



# VNiVERSIDAD D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**HEPATITIS CRÓNICA POR VHC. FACTORES QUE  
INFLUYEN EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y EN  
LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.  
IMPLICACIONES FARMACOGÉNÉTICAS Y  
FARMACOECONÓMICAS**

**Memoria que presenta D. Fernando Geijo Martínez para optar al  
Título de Doctor por la Universidad de Salamanca**

**Febrero, 2016**



**PROF. DR. D. FRANCISCO GONZÁLEZ SAN MARTÍN. SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA.**

**PROF<sup>a</sup>. DRA. DÑA. ALMUDENA SÁNCHEZ MARTÍN. SERVICIO DE FARMACIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA.**

**CERTIFICAN:**

Que la memoria titulada *“Hepatitis crónica por VHC. Factores que influyen en la respuesta al tratamiento y en la evolución de la enfermedad. Implicaciones Farmacogenéticas y Farmacoeconómicas”*, realizado por D. Fernando Geijo Martínez, para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca, ha sido desarrollada bajo nuestra dirección en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca, cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Salamanca, a once de diciembre de dos mil quince.

Fdo.: Prof. Francisco González San Martín

Director de la Tesis

Fdo.: Prof<sup>a</sup>. Almudena Sánchez Martín

Directora de la Tesis



A María Jesús, por estar cerca de mí y por darme todo su amor en este camino





# AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin el constante apoyo de mis directores de tesis. Mi más sincero agradecimiento al Dr. Francisco González San Martín por la confianza que ha depositado en mí desde mi llegada al Servicio de Aparato Digestivo, por su generosidad y el estímulo constante que me ha impulsado a mejorar en esta profesión y al desarrollo de este proyecto. Esta tesis refleja la actividad en la Consulta de Hepatología en el manejo de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C.

A la Dra. Almudena Sánchez Martín por sus consejos, por estar siempre disponible, por su cercanía y por ser un ejemplo de saber combinar la labor asistencial con la faceta investigadora.

A la Dra. María Isidoro García por su sabiduría en la orientación de este trabajo, y mi gratitud además, por su gran paciencia y comprensión.

Al Laboratorio de Biología Molecular y al Servicio de Farmacia por la logística y su apoyo incondicional que ha hecho realidad este proyecto.

A los compañeros del Servicio de Aparato Digestivo con los que comparto el día a día de la práctica asistencial y me han ayudado en este largo camino de la investigación.

A mi familia y en especial a mi madre, por su cariño y sabiduría. Gracias por darme tanto sin esperar nada.



*"El aprendizaje es experiencia, todo lo demás es información"*

(Albert Einstein).



## ABREVIATURAS

AAD	Agentes antivirales directos
ALT	Alanina aminotransferasa.
ARN	Ácido ribonucleico
AST	Aspartato aminotransferasa
BR	Bilirrubina
BOC	Boceprevir
DCV	Daclatasvir
DE	Desviación estándar
DSV	Dasabuvir
EIA	Enzimo-inmunoensayo
ET	Elastografía de transición
GGT	Gamma glutamil transferasa
GRD	Grupos Relacionados con el Diagnóstico
HCA	Hepatitis crónica activa
HCC	Hepatitis crónica C
HCP	Hepatitis crónica persistente
IFN	Interferón
<i>IL28B</i>	Interleucina 28B
kPa	Kilopascales
LDV	Ledipasvir
OBV	Ombitasvir
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PegIF	Peginterferón
PTV	Paritaprevir
RBV	Ribavirina
RIC	Rango intercuartil
Rtv	Ritonavir
RVS	Respuesta viral sostenida
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
TEL	Telaprevir
UDVP	Usuarios de Drogas por Vía Parenteral
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana



# ÍNDICE

ÍNDICE .....	1
I.- INTRODUCCIÓN .....	5
1. VIRUS DE LA HEPATITIS C .....	9
1.1. ETIOPATOGENIA .....	9
1.2. EPIDEMIOLOGÍA Y VIAS DE TRANSMISIÓN.....	17
1.3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VHC .....	20
1.4. METODOS DIAGNÓSTICOS DE LA INFECCIÓN POR EL VHC .....	22
1.5. TRATAMIENTO DEL VHC.....	24
1.6. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA .....	34
2. FARMACOGENÉTICA APLICADA A LA INFECCIÓN DEL VHC .....	36
2.1. DEFINICIÓN DE FARMACOGENÉTICA .....	36
2.2. CONCEPTOS GENERALES .....	37
2.3. APLICACIÓN DE LA FARMACOGENÉTICA EN LA INFECCIÓN DEL VHC: POLIMORFISMOS DEL GEN IL28B .....	40
3. FARMACOECONOMÍA APLICADA A LA INFECCIÓN DEL VHC.....	47
3.1. DEFINICIÓN DE FARMACOECONOMÍA .....	47
3.2. CONCEPTOS GENERALES .....	48
3.3. APLICACIÓN DE LA FARMACOECONOMÍA A LA INFECCIÓN POR EL VHC.....	53
II.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	63
III.- MATERIAL Y MÉTODOS .....	69
1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	71
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	71
3. ESTUDIO BASAL .....	71
3.1. DATOS DEMOGRÁFICOS, EPIDEMIOLOGICOS Y CLÍNICOS .....	71
3.2. DATOS DE LABORATORIO.....	72
3.3. DATOS HISTOLÓGICOS .....	73

4. TRATAMIENTO.....	74
4.1. TIPO DE TRATAMIENTO.....	74
4.2. SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO .....	75
4.3. ANÁLISIS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	76
5. HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS CRÓNICA C .....	76
6. ANÁLISIS FARMACOGENÉTICO PARA LA INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL .....	77
6.1. EXTRACCIÓN DE DNA .....	77
6.2. ANÁLISIS DE GENOTIPADO .....	78
7. ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO .....	80
7.1. ANÁLISIS DEL COSTE DE LOS TRATAMIENTOS.....	80
7.2. ANÁLISIS DEL COSTE DE LOS INGRESOS. ESTUDIO GRDS .....	81
7.3. ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DEL GENOTIPO IL28B.....	81
7.4. ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DEL GENOTIPO VIRAL .....	82
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	82
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	83
IV.- RESULTADOS .....	85
1. ESTUDIO CLÍNICO-BIOLÓGICO.....	87
1.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO .....	87
1.2. RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL .....	89
1.3. POLIMORFISMO rs1297986 DEL GEN IL28B.....	92
1.4. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO .....	93
1.5. CARACTERÍSTICAS CLINICO-BIOLÓGICAS Y EFECTOS ADVERSOS .....	98
1.6. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES .....	99
2. ESTUDIO FARMACOECONÓMICO.....	103
2.1. ANÁLISIS DE LOS COSTES DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL .....	103
2.2. ANÁLISIS DE LOS COSTES DE LOS INGRESOS/HOSPITALIZACIONES POR GRDs.....	106

2.3. ANÁLISIS DE LOS COSTES DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL Y RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA .....	110
2.4. ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DEL COSTE DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL Y POLIMORFISMO GENÉTICO IL28B .....	111
2.5. ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DEL COSTE DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL Y GENOTIPO VIRAL .....	113
V.- DISCUSIÓN .....	115
1. ESTUDIO CLÍNICO-BIOLÓGICO .....	119
1.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO .....	119
1.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA RESPUESTA VÍRICA AL TRATAMIENTO Y EFECTOS ADVERSOS .....	119
1.3. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO DEL GEN IL28B SOBRE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS, VIROLÓGICOS E HISTOLÓGICOS DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VHC ....	120
1.4. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE LA RESPUESTA VIRAL AL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS POR VHC .....	120
1.5. INFLUENCIA DE FACTORES CLÍNICOS Y ANALÍTICOS EN LA APARICIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS DURANTE EL TRATAMIENTO .....	122
1.6. ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES Y LOS FACTORES QUE HAN INFLUIDO EN SU DESARROLLO .....	123
2. ESTUDIO FARMAECONÓMICO .....	126
2.1. ANÁLISIS DE LOS COSTES DIRECTOS.....	126
2.2. ANÁLISIS DEL COSTE DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA VIRAL .....	129
2.3. ANÁLISIS DEL COSTE DEL TRATAMIENTO Y POLIMORFISMO IL28B .....	129
2.4. ANÁLISIS DEL COSTE DEL TRATAMIENTO Y GENOTIPO VIRAL .....	130
VI.- CONCLUSIONES .....	135
VII.- BIBLIOGRAFÍA.....	139
VIII.- ANEXOS.....	163
<i>ANEXO A: Estrategia terapéutica actual en el tratamiento de la hepatitis C (Grupo de Trabajo de Hepatitis de SACYL, 2015).....</i>	<i>165</i>
<i>ANEXO B: Estudio preliminar del tratamiento de los pacientes con infección crónica por VHC con los nuevos AAD en el Hospital Universitario de Salamanca. ....</i>	<i>169</i>



## I.- INTRODUCCIÓN



La infección crónica del virus de la hepatitis C (VHC) representa actualmente una epidemia global, y constituye la principal causa de mortalidad de origen hepático y la primera indicación de trasplante de hígado en los países desarrollados. Según cifras de la OMS se estima que el número de afectados por la infección del VHC es de 3-4 millones de personas cada año. Aproximadamente existen unos 130-170 millones de personas con infección crónica del VHC, lo que se traduce en una prevalencia del 2,5% de la población mundial. Se considera que el 75% de pacientes no conoce su estado de infección y sólo tienen conocimiento de éste, cuando presentan alguna complicación de la infección crónica (1). La infección crónica por el VHC puede tener secuelas muy graves como la cirrosis, el carcinoma hepatocelular, el trasplante de hígado, y obviamente la disminución de la esperanza de vida. Aproximadamente 500.000 personas mueren anualmente por enfermedades hepáticas relacionadas con la hepatitis C (2), por lo que su prevención y tratamiento son un objetivo de salud pública (3).

Desde la introducción del interferón estándar en el año 1991 para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC, fueron aumentando lentamente los porcentajes de curación hasta un 50%, primero con la incorporación de ribavirina y más tarde con la de interferón pegilado. A partir del año 2011, con la introducción de los medicamentos inhibidores de la proteasa para tratar la hepatitis viral de los pacientes con genotipo 1, se consiguieron aumentar las tasas de curación hasta el 70% en los pacientes que no habían recibido nunca tratamiento (pacientes naïve), pero incrementándose la gravedad de algunos efectos secundarios (4). Finalmente, ya en 2015 empiezan a estar disponibles una variedad de agentes antivirales directos (AAD) capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral entre el 85 y el 100% de los casos, según el genotipo viral y el grado de enfermedad del paciente. Estos regímenes terapéuticos causan escasos efectos adversos y permiten tratamientos de duración menor (5).

La respuesta inmune del huésped desempeña un papel fundamental en la infección del VHC. Se ha intentado encontrar factores modificadores de la enfermedad y del tratamiento, entre ellos los relacionados con las interleucinas, que juegan un papel importante en la modulación y resolución de los procesos

víricos. Estudios de asociación genómica realizados en un grupo amplio de pacientes con VHC genotipo 1 han permitido identificar ciertos polimorfismos, situados en el gen de la interleucina 28B (*IL28B*) del cromosoma 19, que se han relacionado con la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina.

La hepatitis crónica por VHC (HCC) es una enfermedad que conlleva altos costes, tanto para el paciente como para el sistema sanitario. El tratamiento de la hepatitis C es un área de gran interés debido a la prevalencia de la enfermedad, los elevados costes asociados a su manejo y al tratamiento de los efectos adversos, así como los derivados de la progresión de la enfermedad a cirrosis y sus complicaciones. Los costes de la HCC han aumentado y se espera que sigan creciendo durante la próxima década a medida que los enfermos alcancen los estadios más graves de la enfermedad. El objetivo general del enfoque económico es identificar las intervenciones o los tratamientos que maximizan los resultados, y reducen al mínimo el coste producido por el uso de los limitados recursos disponibles. En este sentido, se está observando un incremento del uso de servicios sanitarios y de hospitalizaciones en los pacientes con VHC.

# 1. VIRUS DE LA HEPATITIS C

## 1.1. ETIOPATOGENIA

A mediados de los años 70 comenzó a describirse un tipo de hepatitis, muy frecuente en receptores de transfusiones sanguíneas, en los que no se encontraban marcadores serológicos de hepatitis A ni B, ni de ningún otro virus hepatotrofo conocido. A este tipo de hepatitis se le denominó inicialmente hepatitis "no A, no B" (NANB). La estructura molecular del virus fue identificada en el año 1989 tras llevarse a cabo el clonado de las regiones del genoma y el desarrollo de un test para el diagnóstico de los anticuerpos, denominándose virus de la hepatitis C (6).

### 1.1.1. Estructura vírica y organización del genoma

Taxonómicamente, el virus de la hepatitis C pertenece al género *Hepacivirus* y a la familia *Flaviviridae*. Es un virus cubierto, de 55-65nm de diámetro, formado por una envoltura externa constituida por lípidos de origen celular y proteínas virales de envoltura, E1 y E2 (Figura 1). En su interior se localiza la cápside, formada por la proteínas Core y más internamente el genoma de ARN del VHC.

