracias por creer en mí.

A Judith Gómez, mi directora, compañera y amiga. Gracias por aceptar la dura labor de dirigir esta tesis tras el fallecimiento de Federico. Has sido un puntal y un referente todo este tiempo. Gracias también por tu dedicación y por darle luz con tu sabiduría (y tu *boli rojo*).

A María Jesús Coma, mi primera tutora. Gracias por tus ánimos y por aguantarme hasta la jubilación.

A Beatriz Sicilia. Gracias por estar SIEMPRE ahí y por recordarme la importancia de la investigación, en ocasiones es complicado... pero se puede y se debe.

A todos los coautores de los artículos que forman esta tesis por su gran colaboración. En especial a Sara Calvo y Raquel Vinuesa, hacéis una excelente labor sin la cual esta tesis no se hubiera escrito.

A mis compañeras de la Unidad de Hepatología "Federico Sáez-Royuela" del Hospital Universitario de Burgos: Judith Gómez, Aida Puebla, Cristina Fernández y Visi Gozalo, gracias por vuestro trabajo y apoyo.

También al resto de compañeros del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Burgos, todos, de alguna manera, sois parte de la médica que soy hoy.

Y por último, a los pacientes y familiares que alguna vez he tratado: la finalidad de esta tesis es, en última instancia, mejorar la calidad asistencial que os proporcionamos.

A todos, de corazón, GRACIAS.

INFORME DE LA DIRECTORA DE LA TESIS

La presente tesis refleja la evolución del tratamiento de la hepatitis C en los últimos años y la revolución que los antivirales de acción directa (AAD) han supuesto en el manejo de esta enfermedad. La doctoranda ha completado exitosamente su proyecto de investigación en hepatitis C, incluyendo el estudio de su prevalencia, test diagnósticos, tratamiento y evolución de los pacientes tras la curación.

Los trabajos publicados, que constituyen la base de su tesis doctoral, presentan una estructura bien alineada sobre una pregunta de investigación bien definida, articulan la hipótesis y los objetivos de manera correcta, orientando la metodología y el análisis de los resultados con una perspectiva clínicamente relevante.

Los resultados principales de la presente tesis son que el tratamiento con AAD es seguro y eficaz en vida real, que la curación consigue una rápida mejoría analítica y de la fibrosis estimada por métodos no invasivos, tanto con triple terapia como con terapias libres de interferón, lo que se traduce en una mejor evolución de los pacientes, aunque no elimina completamente el riesgo de complicaciones a largo plazo y que la prevalencia actual de la enfermedad es muy baja.

La discusión analiza apropiadamente los resultados obtenidos y sus correspondientes limitaciones y genera hipótesis para el futuro.

Por todo ello, en mi opinión, la tesis reúne todos los requisitos formales y científicos para optar al grado de Doctor.

Burgos, 12 de mayo de 2022

Fdo. Judith Gómez Camarero



ABREVIATURAS

- AAD:** antivirales de acción directa
- AEEH:** Asociación Española para el Estudio del Hígado
- AgHBs:** antígeno de superficie del VHB
- ALT:** alanina aminotransferasa
- Anti-HBc:** anticuerpos frente al antígeno del core del VHB
- Anti-VHC:** anticuerpos frente al VHC
- APRI:** *AST to Platelets Ratio Index*
- ARN:** ácido ribonucleico
- AST:** aspartato aminotransferasa
- CAD:** centro de atención de drogodependientes
- CHC:** carcinoma hepatocelular
- COVID-19:** enfermedad por coronavirus
- DBV:** dasabuvir
- DCV:** daclatasvir
- EASL:** *European Association for the Study of the Liver*
- EBV:** elbasvir
- ET:** elastografía de transición
- G:** glecaprevir
- GGT:** gamma-glutamil transferasa
- GPVH:** gradiente de presión venosa hepática
- GZP:** grazoprevir
- HPCS:** hipertensión portal clínicamente significativa
- IC:** intervalo de confianza
- IL28B:** interleucina 28B
- IMC:** índice de masa corporal
- INF-peg:** interferón pegilado
- INF:** interferón
- IP:** inhibidores de la proteasa
- IQR:** rango intercuartílico

KPa: kilopascal

LDV: ledipasvir

LSN: límite superior de la normalidad

MEH: manifestaciones extrahepáticas

OBV: ombitasvir

OMS: Organización Mundial de la Salud

P: pibrentasvir

PAR: paritaprevir

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PEAHC: Plan Estratégico Nacional para el Abordaje de la Hepatitis C

r: ritonavir

RBV: ribavirina

RVS: respuesta virológica sostenida

SMV: simeprevir

SOF: sofosbuvir

UDPV: usuarios de drogas por vía parenteral

VB: visita basal (pretratamiento)

VEL: velpatasvir

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VOX: voxilaprevir

12s: 12 semanas (postratamiento)

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	15
1. La hepatitis C	17
2. Tratamiento de la hepatitis C	20
2.1. Interferón y ribavirina	
2.2. Los antivirales de acción directa	
2.2.1. La triple terapia	
2.2.2. Las terapias libres de interferón	
3. Valoración pretratamiento	27
4. Seguimiento postratamiento	32
5. Nuevo reto: la eliminación	33
MOTIVACIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	37
HIPÓTESIS – OBJETIVOS – RESULTADOS	43
Artículo 1	45
Artículo 2	47
Artículo 3	49
Artículo 4	50
PUBLICACIONES	53
- <i>Evaluation of advanced fibrosis measured by transient elastography after hepatitis C virus protease inhibitor-based triple therapy.</i>	
- <i>Interferon-free treatments in patients with hepatitis C genotype 1-4 infections in a real-world setting.</i>	
- <i>Evolution of patients with chronic hepatitis C infection with advanced fibrosis or cirrhosis cured with direct-acting antivirals. Long-term follow-up.</i>	
- <i>Hepatitis B and C screening in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection.</i>	
DISCUSIÓN	95
CONCLUSIONES	113
BIBLIOGRAFÍA	117

INTRODUCCIÓN

1. La hepatitis C

En 1975 se sugirió el término de hepatitis no-A, no-B para describir una hepatitis de transmisión parenteral distinta de la hepatitis A y de la hepatitis B. No fue hasta 15 años más tarde, cuando en 1989, Choo et al.¹ clonaron el virus que hoy conocemos como el virus de la hepatitis C (VHC).

Se trata de un **virus ARN** de pequeño tamaño (50 nm), con envoltura y que por su semejanza con los flavivirus, se ha establecido dentro de la familia de los *Flaviviridae*², género *Hepacivirus*³.

El VHC tiene la capacidad de replicarse a alta velocidad, lo que hace que esté en continua evolución, con una alta capacidad de adaptación y de escapar de la respuesta inmune del huésped. Estas características le confieren la habilidad de infectar de forma persistente al organismo y de generar una infección crónica, generalmente paucisintomática hasta la aparición de complicaciones.

Se estima que en la actualidad hay en el mundo 58 millones de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C con alrededor de 1,5 millones de nuevas infecciones cada año⁴, si bien hace unos años esta infección tenía una prevalencia global mucho mayor, en torno a 130-170 millones de personas⁵. A lo largo de esta tesis se irá desarrollando qué ha hecho posible la disminución de la prevalencia en los últimos años.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha calculado que en 2019 fallecieron cerca de 290.000 personas debido a la hepatitis C, sobre todo por cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC)⁴.

El VHC se caracteriza por una gran variabilidad genómica y hasta hace unos años se clasificaba en 7 genotipos y 67 subtipos⁶. En 2018, a raíz de 4 casos que procedían de un estado de India, se aisló otro genotipo distinto, el genotipo 8³. La distribución mundial de los genotipos tiene una notable diferenciación geográfica, en relación a los

modos de transmisión y a otros factores como la inmigración². En España, el genotipo más frecuente es el 1; sobre todo el subtipo 1b, seguido del subtipo 1a⁷.

Estos genotipos confieren distintas características a la enfermedad hepática. Así, los pacientes con genotipo 3 presentan mayor riesgo de esteatosis hepática grave, una progresión a fibrosis acelerada y mayor riesgo de aparición de CHC. Además, la respuesta al tratamiento también se veía determinada por estos genotipos, sobre todo con el tratamiento clásico con interferón pegilado (INF-peg) y ribavirina (RBV)⁸, pero también con los primeros antivirales de acción directa (AAD) como veremos más adelante².

El primer paso para el diagnóstico de la infección por VHC se realiza mediante la detección de anticuerpos contra el virus (anti-VHC) en suero o plasma. Estos anti-VHC indican la existencia de un contacto con el virus (infección activa aguda o crónica o infección antigua ya resuelta), así que para confirmar que existe una infección activa, debe demostrarse la presencia de ARN del VHC en suero o plasma (por técnicas de PCR)^{9,10}.

La hepatitis C puede presentarse en su forma aguda, aunque generalmente la primoinfección pasa inadvertida ya que solo presentan síntomas el 15-30% de los casos y además estos son normalmente muy inespecíficos (astenia, mialgias...). El 25% de los pacientes que presentan una infección aguda por el VHC eliminará el virus de forma espontánea, lo que significa que a pesar de mantener anti-VHC positivos en sangre, no se detectará ARN-VHC. Así pues, el 75% de los pacientes que presentan una infección por el VHC, desarrollará una forma crónica de la enfermedad⁵. Estos pacientes con infección crónica son los que presentan riesgo de progresión. Si bien esta progresión es generalmente lenta los primeros 10-15 años, aproximadamente el 65% de estos pacientes desarrollará esteatosis o fibrosis².

A pesar de que está descrita esta asociación entre la infección por VHC y el riesgo de progresión de la fibrosis hepática⁵, existe poca evidencia de que factores dependientes del virus como la carga viral o el genotipo estén directamente relacionados con la progresión de la fibrosis¹¹⁻¹³. Es cierto que el genotipo 3 se relaciona con una progresión acelerada de la enfermedad hepática, pero ésta viene determinada por una

mayor aparición de esteatosis en los pacientes infectados por este genotipo, y esta esteatosis sería la que explicaría esta progresión de la fibrosis, más que el potencial efecto del propio genotipo^{5,14}.

Lo que sí se ha relacionado con un aumento de fibrosis hepática son los factores propios del paciente infectado, como son el sexo masculino, la raza negra, la edad >40 años en el momento de la infección, la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis B (VHB), la diabetes, la resistencia insulínica o la obesidad. El consumo de alcohol también se asocia con un riesgo aumentado de aparición de fibrosis hepática^{5,12,13}.

El 5-20% de estos pacientes avanzará hasta un estadio de cirrosis hepática y el 1-5% presentará una enfermedad avanzada con la aparición de complicaciones como CHC a los 20 años tras el diagnóstico de la infección aguda².

Como ya se ha comentado, la principal vía de **transmisión** del VHC es la **parenteral**. Así pues, se asocia al consumo de drogas inyectadas, a las transfusiones de sangre o hemoderivados, a la reutilización o esterilización inadecuada de equipos médicos, a los accidentes con material punzante contaminado en centros sanitarios y a la realización de tatuajes o *piercings*¹⁵.

Desde 1980, se utiliza material desechable o de inyección de un solo uso en los procedimientos invasivos, cirugías, etc. y desde 1992 se realiza un cribado de anti-VHC en los donantes de sangre y hemoderivados, por lo que estas dos vías de transmisión son a día de hoy anecdóticas¹⁶.

Además, el VHC se puede transmitir también por vía sexual, vertical (de madres a hijos), por consumo de drogas por vía intranasal y por convivencia con personas infectadas por el VHC, siendo estas formas de transmisión menos frecuentes¹⁶.

Para el control de cualquier enfermedad infecciosa es indispensable una prevención primaria para evitar nuevas infecciones y un correcto manejo de las infecciones existentes (lo que se considera prevención secundaria). A pesar de los avances en el tratamiento de la VHC, existen limitaciones para conseguir controlar la infección, sobre todo porque no disponemos de una vacuna, que sería el mecanismo más efectivo para

interrumpir la transmisión de la enfermedad².

Es importante hacer hincapié en que al tratarse de una enfermedad que generalmente no da síntomas de forma inicial, muchos de los pacientes no son conocedores de la infección por lo que no se toman las medidas de precaución necesarias para evitar la transmisión, lo que afecta de forma considerable a la propagación del virus. Así pues es especialmente necesaria la realización de cribados sobre todo entre los grupos de mayor riesgo¹⁷.

2. Tratamiento de la hepatitis C

2.1. Interferón y ribavirina

El primer tratamiento que se utilizó para tratar la hepatitis C fue el interferón (INF) estándar en 1984, antes incluso de descubrir la hepatitis C. De forma empírica, se observó que las transaminasas disminuían en los pacientes con hepatitis no-A, no-B tratados con INF, pero que volvían a aumentar cuando se suspendía el tratamiento. Años más tarde, cuando se aisló el virus, se analizaron muestras séricas guardadas de estos pacientes en las que se pudo confirmar que había también un descenso del ARN-VHC con el tratamiento. Pero el tratamiento con INF presentaba efectos adversos frecuentes y una baja tasa de respuesta virológica sostenida (RVS)¹⁸. En los primeros estudios está descrita una RVS del 6% cuando se administraba INF durante 24 semanas, que mejoraba hasta el 13-19% si se alargaba el tratamiento a 48 semanas¹⁹. Aumentar la dosis de INF o prolongar el tratamiento más allá de un año no era mucho más efectivo y sí aumentaba la tasa de efectos adversos. Más tarde, aparecieron los estudios con RBV en monoterapia, que objetivaron un efecto antiviral para la infección por el VHC modesto y transitorio²⁰. A raíz de estas investigaciones se decidió intentar el tratamiento con la combinación de ambos fármacos (INF y RBV), con unas tasas de RVS en torno al 35-45% según si los pacientes se trataban 24 o 48 semanas^{19,21}. Así pues, **en 1999 se estableció el tratamiento con INF y RBV como el estándar de tratamiento en los pacientes con infección crónica por el VHC¹⁸.**

El INF se administraba de forma subcutánea 3 veces a la semana. Con la aparición del INF-peg, la administración pasó a ser semanal, y las tasas de respuesta eran mucho más altas que con el INF estándar, incluso en monoterapia¹⁸. La adición de RBV mejoraba el resultado, consiguiendo unas tasas de RVS en torno al 42-46% en pacientes con genotipo 1 pero que aumentaban al 76-82% en pacientes con infección por genotipo 2 o 3^{22,23}. Así pues, la combinación de **INF-peg y RBV pasó a ser el nuevo estándar de tratamiento para la infección crónica por el VHC para los siguientes 10 años**¹⁸.