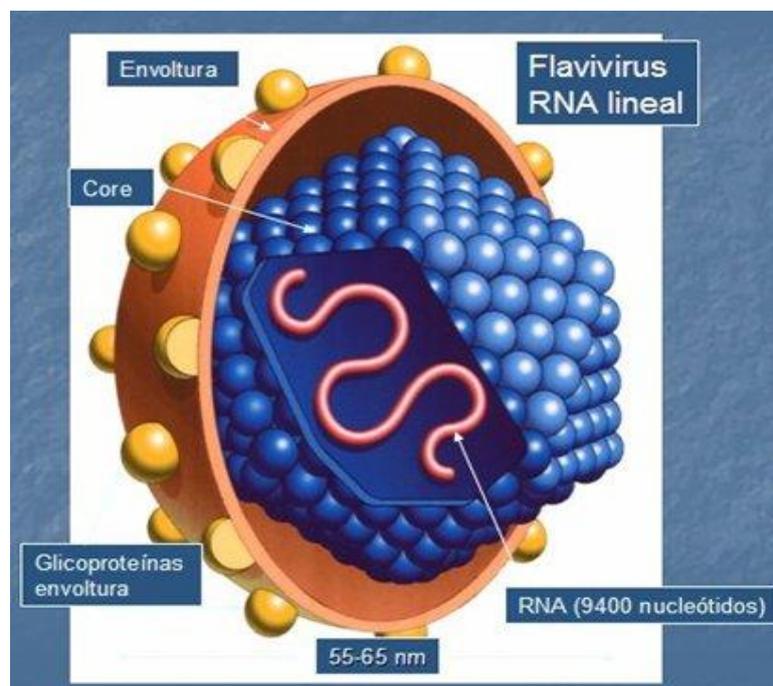
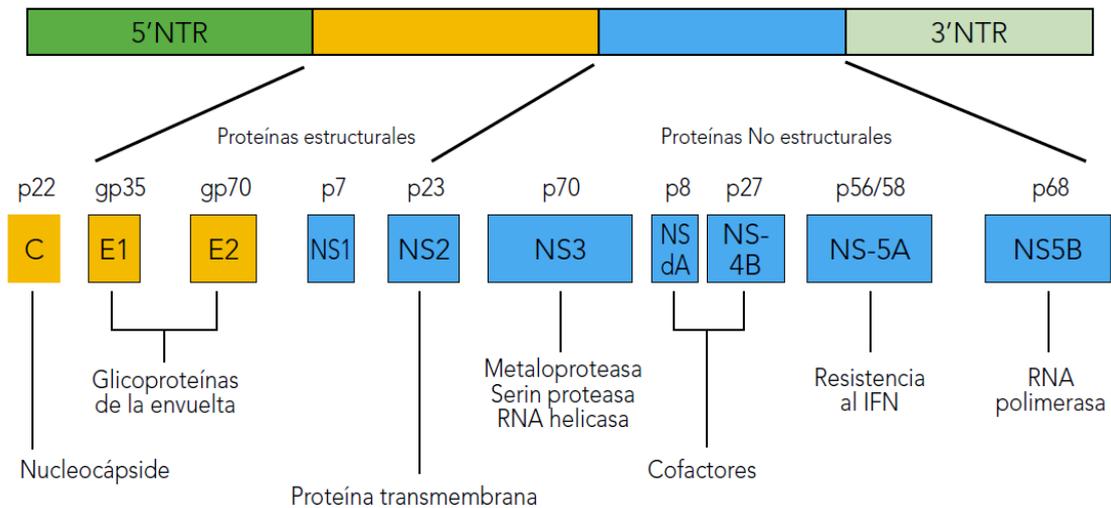


Figura 1. Esquema del VHC.

El genoma del VHC es una cadena sencilla y positiva de ARN, contiene alrededor de 9400 nucleótidos con un solo marco de lectura abierta (ORF, *open reading frame*) capaz de codificar el precursor de un gran polipéptido vírico de 3010 a 3033 aminoácidos con regiones en los extremos 5' y 3' que no se traducen pero son importantes para la replicación viral. El extremo 5' contiene señales de localización ribosomal y el extremo 3' contiene una secuencia altamente conservada con la señal de terminación de la transcripción (Figura 2). La división de este polipéptido vírico por la acción de proteasas de la célula y del propio virus produce una serie de proteínas estructurales: nucleocápside C (*core*) o p21, E1 o gp31 y E2 o gp70; y no estructurales (NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a y NS5b). Las regiones hipervariables de las proteínas de envoltura, codifican las proteínas de la envoltura viral, la cual es distinta entre los diferentes tipos y por lo tanto le permite al virus evadir las defensas inmunitarias del huésped y le otorga una elevada heterogeneidad genética (7,8).



C: core; E1, E2: glicoproteínas 1 y 2 de la envoltura; NS1-5: regiones no estructurales.

Figura 2. Esquema de la organización del genoma del VHC (9).

Las proteínas estructurales y no estructurales están separadas por un corto péptido de membrana, p7, que actúa en la maduración y liberación de la partícula vírica. La proteína NS5b funciona como ARN polimerasa dependiente del ARN. La región 5'UTR posee una estructura de ARN secundario muy

compleja, con un lugar de entrada ribosómica interna (IRE) que se une a la subunidad 40S de los ribosomas e inicia la traducción de la poliproteína con independencia de la cobertura. La unión con el IRES induce un importante cambio de conformación en la subunidad 40S que provoca una manipulación dinámica de la maquinaria de traducción de la célula huésped. Parece que la región 3'UTR es esencial para la síntesis y la traducción del ARN.

### **1.1.2. Replicación viral**

El VHC circula de varias formas, unido a VLDL (*very low-density lipoprotein*) y LDL (*low-density lipoprotein*) formando lipo-viro-partículas que parecen corresponder a la fracción infecciosa, unido a inmunoglobulinas o libre en la circulación sanguínea. Aunque el virus es hepatotropo también se puede replicar en otras células como las mononucleares y las dendríticas. Actualmente la entrada del VHC se considera como un proceso de varios pasos. La entrada del virus al hepatocito ocurre por la unión de las proteínas de envoltura a moléculas en la superficie del hepatocito, como las siguientes: CD81, receptor de LDL, SRB1 (*scavenger receptor class B type 1*), DC-SIGN (*dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintergrin*), claudina-1 (CLDN1), ocludina (OCLN), EGFR (epidermal growth factor receptor) y EphA2 (ephrin receptor A2) (10). Las ApoE, ApoB, ApoC1, ApoC2, y ApoC3 pueden estar asociadas a la partícula viral, teniendo en cuenta la naturaleza híbrida de esta. La dependencia del VHC en distintos elementos de entrada probablemente contribuya a su tropismo hacia el hepatocito. Asimismo, factores de restricción como el EWI-2wint, un tipo de tetraspanina que se expresa en células distintas al hepatocito, puede contribuir a la no entrada del VHC en otras células (11). Se postula que la E2 funciona como una proteína de fusión que interactúa con los lípidos de membrana.

Después del contacto inicial, el VHC a través de E2 interactúa con SRB1 y CD81. La unión con CD81, activa la vía de transmisión de señales intracelulares necesaria para el ciclo vital del virus. Se ha evidenciado que CLDN1 forma un complejo con CD81 en la membrana plasmática sugiriendo que forma parte del complejo receptor. El virus es endocitado por medio de clatras y liberado en el citoplasma celular, donde pierde la envoltura exterior y la cápside probablemente por endosomas ácidos (7).

El ARN del VHC se traduce directamente dando lugar a una única poliproteína (NH<sub>2</sub>-C-E1-E2-NS1-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B COOH).

Seguidamente, las peptidasas del retículo endoplasmático proteolizan el extremo 5', dando lugar a las tres proteínas estructurales (Core, E1 y E2) y a NS1. Por último, las proteínas no estructurales son escindidas por la acción de las proteasas virales que actúan unidas, NS2 con NS3, y NS3 con NS4A. El complejo proteasa NS3/4A facilita el clivaje de las uniones NS4B/5A y NS5B. La proteólisis de la poliproteína da lugar a NS5B que inicia y completa la síntesis de la cadena negativa de ARN. Tras el procesamiento de la poliproteína, que tiene lugar durante y después de su formación, las proteínas víricas están íntimamente asociadas a las redes de membranas intracelulares (que son un acúmulo de vesículas de membrana y "gotas de lípidos" o *lipid droplets* o LDs, derivadas del retículo endoplásmico), inducido por NS4B posiblemente en combinación con NS5A. NS3 a través de NS5B constituyen la maquinaria de replicación, la cual utiliza la cadena positiva del genoma de ARN como molde para la síntesis de la cadena negativa de ARN. A su vez, la cadena negativa se usa como molde para la síntesis de una nueva cadena positiva de ARN (que constituirá los nuevos viriones) y se combinará con las proteínas centrales para formar la nucleocápside del virus o se traducirá para producir nuevas proteínas (12).

Algunas particularidades del VHC son que las proteínas no estructurales participan en la replicación y ensamblaje; y que su ciclo de vida y particularmente el anclaje están asociados al metabolismo lipídico(13). El ensamblaje se puede dividir en 3 partes: formación de la nucleocápside, gemación, y maduración de la partícula infectiva. Algunos autores sugieren que la ApoB está relacionada con el ensamblaje. Además el virión tiene una composición similar al LDL y al VLDL y está asociado a la ApoE, lo cual es esencial para su fijación. Tras su liberación, las partículas víricas pueden infectar a hepatocitos subyacentes o llegar a la circulación, donde permanecen disponibles para infectar a un nuevo huésped.

En la figura 3, se esquematiza el ciclo de replicación del VHC en varias fases: a) entrada viral, b) traducción del RNA viral, c) procesamiento de la lipoproteína

por las proteasas celulares, d) replicación del RNA viral, e) ensamblaje y encapsidación y f) maduración y liberación del virión.

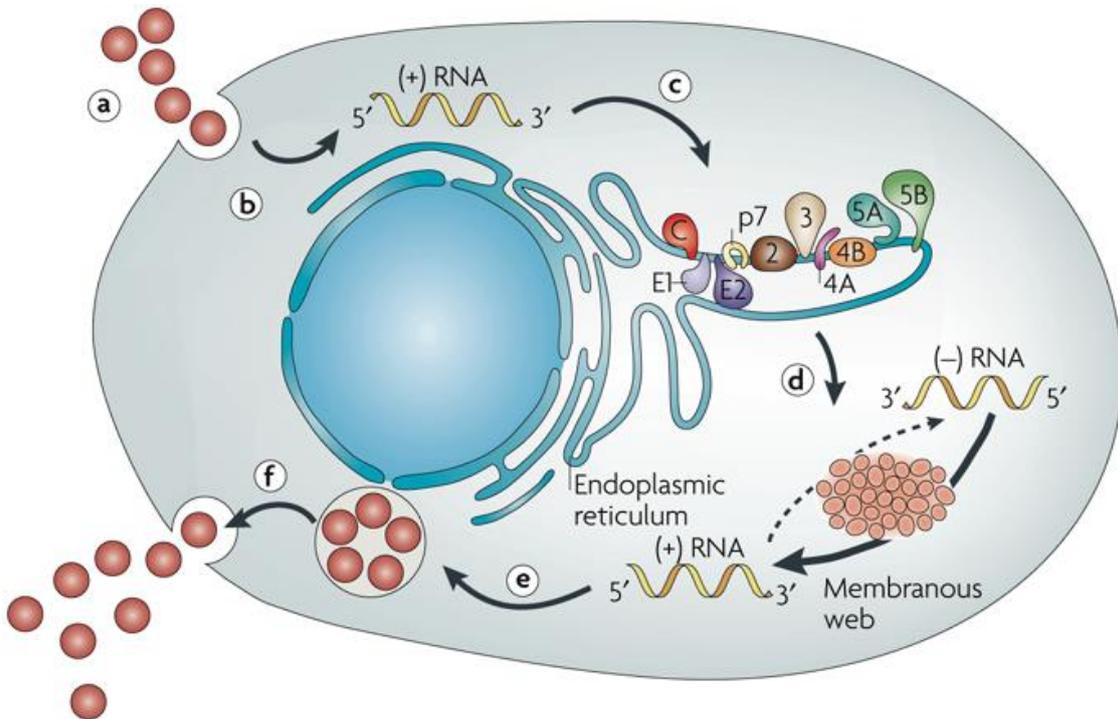


Figura 3. Esquema de la replicación del VHC en el hepatocito (14).

### 1.1.3. Variabilidad genómica VHC. Genotipos, subtipos y cuasiespecies

De entre los virus de interés en patología humana, el VHC es uno de los virus con un mayor grado de diversidad genética que se han estudiado hasta el momento. La heterogeneidad genética que presenta puede ser intragenómica, dando lugar a las cuasiespecies víricas, e intergenómica, que da lugar a los genotipos y subtipos (15).

La elevada cinética de replicación viral y la baja fidelidad de la enzima responsable de la replicación (la RNA polimerasa dependiente de RNA) son los dos principales factores que explican la elevada variabilidad genética de este virus. El virus tiene una vida media de 2,5 h en sangre y existe una alta producción diaria de partículas virales (1.012) en los pacientes con infección crónica; la cinética de replicación viral es, por lo tanto, superior incluso a la del

virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En segundo lugar, la enzima que se encarga de la replicación tiene una tasa de error aproximada de  $10^{-4}$ . Desgraciadamente no existen modelos experimentales para el cultivo del virus, lo que dificulta la obtención de datos, aunque siguiendo el modelo propuesto para el VIH, la probabilidad de una mutación puntual será del orden de  $10^{-4}$  y de una mutación doble de  $10^{-11}$ , lo que se traducirá en la producción diaria de, aproximadamente, 3.300 virus distintos al virus parental. De este modo, será fácil comprender que la población que infecta a un individuo es una mezcla muy heterogénea de genomas muy relacionados entre sí, con una homología superior al 98%, y que se denominan cuasiespecies, siendo responsables de la variabilidad intragenoma. Recientemente, un equipo de investigadores ha estimado que el virus parental del que se originaron todas las variantes que hoy existen apareció hace, al menos, 2000 años.

La variabilidad intergenoma da lugar a los conceptos de genotipo, subtipo y aislado. Se denominan genotipos a aquellos genomas cuyo grado de homología se encuentra entre el 66-69%; se designan con un número arábigo y, hasta el momento, se han descrito 7 genotipos mayores y hasta 11 genotipos distintos. El nuevo genotipo 7 se identificó en pacientes de Canadá y Bélgica, posiblemente infectados en África Central (16). Dentro de un mismo genotipo, cuando el grado de homología se encuentra entre el 77-80% se habla de subtipo; se designan con una letra, que seguirá al número que nombra al genotipo; hasta la fecha se han descrito más de 100 subtipos distintos.

Para determinar el genotipo del VHC la técnica de referencia es la secuenciación de ácidos nucleicos y el posterior análisis filogenético de la secuencia obtenida. Generalmente recurrimos a la amplificación de una parte del genoma más conservada, como la región 5' no codificante o región 5'UTR. Además, la utilización de esta región como base para la determinación del genotipo presenta una ventaja adicional: nos sirve el amplificado que hemos obtenido para la determinación de RNA-VHC (cualitativa o cuantitativa) que estamos usando de rutina en el laboratorio ya que la mayoría de estos ensayos amplifican dicha región (17).

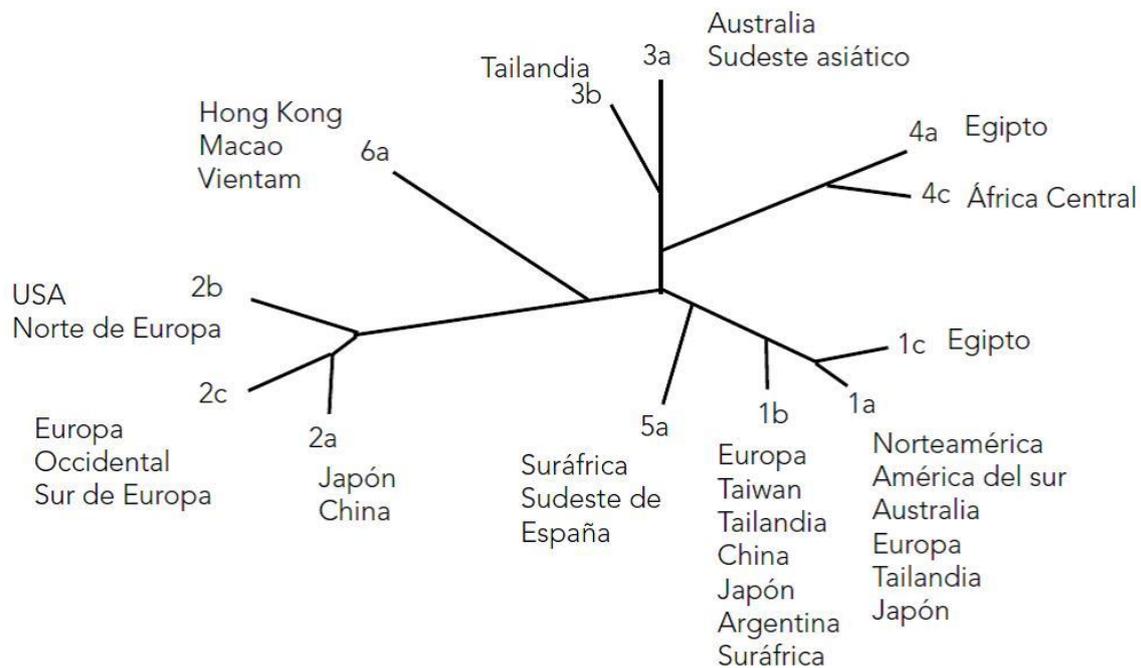


Figura 4. Filogenia y distribución de los genotipos del HCV (17,18).

Algunos genotipos como el 1 y 2 están ampliamente distribuidos por todo el mundo mientras que otros, como 5a y 6a, están restringidos a determinadas áreas geográficas (Figura 4). En Estados Unidos, Japón y Europa Occidental los genotipos más frecuentes son el 1a, 1b, 2a y 3a, aunque la frecuencia relativa de cada uno de ellos es variable entre distintos países e incluso entre distintas regiones de un mismo país. El genotipo 1a predomina en Norteamérica y en el Norte de Europa, mientras que el 1b predomina en Japón y en el Sur y el Este de Europa (19-22).

A pesar de que en España el genotipo 1 es el más frecuente (61%), los porcentajes elevados del genotipo 3 (14%), reflejan el importante peso de la infección entre los Usuarios de Drogas por Vía Parenteral (UDVP). También se han notificado incrementos en los porcentajes de frecuencia del genotipo 4, aumento que se considera ligado a los UDVP y al incremento de la inmigración (23). La distribución de los genotipos según su frecuencia en España, facilitados al Ministerio de Sanidad por las Comunidades Autónomas en el año 2015, durante la proceso de elaboración del Plan Estratégico Para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud, se muestra en la figura 5.

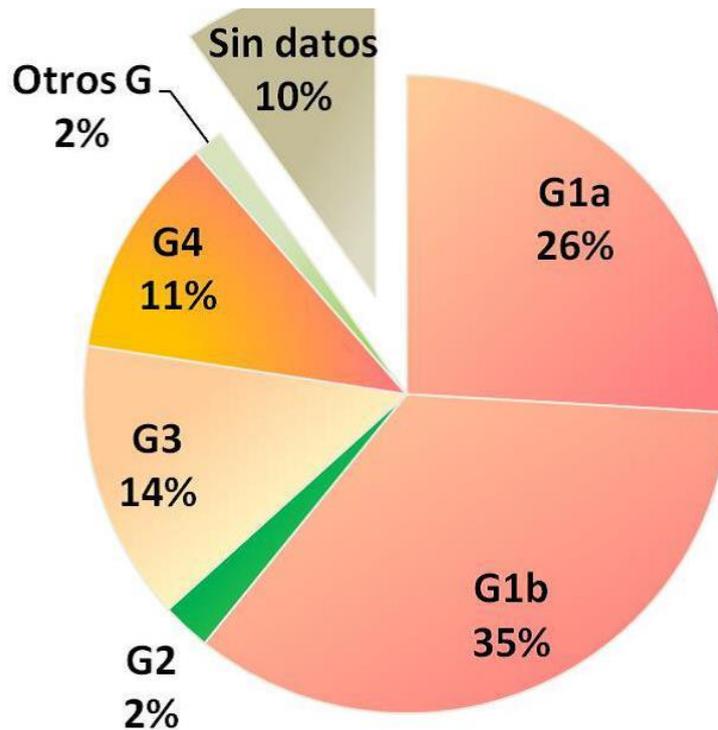


Figura 5. Distribución por genotipos del VHC en España. Datos facilitados por las Comunidades Autónomas (24).

La identificación de los genotipos y subtipos del VHC no solo tiene interés epidemiológico, sino que determina el tipo y la duración del tratamiento antiviral a utilizar, incluido el riesgo de seleccionar variantes asociadas a resistencia durante el tratamiento (25).

#### 1.1.4. Inmunopatogénesis

La respuesta inmune del huésped desempeña un papel fundamental en la infección del VHC, no sólo por su capacidad de eliminar el virus y generar una respuesta protectora sino por ser la responsable del daño hepático. El VHC es capaz de atenuar la respuesta inmune innata y adaptativa permitiendo la persistencia viral y generando un ambiente de coexistencia con el huésped.

Tras la penetración del VHC en el hepatocito, se produce un fenómeno de reconocimiento citosólico de algunas partículas virales por receptores (TLR-3) que va a inducir la activación de factores de transcripción (NF- $\kappa$ B) y la producción de interferón tipo I (interferón  $\beta$ ) y tipo III (interferón  $\lambda$ ). Ambos interferones, al unirse a sus receptores de membrana, provocarán una cascada

de acontecimientos moleculares, en los que participan cinasas (Jak1 y Tyk2) y proteínas activadoras de transcripción (STAT1/2), que inducirán la expresión de los genes estimuladores de interferón (ISG), con la consiguiente producción endógena de interferón  $\alpha$  y la activación de la respuesta inmune innata (26).

Las células presentadoras de antígeno (células dendríticas y de Kupffer), tras interactuar con el virus, activarán la respuesta inmune adaptativa mediada por los linfocitos B y T. La activación de las células B inducirá la producción de anticuerpos antiVHC que, sin conseguir eliminar el virus, ejercerán una presión selectiva, favoreciendo la aparición de variantes virales (cuasiespecies).

Sin embargo, parece que la respuesta celular coordinada de células T, CD4 y CD8 es la más directamente implicada con la eliminación viral, de forma que los pacientes que no logran aclarar el virus de forma espontánea van a presentar, tras la infección aguda, una actividad de linfocitos T CD8 y especialmente CD4 ausente, débil o transitoria. Se han descrito varios mecanismos virales que le permiten evadir la respuesta inmune. La proteína NS3-4A bloquea los receptores citosólicos de reconocimiento (TLR3), mientras que las proteínas del core y la NS5A inhiben la expresión de ISG (27).

## **1.2. EPIDEMIOLOGÍA Y VIAS DE TRANSMISIÓN**

### **1.2.1. Incidencia y prevalencia**

Aproximadamente existen unos 130-170 millones de personas con infección crónica del VHC, lo que se traduce en una prevalencia del 2.5% de la población mundial. Tiene una prevalencia mayor que la infección por el VIH (1.1 millones) y el virus de la hepatitis B (0.8-1.4 millones). Las estimaciones actuales indican que hay entre 7,3 y 8,8 millones de personas infectadas por el VHC en la Unión Europea, es decir, el doble de lo que se estimaba que había en 1997. Globalmente, la prevalencia del VHC en los diversos países europeos oscila entre el 0,4% y el 3,5%, con amplias diferencias geográficas y unas tasas más altas en el sur y en el este. Los países que presentan prevalencias más altas son Egipto (15%), Pakistán (4,8%) y China (3,2%) (19).

En España se estima que la prevalencia se encuentra entre el 1,5%-2%, lo que son aproximadamente 800.000 personas con infección crónica del VHC. En algunos subgrupos como la población penitenciaria, la prevalencia puede llegar a ser del 25% (28). La incidencia de casos notificados en España ha disminuido de 6,8 por 100000 habitantes en 1977 a 1,8 en 2006, según el estudio de Bruguera et al (29,30). Esto se debe, por un lado, a la casi desaparición de la transmisión de la infección por vía transfusional y por otro a la disminución de la infección entre los usuarios de drogas por vía parenteral UDPV (31).

Sin embargo, al ser la enfermedad asintomática en un gran porcentaje de casos, se ha sugerido la necesidad de hacer cribado en la población de riesgo de tener la infección como consumidores de drogas inyectadas, personas con tatuajes o “piercings” realizados sin control adecuado y pacientes tratados con productos hemoderivados antes de 1990, entre otros (32). Además, dado el intervalo extenso de tiempo entre la adquisición del virus y la aparición de complicaciones, se espera que las consecuencias clínicas de la infección se incrementen significativamente en los próximos 20 años, estimándose un aumento en el número de casos de cirrosis del 24% y de descompensaciones clínicas del 50% (30).

### **1.2.2. Vías de transmisión**

La forma más común de transmisión es por vía sanguínea. De hecho fue la forma más común de transmisión previa al cribado que empezó en 1990. Actualmente el riesgo de adquirir el VHC por medio de una transfusión es menos de 1 en 1 millón de unidades transfundidas (33). El mismo riesgo se ve en la transfusión de productos de coagulación, y crioprecipitados. Otra forma de transmisión es a través del trasplante, y la infección post-trasplante tiene un curso rápidamente progresivo (34). La infección iatrogénica por reutilización de agujas, jeringas, equipos de infusión, y otros instrumentos usados en procedimientos invasivos fueron una importante forma de transmisión (35). A continuación se describe detalladamente cada uno de ellos:

*USO DE DROGAS IV:* los UDVP son los que tienen más riesgo, debido a la reutilización de jeringas y/o agujas; o al compartir otros utensilios (36). La prevalencia de VHC en los UDVP en EEUU previa al cribado de VIH fue tan

alta como del 95% aunque estudios recientes demuestran que ha disminuido. Igualmente previo a los años 90 el riesgo de infección era mayor en el primer año de uso de drogas IV, y actualmente la ventana de riesgo se ha ampliado hasta el quinto año, lo que demuestra que los programas de cribado para el VIH han servido para disminuir también la transmisión de VHC (37). Un meta-análisis reciente de intervención para prevenir la infección de VHC entre los UDVP demostró que la combinación de deshabituación junto con el uso de prácticas seguras redujo el riesgo de seroconversión de VHC en 75% (38,39).

*TRANSMISIÓN SEXUAL:* es uno de los aspectos más controvertidos de la epidemiología del VHC. Dos argumentos sustentan la hipótesis, uno de ellos es que el ARN del VHC se encuentra en distintos fluidos corporales entre ellos el líquido espermático y las secreciones vaginales. Otro hecho es que el 15-20% de los recién diagnosticados de infección por VHC admiten haber tenido contacto sexual con un paciente infectado de VHC o haber tenido múltiples compañeros sexuales como factor de riesgo para adquirir el VHC (40). Sin embargo, la evidencia actual no es suficiente para afirmar que las relaciones sexuales son un modo de transmisión en ausencia de otros factores de riesgo. En estudios prospectivos de parejas heterosexuales monógamas la incidencia ha sido muy baja (41).

*TRANSMISIÓN MADRE-HIJO:* el riesgo de transmisión es del 4.3% en pacientes que son ARN positivo (42). Se incrementa hasta el 22.1% si coexiste VIH. Se recomienda que debido a la transferencia pasiva de anticuerpos de la madre al recién nacido, el diagnóstico se debe realizar con dos determinaciones consecutivas del ARN y/o anticuerpos para el VHC a partir de los 18 meses del nacimiento. Algunos sugieren que para evitar los falsos negativos se debe realizar una determinación de ARN a los 6 meses y una segunda al año. La transmisión ocurre generalmente en el momento del parto pero la transmisión intraútero no es rara. Los factores de riesgo para la transmisión madre-hijo son alta carga viral en la madre y coinfección VIH. Se debe tener en cuenta que no hay diferencia respecto al riesgo de transmisión entre la cesárea o el parto vaginal; se debe mantener la lactancia ya que no aumenta el riesgo, y la amniocentesis no aumenta el riesgo aunque los datos actuales aún son limitados (43,44).