Uno de los grandes inconvenientes de la combinación de INF-peg y RBV eran los efectos adversos y las contraindicaciones. Esta combinación estaba totalmente contraindicada en pacientes con depresión no controlada, psicosis o epilepsia, mujeres embarazadas, pacientes en edad fértil que no usaran métodos anticonceptivos, enfermedad grave o comorbilidades concurrentes (patología retiniana, tiroiditis autoinmune) o enfermedad hepática descompensada²⁴.

2.2. Los antivirales de acción directa

2.2.1. La triple terapia

En 2011 se aprobaron los primeros AAD, la primera ola de inhibidores de la proteasa (IP) NS3-4A de primera generación: el **telaprevir** y el **boceprevir**, que se administraban de forma oral en combinación con INF-peg y RBV y estaban indicados solo para pacientes con genotipo 1. El manejo del tratamiento con estas combinaciones no era sencillo, ya que el tratamiento con boceprevir se aprobó con una fase inicial llamada "*lead-in*", que consistía en la administración durante 4 semanas de INF-peg y RBV seguido del tratamiento con triple terapia (INF-peg, RBV y boceprevir). En cambio, con telaprevir se administraban inicialmente 12 semanas de triple terapia (INF-peg, RBV y telaprevir) seguido de tratamiento con INF-peg y RBV. Además existían reglas de parada y tratamientos guiados por respuesta que complicaban aun más la utilización de estas combinaciones. De forma añadida, a los efectos adversos del INF-peg y la RBV se sumaban los del telaprevir y el boceprevir (ambos tratamientos producían anemia importante y el telaprevir, además, se asociaba a reacciones cutáneas que aunque de forma infrecuente, podían ser graves o fatales)¹⁸. A pesar de esto, las tasas de RVS se

vieron notablemente aumentadas, hasta el 63-75%^{25,26} por lo que fue una combinación cuyo uso se extendió rápidamente para los casos indicados.

En 2014, se aprobaron varios fármacos nuevos con distintas dianas de acción: la segunda ola de IP NS3-4A de primera generación, que eran activos frente a los genotipos 1, 2 y 4; los IP NS3/4A de segunda generación, que tenían actividad pangénotípica y mayor barrera de resistencia que los anteriores; los análogos de nucleótidos, pangénotípicos y con una alta barrera de resistencia y los inhibidores de la NS5A de primera y segunda generación, en general pangénotípicos pero con una barrera de resistencia relativamente baja¹⁸.

En la *tabla 1* se resumen los primeros AAD y se nombran los que llegaron a usarse y aprobarse en España.

Así pues en 2014, se aprobaron principalmente dos estrategias de tratamiento combinando INF-peg, RBV y un AAD. Una de las combinaciones más utilizadas fue INF-Peg, RBV y **sofosbuvir** (inhibidor NS5A). Se trataba de una combinación pangénotípica con tasas globales de RVS del 80% (pacientes con cirrosis) y 92% (pacientes sin cirrosis) sin añadir efectos adversos a los ya descritos con el INF-peg y la RBV²⁷.

El otro AAD que se combinó con INF-peg y RBV fue el **simeprevir** (IP NS3/4A), utilizado principalmente en pacientes con genotipo 1, con tasas de RVS en torno al 80%²⁸, pero con diferencias notables entre los pacientes genotipo 1a y 1b, dado que los primeros podían presentar una mutación (sustitución Q80K en la secuencia de la proteasa NS3) que hacía que las tasas de RVS en este subgrupo disminuyeran por debajo del 60%²⁸.

Un aspecto importante que cabe mencionar es que la comercialización de estos dos AAD permitió su combinación para iniciar los primeros tratamientos libres de interferón¹⁸.

Tabla 1. Resumen de los primeros AAD aprobados en España. Adaptado de Pawlotsky et al.¹⁸

Clase de AAD	Generación	Fármaco
IP NS3-4A	Primera ola, primera generación	Telaprevir
		Boceprevir
	Segunda ola, primera generación	Simeprevir
		Paritaprevir
	Segunda generación	Grazoprevir
		Sofosbuvir
Análogos de nucleótidos		Dasabuvir
Inhibidores no-nucleósidos		Daclatasvir
Inhibidores de la NS5A	Primera generación	Ledipasvir
		Ombitasvir
	Segunda generación	Elbasvir

AAD: antivirales de acción directa, IP: inhibidor de la proteasa.

2.2.2. La terapia libre de interferón

A partir de la aprobación de los AAD, el tratamiento de la hepatitis C sufrió constantes modificaciones. En la Guía de Práctica Clínica de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, de sus siglas en inglés *European Association for the Study of the Liver*) publicada en 2014²⁴, en la primera que se incluyen los AAD **sofosbuvir, simeprevir y daclatasvir**, todavía se incluye como opción el tratamiento combinado de estos tres AAD con INF-peg y RBV, si bien también se describen las primeras opciones de tratamientos libres de INF (sofosbuvir y RBV, sofosbuvir y simeprevir con o sin RBV, sofosbuvir y daclatasvir con o sin RBV) durante 12 o 24 semanas. El tipo de tratamiento y la duración del mismo dependía del grado de afectación hepática, el genotipo del VHC, la utilización y respuesta a tratamientos previos... La recomendación de la guía europea en ese momento (2014)²⁴ instaba a priorizar el tratamiento en pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) y con manifestaciones extrahepáticas (MEH) sintomáticas. En España, y en concreto en Burgos, pudimos utilizar estos fármacos desde la comercialización de los mismos, si bien inicialmente también se priorizó a los pacientes con enfermedad hepática más avanzada o MEH. Las tasas de RVS con la utilización de estas combinaciones libres de INF aumentó mucho: los primeros estudios describían

unas tasas de RVS >90% en los pacientes genotipo 1 y 2 tratados con estas combinaciones^{27,29-31}. En los pacientes con genotipo 3, la tasa permanecía >90% en pacientes sin cirrosis o con cirrosis si no habían recibido tratamiento antiviral con anterioridad, pero descendía hasta el 60% en pacientes tratados previamente y con cirrosis hepática³². En los pacientes con genotipo 4 no se disponía de estudios en ese momento, aunque se asumían tasas de RVS similares a las del genotipo 1. Tampoco se disponía de estudios con estas combinaciones en pacientes con genotipo 5 y 6²⁴.

Otro punto importante es que estos fármacos presentaban pocas contraindicaciones y eran muy bien tolerados, con pocos efectos adversos que obligaran a suspender el tratamiento²⁴.

En los años 2015 y 2016 se comercializaron varias nuevas moléculas: **sofosbuvir/ledipasvir**, **sofosbuvir/velpatasvir**, **paritaprevir/ombitasvir/ritonavir**, **dasabuvir** y **grazoprevir/elbasvir**. Debido a su mayor efectividad, facilidad de uso y tolerabilidad, la siguiente guía de tratamiento de la EASL (2016)³³ ya definió a los **tratamientos libres de INF como la mejor opción terapéutica** para los pacientes con infección crónica por VHC. La utilización de una u otra combinación dependía del genotipo del paciente, la gravedad de la enfermedad hepática y la respuesta a tratamientos previos. Además, era especialmente importante con estos fármacos la posibilidad de interacciones terapéuticas con otros tratamientos concomitantes, por lo que era otro factor a tener en cuenta a la hora de seleccionar el AAD más indicado en cada paciente. Las nuevas recomendaciones de tratamiento englobaban a todos los pacientes con enfermedad hepática compensada o descompensada en relación a una infección por VHC que desearan tratamiento y no presentaran contraindicaciones. Ahora bien, especificaban que este tratamiento no debía demorarse en los pacientes con fibrosis significativa (\geq F2) o cirrosis, MEH, pacientes con recurrencia del VHC postrasplante, pacientes con riesgo de rápida evolución de su enfermedad hepática por comorbilidades asociadas y pacientes con riesgo de transmitir la infección³³.

En la *tabla 2* se pueden ver las distintas opciones terapéuticas libres de INF para los pacientes con infección crónica por el VHC según el genotipo.

Tabla 2. Combinaciones libres de INF según el genotipo. Adaptado de Pawlotsky et al.³³

Combinación de AAD	Genotipos
SOF+RBV	2, 3 (subóptimo)
SOF/LDV+RBV	1, 4, 5, 6
SOF/VEL+RBV	1, 2, 3, 4, 5, 6
OBV/PAR/r+DBV+RBV	1
OBV/PAR/r+RBV	4
GZP/EBV+RBV	1, 4
SOF+DCV+RBV	1, 2, 3, 4, 5, 6
SOF+SMV+RBV	1 (subóptimo), 4

AAD: antivirales de acción directa, SOF: sofosbuvir, RBV: ribavirina, LDV: ledipasvir, VEL: velpatasvir, OBV: ombitasvir, PAR: paritaprevir, r: ritonavir, DBV: dasabuvir, GZP: grazoprevir, EBV: elbasvir, DCV: daclatasvir, SMV: simeprevir.

En 2017 se comercializaron dos nuevas combinaciones de AAD: **glecaprevir/pibrentasvir** y **sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir**. Así pues, se ampliaba el arsenal terapéutico, con combinaciones específicas para genotipos determinados y combinaciones pangénóticas (tabla 3).

Con la aparición de estas últimas combinaciones de fármacos, en la guía de la EASL de 2018³⁴, ya se definió que la mejor estrategia terapéutica para los pacientes con infección crónica por el VHC, debido a su eficacia virológica, facilidad de uso, seguridad y tolerabilidad era el **tratamiento con combinaciones de AAD libres de INF y**, como novedad, además, **libres de RBV**. Esta estrategia terapéutica estaba indicada en todo tipo de pacientes, hubiera recibido o no tratamiento previamente, tuviera o no una cirrosis y presentara o no algún tipo de descompensación de la cirrosis. Según las características de los pacientes se indicaban unas u otras combinaciones de fármacos, así por ejemplo los tratamientos que incluían un IP estaban contraindicados en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C, cirrosis descompensada o pacientes con episodios previos de descompensación debido al riesgo de toxicidad farmacológica secundaria al aumento de concentración plasmática de estos antivirales en este tipo de pacientes³⁴.

Además, las tasas de RVS con estos fármacos mejoraron notablemente, y por lo general eran superiores al 95% en los distintos genotipos (salvo el genotipo 3, como se comenta a continuación), independientemente de que los pacientes hubieran sido tratados o no previamente y del grado de fibrosis/cirrosis³⁵⁻⁴³.

El genotipo 3 pasó a ser el genotipo más difícil de curar, con tasas de RVS ligeramente inferiores a las descritas, sobre todo en pacientes que habían sido tratados previamente con INF y RBV, así como los pacientes con cirrosis, por lo que en estos casos era preciso alargar el tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir o añadir la molécula voxilaprevir a la combinación de sofosbuvir/velpatasvir^{44,45}.

Tabla 3. Combinaciones de AAD aprobadas y recomendadas en la guía europea de la EASL en 2018. Adaptado de Pawlotsky et al.³⁴

	Genotipo	Combinación de AAD
Específicas según genotipo	1, 4, 5, 6	SOF/LDV
	1, 4	OBV/PAR/r
	1	DBV
	1, 4	GZP/EBV
Pangenotípicas		SOF
		SOF/VEL
		SOF/VEL/VOX
		G/P

AAD: antivirales de acción directa, SOF: sofosbuvir, LDV: ledipasvir, OBV: ombitasvir, PAR: paritaprevir, r: ritonavir, DBV: dasabuvir, GZP: grazoprevir, EBV: elbasvir, VEL: velpatasvir, VOX: voxilaprevir, G: glecaprevir, P: pibrentasvir.

La última guía de la EASL sobre el tratamiento de la hepatitis C se publicó en 2020⁹, y en ella se recoge la estrategia final de tratamiento tras la aprobación de los últimos AAD. En esta guía solo se incluyen los siguientes fármacos: sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir y grazoprevir/elbasvir. La idea general recogida en la guía es utilizar **combinaciones pangenotípicas**, simplificando el tratamiento y sin necesidad de disponer del genotipo

para poder iniciar el mismo, permitiendo acceder más fácilmente a los tratamientos y conseguir mayores tasas de curación. De estas combinaciones, la única que no presenta un espectro pangentotípico es grazoprevir/elbasvir, con actividad frente a genotipos 1 y 4, pero indicada solo en pacientes con genotipo 1b dado la necesidad de prolongar el tratamiento y añadir RBV según la carga viral en los pacientes con genotipo 1a y 4, por lo que esta combinación está en desuso en nuestro medio.

En la *figura 1* se resume el orden cronológico de aprobación de los distintos AAD en España.

Figura 1. Orden cronológico de aprobación de los AAD en España. Adaptado del PEAHC⁴⁶.



3. Valoración pretratamiento

La valoración del paciente previa al tratamiento ha ido cambiando a lo largo de los últimos años.

La aparición de métodos no invasivos para medir la fibrosis hepática, tanto serológicos como la elastografía de transición (ET) y su uso extendido en los centros hospitalarios, ha reemplazado casi totalmente a la realización de biopsias hepáticas pretratamiento⁴⁷.

Existen **marcadores serológicos** patentados y no patentados para estimar la fibrosis de forma no invasiva. Los primeros comportan un coste e incluyen el FibroTest®, el Hepascore, el FibroMeter™ y el ELF™; los no patentados incluyen los modelos no comercializados que consisten en algoritmos que utilizan parámetros bioquímicos rutinarios; ejemplo de estos modelos son el APRI (de sus siglas en inglés *AST to*

Platelets Ratio Index) y el índice FIB-4⁴⁸.

Las ventajas de estos marcadores serológicos incluyen la alta aplicabilidad, la buena reproducibilidad entre laboratorios y la posibilidad de usarlo de forma generalizada. Además, en el caso de los test no patentados, sin coste⁴⁹.

En concreto, los test no patentados arriba mencionados, son simples, gratuitos y la información que proporcionan es fiable, aunque pueden perder sensibilidad en población africana⁹.

Para el cálculo del **APRI** se precisan las variables AST del paciente, valor límite superior de la normalidad (LSN) de AST del laboratorio y valor de plaquetas. El valor de corte para ausencia de fibrosis significativa (F0-F1) sería ≤ 0.5 y para diagnóstico de cirrosis (F4) sería > 1.5 ⁵⁰.