*TRANSMISIÓN EN TRABAJADORES SANITARIOS:* es mayor la exposición en urgencia y quirófanos, aunque también puede ocurrir en la extracción de sangre. Las enfermeras son las que tienen mayor riesgo, seguido de los médicos internos residentes. La fatiga y la desviación de los protocolos de seguridad, son los principales factores de riesgo. La mitad de los accidentes laborales no se comunican, increíblemente por falta de tiempo como primera causa. En una revisión sistemática que incluyó 22 estudios, se informó un total de 6956 accidentes laborales con agujas contaminadas con VHC, y la tasa de seroconversión media fue de 0.75% (45).

### **1.3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VHC**

La historia natural de la infección del VHC empieza con una fase aguda, en ocasiones levemente sintomática, que ocurre en los 6 primeros meses siguientes a la exposición al virus. La infección del VHC puede curarse espontáneamente en estos meses, pero la mayoría cronifica. El marcador más precoz de infección es el ARN-VHC y puede detectarse desde la 1<sup>a</sup>-2<sup>a</sup> semana tras la infección, con títulos fluctuantes, pudiendo ser indetectables en ocasiones. La aparición del anti-VHC puede demorarse unas semanas o incluso hasta 9 meses. La clínica más frecuente en la fase aguda es fatiga, síntomas gripales, ictericia, dispepsia y dolor abdominal, y pueden aparecer 2-12 semanas después de la exposición. El primer signo de daño hepático puede aparecer entre las 4-12 semanas después de la infección, en forma de ALT elevada. Aproximadamente el 15-45% de pacientes se cura espontáneamente, lo que deja un 55-85% de pacientes que cronifican (Figura 6). De estos pacientes con enfermedad crónica, el 5-25% desarrollará cirrosis en los siguientes 20 años, y una vez establecida la cirrosis el riesgo de desarrollar una complicación o hepatocarcinoma se sitúa en el 1-4% anual (46).

El riesgo de cronicidad de la hepatitis aguda por el VHC varía entre un 55-85%, dependiendo de la vía de transmisión, de la presencia de síntomas en la fase aguda (48-75% en sintomáticos y 85-90% en asintomáticos), de la edad de adquisición de la infección (superior en mayores de 40 años), y del genotipo de *IL28B* (47).

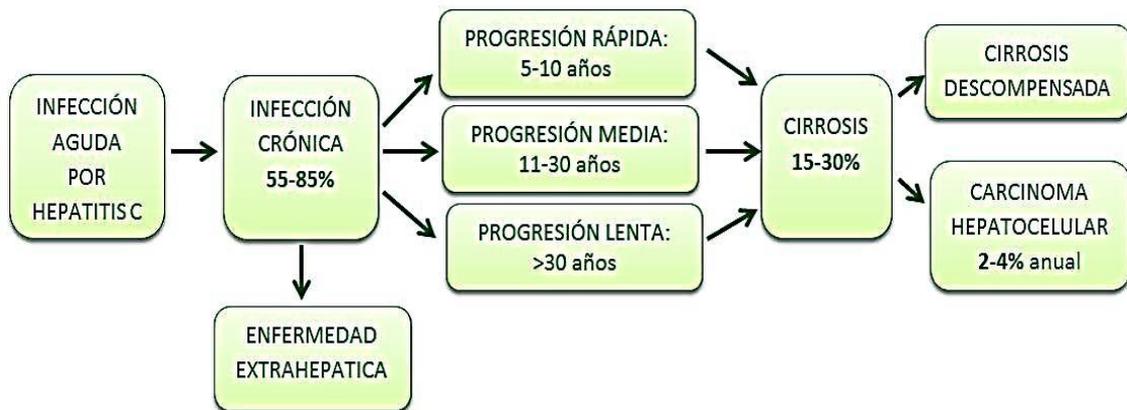


Figura 6. Historia natural de la infección por el VHC.

La velocidad de progresión de la fibrosis en la hepatitis crónica por el VHC no sigue un patrón lineal, sino que se acelera a medida que se incrementa la edad del huésped. Los factores que parecen influir en la aceleración de la progresión histológica dependen del virus, del huésped o de condiciones socioambientales. No hay evidencia de que los factores virales, como el genotipo o la carga viral, influyan en la historia natural. Numerosos factores derivados del huésped pueden favorecer la progresión de la fibrosis. Entre ellos se encuentran el sexo masculino (riesgo 2,5 superior), la edad de contagio (mayor de 40 años), la raza afroamericana, los años de infección, la presencia de factores metabólicos (obesidad, esteatosis y diabetes mellitus), las cifras elevadas de transaminasas, el uso de tratamiento inmunosupresor, la coinfección con el VIH, virus de la hepatitis B (VHB), esquistosomiasis o ciertas comorbilidades como la hemocromatosis. Entre los condicionantes ambientales, el más importante es el consumo de alcohol (efecto sinérgico si >50 gr/día) (48).

La presencia de cirrosis se ha relacionado con la aparición de complicaciones derivadas de la hipertensión portal como el desarrollo de ascitis, la hemorragia por varices esófago-gástricas, la encefalopatía hepática, el síndrome hepatorenal y la peritonitis bacteriana espontánea. La infección por el VHC es la principal causa de cáncer primario de hígado en Europa.

En todo el mundo, desde 1990 hasta 2013, la muerte por cirrosis como consecuencia de la HCC y la muerte debida a la VHC se han incrementado en

un 67,3% y en un 51,0%, respectivamente (49). En España, el número de fallecimientos atribuibles a VHC se estimó en 4.342 en el año 2000, sobre un total de 360.391 fallecimientos totales (50), lo que supone un 1,2% de los fallecimientos totales atribuibles a la HCC. Extrapolando este porcentaje a la tasa de mortalidad española para el año 2000, se puede calcular una tasa de mortalidad anual de la enfermedad de 10,65 fallecimientos por cada 100.000 habitantes.

En todo el mundo, la cirrosis ha pasado ser la 18ª causa de años de vida perdidos en 1990 a la 13ª en 2013. En España en 2013, la cirrosis se ha situado como la séptima causa productora de años de vida perdidos.

Se han descrito varias entidades clínicas que se han asociado al VHC y que se catalogan como manifestaciones extrahepáticas. La crioglobulinemia mixta y la glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa son las más claramente relacionadas; otras enfermedades asociadas son la porfiria cutánea tarda, el liquen plano y los síndromes linfoproliferativos (51).

## **1.4. METODOS DIAGNÓSTICOS DE LA INFECCIÓN POR EL VHC**

### **1.4.1. Diagnóstico virológico**

El diagnóstico de infección aguda o crónica del VHC requiere la detección del anti-VHC y del ARN-VHC. Se recomienda utilizar una técnica sensible y cuantitativa para la detección del ARN-VHC debido a que nos provee información de la carga viral que será útil para el tratamiento.

La Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) recomienda realizar en pacientes con sospecha de infección crónica por VHC, primero la detección de anti-VHC, al ser muy sensible, y de bajo costo lo que lo convierte en una buena prueba de cribado (52,53). Actualmente la técnica más usada, es un inmunoensayo de tercera generación (EIA) que detecta proteínas virales estructurales y no estructurales. Aunque es muy sensible no es muy específica, por lo que se debe realizar cribado sólo en aquellas en riesgo o con sospecha de estar infectadas.

El ARN-VHC se debe realizar en las siguientes situaciones, si anti-VHC es positivo, en aquellos que se está considerando iniciar tratamiento antiviral y en aquellos con enfermedad hepática inexplicable con anti-VHC negativo y que están inmunodeprimidos o con sospecha de infección aguda por el VHC. Asimismo se debe determinar el genotipo del VHC en todos los pacientes, ya que va a servir para determinar el tratamiento a seguir y la probabilidad de respuesta a éste. El genotipo del VHC se puede detectar mediante técnicas de secuenciación directa o de hibridación reversa. También se debe determinar la carga viral mediante la aplicación de técnicas basadas en PCR (reacción en cadena de la polimerasa), que en los últimos años se ha ido modificando, apareciendo nuevas versiones con una mayor sensibilidad de detección. Actualmente sólo se deben emplear técnicas de PCR a tiempo real, que tienen un amplio rango dinámico de cuantificación (límite alto: 7-8 log<sub>10</sub> UI/ml), no presentan falsos positivos por contaminación, están totalmente automatizadas y permiten detectar pequeñas cantidades de virus (límite bajo de detección: 10-15 UI/ml). Existen dos métodos disponibles: COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan (Roche) y AccuGene HCV (Abbott) (54-56).

#### **1.4.2. Valoración de la fibrosis hepática**

La valoración de la progresión de la fibrosis aunque no es parte del diagnóstico, es muy importante para el pronóstico y para la toma de decisión en el tratamiento.

La biopsia hepática aún es la prueba de oro para determinar el grado de inflamación y el estadio de fibrosis. Sin embargo, presenta ciertos inconvenientes. Es una exploración invasiva que genera ansiedad en los pacientes y se ha relacionado con riesgo de complicaciones. Puede existir variabilidad entre los observadores. El uso de sistemas histológicos de puntuación y la especialización del patólogo en la interpretación de las lesiones hepáticas, disminuyen esta limitación. Los hallazgos histológicos propios de una hepatitis crónica son la presencia de infiltrado inflamatorio, predominantemente linfocitario, en el espacio porta, la necrosis hepatocitaria en el lobulillo y el depósito de colágeno de distribución variable según el estadio (desde portal hasta lobulillar). Sin embargo, el VHC suele asociar tres cambios

histológicos característicos, la lesión del ducto biliar, la formación de agregados o folículos linfoides y la esteatosis (57-59).

Existen métodos no invasivos para cuantificar la fibrosis hepática, como el fibroscan o elastografía por transición y los marcadores serológicos, que discriminan bien los extremos, es decir, mínima o leve fibrosis y fibrosis avanzada o cirrosis; teniendo menor capacidad para determinar los estadios intermedios.

El fibroscan es una técnica ultrasonográfica que mide la velocidad de propagación de un impulso mecánico a través del tejido hepático. El parénquima sano es viscoso y poco favorable a la propagación, mientras que el incremento de fibrosis endurece el tejido y favorece la propagación más rápida. La velocidad es detectada mediante ultrasonografía por la misma sonda y el software del aparato transforma la velocidad (m/s) en un valor de elasticidad (kPa). Los estudios de validación en el VHC han demostrado que es el método no invasivo más fiable para diagnosticar la cirrosis (60).

Los marcadores serológicos son una combinación de varios parámetros sanguíneos que pretenden reflejar los estadios de fibrosis. Los paneles de biomarcadores pueden utilizar parámetros bioquímicos o hematológicos habituales (APRI o índice de Forns), marcadores indirectos de fibrosis (FibroTest) o marcadores directos (FI BROspect II) (61).

Los estudios comparativos realizados frente a la elastografía de transición (ET) parecen tener una rentabilidad diagnóstica parecida para distinguir entre fibrosis significativa y no significativa, siendo superior la ET para la cirrosis. La combinación de biomarcadores o de ET y biomarcadores, incrementa la capacidad diagnóstica de cada una de las técnicas por separado (62).

## 1.5. TRATAMIENTO DEL VHC

El **objetivo** del tratamiento es evitar la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones asociadas al VHC. Parece evidente que este objetivo se puede alcanzar con la erradicación viral, que viene representada

por un término virológico denominado respuesta viral sostenida (RVS). La RVS se define como la negativización del ARN del VHC (mediante técnicas de PCR a tiempo real) 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento. Se ha demostrado que este concepto se asocia con la curación de la infección a largo plazo en más del 99% de los pacientes.

La **indicación** de tratamiento va a venir definida por el riesgo real de padecer complicaciones asociadas a la enfermedad y la existencia de contraindicaciones a los fármacos empleados. Los pacientes con un estadio de fibrosis significativa (F2), y especialmente con fibrosis avanzada (F3-4) y sin contraindicaciones formales, deben comenzar el tratamiento. En los pacientes con una enfermedad hepática más leve, sin fibrosis o con fibrosis mínima (F0-1), especialmente si llevan muchos años de infección, la indicación de tratamiento es menos evidente y debe individualizarse, valorando los riesgos y beneficios. Y deberán monitorizarse de manera estrecha y tratarse si se producen cambios relevantes en su evolución o en la progresión de su enfermedad. Otros pacientes prioritarios para el tratamiento con antivirales orales incluyen: pacientes en lista de espera de trasplante hepático; pacientes trasplantados hepáticos con recidiva de la infección en el injerto hepático, independientemente de la existencia o no de complicaciones y del estadio de fibrosis; pacientes que no han respondido a inhibidores de la proteasa de primera generación; trasplantados no hepáticos con una hepatitis C, independiente del estadio de fibrosis hepática y pacientes con hepatitis C con manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes del VHC, independiente del estadio de fibrosis hepática. La cifra de ALT no va a influir en ningún caso en la decisión terapéutica (24).

Desde la introducción de interferón (IFN) estándar en el año 1991 para el tratamiento del VHC crónico fueron aumentando lentamente los porcentajes de curación, primero con la incorporación de ribavirina y más tarde con la de interferón pegilado. Los tratamientos basados en interferón se asocian a un gran número de efectos adversos, especialmente en los pacientes con hepatopatías más avanzadas, lo que limita su aplicabilidad en algunos grupos de pacientes. Estos efectos adversos incluyen riesgo de descompensación

hepática, sepsis y mielosupresión grave. Los efectos adversos psiquiátricos de tipo ansioso-depresivo y el insomnio son también frecuentes.

A partir del año 2011, se ha pasado de tener un arsenal terapéutico escaso, basado en interferón pegilado y ribavirina, con una eficacia que apenas sobrepasaba el 50%, a disponer de los medicamentos inhibidores de la proteasa para tratar la hepatitis viral de los pacientes con genotipo 1 que consiguieron aumentar las tasas de curación para este genotipo. Los de primera generación, como boceprevir (BOC) y telaprevir (TVR), mejoraron la tasa de RVS, para genotipo 1, que estaba entre el 30-85% en función de subtipo, el genotipo de *IL28B*, la respuesta al tratamiento previo y la gravedad del daño hepático. Sin embargo, la triple terapia puede asociarse a ciertas reacciones adversas tales como exantema cutáneo (TVR), que puede ser grave hasta en un 5% de los casos, anemia (TVR y BOC) o disgeusia (BOC). Esto implicaba, además, la necesidad de una evaluación más minuciosa y un seguimiento más frecuente de los enfermos en tratamiento.

Por último, a finales del 2014 y en 2015 están disponibles una variedad de agentes antivirales directos (AAD) capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral entre el 85 y el 100% de los casos, según el grado de enfermedad del paciente, el genotipo viral y el resultado de los tratamientos previos realizados. Estos regímenes terapéuticos permiten evitar el uso del IFN, causan escasos efectos adversos y permiten tratamientos de duración mucho más breve.

### **1.5.1. Monoterapia y biterapia**

#### **Interferón:**

Los primeros ensayos terapéuticos se basaron en el empleo de interferón estándar administrado por vía subcutánea (sc) a una dosis de 3 MU tres veces por semana. Posteriormente, se administró en combinación con Ribavirina por vía oral a una dosis de 1000 -1200 mg/día, dependiendo del peso corporal del paciente. La duración del tratamiento fue de 24 semanas para pacientes infectados con el genotipo no-1 (genotipo 2 o 3) y para el genotipo 1 una viremia basal menor de  $1.2 \times 10^6$  UI / mL, mientras que la duración fue de 48

semanas en pacientes infectados con genotipo 1 y una viremia basal mayor a ese punto de corte (63-65).

El interferón alfa es una glicoproteína con actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. La actividad antiviral se debe a la inducción de enzimas celulares que interfieren en la síntesis de proteínas virales. La mayoría de los interferones inhibe la transcripción y translocación del ARN viral, potenciando la acción del sistema inmune celular.

Posteriormente, el **interferón pegilado** sustituyó al interferón estándar, al haberse conseguido asociar a éste una molécula de polietilenglicol, lo que ha disminuido el aclaramiento del interferón, incrementando su vida media y permitiendo su administración una vez a la semana.

Existen dos moléculas distintas de interferón pegilado:

a) el interferón pegilado alfa-2a (Pegasys ®), que tiene una molécula de polietilenglicol ramificado de 40 kilo Dalton (kD) unida al interferón y,

b) el interferón pegilado alfa-2b (PegIntron ®), en el que la molécula de Polietilenglicol empleada es lineal y de 12 kD.

El tratamiento con interferón pegilado dobló las tasas de curación o respuesta virológica sostenida (RVS) comparado con el régimen estándar de 3 MU de interferón alfa 3 veces a la semana durante el mismo tiempo (24% versus 12%) (66).

### **Ribavirina:**

La Ribavirina es un nucleósido de las purinas sintético que entra en las células eucarióticas rápidamente y ejerce un efecto antiviral virostático frente a una gran variedad de virus DNA y RNA después de haber sido sometida a una fosforilación intracelular. La Ribavirina trifosfato interfiere de forma precoz con la transcripción viral, en el desarrollo y elongación del ARN mensajero, e inhibe la síntesis de las ribonucleoproteínas. Además incrementa la respuesta de los linfocitos T Helper, que somete al virus a una mayor presión inmunológica.

El volumen de distribución de la Ribavirina depende principalmente del peso corporal. En práctica clínica, la Ribavirina en los pacientes con genotipo 1 se

dosifica según peso: 1000 mg/día si tienen un peso corporal menor o igual a 75 kg. y 1200 mg/día para los que superan los 75 kg.

La Ribavirina produce anemia hemolítica por acumulación de las formas trifosfato de la Ribavirina en el interior de los glóbulos rojos. La anemia producida, sin embargo, por el interferón es secundaria a supresión de la médula ósea. Esta es la consecuencia de que se suele producir una caída media de los niveles de hemoglobina (Hb) de 2-3 g/dl durante las 12 primeras semanas de terapia antiviral.

La Ribavirina en monoterapia tiene un escaso impacto en la erradicación viral del VHC, sin embargo en combinación con el interferón pegilado reduce de forma muy significativa el riesgo de recidiva después de la interrupción del tratamiento.

Hasta el 2011 el tratamiento de la infección crónica por VHC se basaba en la combinación de interferón pegilado + Ribavirina (biterapia o terapia dual), con la que se obtenían unas tasas de RVS inferiores al 50% en genotipo 1 (67-69).

### **1.5.2. Triple terapia de primera generación:**

**Boceprevir y Telaprevir:** El lanzamiento de la primera generación de inhibidores de la proteasa (IP), Boceprevir y Telaprevir, en combinación con la terapia dual (interferón pegilado + Ribavirina) en 2011, incrementó las tasas de RVS en aproximadamente un 30% respecto a las tasas obtenidas sólo con biterapia, alcanzando unas tasas de curación virológica del 63% con Boceprevir (estudio SPRINT-2) (70) y del 75% con Telaprevir (estudio ADVANCE) (71), en pacientes previamente no tratados (naïve) con genotipo 1. Ambos fármacos pertenecen al grupo de inhibidores de la serinproteasa NS3/4<sup>a</sup>.

El beneficio de este tratamiento también se demostró en recidivantes (aquellos pacientes en los que tras alcanzar la indetectabilidad viral durante la biterapia, a los 6 meses de haberlo finalizado reaparece el virus con ARN-VHC detectable de nuevo), con una RVS del 50-60%; en respondedores parciales o virológicos lentos (pacientes que presentan viremia detectable al 6º mes de terapia dual), del 40-45%; siendo menor el beneficio en los respondedores nulos (que son pacientes que a las 12 semanas de biterapia la reducción

virémica alcanzada es inferior a los 2 log<sup>10</sup> respecto a la carga viral basal - CVB), destacando los estudios RESPOND-2 y REALICE (72,73).

### **1.5.3. Triple terapia de segunda generación:**

#### **Biterapia + Simeprevir:**

El Simeprevir (SMV) o TMC-435 es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC. En el genotipo 1a, la presencia del polimorfismo Q80K afecta negativamente a la respuesta virológica de SMV. En general, SMV presenta un perfil de seguridad mejor que telaprevir y boceprevir, buena tolerancia y menos incidencia de efectos adversos graves. Ha sido aprobado para su uso en genotipo 1 por la FDA (Food and Drug Administration) y por la EMA (Agencia del Medicamento Europea), siendo comercializado como Olysio<sup>®</sup>, y desde el 2014 estaba disponible para su uso en práctica clínica. Las tasas de RVS en el estudio QUEST-1 en naïve genotipo 1 fueron del 80%, siendo en cirróticos naïve más baja, 58% (74,75)

#### **Biterapia + Sofosbuvir:**

Sofosbuvir o GS-7977 es un análogo nucleótido uridínico de gran potencia antiviral que inhibe la polimerasa NS5B del VHC dependiente de ARN que tiene una alta barrera genética a la resistencia. Desde el 2014 está aprobado y comercializado para práctica clínica con el nombre de Sovaldi<sup>®</sup>. En el estudio NEUTRINO (76), Sofosbuvir junto con interferón pegilado más Ribavirina durante 12 semanas presentó una RVS entre el 90-92% en genotipo 1. Las tasas de RVS en genotipos 4, 5 y 6 llegaron a ser cercanas al 100%.

### **1.5.4. Asociación de antivirales orales de acción directa:**

En el último año, el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C ha experimentado numerosos cambios como consecuencia de la autorización sucesiva en un corto periodo de tiempo de nuevos antivirales orales de acción directa contra el VHC. Estos nuevos medicamentos, y otros que se encuentran en proceso de autorización, se unen a los ya existentes, incrementando las posibilidades de combinación para el tratamiento de pacientes en diferentes situaciones clínicas, según el genotipo del virus o el estadio de la enfermedad.

Dado el creciente arsenal de medicamentos autorizados y en investigación para el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad, la propia variabilidad de situaciones clínicas a las que se enfrentan los clínicos, las diferencias en la investigación realizada y los resultados obtenidos con los medicamentos, así como la dificultad de abordar de forma inmediata el tratamiento de todos los pacientes, se hace necesario establecer una estrategia y ordenamiento en el acceso a estos nuevos medicamentos.

Esta estrategia se ha plasmado en un documento de consenso que pretende recoger las líneas estratégicas para el abordaje de la hepatitis C en España en consonancia con las políticas de prevención, diagnóstico y tratamiento, implementadas a nivel internacional (77-79) y a nivel regional (80,81) en nuestro país.

La propia estrategia será actualizada a la luz de los nuevos medicamentos, los nuevos conocimientos sobre los resultados obtenidos y la experiencia adquirida por los profesionales de los Servicios de Salud durante el uso de estos tratamientos (24).

En el momento actual existe un enorme desarrollo de la investigación de nuevos fármacos frente al VHC que actúan de manera directa y pertenecen a 4 clases diferentes: los inhibidores de proteasa NS3/4A, los inhibidores de la polimerasa NS5A y los inhibidores de la polimerasa NS5B que pueden ser nucleósidos o no nucleósidos (Figura 7).

Todas estas nuevas moléculas se están estudiando en diversas combinaciones (incluyendo o no PEG y/o RBV) entre agentes de las diferentes clases, observándose aumentos muy importantes en la eficacia.

# Ciclo vital del VHC y Dianas de los AAD

El virus para reproducirse sólo utiliza material del citoplasma del hepatocito y no utiliza material del núcleo

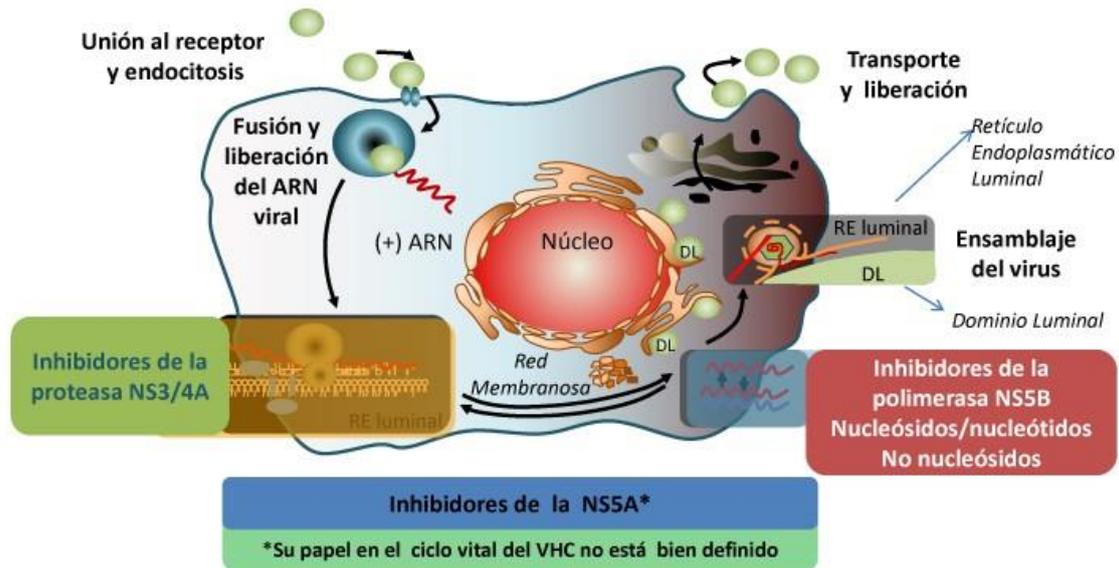


Figura 7. Ciclo vital del VHC y Dianas de los Antivirales de Acción Directa (82).

Los tratamientos aprobados y comercializados para la HCC en España han sido interferón alfa pegilado (PEG), ribavirina (RBV), tres inhibidores de la proteasa NS3/4A, boceprevir (BOC) y telaprevir (TVR), activos sólo frente al genotipo 1 y simeprevir (SMV) activo frente a los genotipos 1 y 4, y sofosbuvir (SOF) y daclatasvir (DCV) inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5B y NS5A respectivamente, con actividad frente a todos los genotipos del VHC. También se han aprobado otros fármacos: ledispavir (LDV) inhibidor de la proteína NS5A, para los genotipos 1, 3 y 4 en combinación con SOF; una combinación de ritonavir (rtv) un inhibidor del citocromo CYP3A, Ombitasvir (obv) un inhibidor de la proteína NS5A, Paritaprevir (ptv) un inhibidor de la proteasa no estructural NS3/4 y Dasabuvir (DSV) un inhibidor no nucleósido de la polimerasa NS5B para los genotipos 1 y 4 (Figura 8).

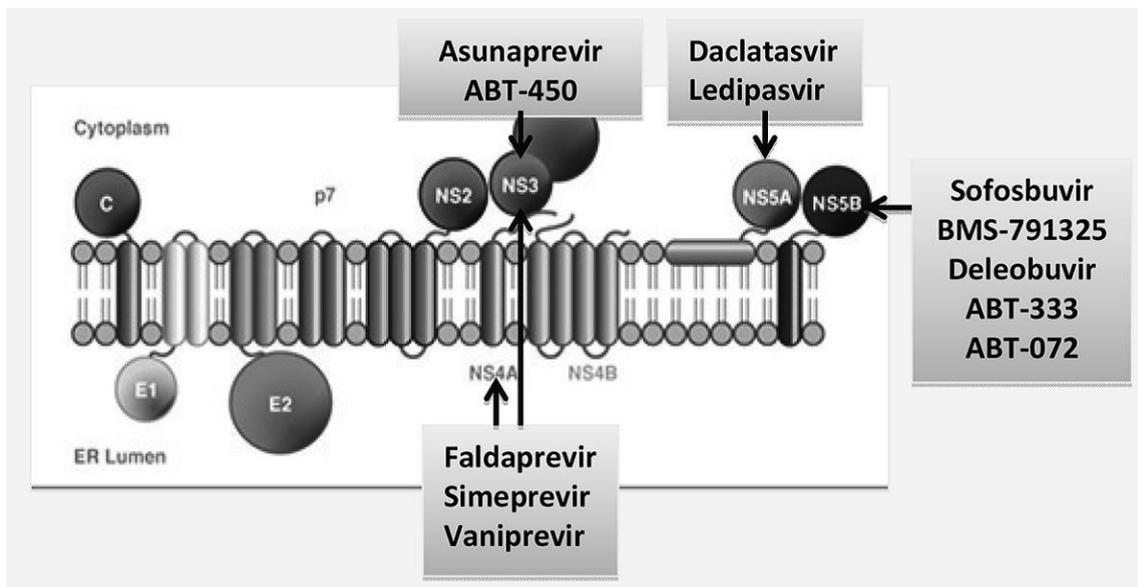


Figura 8. Esquema del lugar de acción de los nuevos AAD.  
 ABT-450 = Paritaprevir. ABT-333 = Dasabuvir.