Para el cálculo del **índice FIB-4** se precisa conocer la edad del paciente, el nivel de AST y ALT y el valor de plaquetas. Un resultado de FIB-4 < 1.45 tiene un alto valor predictivo negativo para excluir fibrosis significativa (F3-F4). Un resultado > 3.25 tiene un alto valor predictivo positivo para confirmar la existencia de fibrosis significativa⁵¹.

Aunque hoy en día se dispone de calculadoras on-line e incluso existen aplicaciones móviles para poder calcular estos índices, en las *figuras 2 y 3* se pueden observar las ecuaciones para realizar el cálculo.

El **Fibroscan**[®] (Echosens, París, Francia) es un aparato basado en la ET unidimensional (*figura 4*), una técnica que utiliza el ultrasonido (5MHz) y las ondas de cizallamiento elásticas de baja frecuencia (50 Hz) que se propagan a través del hígado⁵². La velocidad de propagación de estas ondas se relaciona directamente con la rigidez del tejido hepático. Cuanto más rígido es el parénquima, más rápido se propaga la onda. Esta medida de rigidez se correlaciona con la fibrosis hepática estimada por biopsia hepática^{49,53,54}.

Figura 2. Ecuación para el cálculo de APRI.

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST (paciente)}}{\text{AST (LSN)}}}{\text{Plaquetas (x10}^9\text{/L)}} \times 100$$

APRI: *AST to Platelets Ratio Index*, AST: aspartato aminotransferasa, LSN: límite superior de la normalidad.

Figura 3. Ecuación para el cálculo del índice FIB-4.

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Edad x AST}}{\text{Plaquetas(x10}^9\text{/L) x } \sqrt{\text{ALT}}}$$

AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa.

Se trata de una técnica fácil y rápida, con alta reproducibilidad inter e intraobservador, que puede realizarse en la propia consulta y que requiere de un aprendizaje sencillo (aproximadamente unas 100 exploraciones)^{55,56}. Se realiza con el paciente en decúbito supino, colocando la sonda del equipo en el espacio intercostal a nivel de los arcos costales derechos 9-11, aproximadamente en el sitio donde se realizaría la punción de la biopsia, y allí se realizan los “disparos” o mediciones. El propio *software* del equipo determina si las mediciones son válidas o no.

El resultado final de la ET se considera válido si cumple los siguientes criterios:

1. Al menos 10 disparos válidos.
2. Tasa de éxito >60% (número de disparos válidos entre número total de disparos).
3. Rango intercuartílico (IQR, variabilidad de las mediciones) <30%.

El resultado se expresa en kilopascales (KPa) y el rango va de 1,5 a 75 KPa⁴⁹.

Existen algunas situaciones que dificultan o impiden la realización de la ET como son la obesidad, los espacios intercostales estrechos y la ascitis⁵². Además, el hecho de haber ingerido comida recientemente también puede sobreestimar el resultado del Fibroscan®, por lo que previamente se recomendaba ayuno de 2 horas antes de la exploración⁴⁹. Algunos estudios^{57,58} han hecho modificar la recomendación y actualmente se indica un mínimo de 3 horas de ayuno para considerar el resultado válido⁴⁸.

Los estadios de fibrosis se estratifican según la escala de METAVIR; los puntos de corte utilizados varían según la etiología de la enfermedad hepática de base. En nuestra práctica clínica habitual, los puntos de corte utilizados para la hepatitis C son los siguientes: <7.2 kPa (F0-F1), 7.2–9.4 kPa (F2), 9.5–12.5 kPa (F3) y >12.5 kPa (F4)⁵⁴.

En general, los métodos no invasivos como la ET o los marcadores serológicos tienen una buena concordancia en el diagnóstico de cirrosis frente al diagnóstico de ausencia de fibrosis, siendo menos precisos a la hora de establecer los grados intermedios de fibrosis⁴⁹.

Así pues, la combinación de marcadores serológicos o de un marcador serológico con el Fibroscan® aumenta la precisión en el diagnóstico de la fibrosis^{54,59}.

Es importante tener en cuenta que los métodos no invasivos, en general, están validados en los escenarios pretratamiento antiviral, por lo que según las recomendaciones actuales, no deben ser utilizados para establecer el grado de fibrosis postratamiento^{9,48}.

Figura 4. Aparato de Fibroscan® utilizado en el Hospital Universitario de Burgos.



Con los primeros AAD^{24,60}, dado que se utilizaban conjuntamente con INF-peg y RBV, era importante disponer de una analítica hepática basal, se recomendaba la realización de una ecografía abdominal inicial, cuantificar el ARN-VHC, determinar la fibrosis hepática (con métodos no invasivos), descartar otras causas de enfermedad hepática e identificar el genotipo y el polimorfismo de la IL28B (esto último tenía implicaciones en la respuesta al tratamiento con INF-peg y RBV).

Con la aparición de los tratamientos pangenotípicos, la valoración inicial se simplificó notablemente. En la actualidad únicamente es necesario tener una cuantificación del ARN para confirmar la replicación viral y una medición de fibrosis basal (con métodos no invasivos) para establecer la necesidad de seguimiento posterior. Conocer las comorbilidades asociadas (como el consumo de alcohol, la presencia de diabetes u obesidad y la coinfección con otros virus como el de la hepatitis B) es importante para tenerlo en cuenta en la progresión de la enfermedad a pesar de la curación de la

hepatitis C^{9,34}.

A la hora de iniciar un AAD es crucial conocer el tratamiento habitual que realiza el paciente para evitar interacciones. A pesar de que cada vez los AAD presentan menos interacciones con los fármacos más habitualmente utilizados, todavía existen algunas que limitan la utilización de los mismos u obligan a modificar la dosis, e incluso, como es el caso de la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital, que presentan interacción grave con todos los AAD comercializados que imposibilitan su uso⁹. Desde la Universidad de Liverpool se desarrolló en 2010 una página web donde es posible consultar la interacción de estos AAD con más de 800 fármacos: www.hep-druginteractions.org; es una página que cuenta con el aval de la EASL y es utilizada a diario por la mayoría de los hepatólogos que prescribimos tratamientos para la hepatitis C.

4. Seguimiento postratamiento

Tras la RVS, los pacientes sin fibrosis avanzada (F0-F2) se consideran curados y pueden ser, en principio, dados de alta. Como se ha mencionado previamente, la existencia de comorbilidades puede interferir en la progresión de la enfermedad hepática por lo que habrá que tenerlas en cuenta a la hora de decidir si el paciente precisa seguimiento⁹. En los pacientes con fibrosis avanzada (F3) o cirrosis (F4), sigue existiendo riesgo de desarrollar CHC, aunque éste es más bajo que en los pacientes con carga viral detectable, por lo que debe mantenerse el cribado semestral con ecografía abdominal^{9,61}.

El cribado de varices debe de realizarse en todos los pacientes con cirrosis según las recomendaciones de la última actualización de Baveno VII⁶².

Es importante advertir que tras curar la hepatitis C existe posibilidad de **reinfección**, por lo que en pacientes usuarios de drogas por vía parenteral (UDPV) u hombres que tienen sexo con hombres con persistencia de conductas de riesgo, es importante explicar esta posibilidad y hacer hincapié en las medidas de prevención, a la vez que

monitorizar, al menos de forma anual, el ARN-VHC para diagnosticar una posible reinfección⁹.

5. Nuevo reto: la eliminación

Los estudios clásicos estimaban una prevalencia global de la infección por el VHC en torno al 2-3%, lo que equivaldría a 130-170 millones de personas infectadas en el mundo⁵. Ahora bien, la prevalencia real de la hepatitis C ha sido desconocida durante mucho tiempo.

En España, a raíz de la aparición de los AAD, se realizaron estudios para conocer la prevalencia real de la enfermedad. En estos estudios presentados entre los años 2017 y 2018, la seroprevalencia de anti-VHC publicada se situaba en torno al 0,8 y el 1,2% de la población adulta, con una tasa de replicación (ARN-VHC positivo) de entre el 0,2 y el 0,4%⁶³⁻⁶⁶.

El Ministerio de Sanidad del Gobierno de España publicó un informe en 2019 con los datos de un estudio de seroprevalencia realizado entre los años 2017 y 2018, donde se describía una prevalencia de anti-VHC en población general de 20 a 80 años del 0,85%, con una tasa de infección activa (ARN-VHC positivo) del 0,22%. Se identificó un claro patrón por sexo y edad, con prevalencias de anti-VHC más elevadas en hombres mayores de 50 años y mujeres mayores de 70 años. La mayor prevalencia de infección activa se observó en varones de entre 50 y 69 años (en torno al 0,8%)¹⁰. Esta prevalencia era más baja que la descrita en estudios previos y podía relacionarse con la instauración de los tratamientos libres de INF¹⁶.

En 2015 la OMS publicó la **Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra las Hepatitis Víricas para 2016-2021**⁶⁷. Se trataba de una estrategia global en el sector sanitario en hepatitis virales con el **objetivo de conseguir su eliminación como problema de salud pública para el año 2030**.

Esta idea surgió debido al alto impacto en mortalidad que presentaban las hepatitis víricas, estimando que anualmente existían 1,4 millones de muertes por infección aguda, cirrosis y carcinoma hepatocelular relacionados con las hepatitis. De estas muertes, el 35% se asociaba a la hepatitis C. En esta estrategia se define la eliminación

como una reducción del 90% en las nuevas infecciones por VHC y una reducción del 65% en la mortalidad por VHC.

Como resultado de este compromiso global, en España, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó en 2015 el **Plan Estratégico Nacional para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud** (PEAHC)⁴⁶, con el objetivo de disminuir la morbimortalidad asociada a esta infección, desde la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las personas infectadas por el VHC¹⁰. Según los datos disponibles, desde el 1 de enero de 2015 al 31 de agosto de 2020 se trataron en España 143.955 pacientes con una tasa de RVS del 95%. Este plan, pionero a nivel mundial, ha permitido poner a España en el foco de los países que más han avanzado para conseguir los objetivos marcados por la OMS para la eliminación de la hepatitis C en el año 2030^{16,67}.

Aun así, se estima que existen todavía unas 76.500 personas con replicación activa por VHC en España y que de éstas, unas 22.500 no conocen que presentan esta infección, así pues, la tasa de detección es todavía subóptima en nuestro medio¹⁰.

Esta inadecuada tasa de diagnóstico puede relacionarse con la existencia de un grupo de pacientes que se encuentran fuera del sistema sanitario (grupos sociales vulnerables, UDVP, inmigrantes...)¹⁶. Es importante identificar a estos sujetos ya que el diagnóstico y tratamiento de la infección presenta un beneficio no solo a nivel personal, sino también a nivel de salud pública, permitiendo un control de la transmisión⁶⁸.

Así pues, desde la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) se elaboró en 2019 un **documento de posicionamiento** para la eliminación de la hepatitis C¹⁶ en el que se establecían unas recomendaciones para conseguir esta eliminación (*tabla 4*).

De todas las recomendaciones recogidas en este documento¹⁶, una de las más interesantes y polémicas es el **cribado** de la infección por VHC. Existen diversas estrategias de cribado de esta infección.

Si tenemos en cuenta la edad como factor de riesgo, los resultados de los estudios económicos que evalúan el coste-efectividad del cribado recomiendan efectuarlo en la

población de 20 a 79 años. Pero la AEEH, dado que la mayoría de los casos no diagnosticados se concentran en el segmento de 40-70 años, recomienda la determinación de anticuerpos frente al VHC al menos una vez en la vida en este tramo de edad.

También es importante realizar cribado en la población con factores de riesgo de adquisición de la infección por VHC: UDVP, antecedente de transfusión de sangre o hemoderivados antes de 1992, antecedentes de procedimientos invasivos antes de la utilización de material de inyección de un solo uso (1980), pacientes en hemodiálisis, antecedentes de tatuajes y *piercings* realizados sin la debida seguridad, personal sanitario tras exposición accidental, convivientes y parejas sexuales de personas infectadas por el VHC, personas con relaciones sexuales de riesgo sin protección, recién nacidos de madres infectadas, internos de instituciones penitenciarias e inmigrantes.

Como se ha mencionado previamente, parte de los pacientes con replicación activa desconocen la existencia de esta infección, a pesar de que algunos presentan serología positiva desde hace años; existe también un grupo de pacientes que estando diagnosticados nunca han sido tratados o si han sido tratados no presentan RVS. Con todo esto, es importante realizar una **búsqueda activa** de pacientes diagnosticados previamente que por un motivo u otro siguen presentando carga viral detectable.

Teniendo en cuenta la existencia de personas que se encuentran fuera del sistema sanitario, es fundamental también idear programas dirigidos a la **microeliminación** del VHC en estas poblaciones vulnerables, realizando una búsqueda activa en todos los dispositivos asistenciales/sociales a los que acuden¹⁶. Es en esta dirección hacia donde están yendo todos los esfuerzos en la actualidad.

Tabla 4. Recomendaciones de la Asociación Española para el Estudio del Hígado para la eliminación del virus de la hepatitis C. Adaptado de Crespo et al¹⁶.

1. Combinación de métodos de cribado del VHC
 - a. Cribado poblacional etario
 - b. Cribado basado en los factores de riesgo
 - c. Búsqueda activa de pacientes diagnosticados previamente pero que nunca han sido tratados o bien han sido tratados pero no han obtenido la curación
 - d. Estrategias de microeliminación en poblaciones vulnerables
2. Diagnóstico en un solo paso
3. Diagnóstico en el punto de atención al paciente
4. Vinculación del diagnóstico al tratamiento
5. Dispensación delegada
6. Desarrollo y utilización de marcadores de eliminación del VHC
7. Estricta vigilancia epidemiológica para el diagnóstico de las reinfecciones
8. Incremento del conocimiento de la enfermedad por parte de profesionales de la salud y de la población general

VHC: virus de la hepatitis C.

MOTIVACIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

MOTIVACIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

A raíz de la aparición de los AAD en 2011 el tratamiento de la hepatitis C sufrió una revolución. Aunque inicialmente estos AAD se debían combinar con INF-peg y RBV (lo que se conoce como triple terapia) y estaban indicados solo en genotipo 1, como se ha comentado previamente, la tasa de RVS aumentó de forma considerable. Además, como el genotipo 1 es el más frecuente en nuestro medio, se pudo tratar a un buen número de pacientes con estas triples terapias.

El fin de todos estos tratamientos es conseguir la RVS. Está descrito que tras la RVS conseguida con INF-peg y RBV existe una mejoría clínica y una mejor calidad de vida relacionada con la salud⁶⁹.