**Simeprevir (OLYSIO®) y Sofosbuvir (SOVALDI®):**

**SMV+SOF:** en pacientes naïve y en genotipo 1, el primer ensayo que evaluó la eficacia y seguridad de sofosbuvir y simeprevir durante 12/24 semanas fue el ensayo COSMOS (83), que demostró una RVS del 95%, independientemente de la duración y de la utilización de RBV. Los resultados fueron similares en pacientes con y sin cirrosis. En pacientes pretratados, la RVS fue del 85-95%, independientemente de la utilización de RBV.

**SOF+RBV:** En genotipo 2, esta combinación administrada durante 12 semanas consiguió una RVS del 97% vs 78% con peg-IFN+RBV durante 24 semanas, además de ser mejor tolerada, causar menos efectos adversos, ser de duración más corta y más aplicable. (84). Se ha estudiado en genotipo 3, obteniéndose RVS del 93% en pacientes naïve no cirróticos, 92% en pacientes naïve con cirrosis y del 86% en pacientes previamente tratados sin cirrosis y del 60% en pacientes previamente tratados con cirrosis (85). Esta combinación es subóptima para pacientes con cirrosis y fallo previo al tratamiento.

### **Ledispavir/sofosbuvir (HARVONI®):**

LDV es un inhibidor específico de la proteína NS5A, esencial tanto para la replicación del ARN, como para el ensamblaje de los viriones del VHC, utilizado en combinación con otros fármacos activos frente al VHC. La combinación a dosis fijas de LDV/SOF ha sido autorizada en ficha técnica para el tratamiento de los genotipos 1,3 y 4.

- En pacientes naïve y pretratados es una alternativa terapéutica a las otras combinaciones de AAD ya autorizados para el genotipo 1 y 4 del VHC; y en pacientes seleccionados (con carga viral < 6 millones de UI/ml) también presenta la ventaja de poder acortar la duración de tratamiento (8 semanas en pacientes genotipo 1 naïve no cirróticos) (86-88).

- LDV/SOF + RBV es una alternativa terapéutica eficaz y segura en pacientes con hepatitis C recurrente post-trasplante (89).

### **Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (VIEKIRAX®) y Dasabuvir (EXVIERA®)**

Viekirax® combina dos antivirales con mecanismos de acción diferenciados y perfiles de resistencia no solapados, actuando contra diferentes puntos del ciclo replicativo de los genotipos 1 y 4 del virus C. Este efecto se ve potenciado por la asociación, en algunos pacientes, con Exviera® (DSV) (90-92).

En los pacientes con fibrosis avanzada y/o descompensados, la ausencia de datos con esta combinación hace preferible el uso de otras alternativas terapéuticas (93).

El uso de OBV/PTV/rvt y DSV no está indicado en pacientes con infección por los genotipos 2 y 3. Tanto OBV/PTV/rvt como DSV presentan interacciones con otros medicamentos que obligan a su valoración específica.

### **Daclatasvir (DAKLINZA®)**

Daclatasvir (DCV) es un antiviral de acción directa, inhibidor específico de la proteína NS5A, esencial para la replicación viral, utilizado en combinación con otros fármacos activos frente al VHC en función del genotipo. DCV es activo in vitro frente a los genotipos 1, 2, 3 y 4 (94), aunque en ficha técnica sólo se ha incluido régimen y duración recomendada para los genotipos 1, 3 y 4.

En pacientes con genotipo 1 y 4, DCV, en combinación con SOF ± RBV durante 12 semanas se considera una alternativa terapéutica (95,96).

En pacientes con genotipo 3, una opción válida podría ser DCV en combinación con SOF y se presenta como una alternativa terapéutica a la combinación SOF+ PEG + RBV 12 semanas, con la ventaja de evitar el uso de PEG/RBV (97).

## 1.6. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

Existen factores previos al inicio del tratamiento antiviral, que nos permiten anticipar diferentes probabilidades de respuesta al mismo. Los factores pronósticos de respuesta terapéutica giran en torno a 4 tipos: a) factores relacionados con el virus; b) factores relacionados con el huésped c) factores cinéticos virológicos durante el tratamiento y d) factores relacionados con la adherencia al tratamiento.

### 1.6.1. Relacionados con el virus

**Genotipo:** El genotipo del VHC es el factor viral más importante y define el tipo y la duración del tratamiento. En la terapia con peginterferon y ribavirina las tasas más altas fueron en los genotipos 2 y 3. Los estudios han estimado una tasa de RVS: G1 40-50%, G2 80%, G3 80%, G4 50-70%, G5 60% y G6 60-80% (98-101).

**Carga viral:** Tasas más altas de RVS se han visto con cargas virales basales bajas. En un estudio, usando un punto de corte de >600.000 UI/mL, la odds ratio para RVS fue de 3.1 (102).

### 1.6.2. Relacionados con el huésped

**Raza:** Tasas más altas de RVS en Asia y las menores en afroamericanos. Estas diferencias se pueden explicar, en parte, por las distintas frecuencias de los polimorfismos de *IL28B*.

**Edad:** Cuanto más joven es el paciente, mayor es la posibilidad de respuesta. La correlación no es lineal, cuando hay otros cofactores.

**Sexo:** Las mujeres tienden a responder mejor que los varones, especialmente las más jóvenes, lo que indica un posible papel de los estrógenos en la mejor respuesta.

**Síndrome metabólico:** Los pacientes con resistencia a la insulina tienden a tener menores tasas de RVS con la biterapia antiviral. La obesidad, en especial un peso >85 Kg, es un factor de peor respuesta.

**Histología hepática:** En los grados de fibrosis más avanzados y con la presencia de esteatosis en la biopsia se han visto unas tasas menores de RVS.

**Polimorfismos genéticos:** Los polimorfismos de la IL-28B son el factor predictivo más consistente para lograr la RVS. En un análisis multivariable, el genotipo CC versus non-CC: odds ratio 5.2 (102).

### 1.6.3. Relacionados con la adherencia

Determinados factores se han visto asociados al cumplimiento de las dosis prescritas y de la duración del tratamiento, factores muy importantes, sobre todo en el genotipo 1.

- Enfermedades asociadas, como la depresión,
- Efectos secundarios e interacción con otros fármacos
- Factores de tipo social: familia, amigos, cuidadores
- Consumir alcohol y/o drogas

### 1.6.4. Relacionados con la cinética viral

**Respuesta viral rápida (RVR)**, definida como RNA-VHC negativo en la semana 4 de tratamiento, es un potente predictor de RVS y puede ser un factor importante para decidir la duración del tratamiento, sobre todo en el genotipo 1. Tasas más altas de RVR se han asociado con polimorfismos favorables de la IL28B (68,103,104).

## 2. FARMACOGENÉTICA APLICADA A LA INFECCIÓN DEL VHC

### 2.1. DEFINICIÓN DE FARMACOGENÉTICA

El nacimiento de la farmacogenética como disciplina no es un acontecimiento reciente. La mayoría de los autores establecen su origen a principios de los años cincuenta; sin embargo, otros autores se remontan a la época de la Grecia clásica, aproximadamente al año 510 a.C. De cualquier manera, la investigación farmacogenética surge como consecuencia de la observación de reacciones adversas, a veces graves, en algunas personas, pero no en todas, tras la administración de una dosis estándar (recomendada) de un fármaco.

Existe cierta confusión en cuanto al uso del término farmacogenética y otro vocablo recientemente introducido: farmacogenómica. Aunque no existe una definición aceptada universalmente, hay cierto consenso sobre la diferencia en el significado y uso de ambos términos. La farmacogenética es la ciencia que estudia las variaciones interindividuales en la respuesta y la toxicidad (fenotipo farmacológico) debida a fármacos, gobernadas por variaciones en la composición genética de las personas, es decir, cómo las características genéticas del propio paciente influyen en los efectos favorables y adversos de un determinado tratamiento. En consecuencia, la farmacogenética intenta demostrar la hipótesis de que el estudio en la variación del ADN (polimorfismos genéticos) puede ayudar a predecir la respuesta farmacológica en aquellos pacientes que reúnan los mismos criterios genéticos, es decir, qué medicamento es el más eficaz y qué probabilidad existe de desarrollar un efecto adverso. El término farmacogenómica en cambio está etimológicamente ligado al concepto de genómica, el cual hace referencia al estudio del genoma en su totalidad, es decir, de los genes expresados y no expresados, con independencia del estado fisiológico y patológico del individuo. Los estudios de farmacogenómica valoran por lo tanto, los efectos de un número determinado de compuestos químicos, obtenidos durante el proceso de investigación y

desarrollo de nuevos fármacos, sobre la totalidad de los genes, expresados y no expresados, tanto in vivo como in vitro. De esta manera, los objetivos básicos de ambas ciencias son diferentes, es así como la farmacogenética tiene como objetivo primordial identificar las bases genéticas de las diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos, es decir, lo importante es la determinación de la variabilidad interindividual. La farmacogenómica en cambio tiene como objetivo la evaluación de las diferencias en los efectos biológicos de determinados fármacos o compuestos sobre el genoma, es decir lo importante es la variabilidad entre los compuestos, por lo tanto, la farmacogenómica es una herramienta más adecuada para la investigación y el desarrollo farmacéutico en la búsqueda del mejor fármaco candidato entre una serie de compuestos en evaluación.

En resumen, el término farmacogenética es más restrictivo y se refiere al estudio de la variación genética de ciertos genes y a su efecto en la respuesta farmacológica. El término farmacogenómica es mucho más amplio y se refiere al estudio de todo el espectro de genes farmacológicamente relevantes, sus variaciones genéticas, cómo estas variantes interaccionan y cómo afectan a la respuesta farmacológica. Es importante mencionar que ambas ciencias, a través de diferentes estudios en distintos campos de la medicina, contribuyen para que en un futuro se pueda ofrecer una verdadera medicina personalizada, de manera que se pueda entregar a cada paciente un tratamiento farmacológico que le otorgue el máximo beneficio terapéutico con la mínima toxicidad.

## **2.2. CONCEPTOS GENERALES**

### **2.2.1. Genoma Humano**

El genoma humano es la secuencia de ADN de un ser humano. Está formada por dos cadenas complementarias de nucleótidos que se enrollan entre sí formando una doble hélice, la cual se mantiene unida mediante enlaces de hidrógeno entre bases complementarias. Los cuatro nucleótidos que forman el ADN contienen las bases adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). La A puede formar enlaces de hidrógeno sólo con la T mientras que la C sólo puede hacerlo con la G.

El proyecto Genoma Humano, iniciado en 1990, ha conseguido identificar aproximadamente 20.000-25.000 genes, logrando un mapa genético prácticamente completo en 2001. Posteriormente, surgió el proyecto HapMap con el objetivo fundamental de examinar el genoma en relación con los distintos fenotipos (105).

### **2.2.2. Polimorfismos Genéticos**

Aproximadamente el 99,9% de la secuencia del ADN de dos individuos diferentes es la misma. Por tanto, una proporción significativa de la variabilidad fenotípica interindividual se debe únicamente al 0,1% de la variación del genoma, lo cual determina la diferente susceptibilidad de los individuos a desarrollar ciertas enfermedades y a tener diferentes respuestas a los fármacos.

Las variaciones en la secuencia del ADN pueden denominarse mutaciones o polimorfismos dependiendo de la frecuencia con la que aparezcan en una población determinada. Así, los polimorfismos son más frecuentes (>1%) que las mutaciones (<1 %).

Aquellos polimorfismos que afectan a la secuencia codificante o reguladora y que producen cambios importantes en la estructura de la proteína o en el mecanismo de regulación de la expresión, pueden traducirse en diferentes fenotipos.

Hay varios tipos de polimorfismos (inserciones, deleciones, cambios en el número de secuencias repetidas), pero los más frecuentes son los polimorfismos de un solo nucleótido (*SNP; single nucleotide polymorphism*), que consisten en la sustitución de una base nitrogenada por otra (por ejemplo, la sustitución de una A por una C) en un lugar específico del genoma.

Los SNP constituyen hasta el 90% de todas las variaciones genómicas humanas, pudiéndose encontrar en regiones codificantes o en regiones no codificantes. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que diversos polimorfismos funcionales están implicados en la susceptibilidad individual a padecer enfermedades autoinmunes, degenerativas o neoplásicas. Además,

los polimorfismos genéticos pueden explicar las variaciones individuales en la progresión de diversas enfermedades o la diferente respuesta a los tratamientos aplicados.

### **2.2.3. Estudios farmacogenéticos**

La biología molecular ha desarrollado las tecnologías de secuenciación y genotipado a un alto nivel de eficiencia y reducción de costes. Estos avances han permitido el desarrollo de estudios farmacogenéticos a gran escala. En este sentido, cada vez son más frecuentes los Genome Wide Association Studies (GWAS), en los que se evalúan miles de polimorfismos en muestras de miles de pacientes. Los GWAS se empezaron a utilizar sobre el año 2002, pero desde 2005 se han expandido rápidamente. Inicialmente, las enfermedades monogénicas fueron las dianas de los investigadores; sin embargo, ahora también se identifican genes para enfermedades poligénicas y de respuesta a fármacos.

Los estudios GWAS no cuentan con genes candidatos, sólo asumen que en algún lugar del genoma existen polimorfismos genéticos que afectan el fenotipo de interés, y llevan a cabo una búsqueda imparcial de todo el genoma completo para encontrarlos. Esto se realiza mediante la utilización de tecnologías de chips de ADN, actualmente muy eficientes, que comparan la actividad de múltiples genes en células enfermas y sanas, y examinan la presencia de SNP específicos de forma rápida y asequible. De esta forma, se pueden estudiar de forma simultánea hasta 1 millón de SNP, aunque incluso esta enorme cantidad de variantes es sólo una pequeña fracción del número total de variantes conocidas o previstas en la población humana.

Los GWAS han tenido mucho éxito en la identificación de variantes genéticas asociadas al riesgo de enfermedades. Muchas de estas asociaciones se detectan en genes que no han sido considerados candidatos para el efecto estudiado, proporcionando nuevos conocimientos sobre la biología de la enfermedad. Además, el gran número de polimorfismos analizados en un GWAS requiere el uso de niveles estrictos de significación estadística para evitar falsos positivos, y dado que el tamaño muestral es elevado en este tipo

de estudios, tiene poder para detectar asociaciones para las variantes con efectos modestos sobre el fenotipo.

En los últimos años se han realizado cientos de estudios GWAS, que han logrado identificar decenas de genes que contribuyen al riesgo de muchas enfermedades y condiciones. La era de la farmacogenética GWAS acaba de empezar, y el número de estudios publicados crece día a día, tanto sobre la respuesta a fármacos como acerca de los efectos adversos de los mismos (106).

### **2.3. APLICACIÓN DE LA FARMACOGENÉTICA EN LA INFECCIÓN DEL VHC: POLIMORFISMOS DEL GEN IL28B**

Respecto a la posible aplicación de la farmacogenética en la infección del VHC, numerosos estudios genómicos (GWAS, Genome Wide Search) se han llevado a cabo para evaluar si ciertos polimorfismos del gen IL28B podrían modular la respuesta endógena de los genes estimulados por IFN. Estos estudios han confirmado que algunos polimorfismos localizados en el cromosoma 19 (19q13), locus de *IL28B* están directamente relacionados con el aclaramiento del virus, tanto de forma espontánea como después del tratamiento combinado. Siguiendo esta hipótesis, se han identificado variantes génicas de asociación, en especial los rs12979860 y rs8099917, que se encuentran en desequilibrio de ligamiento y se localizan a 3 kb y a 7,5 kb, respectivamente, del codón de inicio del gen IL28B (107).

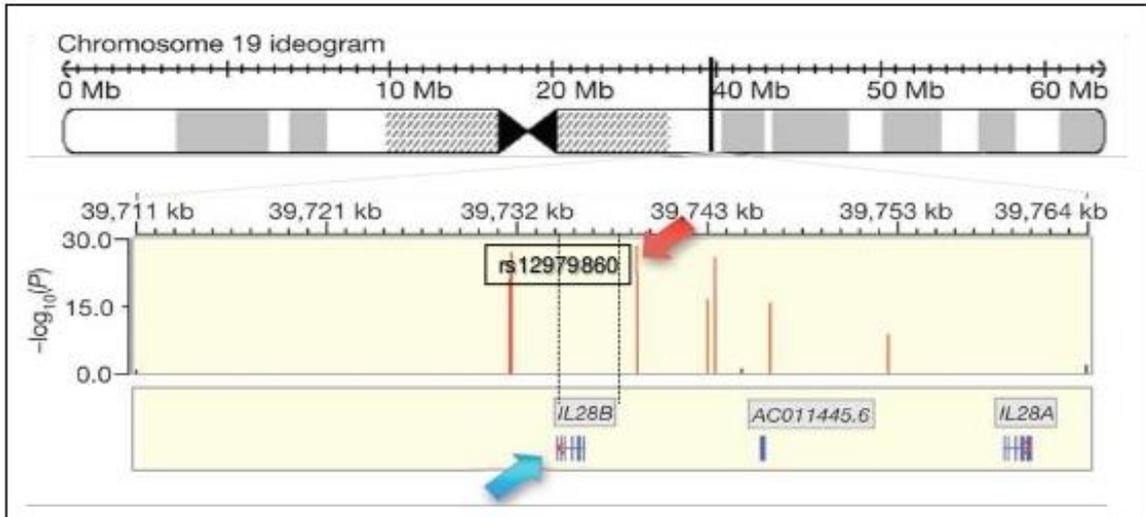


Figura 9. Localización del polimorfismo rs12979860 de *IL28B* en el cromosoma 9. Obtenido de Ge et al. Nature 2009 (108).

Los genes *IL28* se encuentran en el cromosoma 19 y codifican una potente citocina que presenta dos formas con un 96% de homología: la IL-28A y la IL-28B. Ambas pertenecen a la familia de IFN- $\lambda$  (109). Dicha familia está formada por el IFN- $\lambda$ 1, IFN- $\lambda$ 2 e IFN- $\lambda$ 3 (codificados respectivamente por los genes *IL29*, *IL28A* e *IL28B*). Su clasificación como interferones se debe a su capacidad de inducir un estado antiviral, mientras que su clasificación adicional como interleucina se debe a su localización cromosómica, así como por el hecho de que son codificadas por exones múltiples.

Los IFNs son poderosas citocinas endógenas que actúan induciendo una respuesta antiviral intracelular e inhibiendo de forma eficaz la replicación del VHC in vitro, siendo capaces de activar diversas vías de transmisión de señales que controlan la replicación viral intracelular como la representada por los genes estimulados por interferón (interferon stimulated genes o ISG), las proteínas Mx o la 2'-5' oligoadenilato sintetasa (OIAS) (110,111). Se ha demostrado que la expresión de los ISG está aumentada de forma significativa en tejido hepático de individuos que son portadores de un genotipo rs12979860 desfavorable (CT/TT) versus favorable (CC) (112). Por otro lado existe mayor prevalencia del genotipo CC del SNP rs12979860 en individuos sanos en comparación con aquellos con hepatitis crónica C. La enzima 2'-5'

oligoadenilato sintetasa desempeña un papel antiviral clave en el aclaramiento viral por su actividad catalítica, ya que posee actividad frente a ARN de cadena simple (113,114).

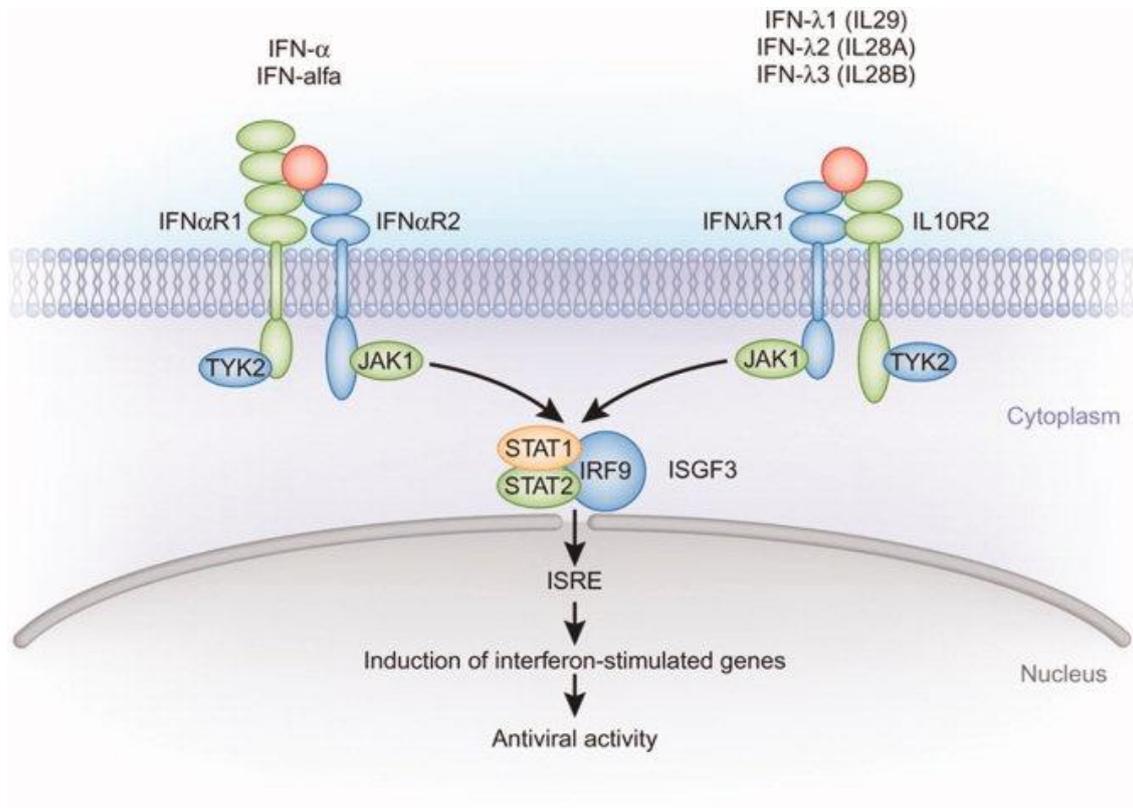


Figura 10. Mecanismos intracelulares de inducción de la respuesta antiviral (115,116)

### 2.3.1. Polimorfismos del gen *IL28b* y resolución espontánea de la hepatitis aguda por VHC

Distintos SNPs del gen *IL28B* se han asociado con la eliminación espontánea del VHC. El rs12979860 CC del gen *IL28B* es más frecuente en los pacientes que presentan un aclaramiento espontáneo del VHC en la fase aguda, que en aquellos que cronifican la infección; siendo los pacientes portadores del alelo mutado (T) y sin ictericia durante la fase aguda, los que menor tasa de aclaramiento espontáneo presentan (117,118). Asimismo, se ha confirmado que la prevalencia del genotipo CC en rs12979860 en pacientes con aclaramiento espontáneo del VHC es aproximadamente dos veces mayor que en los portadores crónicos del virus de la hepatitis C (119).

Los pacientes caucásicos tienen 5 veces más probabilidades de aclarar espontáneamente la infección aguda por VHC que los pacientes afroamericanos. Este hecho se podría explicar por la diferente distribución de los SNPs en los distintos grupos étnicos. El genotipado del SNP rs12979860 realizado en 2371 sujetos de 51 poblaciones distintas demostró que la población del Este Asiático presenta la mayor prevalencia de alelos asociados al aclaramiento del virus, mientras que los individuos de origen africano-subsahariano tienen la menor prevalencia del alelo favorable. La población europea presenta una prevalencia intermedia (120).

De todas maneras, hay que tener en cuenta que, en un modelo multivariado de inducción de la respuesta o resolución espontánea de la infección, la posesión de un genotipo de *IL28B* favorable sólo explica el 50-60% de las diferencias étnicas observadas. Ello conlleva que otros factores genéticos o virológicos pueden estar implicados. No obstante, es evidente, que dentro de la misma raza *IL28B* es un factor predictivo de respuesta fundamental.

En un estudio reciente (121), de una cohorte bien caracterizada de pacientes con VHC aguda por genotipo 4, se ha demostrado que una disminución de la ALT en las 4 semanas (odds ratio [OR] 6,83; P=0.0001), ictericia (OR 3,54; P = 0,001), el sexo femenino (OR 2,39; P = 0,007), y una disminución  $>2.5 \log_{10}$  en el ARN del VHC dentro de 8 semanas (OR 2,48; P = 0,016) se asociaron independientemente con el aclaramiento espontáneo. *IL28B* CC también se asoció con una respuesta multiespecífica de células T ( $r^2 = 0.835$ ; P=0.001). Estos resultados tienen implicaciones importantes para predecir el resultado de la exposición del VHC y la infección aguda, y también para la identificación de pacientes que podrían beneficiarse de la terapia precoz y evitar la persistencia del virus.

### **2.3.2. Polimorfismos del gen *IL28b* y respuesta al tratamiento de hepatitis crónica por VHC**

El vínculo entre *IL28B* y el resultado del tratamiento del VHC ha sido comunicado por varios grupos y ha revolucionado nuestra comprensión de los

determinantes del huésped en la respuesta al tratamiento. Varios estudios han demostrado una fuerte asociación entre polimorfismos en o cerca de *IL28B* y RVS al IFN o PEG-IFN, ribavirina y terapias AAD.

### **Tratamiento combinado con interferon y ribavirina:**

La mayoría de estudios realizados han analizado la relación entre el polimorfismo en rs12979860 del gen *IL28B* y el tratamiento combinado con interferon y ribavirina, confirmándose que este polimorfismo se asocia con una respuesta variable al tratamiento combinado (102). Los diferentes estudios se han clasificado teniendo en cuenta el genotipo viral del grupo de pacientes analizados.

Así, el primer estudio se realizó con pacientes pertenecientes al estudio IDEAL, todos infectados por el genotipo 1 del VHC y aleatorizados en dos grupos según fueran tratados con interferón pegilado  $\alpha$ -2a o interferón pegilado  $\alpha$ - 2b. Aunque se consideraron más de 500.000 SNPs, los investigadores hallaron que el predictor más fuertemente asociado con la RVS era el SNP rs12979860 de *IL28B*. Además demostró una asociación significativa entre el alelo C del SNP rs 12979860 y la RVS en todos los grupos étnicos estudiados (69% europeos/americanos, 48% afroamericanos y 56% hispanos). En otra cohorte distinta incluso se calculó que el genotipo rs12979860 CC confería una odds ratio 6 veces mayor de lograr una RVS en comparación con los genotipos CT y TT (127). Estos hallazgos se confirmaron también en un estudio posterior donde se observó que los sujetos de raza blanca con genotipo CC rs12979860 tenían 5 veces más probabilidades de alcanzar una RVS que los sujetos de la misma raza con los genotipos CT y TT (128).

En segundo lugar, se estudió la relación de este SNP con el grupo de pacientes con genotipo viral no-1. Algunos estudios confirmaron que el SNP rs12979860 estaba asociado significativamente con RVS de PEG-IFN terapia / ribavirina en el genotipo viral 2 / 3 (129). También otro estudio investigó la asociación del polimorfismo *IL28B* con la respuesta al tratamiento en una cohorte de pacientes con VHC genotipo 4 (130), observándose que los portadores del genotipo CC del gen *IL28B* SNP rs12979860 logró tasas de RVS significativamente más altas (81,8%) en comparación con el 46,5% y 29,4% para los genotipos CT y

TT, respectivamente ( $p = 0,0008$ ). Sin embargo, en otro estudio, no se encontraron diferencias significativas en la RVS de los pacientes con genotipo no-1, 87,2% en CC y 84,2% en CT/TT (119).