Esta mejoría inicial en las tasas de RVS y, posteriormente, el hecho de poder ampliar el abanico de pacientes a los que se podía ofrecer tratamiento antiviral con las terapias libres de INF, con menos efectos adversos y complicaciones, fue la motivación inicial de esta tesis.

La fibrosis hepática es el factor que más se asocia con la progresión de la enfermedad hepática e, históricamente, uno de los marcadores más importantes para decidir iniciar el tratamiento antiviral. Hasta la aparición del Fibroscan®, la biopsia hepática era el patrón oro para estadiar esta fibrosis⁷⁰. Debido a que se trata de una técnica invasiva y cara, que puede conllevar errores de muestra, se extendió la utilización de métodos no invasivos tanto serológicos (APRI, FIB-4) como elastográficos, que como se ha mencionado previamente, miden la rigidez hepática y tienen buena correlación con la fibrosis hepática estimada por biopsia⁷¹.

Se habían publicado estudios en los que se describía mejoría de la fibrosis tras curación del VHC con INF-peg y RBV medida por biopsia hepática⁷²⁻⁷⁴. A raíz de la aparición del Fibroscan®, también estaba descrita mejoría de los valores de ET tras el tratamiento con INF-peg y RBV⁷⁵⁻⁸⁰, pero hasta el momento, no había datos sobre la evolución de la ET tras tratamiento con AAD. Así pues, una vez protocolizada la medición de fibrosis pretratamiento con ET en nuestro medio, nos pareció interesante ver si la RVS tras la

triple terapia se relacionaba con una mejoría en los valores de ET, sobre todo en los pacientes que presentaban un estadio avanzado de fibrosis (F3-F4) que eran los menos representados en los estudios⁸¹. De ahí surgió nuestro primer trabajo:

*Sáez-Royuela F, Linares P, Cervera LA, Almohalla C, Jorquera F, Lorenzo S, García I, Karpman G, **Badía E**, Vallecillo MA, Moncada A, Calvo S, Olcoz JL; Castile and Leon Hepatology Association (ACyLHE). Evaluation of advanced fibrosis measured by transient elastography after hepatitis C virus protease inhibitor-based triple therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016;28(3):305-12.*

La aparición de las terapias libres de INF fue un hito en el tratamiento de la hepatitis C, ya que se ampliaba notablemente la accesibilidad a la terapia antiviral a muchos pacientes que, o bien no habían tolerado el tratamiento con INF o bien presentaban contraindicaciones. Los primeros estudios de registro con estas terapias presentaban, como ya se ha mencionado, tasas de RVS muy elevadas, lo que hacía todavía más atractivos estos tratamientos. Así pues, nuestro segundo trabajo fue dirigido a evaluar la tasa de RVS y el perfil de seguridad de estas terapias en nuestro medio, con un estudio en vida real:

*Ramos H, Linares P, **Badía E**, Martín I, Gómez J, Almohalla C, Jorquera F, Calvo S, García I, Conde P, Álvarez B, Karpman G, Lorenzo S, Gozalo V, Vázquez M, Joao D, de Benito M, Ruiz L, Jiménez F, Sáez-Royuela F, Asociación Castellano Y Leonesa de Hepatología ACyLHE. Interferon-free treatments in patients with hepatitis C genotype 1-4 infections in a real-world setting. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2017;8(2):137-146.*

Tal y como se ha referenciado anteriormente, la finalidad de estos tratamientos es conseguir la RVS ya que se ha demostrado, al menos con terapias basadas en INF, que esto se relaciona con una mejoría clínica del paciente, en contraposición a los pacientes en los que no existe RVS donde la enfermedad hepática progresa a estadios más graves⁶⁹. Ver la evolución a largo plazo de los pacientes que presentaban RVS tras el tratamiento con AAD fue el objetivo de nuestro tercer trabajo:

***Badía Aranda E**, Fernández Marcos C, Puebla Maestu A, Gozalo Marín V, Vinuesa Campo R, Calvo Simal S, Gómez Camarero J. Evolution of patients with chronic hepatitis C infection with advanced fibrosis or cirrhosis cured with direct-acting antivirals. Long-*

term follow-up. Gastroenterol Hepatol. 2022:S0210-5705(22)00064-4.

Cronológicamente, este trabajo fue publicado en último lugar debido a la pandemia por SARS-COV-2 que llegó a España en los primeros meses de 2020 y nos obligó a publicar el estudio más tarde de lo previsto.

La pandemia, como en la mayoría de aspectos de nuestra vida, hizo cambiar el curso de esta tesis. Los centros hospitalarios pararon su actividad asistencial habitual para dedicarse, casi en exclusiva, a la valoración y tratamiento de pacientes con COVID-19 (enfermedad por coronavirus, de sus siglas en inglés *coronavirus infectious disease*). Así pues, el tratamiento de pacientes con hepatitis C se vio paralizado durante los meses en los que la actividad en consulta externa estuvo suspendida. Dado que uno de los pilares del tratamiento para la COVID-19 eran los inmunosupresores, siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad⁸², a todos los pacientes que ingresaban en nuestro centro con esta enfermedad se les realizaba serología de hepatitis B y C, sobre todo para evitar la posible reactivación de la hepatitis B en el contexto del uso de estos inmunosupresores. Así pues, de forma oportunista se realizó un cribado de la infección por el VHC, lo que motivó la publicación de nuestro tercer artículo:

*Gómez Camarero J, **Badia Aranda E**, Quiñones Castro R, Saiz Chumillas RM, Alcoba Vega L, Díez Ruiz S, Gómez Manero N, Vinuesa Campo R, Jorquera Plaza F. Hepatitis B and C screening in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. Gastroenterol Hepatol. 2021:S0210-5705(21)00250-8*, si bien, a efectos de esta tesis, se comentará en cuarto lugar, ya que los resultados obtenidos, como se verá más adelante, son la consecuencia inmediata de la respuesta a los tratamientos antivirales a los que hacemos referencia en los tres artículos anteriores.

HIPÓTESIS – OBJETIVOS – RESULTADOS

Artículo 1

Sáez-Royuela F, Linares P, Cervera LA, Almohalla C, Jorquera F, Lorenzo S, García I, Karpman G, Badia E, Vallecillo MA, Moncada A, Calvo S, Olcoz JL; Castile and Leon Hepatology Association (ACyLHE). Evaluation of advanced fibrosis measured by transient elastography after hepatitis C virus protease inhibitor-based triple therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016;28(3):305-12.

Hipótesis

La fibrosis hepática es el principal factor predictor de la progresión de la enfermedad hepática⁷⁰. Antes de la aparición de la elastografía de transición y la medición de la rigidez hepática como un marcador subrogado de fibrosis hepática, era necesario la realización de una biopsia hepática previa al inicio del tratamiento antiviral⁷⁰. Además, existen estudios que han valorado la evolución de la fibrosis hepática con biopsias seriadas tras el tratamiento antiviral con INF-peg y RBV. Estos estudios han demostrado que el tratamiento antiviral mejora la histología hepática⁷²⁻⁷⁴, aunque la inclusión de pacientes con cirrosis era escasa⁸¹. Con la aparición de la elastografía de transición, se dispone de información acerca de la regresión de la fibrosis medida por este método no invasivo tras conseguir la RVS con INF-peg y RBV⁷⁵⁻⁸⁰.

La aparición de los primeros AAD (telaprevir y boceprevir), nos hizo plantear si existía también mejoría de la fibrosis hepática medida de forma no invasiva en los pacientes curados con triple terapia, sobre todo en los pacientes en los que la enfermedad estaba más avanzada (F3, F4).

Objetivos

En primer lugar, se pretende evaluar si existe variación en los niveles de rigidez hepática utilizando la elastografía de transición como un marcador subrogado de fibrosis hepática en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 y fibrosis hepática avanzada tratados con inhibidores de la proteasa (boceprevir o telaprevir) en relación con la RVS.

En segundo lugar, se pretende analizar si, en estos pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis curados con triple terapia, se produce regresión hacia estadios de rigidez hepática no significativos medidos por elastografía de transición.

Resultados

Se analizaron un total de 90 pacientes, 70 (78%) eran hombres, con una edad media de $52,42 \pm 8,57$ años. El 57% de los pacientes tenía un grado F4 de fibrosis medida por ET de forma basal y el 76% había recibido tratamiento previamente. La tasa de RVS fue del 71%. La rigidez hepática disminuyó en el 89% de los pacientes que consiguieron la RVS en el Fibroscan® realizado al final del seguimiento (a las 24 semanas tras finalizar el tratamiento). El valor de mediana de rigidez hepática al final del seguimiento respecto al basal descendió en 5,1 KPa (35%) en los pacientes que consiguieron la RVS frente a un descenso de 0,1 KPa (0,5%) en los pacientes que no la consiguieron. En el 58% de los pacientes que presentaban RVS el valor de rigidez hepática disminuyó por debajo de 9,5 KPa (lo que se considera fibrosis avanzada). En 71% de los pacientes que presentaban RVS y cirrosis medida por elastografía de transición de forma basal, consiguieron disminuir los valores de elastografía por debajo de 12,5 KPa (lo que se considera como F4 o cirrosis) al final del seguimiento.

La RVS fue la única variable que se asoció con la mejoría de la rigidez hepática en el análisis multivariante (odds ratio: 17,3; IC 95%: 4,4–67,6; $p < 0,001$).

Conclusiones

En los pacientes con fibrosis avanzada medida por elastografía de transición antes del inicio de la triple terapia con inhibidores de la proteasa que presentan RVS, la rigidez hepática disminuye de forma significativa a las 24 semanas tras el tratamiento.

Esto sugiere la posibilidad de que exista mejoría de la fibrosis y regresión de la cirrosis medida mediante elastografía de transición tras la RVS en una proporción significativa de pacientes.

Artículo 2

Ramos H, Linares P, **Badia E**, Martín I, Gómez J, Almohalla C, Jorquera F, Calvo S, García I, Conde P, Álvarez B, Karpman G, Lorenzo S, Gozalo V, Vázquez M, Joao D, de Benito M, Ruiz L, Jiménez F, Sáez-Royuela F, Asociación Castellano Y Leonesa de Hepatología ACyLHE. *Interferon-free treatments in patients with hepatitis C genotype 1-4 infections in a real-world setting. World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017;8(2):137-146.

Hipótesis

La aparición de la siguiente generación de AAD que se administraban sin INF hizo aumentar las tasas de RVS >90% en ensayos clínicos, además de aumentar el perfil de seguridad y la tolerabilidad de los pacientes que recibían estas combinaciones, en comparación con los tratamientos previos⁸³. Sin embargo, la información extraída de los ensayos clínicos puede tener poca aplicabilidad en la práctica clínica habitual dado que la población general es más heterogénea, con pacientes menos seleccionados que en los ensayos clínicos. Conocer la efectividad en vida real de estas combinaciones de fármacos y los efectos adversos derivados es esencial a la hora de establecer indicaciones terapéuticas a los pacientes con infección crónica por el VHC^{84,85}.

Objetivos

Investigar la efectividad y la seguridad de varias combinaciones de fármacos libres de INF en pacientes infectados por el VHC en vida real.

Además, también se pretende analizar si los pacientes que cumplen o no con los criterios de inclusión de los ensayos clínicos tienen la misma eficacia y perfil de seguridad que los pacientes tratados en un escenario de vida real.

Resultados

Se incluyeron 462 pacientes, 311 (67,3%) fueron hombres, con una edad media de 54 (15-87) años. Basalmente, más de la mitad de los pacientes (56,7%) presentaban cirrosis, si bien la mayoría (86,7%) tenían un estadio Child-Pugh A. En nuestro medio, el tratamiento más prescrito fue simeprevir/sofosbuvir (36,4%), seguido de sofosbuvir/ledipasvir (24,9%) y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (r)/dasabuvir (19,9%).

Se agregó RBV en 198 pacientes (42,9%). La RVS fue de 94,6% (437/462 pacientes). Esta RVS oscilaba entre 93,3% y 100% según el genotipo (1-4). Según si los pacientes cumplían o no los criterios de inclusión de los ensayos clínicos, consiguieron la RVS 96,2% frente al 91,9%, respectivamente ($p= 0,049$).

Los criterios de inclusión utilizados para realizar la separación en dos grupos eran los más frecuentes en la mayoría de los estudios fase III: edad 18-70 años, ARN-VHC >10.000, hemoglobina ≥ 11 g/dL en hombres o ≥ 12 g/dL en mujeres, plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$, GPT ≤ 200 UI/mL, bilirrubina total ≤ 1.5 mg/dL, albúmina ≥ 3.5 mg/dL, INR ≤ 1.5 , Child-Pugh A y MELD < 12. Solo si se cumplían todos los criterios, se consideraban dentro del grupo de pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

En nuestra cohorte, el 63% de los pacientes cumplían estos criterios de inclusión.

El 72,9% de los pacientes presentaron ARN-VHC indetectable en la semana 4 tras el inicio del tratamiento. En el análisis univariante, los factores que se asociaron con la RVS fueron los niveles bajos de rigidez hepática, la ausencia de cirrosis, el recuento plaquetario más elevado, los niveles mayores de albúmina, no precisar reducir dosis de RBV, el ARN-VHC indetectable en semana 4 y cumplir con los criterios de los ensayos clínicos. En el análisis multivariante, únicamente la albúmina era un factor predictivo independiente de fallo terapéutico ($p=0,04$). Los efectos adversos más frecuentes fueron la astenia (22,5%), seguido de la cefalea (11,7%) y la anemia (11,3%), destacando que ésta última fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes que recibió RBV. Once pacientes (2,4%) desarrollaron eventos adversos graves; 0,7% y 5,2% en función de si cumplían o no los criterios de inclusión de los ensayos clínicos, respectivamente ($p= 0,003$). Cabe destacar que el 91% de los pacientes que presentaron un efecto adverso grave presentaba cirrosis, la mayoría en estadio avanzado (Child-Pugh B-C), presentando una tasa de descompensación hepática del 63%.

Conclusiones

Una gran proporción de los pacientes con infección crónica por el VHC consiguió la RVS. En los pacientes en los que no se cumplen los criterios de inclusión en los ensayos clínicos, deben de optimizarse los regímenes de tratamiento.

Artículo 3

Badia Aranda E, Fernández Marcos C, Puebla Maestu A, Gozalo Marín V, Vinuesa Campo R, Calvo Simal S, Gómez Camarero J. Evolution of patients with chronic hepatitis C infection with advanced fibrosis or cirrhosis cured with direct-acting antivirals. Long-term follow-up. Gastroenterol Hepatol. 2022:S0210-5705(22)00064-4.

Hipótesis

Las terapias basadas en INF fueron el estándar de tratamiento de los pacientes con infección crónica por VHC durante décadas¹⁸, a pesar de las limitaciones que tenía este tratamiento por sus contraindicaciones y marcada toxicidad²⁴. Además, las tasas de RVS eran relativamente bajas⁸⁶, pero algunos estudios han conseguido demostrar que la RVS obtenida tras las terapias basadas en INF se relacionaban con una mejoría clínica del paciente^{69,87,88}. La aparición de los AAD, ha permitido aumentar el grupo de pacientes que pueden recibir tratamiento antiviral y también ha aumentado las tasas de RVS³³. Ahora bien, lo que aun queda por demostrar es si la RVS conseguida con los AAD se relaciona también con beneficios clínicos para el paciente.

Objetivos

Analizar la evolución de las variables analíticas, de la fibrosis y la aparición de eventos clínicos (aparición de varices esofágicas, descompensaciones de la cirrosis, hepatocarcinoma) en los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (F3 o F4) tratados y curados con AAD a lo largo del seguimiento.

Resultados

En el periodo de estudio se trataron 169 pacientes con hepatitis C y fibrosis avanzada o cirrosis: 123 (72,8%) fueron hombres, la edad media fue de 57,5 ±12 años; 117 (69,2%) presentaban cirrosis, 99 (84,6%) en estadio Child-Pugh A. El 96,4% de los pacientes consiguió RVS.

La mediana de seguimiento fue de 46,14 (2,89 - 62,55) meses. Se realizó una vista basal (VB) previa al tratamiento y un seguimiento a las 12 semanas (12 s) y al año, 2, 3 y 4 años tras el fin del tratamiento antiviral. Durante el seguimiento se observó un aumento significativo de plaquetas [$155 \times 10^3/\mu\text{L}$ (VB); $163 \times 10^3/\mu\text{L}$ (12s)], colesterol [158 mg/dL (VB); 179 mg/dL (12s)] y albúmina [$4,16 \text{ g/dL}$ (VB); $4,34 \text{ g/dL}$ (12s)] y un descenso significativo de ALT [82 UI/L (VB); 23 UI/L (12s)], AST [69 UI/L (VB); 26 UI/L (12s)], GGT [118 UI/L (VB); 48 UI/L (12s)], y bilirrubina [$0,9 \text{ mg/dL}$ (VB); $0,7 \text{ mg/dL}$ (12s)] que sucedía de manera precoz, entre los valores basales y los valores de la analítica realizada a las 12 semanas tras el fin del tratamiento. La fibrosis disminuyó, también inicialmente, tanto estimada por métodos serológicos como por Fibroscan® [$19,9 \text{ KPa}$ (VB); $14,8 \text{ KPa}$ (12s)]; $p < 0,05$].

Durante el seguimiento, el 8,1% de los pacientes con cirrosis compensada presentó alguna descompensación y un 4,5% desarrolló varices esofágicas.

Nueve (5,52%) pacientes presentaron hepatocarcinoma *de novo* durante el seguimiento; seis (3,68%) lo presentaban basalmente y de ellos el 40% sufrió una recidiva. Durante el periodo de seguimiento la mortalidad fue del 9,2%.

Conclusiones

Existe mejoría de los parámetros analíticos y de la fibrosis hepática medida por métodos no invasivos en los pacientes F3-F4 curados con AAD. Sin embargo, el riesgo de descompensación y de hepatocarcinoma persiste, por lo que se debe mantener el seguimiento.

Artículo 4

Gómez Camarero J, Badia Aranda E, Quiñones Castro R, Saiz Chumillas RM, Alcoba Vega L, Díez Ruiz S, Gómez Manero N, Vinuesa Campo R, Jorquera Plaza F. Hepatitis B and C screening in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. Gastroenterol Hepatol. 2021:S0210-5705(21)00250-8.

Hipótesis

La OMS ha establecido como uno de sus objetivos la eliminación de las hepatitis víricas para el año 2030⁶⁷. En cuanto a la infección por VHC, la aparición de los nuevos AAD y la elaboración del PEAHC⁴⁶ ha permitido el tratamiento de un gran número de personas con hepatitis C en nuestro país. A pesar de esto, un estudio nacional de seroprevalencia llevado a cabo por el Ministerio de Sanidad en 2018 estimó una prevalencia de anticuerpos anti-VHC del 0,85% y de individuos con ARN del VHC detectable de un 0,22%, lo que permite calcular la existencia de unas 76.500 personas con hepatitis C no tratadas en nuestro país¹⁰.

En 2019, la AEEH publicó un documento de posicionamiento en el que recomendaba varias estrategias para la eliminación de la hepatitis C en España¹⁶ en la que incluía el cribado por grupos de edad, en los grupos de más riesgo y buscar pacientes diagnosticados y no tratados o no curados. Todas estas estrategias permiten que España sea uno de los países con mayor probabilidad de lograr el objetivo de la OMS de eliminación de la hepatitis C⁶⁷. La pandemia por COVID-19 paralizó el cribado de las hepatitis virales dado que se suspendió mucha de la actividad asistencial habitual en los centros hospitalarios, lo que supuso un reto para el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades. Sin embargo, el alto número de ingresos hospitalarios debido a la COVID-19 constituyó una oportunidad para continuar el cribado de las hepatitis virales y así seguir avanzando para cumplir con el objetivo de eliminación de la OMS.

Objetivos

El objetivo principal del estudio fue evaluar el resultado de una estrategia de cribado de la infección por VHC y VHB en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Como objetivos secundarios, se investigó el porcentaje de pacientes diagnosticados de hepatitis C mediante el cribado que pudo acceder al tratamiento con AAD y si la infección por SARS-COV-2 y su tratamiento tuvo algún impacto sobre la evolución y el tratamiento de la infección por el VHB.

Resultados

En el periodo desde el 1 de marzo al 31 de diciembre de 2020 ingresaron 4662 pacientes con COVID-19: el 56,3% fueron varones, la edad mediana fue 76 (0-104)

años. Se realizó serología de hepatitis B a 2915 (62,5%) pacientes; 253 (8,75%) presentaban anti-HBc positivo y 11 (0,38%) AgHBs positivo. De los 11 pacientes AgHBs positivo, 4 desconocían el diagnóstico, 7 recibieron esteroides y uno de los siete tratado con corticoides recibió profilaxis de la reactivación del VHB. Hubo un caso de reactivación del VHB. Se determinaron anticuerpos anti-VHC a 2895 (62%) pacientes; 24 (0,83%) fueron positivos. De ellos, 13 pacientes estaban diagnosticados: 10 habían recibido tratamiento, uno se había curado espontáneamente y dos no habían sido tratados. De los 11 restantes, 10 tenían ARN-VHC indetectable. En total, solo 3 (0,10%) pacientes tenían carga viral detectable. Sin embargo, ninguno recibió tratamiento (2 tenían más de 90 años con comorbilidades, uno falleció por COVID-19).

Conclusiones

El cribado de hepatitis C en pacientes ingresados por COVID-19 en nuestro medio ha mostrado menor utilidad de la esperada. La baja prevalencia de la infección activa tras los tratamientos antivirales y la alta edad mediana de nuestra población limitan la detección de potenciales candidatos a tratamiento. El cribado de hepatitis B debería dirigirse a prevenir la reactivación en pacientes que precisen tratamiento con inmunosupresores.

PUBLICACIONES

Artículo 1

DOI: 10.1097/MEG.0000000000000533

Artículo 2

DOI: 10.4292/wjgpt.v8.i2.137

Artículo 3

DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.02.002

Artículo 4

DOI: 10.1016/j.gastrohep.2021.09.002

DISCUSIÓN

La aparición de los AAD ha supuesto una revolución en el tratamiento de la hepatitis C, no solo porque al presentar menos efectos adversos existen menos contraindicaciones y se ha ampliado de forma considerable el número de pacientes al que se pueden administrar estos fármacos, sino también porque las tasas de RVS se han visto significativamente aumentadas en todos los estadios de fibrosis⁸⁹. Por todo esto, los **AAD se consideran uno de los logros terapéuticos más importantes de los últimos 20 años**⁹⁰.

Ahora bien, desde el tratamiento con los primeros AAD que se administraban con INF y RBV hasta los AAD tal y como los conocemos en la actualidad, se ha recorrido un gran camino. No solo en cuanto al tipo de fármacos utilizados sino también en cuanto al manejo pre y postratamiento de los pacientes con infección crónica por VHC. Debido al rápido desarrollo de estos fármacos, el tratamiento dirigido a estos pacientes ha estado en continuo cambio, por lo que de forma prácticamente bienal se han ido actualizando las guías clínicas de tratamiento europeas^{9,24,33,34,60}.

De forma paralela, se ha ido modificando nuestra práctica clínica diaria y el manejo de estos pacientes, a la vez que han ido surgiendo las hipótesis de investigación de los artículos que se incluyen en esta tesis.

Con la aprobación de los primeros AAD en nuestro medio, apareció también la posibilidad de utilizar la ET como método no invasivo para valorar la fibrosis de estos pacientes. La ET mide la rigidez del parénquima hepático, que presenta una alta correlación con la fibrosis hepática evaluada mediante biopsia hepática previa al tratamiento^{49,53}.

El tratamiento antiviral con INF-peg y RBV había demostrado una mejoría de fibrosis histológica⁷²⁻⁷⁴ en los pacientes que conseguían la RVS. Ahora bien, la biopsia hepática es una técnica invasiva y cara que puede presentar complicaciones que en algunos casos excepcionales pueden ser fatales. Además, en algunas ocasiones se ha cuestionado la fiabilidad de la biopsia para determinar la fibrosis debido a errores de

muestra y a la variabilidad intra e interobservador, por lo que no parece que sea un buen procedimiento para realizar de forma seriada en el control de la evolución de la enfermedad⁵³.

Los primeros estudios realizados con la ET se diseñaron para estimar la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C no tratados⁵², pero dada la ventaja de esta técnica frente a la biopsia hepática, sobre todo en cuanto a la desaparición de los riesgos y a la alta reproducibilidad de esta técnica⁵⁵, posteriormente se estudió también su utilidad para evaluar la fibrosis tras el tratamiento antiviral. Los estudios con INF-peg y RBV demostraron una mejoría de los valores de Fibroscan® tras conseguir la RVS⁷⁵⁻⁸⁰, por lo que, con la aparición de los primeros AAD, se quiso valorar si esta mejoría se encontraba también tras la RVS obtenida con triple terapia, realizando una ET de control a las 24 semanas tras finalizar el tratamiento. En los hallazgos de nuestro estudio *Evaluation of advanced fibrosis measured by transient elastography after hepatitis C virus protease inhibitor-based triple therapy* puede confirmarse que sí existía una mejoría en los valores de ET de los pacientes con fibrosis avanzada, que era la población de estudio, a las 24 semanas de la RVS obtenida con triple terapia. De hecho, existía una mejoría en los valores de rigidez hepática en más del 75% de los pacientes estudiados, y en prácticamente la mitad de estos pacientes, esta mejoría era mayor al 30%, que era incluso mejor que la descrita en los datos publicados con INF-peg y RBV⁷⁸. Si además se analizaba únicamente la población con RVS, aproximadamente el 90% de los pacientes presentaban una reducción en los valores del Fibroscan®.

Otro de los hallazgos más importantes de este estudio fue que en los pacientes con cirrosis que obtuvieron una RVS, más de la mitad presentaron una regresión de la cirrosis medida con ET, si bien los valores de rigidez hepática a las 24 semanas fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes con cirrosis que en el grupo de pacientes que no presentaba cirrosis de forma basal.

Así pues, con la evidencia de una rápida y significativa mejoría de la rigidez hepática tras la RVS con triple terapia, se planteó la posibilidad de que esto se debiera a una

regresión de la fibrosis y también de la cirrosis. Además, si esto se mantenía a largo plazo, había que estudiar qué implicaciones podía tener en cuanto a la aparición de complicaciones, la necesidad de seguimiento clínico-analítico o de cribado de CHC. De hecho, el último punto de la discusión del artículo hacía referencia a que eran necesarios estudios a largo plazo para confirmar si esta disminución de la rigidez hepática se correlacionaba con una mejoría clínica.

Una de las limitaciones de nuestro artículo era la ausencia de control con biopsias, por lo que no conseguíamos demostrar que esta mejoría en los valores de rigidez hepática realmente se correlacionara con una mejoría real de la fibrosis o una regresión de la cirrosis como se apuntaba inicialmente. Por otra parte, desconocemos si los puntos de corte utilizados en la estimación de la fibrosis pretratamiento son válidos tras la RVS.

Actualmente, disponemos de algún estudio con biopsias pareadas pre y postratamiento⁹¹ en el que se establece que el punto de corte de 12 KPa para establecer la presencia de cirrosis postratamiento es subóptimo. Otro estudio⁹² en el que se comparó la mejoría de la rigidez hepática con biopsias seriadas pre y postratamiento en pacientes con recurrencia de la infección por VHC postrasplante hepático, consiguió demostrar que a los 12 meses de la RVS, la mejoría en los valores de rigidez hepática era significativamente más importante en los pacientes en los que existía regresión histológica de la fibrosis; a pesar de esto, el porcentaje de mejoría en la rigidez hepática no tenía una buena correlación con la regresión histológica de la fibrosis. Ahora bien, en este mismo estudio, se observó que la ET realizada a los 12 meses tras la RVS sí tenía una alta precisión para descartar o diagnosticar la presencia de fibrosis avanzada postratamiento, con unos puntos de corte de 10,6 KPa y 14 KPa, respectivamente.

Se postula que esta rápida mejoría de los valores de rigidez hepática tras el tratamiento con AAD puede ser debida a una reducción en la inflamación hepática, lo que podría sobreestimar la regresión de la fibrosis⁹³, por lo que con los datos disponibles en la actualidad, no hay evidencia suficiente acerca de la utilidad de la ET para confirmar la regresión de la fibrosis y descartar la presencia de hepatopatía crónica avanzada compensada tras la RVS⁴⁸. En la última guía de práctica clínica de la EASL de *Evaluación de la gravedad y pronóstico de la enfermedad hepática mediante*

métodos no invasivos publicada en 2021⁴⁸ se declara que con la evidencia actual, no se puede recomendar el uso de ET para evaluar el grado de fibrosis postratamiento. Además, apuntan que los puntos de corte de los valores de rigidez hepática utilizados en el estadiaje de la fibrosis pretratamiento no deberían utilizarse para estadiar la fibrosis postratamiento y que se requieren estudios con muestras más grandes y tiempos de seguimiento mayores para establecer el papel de los métodos no invasivos de valoración de la fibrosis en el seguimiento de los pacientes con hepatopatía crónica avanzada compensada y RVS.

Otro punto importante es la correlación entre la medida de la rigidez hepática y el grado de hipertensión portal. En un estudio publicado en 2017⁹³ se observó que a las 24 semanas tras la RVS, pacientes en los que persistía hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) postratamiento, confirmada mediante la medición del gradiente de presión venosa hepática (GPVH), presentaban valores de ET <13,6 KPa (que se consideraban adecuados para descartar HPCS). Un estudio posterior⁹⁴ incidió en la asociación entre los valores de ET a los dos años de la RVS y la presencia de HPCS, encontrando que había una mala correlación entre las variaciones en los valores de rigidez hepática y la variación en el GPVH. Únicamente describieron una buena asociación entre valores de ET >21 KPa tras la RVS y la presencia de HPCS, aunque una vez más, valores de ET <13,6 KPa no se relacionaban con la ausencia de HPCS.

En la última actualización de Baveno VII⁶², se establece que, a pesar de que el concepto de HPCS va ligado al GPVH, los test no invasivos son bastante precisos a la hora de identificar HPCS en la práctica clínica. Así pues, en pacientes con hepatopatía crónica avanzada compensada con valores de ET ≤ 15 KPa y plaquetas $>150 \times 10^9/L$ se puede descartar la HPCS con una sensibilidad y un valor predictivo negativo $>90\%$ y se aconseja reevaluar de forma anual mediante ET a estos pacientes con hepatopatía crónica avanzada compensada para monitorizar el riesgo de aparición de HPCS^{48,62}.

Por lo tanto, aunque la ET no sea una herramienta validada para el estadiaje de la fibrosis tras la curación de la hepatitis C con AAD, según las recomendaciones de Baveno VII⁶², puede considerarse útil para la identificación de HPCS en los pacientes con hepatopatía crónica avanzada compensada. No existen recomendaciones

específicas con respecto a los pacientes con hepatopatía crónica avanzada compensada secundaria a la infección por VHC tras la RVS, por lo que, por el momento, se asume que pueden ser seguidos de la misma forma que el resto de los pacientes.

Con el advenimiento de los primeros tratamientos sin INF, en los estudios de registro desaparecían casi por completo los efectos adversos de las terapias antivirales, pudiendo ampliar de forma notable el abanico de pacientes al que tratar y con un aumento importante en las tasas de RVS, que era más o menos significativo según el genotipo, pero muy llamativo en todos ellos⁸³. Ahora bien, de forma general, los hallazgos de los ensayos clínicos no suelen reflejar fielmente los resultados en la práctica clínica real, dado que los pacientes generalmente son más seleccionados y además un entorno de investigación nunca es igual que un entorno clínico, donde es más difícil controlar los factores externos. Así pues, realizamos un estudio en vida real en nuestro medio para confirmar los hallazgos de los ensayos clínicos publicados hasta el momento: *Interferon-free treatments in patients with hepatitis C genotype 1-4 infections in a real-world setting*. Este estudio multicéntrico, en el que colaboraron 9 centros españoles, es uno de los primeros estudios publicados en España en vida real. En esta cohorte amplia de pacientes, más de la mitad presentaban cirrosis, si bien la mayoría se encontraban en un estadio Child-Pugh A. Dado que se trataba de un estudio en vida real, se incluyeron todos los tratamientos que estaban disponibles en ese momento (diciembre 2014 – agosto 2015) para los distintos genotipos. Así pues, no se trataba de analizar un tratamiento dirigido a un genotipo sino el tratamiento que cada médico consideró más adecuado en ese momento.

El objetivo principal del estudio fue conocer la tasa real de RVS en la cohorte general de pacientes, concluyendo que éstas eran tan elevadas como las descritas en los ensayos clínicos, incluso mejores para algún genotipo. Además, se incluían pacientes con genotipo 4, que estaban poco o nada representados en los estudios de registro²⁴, con tasas de RVS en torno al 95%, similares a las de los otros genotipos y a las descritas para el genotipo 4 en otro estudio en vida real realizado en veteranos americanos⁹⁵.

El único predictor independiente que se pudo relacionar con la RVS en nuestro estudio fue la albúmina. Teniendo en cuenta que la albúmina baja es un marcador de mala función hepática, este hallazgo apoya los resultados de los ensayos clínicos en los que se describe una peor respuesta al tratamiento en los pacientes con enfermedad hepática más avanzada.

En cuanto a los efectos adversos, también se identificaron tasas similares a las presentadas en los ensayos clínicos a pesar de que, al ser una cohorte en vida real, la proporción de pacientes añosos y de pacientes con cirrosis era mayor. En general, la tolerabilidad para los distintos tratamientos fue buena, con tasas de discontinuación del tratamiento por debajo del 1%, lo que era similar a lo descrito en los estudios iniciales. La tasa de efectos adversos graves también fue similar a la descrita en los ensayos clínicos, y menores a las descritas en otros estudios en vida real^{95,96}. Es importante remarcar que más del 90% de los pacientes que sufrieron un efecto adverso grave presentaba cirrosis, la mayoría en estadios Child-Pugh B o C.

Ahora bien, si se analizaba la población de estudio en función de si cumplían o no los criterios de inclusión de los ensayos clínicos mencionados, se observó que los pacientes que no cumplían estos criterios de inclusión presentaban tasas de RVS más bajas y efectos adversos graves más frecuentemente, con mayor tasa de discontinuación y descompensación, por lo que quizá debería optimizarse el tratamiento y establecerse una monitorización clínica y analítica más estricta durante el tratamiento de estos pacientes.

Por lo tanto, este estudio en vida real que incluía pacientes con distintos genotipos y tratados con diferentes regímenes de tratamiento, aportó tranquilidad en el manejo de estos pacientes, pudiendo confirmar que los resultados de los ensayos clínicos en cuanto a eficacia, seguridad y tolerabilidad se reproducían en la práctica clínica diaria, aunque se identificó un grupo de pacientes – los que no cumplían los criterios de inclusión de los ensayos clínicos – en los que era oportuno realizar un seguimiento más estrecho durante el tratamiento, ya que presentaban más riesgo de efectos adversos.

Como se ha mencionado anteriormente, la evolución del tratamiento para la infección crónica por VHC en los últimos años ha sido espectacular, por lo que rápidamente después de la publicación del anterior estudio aparecieron nuevos AAD, todavía más fáciles de utilizar, con menos efectos adversos y menor tasa de descompensaciones, pudiendo prescindir en la mayoría de las ocasiones incluso de la RBV, por lo que la monitorización durante el tratamiento fue cada vez más laxa, sin necesidad en el momento actual de realizar controles preestablecidos durante la administración del mismo.

La finalidad de todo tratamiento para la infección crónica por VHC es conseguir la RVS, pero lo que realmente es importante es que esta RVS se traduzca en una mejoría clínica del paciente y en última instancia, en una mejoría en la supervivencia.

Con el INF-peg y la RBV se había demostrado que la consecución de la RVS mejoraba la calidad de vida y la supervivencia^{69,87,88}. También se había descrito mejoría de parámetros analíticos como por ejemplo las plaquetas, observando un aumento significativo de plaquetas tras RVS con INF-peg y RBV, más notable en los pacientes que presentaban mayor trombopenia de forma basal⁹⁷.

Con estos precedentes, quisimos analizar las implicaciones que tenía la RVS conseguida con AAD en terapias libres de INF en los pacientes con fibrosis avanzada a largo plazo en cuanto a la evolución de los parámetros analíticos, de la fibrosis hepática y de la aparición de complicaciones asociadas a la hepatopatía. En nuestro trabajo *Evolution of patients with chronic hepatitis C infection with advanced fibrosis or cirrhosis cured with direct-acting antivirals. Long-term follow-up*, a pesar de las limitaciones descritas, principalmente un tamaño muestral pequeño y la falta de un grupo control en el que no exista RVS, parece confirmarse que se produce una mejoría rápida y mantenida en el tiempo en los parámetros analíticos de los pacientes, sobre todo en los que presentaban una fibrosis más avanzada pretratamiento, además de una mejoría de la fibrosis medida por métodos no invasivos.

Se pudo observar que la mejoría inicial de AST y ALT aparecía en la mayoría de pacientes, independientemente de si presentaban una fibrosis F3 o F4. En cambio, la

mejoría en el recuento plaquetario, la albúmina y la bilirrubina sucedía únicamente de manera significativa en los pacientes F4. Dado que AST y ALT son marcadores inflamatorios, parece confirmarse, como se ha descrito en estudios anteriores^{98,99}, que la mejoría de la inflamación hepática sucede tempranamente, de forma paralela a la eliminación del VHC.

En cambio, el recuento de plaquetas, la albúmina y la bilirrubina se relacionan con la gravedad de la enfermedad hepática, por lo que inicialmente estos valores estaban más alterados en los pacientes con fibrosis basal F4 y es esperable que la mejoría sea más notable justo en este grupo de pacientes. Como se ha comentado, el aumento del recuento plaquetario tras la RVS en los pacientes que presentaban un nivel de plaquetas basal más bajo ya había sido descrito tras tratamiento con INF-peg y RBV⁹⁷, y recientemente, también en un estudio tras tratamiento con AAD¹⁰⁰. Esta mejoría en los parámetros analíticos que se asocian con una peor función hepática hacen pensar que realmente la RVS se relaciona con un restablecimiento de la función del hígado.

En cuanto a la evolución de la fibrosis medida por métodos serológicos, a pesar de que existen estudios contradictorios¹⁰¹, se ha descrito previamente disminución en los valores de APRI y FIB-4 tras la RVS¹⁰². Estos marcadores, además, han mostrado una buena correlación en el diagnóstico de fibrosis avanzada postratamiento tomando la biopsia hepática como referencia¹⁰³. Esta mejoría de APRI y FIB-4 tras la RVS es esperable de acuerdo a los resultados de nuestro estudio, que confirman una mejoría en las transaminasas y las plaquetas, ya que ambos marcadores serológicos se calculan a partir de estos parámetros analíticos.

A pesar de esto, los puntos de corte de APRI y FIB-4 utilizados para valorar la fibrosis pretratamiento han demostrado no ser válidos para valorar la fibrosis tras la RVS, por lo que deben de validarse nuevos puntos de corte, probablemente más bajos, para poder utilizar estos marcadores en la evaluación de la fibrosis postratamiento⁴⁸.

De la misma manera, tal y como se ha comentado en la discusión del primero de nuestros trabajos, a pesar de haber demostrado en nuestro estudio una mejoría en los valores de rigidez hepática tanto en los pacientes F3 como F4, no existe evidencia suficiente para recomendar en la actualidad el uso del Fibroscan® en la evaluación de

la fibrosis hepática postratamiento⁴⁸.

Como se desprende de nuestros resultados, la aparición de complicaciones como ascitis, hemorragia por varices esofágicas o encefalopatía hepática o la aparición de CHC persiste tras la RVS, por lo que como se recomienda en las guías clínicas actuales⁹, parece justificado continuar con el seguimiento clínico de estos pacientes y el cribado semestral de CHC.

Sin embargo, y a pesar de que la tasa de descompensación no es despreciable en nuestro estudio, es menor que la de cohortes históricas de pacientes con cirrosis compensada tratados con INF o pacientes que no se trataron. Dado que el INF estaba contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada, cabe esperar que los pacientes tratados en nuestro estudio presenten una hepatopatía más avanzada, por lo que es llamativo que el porcentaje de descompensación sea menor, aunque esto puede deberse a que todos nuestros pacientes presentaban RVS, no así en las cohortes históricas, lo que permite asumir que la RVS sí tiene un papel importante en la mejoría clínica de estos pacientes, y aunque no evita, puede disminuir el riesgo de descompensación.

Como información relevante, encontramos que de los pacientes que presentaban una mayor tasa de descompensación *de novo*, un número elevado tenía genotipo 3. Está descrito un mayor riesgo de progresión de la enfermedad hepática en estos pacientes¹⁰⁴, así pues, con los hallazgos de nuestro trabajo creemos que, aunque todos los pacientes con infección crónica por VHC se benefician de tratamiento antiviral lo antes posible tras el diagnóstico, es especialmente importante en los pacientes con genotipo 3, sobre todo antes de que aparezca una fibrosis avanzada, para prevenir el riesgo de descompensación.

En cuanto a la aparición de CHC, sabemos que es más frecuente en los pacientes con cirrosis pero en nuestro estudio encontrábamos dos casos de CHC sobre un hígado con fibrosis avanzada pero sin cirrosis (F3). Se analizó la existencia de algún factor concomitante en estos pacientes y se observó que el sobrepeso estaba presente en la

mayoría de los pacientes que presentaban CHC en el seguimiento y en todos los que lo presentaban sobre un hígado sin cirrosis (con un grado 3 de fibrosis basal).

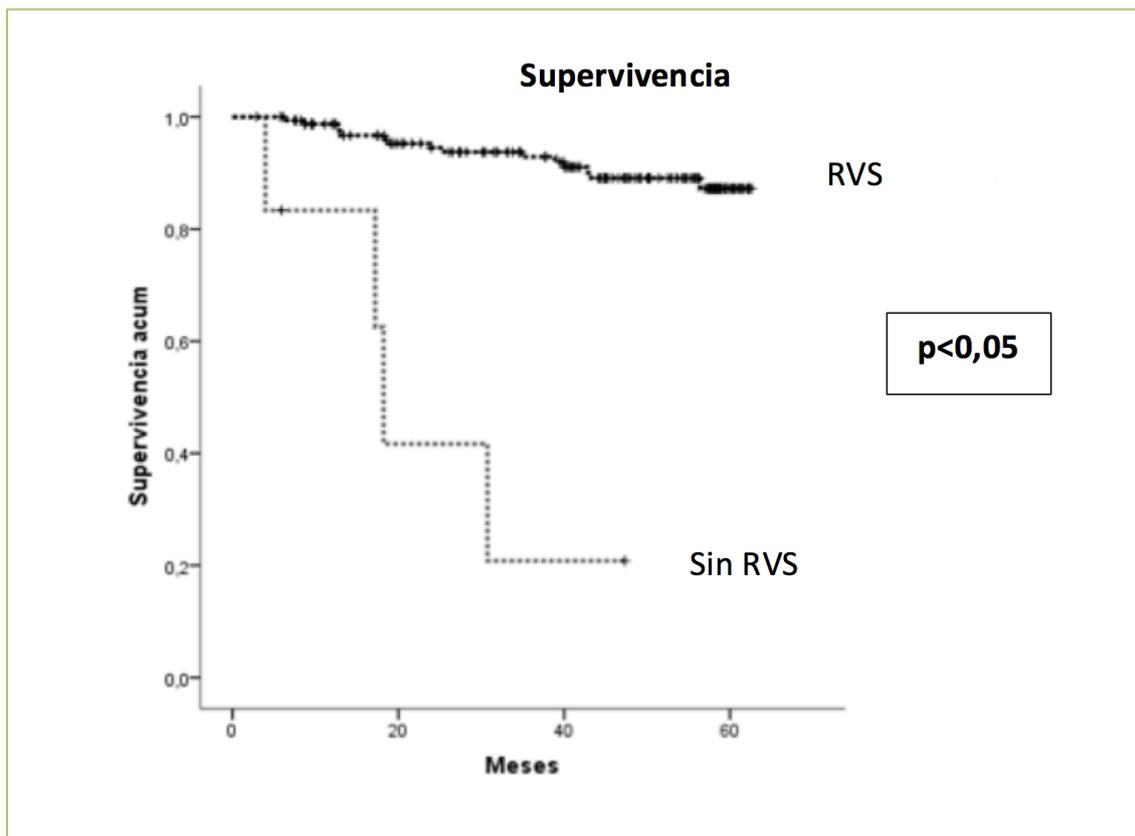
El índice de masa corporal (IMC) es una medida de adiposidad que según la OMS, divide a los pacientes en varias categorías: “peso bajo”: IMC <18,5 Kg/m²; “peso normal”: IMC 18,5 – 24,9 Kg/m²; “sobrepeso”: IMC 25-29,9 Kg/m²; “obesidad”: IMC ≥30 Kg/m².¹⁰⁵

El sobrepeso y la obesidad son factores determinantes conocidos en la aparición y aumento de mortalidad por varios tipos de cáncer, entre ellos el CHC¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. En un metaanálisis que incluía 11 estudios se objetivó, de forma global, que comparado con individuos con peso normal, pacientes con sobrepeso y obesidad tenían un aumento del riesgo de CHC del 17% y 89%, respectivamente, con un aumento medio del 24% por cada 5 Kg/m² de aumento de IMC¹¹⁰. Además, no solo el IMC parece relacionarse con la aparición de CHC, sino que el índice cintura-altura y el aumento de peso en la edad adulta pueden relacionarse también con la aparición de CHC¹¹¹.

Así pues, los hallazgos de nuestro estudio parecen corroborar la relación existente entre el aumento de IMC y el riesgo de aparición de CHC, lo que aun queda por determinar es si realizar algún tipo de seguimiento específico en este tipo de pacientes es coste-efectivo y como habría que realizarlo.

Dado que el aumento de la supervivencia es uno de los objetivos más importantes del tratamiento antiviral, cabe mencionar que existe evidencia que relaciona la RVS conseguida con INF-peg y RBV con un aumento de la supervivencia^{69,86-88}. En la actualidad, también se disponen de estudios que confirman que la RVS conseguida con AAD igualmente produce un aumento de supervivencia^{112,113}. Como se ha mencionado previamente, en nuestro estudio no existía un grupo control de pacientes sin RVS para poder realizar esta afirmación. No obstante disponemos de datos pendientes de publicación donde se confirma que en nuestra cohorte de pacientes, la supervivencia en el grupo sin RVS era significativamente menor que en el grupo con RVS: 24,3 ±6,29 meses frente a 58,5 ±1,04 meses, respectivamente (p<0,05); con un *hazard ratio* de mortalidad del 0,006 (0,021-0,204), *figura 5*.

Figura 5. Supervivencia de los pacientes con y sin RVS en la cohorte de pacientes estudiados en el trabajo *Evolution of patients with chronic hepatitis C infection with advanced fibrosis or cirrhosis cured with direct-acting antivirals. Long-term follow-up, datos no publicados.*



RVS: respuesta virológica sostenida

El hecho de que con los AAD existan menos restricciones al tratamiento antiviral, ha conllevado un importante esfuerzo para poder llegar a todos los pacientes en los que estaba indicado el tratamiento. Como se ha comentado con anterioridad, una vez eliminada la barrera del tratamiento con INF, se estableció un orden en la prioridad del tratamiento, por lo que inicialmente, en 2014, se podían tratar únicamente pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4), mujeres en edad fértil con deseo gestacional o pacientes con manifestaciones extrahepáticas. Estos pacientes fueron fáciles de localizar dado que la mayoría de ellos se encontraban en seguimiento en nuestras consultas. Cuando la mayor parte de estos pacientes estuvo tratada, se amplió el abanico a los pacientes

con fibrosis significativa (F2), para acabar tratando con posterioridad a todos los pacientes con infección crónica por VHC, independiente del grado de fibrosis hepática.

Puesto que muchos de los pacientes sin fibrosis significativa no tenían un seguimiento en consulta de hepatología, por lo que hubo que realizar una **búsqueda activa** de estos pacientes en bases de datos, implicando a personal de otros servicios (principalmente Medicina de Atención Primaria y Análisis Clínicos), con campañas de divulgación a nivel de la población general, para poder diagnosticar y tratar al mayor número de personas posible.

Este esfuerzo diagnóstico y terapéutico, realizado a nivel mundial, con algunas diferencias según las posibilidades económicas de cada país, es una de las medidas incluidas dentro de la Estrategia Mundial establecida por la OMS en 2016 que pretende eliminar las hepatitis víricas como amenaza de salud pública para el año 2030⁶⁷.

A partir de los objetivos y metas mundiales, los países debieron elaborar objetivos y metas nacionales ambiciosos pero factibles, teniendo en consideración el contexto nacional, en particular la naturaleza y la dinámica de las epidemias de hepatitis víricas en el país, los grupos de población afectados, la estructura y capacidad de los sistemas comunitarios y de atención de salud, y los recursos que podían mobilizarse. Según la OMS, la respuesta nacional a la hepatitis debería orientarse hacia la ideación de un **plan nacional** dotado de una estructura de gobierno y de gestión bien definida que permita garantizar una respuesta coordinada y eficiente, y responsabilidades claras⁶⁷.

A partir de esta Estrategia de la OMS, en España surgió el PEAHC⁴⁶ en el que se establecieron cuatro líneas estratégicas de actuación:

1. Epidemiología de la infección: cuantificar la magnitud de la infección por VHC.
2. Estrategia terapéutica: definir el acceso al tratamiento con AAD.
3. Mecanismos de coordinación: para implantar el tratamiento.
4. Investigación: fomentar el avance en el conocimiento de la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el VHC con actuaciones en I+D+i.

La elaboración de este Plan permitió centrar esfuerzos en el tratamiento de la hepatitis C, consiguiendo tratar >140.000 pacientes con infección crónica por VHC en menos de 5 años (datos de agosto 2020),⁴⁶ estableciendo a España como uno de los países que más había avanzado en conseguir la meta de eliminación marcada por la OMS^{16,67}.

Con el desarrollo del PEAHC, se consiguieron tratar la gran mayoría de los pacientes con infección crónica por VHC de España, quedando por curar una población residual, probablemente la más vulnerable y fuera del sistema sanitario, por lo que se idearon nuevas estrategias de búsqueda de pacientes.

Con el advenimiento de la pandemia por SARS-COV-2 en marzo 2020, todo el proyecto de eliminación de la hepatitis C quedó pausado, pero dado que el tratamiento para los pacientes con COVID-19 incluía inmunosupresores, siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad⁸², desde nuestro centro se solicitó a todos los pacientes ingresados de forma protocolizada una serología de hepatitis C, por lo que pudimos realizar un cribado oportunista y una estimación indirecta de la prevalencia de esta infección en nuestro medio. Los datos de nuestro estudio *Hepatitis B and C screening in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection* concluyen, como esperábamos, que la prevalencia de esta infección es tan baja en el momento actual que realizar un cribado poblacional no está justificado, como así se indica también en la última *Guía de cribado de la infección por el VHC*⁶⁸, en base a la evidencia disponible^{10,114,115}.

Esta baja seroprevalencia encontrada en nuestro estudio puede ser debida a varios factores. En primer lugar, a la aparición de los AAD, que por su accesibilidad, efectividad y buena tolerancia han permitido tratar y curar a un gran número de pacientes. Además, la población de nuestro estudio, realizado en dos hospitales de Castilla y León, de los que dependen también zonas rurales, está muy envejecida respecto a la población nacional¹¹⁶, esto hace que el grupo de edad donde la prevalencia de VHC es más alta (40-70 años) sea menos numeroso en nuestra población. Por otra parte, grupos de riesgo para la hepatitis C como pueden ser los usuarios de drogas¹¹⁷ o los hombres que tienen sexo con hombres¹¹⁸ también están menos representados en nuestra comunidad.

Aparte de esto, es llamativo que la mayoría de pacientes que presentan anti-VHC

positivo sin diagnóstico previo en nuestro centro, presentan una carga viral indetectable, lo que nos lleva a pensar que pudieran haber sido diagnosticados y tratados en otro centro.

Así pues, en el momento actual, donde hay que incidir es en el cribado en personas con exposiciones o situaciones de riesgo para la transmisión del VHC como UDVP, uso de drogas inhaladas, relaciones sexuales de riesgo, coinfección por el VIH/VHB, procedimientos sanitarios y estéticos realizados sin las debidas medidas de seguridad, institucionalizados en centros penitenciarios o procedencia de países con prevalencia de infección por el VHC media o alta¹¹⁹.

La rápida evolución en el tratamiento de la hepatitis C ha conllevado un cambio de paradigma, que ha permitido llegar a más pacientes, pero no únicamente en entornos intrahospitalarios sino que la facilidad de uso de los fármacos y la práctica ausencia de necesidad de seguimiento ha supuesto que se puedan utilizar en poblaciones más vulnerables que se encuentran fuera del sistema sanitario como UDVP o inmigrantes y que tienen un riesgo aumentado de hepatitis viral¹²⁰. Es indispensable que se puedan realizar test para determinar la presencia de anti-VHC y carga viral en los propios sitios donde se encuentran estos pacientes (centros de atención a drogodependencia, centros de inmigrantes, centros de reducción de daños, etc.), lo que se conoce como “*point-of-care tests*”, que no solo permiten realizar el examen allá donde se encuentra el paciente sino que permiten realizar el diagnóstico en una única visita, con técnicas simplificadas y rápidas a través de muestras en sangre capilar o gota seca, que además pueden ser recogidas por personal no experimentado¹²¹. Una vez hecho el diagnóstico, hay que evitar también las restricciones a la hora de prescribir el tratamiento, pudiendo indicarlo directamente en el sitio y que los pacientes no tengan que desplazarse hasta el hospital para conseguirlo¹²¹.

El hecho de diagnosticar y tratar con AAD al mayor número de pacientes con hepatitis C no es únicamente una estrategia clínica de tratamiento basada en la evidencia sino que además es una **estrategia de salud pública**. Sabemos, que los pacientes UDVP, inmigrantes y hombres que tienen sexo con hombres son focos de propagación de la

infección por lo que es importante incidir en estas poblaciones para intentar alcanzar esta meta de la eliminación¹²¹.

En España se han llevado a cabo varias estrategias para la **microeliminación** del VHC en estas poblaciones. En Castilla y León y concretamente en Burgos, desde el Hospital Universitario se han llevado a cabo las siguientes estrategias de microeliminación:

- Cribado en el Centro Penitenciario a todos los pacientes internos y derivación directa de los pacientes infectados a la consulta de Hepatología, donde se realiza la ET y se instaura el tratamiento sin necesidad de nuevas visitas hasta la consulta de confirmación de la curación.
- Proyecto para la eliminación de hepatitis C en pacientes atendidos en el centro de atención de drogodependientes (CAD). Inicialmente el diagnóstico se realizaba con muestra de sangre, y una vez detectada la infección, los pacientes eran derivados directamente a la consulta de Hepatología sin pasar por Atención Primaria para así evitar escalones donde se pudieran perder los pacientes. Además, para asegurar la adherencia, cabía la posibilidad de que los voluntarios que llevaban la metadona al CAD recogieran también el tratamiento antiviral en el hospital para así poderlo administrar conjuntamente desde el CAD.
- Actualmente existe un proyecto para poder facilitar la detección de infección en estos pacientes “vulnerables” a través de muestras de gota seca, estamos pendientes de aprobación desde nuestro hospital y se llevará a cabo en el CAD, en albergues para personas sin hogar, y en colaboración con asociaciones que trabajan con estos colectivos vulnerables: prostitución, inmigrantes, adicciones, etc.

Así pues, en la actualidad los esfuerzos van dirigidos a localizar los focos residuales de mayor prevalencia de la infección por VHC, realizando diagnósticos rápidos y sencillos, instaurando el tratamiento cómoda y rápidamente, intentando evitar desplazamientos y revisiones innecesarios a los pacientes, es decir, estableciendo estrategias de microeliminación en estas poblaciones “más vulnerables” para conseguir que la meta de la OMS de **eliminar la hepatitis C** sea una realidad.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La RVS conseguida tras tratamiento con triple terapia produce una disminución rápida y significativa de los valores del Fibroscan® en pacientes con infección crónica por el VHC y fibrosis avanzada.
2. Los AAD utilizados en terapias libres de INF en vida real presentan una alta RVS con una baja tasa de efectos adversos, similar a la de los ensayos clínicos. Sin embargo, en los pacientes que no cumplen estrictamente los criterios de inclusión de los ensayos clínicos, debe optimizarse el tratamiento y seguimiento, dado que presentan menor tasa de RVS y mayor frecuencia de efectos adversos.
3. Tras la RVS conseguida con AAD en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis existe una mejoría rápida y duradera de los parámetros analíticos relacionados con la inflamación y la función hepática. Además, existe una mejoría de la fibrosis hepática medida por métodos no invasivos, tanto con la ET como con marcadores serológicos.
4. La curación del VHC con AAD en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis no consigue eliminar completamente el riesgo de descompensación y de aparición de CHC, por lo que es preciso realizar seguimiento a estos pacientes.
5. El cribado de la infección por VHC en los pacientes ingresados en el hospital con COVID-19 durante la pandemia ha demostrado una prevalencia de hepatitis C activa en nuestro medio menor de la esperada por los estudios de prevalencia previos, por lo que el cribado de hepatitis C en población general sin factores de riesgo probablemente no está justificado en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW HM. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-362.
2. Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B IG. Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9633-9652.
3. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, Hyland RH, Stamm LM, Brainard DM et al. Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes. *J Infect Dis*. 2018;218(11):1722-1729.
4. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> . [consultado 14 Feb 2022].
5. Hajarizadeh B GJ and DG. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:553-562.
6. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT SP. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59:318-327.
7. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K RH. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S45-57.
8. Goossens N NF. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? *Hepatology*. 2014;59:2403-2412.
9. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170-1218.
10. 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. <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs>

/INFORME_INFECION_VHC_ESPANA2019.pdf.

11. Seeff L. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int.* 2009;Suppl 1(0):89-99.
12. Poynard T, Bedossa P OP. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825-832.
13. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J AJ. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol.* 2001;34(5):730-739.
14. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G et al. HCV Meta-Analysis (on) Individual Patients’ Data Study Group. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1636-1642.
15. Zeuzem S, Teuber G, Lee JH, Ruster B RW. Risk factors for the transmission of hepatitis C. *J Hepatol.* 1996;24(S2):3-10.
16. Crespo J, Albillos A, Buti M, Calleja JL, García-Samaniego J H-GM et al. Eliminación de la hepatitis C. Documento de posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). *Gastroenterol Hepatol.* 2019;42(9):579-592.
17. Denniston MM, Klevens RM, McQuillan GM JR. Awareness of infection, knowledge of hepatitis C, and medical follow-up among individuals testing positive for hepatitis C: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2008. *Hepatology.* 2012;55:1652-1661.
18. Pawlotsky JM, Feld J, Zeuzem S HJ. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol.* 2015;62:S87-S99.
19. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998;339:1485-1492.
20. Pawlotsky JM, Dahari H, Neumann AU, Hezode C, Germanidis G, Lonjon I et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2004;126:703-714.
21. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G et al. Randomised

- trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet*. 1998;352:1426-1432.
22. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferón alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-965.
 23. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales Jr FL et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-982.
 24. Pawlotsky JM, Aghemo A, Dusheiko G, Fornis X, Puoti M SC. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol*. 2014;61(2):373-395.
 25. 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(2405-2416).
 26. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1195-1206.
 27. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T GS, Al. E. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-1887.
 28. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:403-413.
 29. Jacobson I, Ghalib RH, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM CA, Sulkowski M et al. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: the COSMOS study. *Hepatology*. 2013;58:1379A.

30. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR HT, Jacobson I et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370:211-221.
31. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM R-TM, Sulkowski MS et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368:1867-1877.
32. Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH et al. Sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial. *Hepatology*. 2013;58:733A.
33. Pawlotsky JM, Aghemo A, Back D, Dusheiko G, Fornis X, Negro F et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153-194.
34. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461-511.
35. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV gGenotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2599–2607.
36. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med*. 2018;378:354–369.
37. Fornis X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1062–1068.
38. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370:1983–1992.
39. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1–6 without cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;67:263–271.
40. Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H et al. Ledipasvir-

- sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:459–464.
41. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015;149:1454–1461, e1451.
 42. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T HY, Al. E. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:417–426.
 43. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of concept, single-centre, open-label Phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1049–1054.
 44. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatology*. 2018;67(2):514-523.
 45. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 Phase 3 randomized trials. *Gastroenterology*. 2017;153:113–122.
 46. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC). [consultado 22 Feb 2022]. [https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/Plan_Estrategico_Abordaje_Hepatitis_C_\(PEAHC\).pdf](https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/Plan_Estrategico_Abordaje_Hepatitis_C_(PEAHC).pdf).
 47. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat*. 2009;16:300–314.
 48. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75:659–689.
 49. Castera L, Lik Yuen Chan H, Arrese M, Afdhal N, Bedossa P F-RM et al. European

- Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63:237–264.
50. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:518–526.
51. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-36.
52. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:1705–1713.
53. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008;48(5):835-847.
54. 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;128:343–350.
55. Boursier J, Konate A, Gorea G, Reaud S, Quemener E, Oberti F et al. Reproducibility of liver stiffness measurement by ultrasonographic elastometry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1263–1269.
56. Boursier J, Konate A, Guilluy M, Gorea G, Sawadogo A, Quemener E et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:693–701.
57. Kjærgaard M, Thiele M, Jansen C, Stæhr Madsen B, Gørtzen J, Strassburg C et al. High risk of misinterpreting liver and spleen stiffness using 2D shear-wave and transient elastography after a moderate or high calorie meal. *PLoS One*. 2017;12:e0173992.
58. Ratchasettakul K, Rattanasiri S, Promson K, Sringam P, Sobhonslidsuk A. The inverse effect of meal intake on controlled attenuation parameter and liver stiffness as assessed by transient elastography. *BMC Gastroenterol*.

- 2017;17(1):50. doi:10.1186/s12876-017-0609-6
59. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P AA. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2010;52:191–198.
60. Craxì A, Pawlotsky JM, Wedemeyer H, Bjoro K, Flisiak R, Forns X et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55(2):245-264.
61. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol*. 2017;67:1204–1212.
62. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T RC. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2021;S0168-8278.
63. Aguinaga A, Diaz-Gonzalez J, Perez-Garcia A BL, Martinez-Baz I, Casado I et al. The prevalence of diagnosed and undiagnosed hepatitis C virus infection in Navarra, Spain, 2014-2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36:325-331.
64. Cuadrado A, Perelló C, Llerena S, Gómez M, Escudero MD, Rodríguez L et al. Estudio de la prevalencia de la hepatitis C en la población española. Estudio PREVHEP/ cohorte ETHON. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(Espec Congr 1):1-5.
65. Rodríguez-Tajes SDY, Collazos C, Frías MC VBM, Jané M, Domínguez A et al. Estudio de prevalencia de infección por los virus hepatitis B y C en Cataluña. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(Espec Congr 1):10-13.
66. Fernández-Bermejo M, Íñiguez R, Mata P, Ferreira H, Gómez B, Mateos J et al. Estudio de prevalencia de serología de hepatitis C en un área de salud con población rural. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(Espec Congr 1):95.
67. Organización Mundial de la Salud. (2016). Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021: hacia el fin de las hepatitis víricas. Organización Mundial de la Salud. [consultado 22 Feb 2022]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250578>.
68. Guía de cribado de la infección por el VHC. Julio 2020. [consultado 22 Feb 2022] https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA_DE_CRIBADO_DE_LA_INFECION_POR_EL_VHC_2020.pdf.

69. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308:2584–2593.
70. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL SL. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49:1335–1374.
71. Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:772–779.
72. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J D, AM B. Clinical, virological, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology*. 2009;49:729–738.
73. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K GZ, Al. E. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122:1303–1313.
74. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V V-PA, Fontaine H et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2008;149:399–403.
75. Arima Y, Kawabe N, Hashimoto S, Harata M, Nitta Y, Murao M et al. Reduction of liver stiffness by interferon treatment in the patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 2010;40:383–392.
76. Wang JH, Changchien CS, Hung CH, Tung WC, Kee KM CC, Al. E. Liver stiffness decrease after effective antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: longitudinal study using FibroScan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:964–969.
77. Andersen ES, Moessner BK, Christensen PB, Kjaer M KH, Lillevang S et al. Lower liver stiffness in patients with sustained virological response 4 years after treatment for chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:41–44.
78. Hezode C, Castera L, Roudot-Thoraval F, Bouvier-Alias M RI, Roulot D et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:656–663.

79. Calvaruso V, Di Marco V, Ferraro D, Petta S, Cali A GBM, Al. E. Fibrosis evaluation by transient elastography in patients with longterm sustained HCV clearance. *Hepat Mon.* 2013;13(5):e7176.
80. Stasi C, Arena U, Zignego AL, Corti G, Monti M, Triboli E et al. Longitudinal assessment of liver stiffness in patients undergoing antiviral treatment for hepatitis C. *Dig Liver Dis.* 2013;45:840–843.
81. Akhtar E, Manne V SS. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a metaanalysis. *Liver Int.* 2015;35:30–36.
82. Documento técnico de manejo del Covid-19. Atención hospitalaria. Ministerio de Sanidad. [consultado 8 May 2022]. *Dispon en <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV-China/documentos/Protocolomanejo Clin ah COVID->*
83. Pawlotsky J. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology.* 2014;146:1176-1192.
84. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP ML. Effectiveness of sofosbuvir-based regimens in genotype 1 and 2 hepatitis C virus infection in 4026 U.S. Veterans. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:559-573.
85. Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, Kuo A RK, Lim JK et al. Effectiveness of Simeprevir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients With HCV Genotype 1 Infection. *Gastroenterology.* 2016;150:419-429.
86. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS HA. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: A systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis.* 2015;61:730-740.
87. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P H, J ML. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:509-516.
88. Buti M, San Miguel R, Brosa M, Cabasés JM, Medina M, Casado MA et al. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;42:639-645.

89. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE VS et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;64:1224–1231.
90. Ioannou GN; Feld JJ. What Are the Benefits of a Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection? *Gastroenterology*. 2019;156:446–460.
91. D’Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, Rumi MG, Donato MF, Paradis V et al. The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol*. 2013;59:251–256.
92. Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londoño MC, Hernández-Gea V, Ruiz P et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology*. 2018;67:1683–1694.
93. Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, Londoño MC, Llop E, Martínez J et al. Effects of All-Oral Anti-Viral Therapy on HVPg and Systemic Hemodynamics in Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1273-1283.
94. Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias E, Llop E, Martínez J, Fortea JI et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. *J Hepatol*. 2020;73(6):1415-1424.
95. Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, Green PK, Lowy E, Tsui JI et al. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology*. 2016;151:457-471.
96. Feld JJ, Maan R, Zeuzem S, Kuo A, Nelson DR, Di Bisceglie AM et al. Effectiveness and Safety of Sofosbuvir-Based Regimens for Chronic HCV Genotype 3 Infection: Results of the HCV-TARGET Study. *Clin Infect Dis*. 2016;63:776-778.
97. Kee KM, Wang JH, Hung CH, Chen CH, Lee CM LS. Improvement of thrombocytopenia in hepatitis C-related advanced fibrosis patients after

- sustained virological response. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2):556-561.
98. Saraiva GN, do Rosário NF, Medeiros T, Leite PEC, Lacerda GS, de Andrade TG et al. Restoring Inflammatory Mediator Balance after Sofosbuvir-Induced Viral Clearance in Patients with Chronic Hepatitis C. *Mediat Inflamm*. 2018;27:8578051.
99. Laursen TL, Siggaard CB, Kazankov K, Sandahl TD, Møller HJ, Tarp B et al. Time-dependent improvement of liver inflammation, fibrosis and metabolic liver function after successful direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2020;27(1):28-35.
100. Chen YC, Tseng CW TK. Rapid platelet count improvement in chronic hepatitis C patients with thrombocytopenia receiving direct-acting antiviral agents. *Med*. 2020;99(19):e20156.
101. D'Ambrosio R, Degaspero E, Aghemo A, Fraquelli M, Lampertico P, Rumi MG et al. Serological tests do not predict residual fibrosis in hepatitis C cirrhotics with a sustained virological response to interferon. *PLoS One*. 2016;11:e015596.
102. Hsu WF, Lai HC, Su WP, Lin CH, Chuang PH, Chen SH et al. Rapid decline of noninvasive fibrosis index values in patients with hepatitis C receiving treatment with direct-acting antiviral agents. *BMC Gastroenterol*. 2019;19:63.
103. Tachi Y, Hirai T, Toyoda H, Tada T, Hayashi K, Honda T et al. Predictive Ability of Laboratory Indices for Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C after the Eradication of Hepatitis C Virus. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133515.
104. Wu N; Rao HY; Yang WB; Gao ZL; Yang RF; Fei R et al. Impact of hepatitis C virus genotype 3 on liver disease progression in a Chinese national cohort. *Chin Med J*. 2020;133(3).
105. Physical status: the use and interpretation anthropometry: report of a WHO Expert Committee. *World Heal Organ*. 1995;854:1-452.
106. Marengo A, Rosso C BE. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. *Annu Rev Med*. 2016;67:103-117.
107. Oh SW, Yoon YS SS. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4742-4754.
108. Batty GD, Shipley MJ, Jarrett RJ, Breeze E, Marmot MG SG. Obesity and

- overweight in relation to organ-specific cancer mortality in London (UK): findings from the original Whitehall study. *Int J Obes*. 2005;29(10):1267-1274.
109. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K TM. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-1638.
110. Larsson SC WA. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer*. 2007;97(7):1005-1008.
111. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Fedirko V, Jenab M, Trepo E et al. Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *Int J Cancer*. 2013;132(3):645-657.
112. Janjua NZ, Wong S, Abdia Y, Jeong D, Buller-Taylor T, Adu PA et al. Impact of direct-acting antivirals for HCV on mortality in a large population-based cohort study. *J Hepatol*. 2021;75(5):1049-1057.
113. Calvaruso V, Petta S, Cacciola I, Cabibbo G, Cartabellotta F, Distefano M et al. Liver and cardiovascular mortality after hepatitis C virus eradication by DAA: Data from RESIST-HCV cohort. *J Viral Hepat*. 2021;28(8):1190-1199.
114. European Centre for Disease Prevention and Control. Public health guidance on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA – An integrated approach. Stockholm: ECDC; 2018. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-hep-testing-guidance_0.pdf [consultado 11 Abr 2022].
115. Organización Mundial de la Salud. Guidelines on hepatitis B and C testing. Ginebra: OMS; 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549981> [consultado 11 Abr 2022].
116. www.ine.es [consultado 10 May 2022].
117. PRINCIPALES RESULTADOS DE LA ENCUESTA DOMICILIARIA SOBRE ALCOHOL Y DROGAS EN CASTILLA Y LEÓN (EDADES 2019). Descargado en: <https://familia.jcyl.es/web/es/drogas/encuestas-sobre-drogas.html> [consultado 10 May 2022].
118. https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/EMIS_Report_07052020.pdf [consultado 10 May 2022].

119. Crespo J en representación del grupo técnico de cribado de la infección por el vhc. Screening guide for hepatitis C virus infection in Spain. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(3):181-182.
120. Lazarus JV, Pericàs JM, Colombo M, Ninburg M, Wiktor S TM. Viral hepatitis: "E" is for equitable elimination. *J Hepatol*. 2018;69(4):762-764.
121. Pericàs JM, Bromberg DJ, Ocampo D, Schatz E, Wawer I, Wysocki P et al. Hepatitis C services at harm reduction centres in the European Union: a 28-country survey. *Harm Reduct J*. 2019;16(1):20.