Respecto a la respuesta viral rápida (RVR), también se han realizado varios estudios para establecer su relación con este polimorfismo. La RVR es un importante factor predictivo de respuesta al tratamiento de PEG-IFN y ribavirina y además los pacientes que logran una respuesta virológica rápida pueden ser tratados con 24 semanas en lugar de las 48 semanas de la terapia estándar. En los caucásicos, el genotipo IL28B CC se asoció con una mayor probabilidad de una respuesta virológica rápida, una completa respuesta virológica temprana y una RVS en comparación con el CT y TT genotipos (102). Una relación similar se observó en los afroamericanos y los hispanos. En un modelo de regresión multivariante, el genotipo CC fue el mejor predictor pretratamiento de RVS (odds ratio 5,2, IC 95% 4,1-6,7). Sin embargo, también la respuesta virológica rápida era un fuerte predictor de SVR, independientemente del tipo de IL28B.

#### **Tratamiento con antivirales de acción directa (AAD):**

Varios estudios han investigado el papel del polimorfismo de la IL28B en la respuesta al tratamiento triple con PEG-IFN, RBV y AAD. Las tasas de RVS aumentan en todos los genotipos de la IL28B, pero son más altas en el genotipo CC que en los CT y TT. En pacientes naïve y genotipo 1 existe una mejoría de las tasas de RVS y genotipos no favorables de la IL28B de forma significativa. Con Boceprevir del 28 al 71% con genotipo CT y del 27% al 59% genotipo TT (62), SPRINT-2. Con Telaprevir 25% al 71% con genotipo CT y del 23% al 73% con genotipo TT (95). Con Simeprevir del 31% al 74% con genotipo CT y del 14% al 61% con genotipo TT (65-PILLAR). Con Sofosbuvir la tasa de RVS en el genotipo CC fue 98% y en el no-CC fue 87% (69-NEUTRINO). En los pacientes previamente tratados también aumentan las tasas de RVS, pero los “respondedores nulos” son los que presentan la tasa de RVS más baja (76,131-133).

### **Tratamiento con terapias libres de interferón:**

La importancia del polimorfismo de la IL28B en las terapias libres de IFN es menor. Se ha descrito que los pacientes con genotipo CC tienen una mayor respuesta viral rápida, lo que puede tener su papel en el RVS y en la disminución del tiempo de tratamiento (134).

### **2.3.3. Polimorfismos del gen IL28b y progresión de la enfermedad por VHC**

Hay pocos datos sobre la influencia del polimorfismo del gen IL28B y la historia natural de la infección crónica por el VHC.

Abe y cols. (135) analizaron una cohorte de pacientes con hepatitis C crónica para estudiar el efecto de otro polimorfismo de la IL28B (rs8099917) sobre las características bioquímicas, virales e histológicas, encontrando que los niveles plasmáticos de GGT eran significativamente menores y la actividad necroinflamatoria y la fibrosis del hígado significativamente más graves en pacientes con el alelo IL28 mayoritario (rs 8099917 TT) frente a los alelos minoritarios (rs 8099917 GG y GT). El análisis multivariado mostró que el polimorfismo IL28B, el sexo, el consumo de alcohol y la fibrosis hepática se asociaban de forma independiente con los niveles de GGT.

Thompson y cols. (102) confirmaron que los niveles de ALT y la actividad necroinflamatoria son mayores en los pacientes crónicamente infectados por el VHC portadores del genotipo CC de rs12979860 en comparación con los portadores del alelo T, pero no encontraron ninguna relación entre este polimorfismo y el estadio de fibrosis.

La esteatosis hepática es frecuente en la hepatitis crónica C como consecuencia de alteraciones del metabolismo lipídico inducidas por el propio VHC. Recientemente, Tillmann y cols (136) detectaron una asociación significativa entre el estado de portador de alelo C del rs12979860 y la prevalencia de esteatosis hepática en la infección crónica por el VHC.

### **Hepatocarcinoma:**

Fabris y cols. (137) determinaron la distribución de los genotipos rs12979860 CT en pacientes con cirrosis por VHC, hepatitis B o etanol. El alelo T del polimorfismo rs12979860 fue más frecuente en pacientes con cirrosis inducida por VHC que en pacientes con cirrosis de otras etiologías o en pacientes con hepatitis crónica por VHC de curso leve. Por otro lado, la existencia de este alelo parece aumentar el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, independientemente de la etiología de la patología subyacente.

Asahina y cols. (138) observaron que el genotipo IL28B rs8099917 TT se asociaba con una menor incidencia de carcinoma hepatocelular, tanto en pacientes que presentaban una respuesta viral sostenida tras recibir tratamiento combinado como en los no respondedores. En este estudio, el efecto del polimorfismo IL28B se asoció con niveles ligeramente más bajos de ALT y AFP.

### **Trasplante hepático:**

En los pacientes con reinfección por VHC del injerto hepático, los valores de ALT y la carga viral fue mayor en los pacientes con genotipo CC del donante (139). También existía una asociación, aunque no muy fuerte, entre genotipo CC y la respuesta virológica rápida y la RVS al tratamiento.

## **3. FARMACOECONOMÍA APLICADA A LA INFECCIÓN DEL VHC**

### **3.1. DEFINICIÓN DE FARMACOECONOMÍA**

Farmacoeconomía se utiliza con frecuencia como sinónimo de evaluación económica de medicamentos. Pero la evaluación económica de medicamentos se engloba dentro de una disciplina más amplia: la evaluación económica de las tecnologías sanitarias. La evaluación económica se define como el análisis comparativo de las acciones alternativas tanto en términos de costes o efectos

sobre los recursos como de efectos sobre la salud (140,141). Es decir, comparar diferentes alternativas tanto en términos de costes como de beneficios. Cuando en farmacoeconomía se habla de costes se habla de costes de oportunidad, el coste real de adoptar una determinada actividad es el beneficio perdido por no utilizar esos recursos en la mejor alternativa en que podían haber sido utilizados. De modo que, en vez de centrarse sólo en los costes, podríamos decir que se centran más en los beneficios, o lo que es lo mismo en maximizar los beneficios del uso de los escasos recursos comunes. Esto es lo que se llama eficiencia. No se trata de gastar lo menos posible sino de hacer el mejor uso de los recursos económicos que disponemos.

El objetivo que se pretende con las evaluaciones económicas es ayudar a hacer elecciones más racionales. El ámbito de la farmacoeconomía es muy amplio, tiene aplicación en cualquier situación que implique una elección entre diferentes alternativas.

La consideración de los aspectos económicos en el campo de la sanidad tiene cada vez más importancia porque el gasto en medicamentos es cada vez mayor y por lo tanto hay que hacer un uso más eficiente de los escasos recursos.

Por tanto, el objetivo general del enfoque económico es identificar las intervenciones o los tratamientos que maximizan los resultados, y reducen al mínimo el coste de oportunidad producido por el uso de los limitados recursos disponibles.

## **3.2. CONCEPTOS GENERALES**

### **3.2.1. Costes o efectos sobre los recursos**

Dentro de los componentes de una evaluación económica, lo primero es describir los diferentes tipos de costes en que pueden incurrir los programas sanitarios. Así, pueden clasificarse principalmente en:

Los **costes directos** asociados con la prestación de asistencia sanitaria incluyen fundamentalmente el coste de los **medicamentos** y los costes relacionados con la **atención médica** (consultas, hospitalización, urgencias,

pruebas de diagnóstico y de laboratorio, etc.). Aunque también es importante tener en cuenta aquellos costes debidos al tratamiento de los efectos adversos producidos por los medicamentos, así como los originados por fracasos terapéuticos u otros soportes farmacológicos.

Los **costes indirectos** incluyen principalmente aquellos relacionados con la capacidad productiva del paciente (pérdida de días de trabajo, disminución salarial, impacto en la carrera profesional, etc.).

Los **costes intangibles** relacionados con el dolor o sufrimiento de los pacientes de difícil cuantificación.

Una vez cuantificados o medidos los efectos sobre los recursos es necesario valorarlos, es decir transformarlos a una unidad única que permita adición o sustracción, normalmente se utilizan unidades monetarias y lo que se hace es multiplicar el número de unidades de cada elemento considerado por el coste por unidad de cada elemento y luego sumar todos los costes.

La valoración monetaria se lleva a cabo normalmente mediante los precios de mercado de los recursos. En el caso de algunos tipos de recursos no existen mercados en los que observar los correspondientes precios, entonces se recurre a la imputación de un precio que refleje el coste de oportunidad del recurso. Así, para establecer el coste de los medicamentos se utiliza el precio de venta libre (PVL) y para establecer el coste de las hospitalizaciones o ingresos se utilizan los **Grupos Relacionados de Diagnóstico (GRD)**.

Los GRD forman parte de un sistema de clasificación de pacientes ampliamente difundido en los hospitales españoles, así como en otros países de nuestro entorno. Los GRD son de gran utilidad para conocer la casuística hospitalaria, así como en la gestión y financiación de los hospitales (142).

El sistema de los GRD permite la clasificación de los ingresos o episodios hospitalarios en un número relativamente pequeño de grupos homogéneos. La homogeneidad se refiere tanto a la lógica clínica (significativos para los médicos) como a la utilización de recursos. Además del coste económico, cada GRD se caracteriza por un peso relativo, que establece los recursos que se pueden necesitar para tratar un caso de un GRD determinado. La combinación

de categorías de GRD con sus pesos representa en potencia un gran instrumento para la gestión hospitalaria y la mejora de la calidad asistencial en el hospital.

Los GRD permiten valorar la importancia significativa de los distintos tipos de casos, de forma que para calcular el rendimiento de un hospital no se utilice el número de pacientes, sino que se cuantifique la complejidad del paso de cada paciente por el sistema de salud, para, por ejemplo, no darle la misma importancia a un parto que a un trasplante hepático, pues el consumo de recursos es muy diferente. De hecho, es la combinación de las categorías (los propios GRD) y de las importancias (pesos) de los casos, las que hacen que el concepto de GRD sea una herramienta muy efectiva para gran variedad de procesos, incluyendo la mejora de la calidad.

Los GRD utilizan variables demográficas y de diagnóstico para clasificar a los pacientes en grupos que se puedan comparar clínicamente, con duraciones de estancia en el hospital y con consumos de recursos similares. Por lo tanto, los costes de tratamiento para los casos incluidos en cada GRD deben ser similares. Los casos se asignan a uno de los cerca de 600 grupos diferentes (variables según la versión utilizada), en base a la gravedad de la afectación del paciente y en función de si se ha realizado un procedimiento quirúrgico, del diagnóstico principal, de la edad del paciente, de cualquier condición secundaria (comorbilidad) y del estado de alta médica.

La homogeneidad de recursos de los GRD confiere utilidad a la realización del cálculo del coste medio del tratamiento de los pacientes que pertenecen a un determinado GRD. Los pesos GRD reflejan los patrones de práctica común para el tratamiento de la mayoría de los pacientes. Por esta razón, los pesos de los GRD son útiles para una variedad de propósitos entre los que se encuentran las normas comparativas, la realización de pagos y la elaboración de presupuestos, y el pago entre regiones.

### **3.2.3. Tipos de evaluaciones económicas**

La principal diferencia entre los distintos tipos de evaluaciones económicas reside en si esta evaluación es completa o parcial.

En el caso de una evaluación parcial, solo se estará analizando una alternativa o bien se están analizando varias pero solo los costes o solo los beneficios. Este tipo de análisis económico es muy habitual en el sistema sanitario y recibe el nombre de **análisis de costes**. También es frecuente realizar **análisis del impacto presupuestario** que puede suponer la introducción de una nueva intervención en una población determinada.

En el caso de una evaluación económica completa, se estará analizando varias alternativas a la vez, y se tendrán en cuenta tanto los costes como los beneficios de cada una de ellas. Drumond et al (140) las clasificó de la siguiente manera:

**Análisis de minimización de costes:** Evaluación económica que se realiza cuando se comparan dos o más opciones que tienen el mismo efecto sobre la salud, misma eficacia, efectividad, mismos riesgos, mismos efectos secundarios, etc. Por lo tanto se comparan costes y se elige la alternativa más económica.

**Análisis de coste-efectividad:** Evaluación económica que se realiza cuando se comparan los efectos sobre la salud y sobre los recursos de dos o más opciones. Los efectos sobre los recursos o costes se valoran en unidades monetarias y los efectos sobre la salud en unidades naturales de efectividad (años de vida, supervivencia, porcentaje de respuesta, etc.).

**Análisis de coste-utilidad:** Evaluación económica similar al análisis de coste-efectividad pero que se diferencia de éste en que la efectividad se ajusta por la calidad de vida. Por lo tanto se comparan varias alternativas, los efectos sobre los recursos se valoran en unidades monetarias y los efectos sobre la salud se ajustan por la calidad de vida con la misma metodología en las distintas alternativas. La unidad que se utiliza con más frecuencia para valorar los efectos sobre la salud en estos estudios son los AVAC o años de vida ajustados por calidad de vida.

**Análisis de coste-beneficio:** Evaluación económica en la que tanto los efectos sobre la salud como los efectos sobre los recursos se valoran en unidades monetarias.

### 3.2.4. Modelos farmacoeconómicos

En la evaluación económica de un proceso sanitario se consideran dos posibles modelos: los determinísticos y los estocásticos.

Los **modelos determinísticos** se definen como aquellos que computan las cantidades de interés (por ejemplo, el efecto del tratamiento, las probabilidades de supervivencia, el número de personas que termina en diferentes estados de salud) directamente mediante fórmulas algebraicas, sin utilizar técnicas de simulación de eventos para modelizar el proceso (143). Es decir, en los modelos determinísticos se utiliza el número medio de eventos que se produce en la población, ya que se asume que existe certidumbre en los datos disponibles sobre los eventos sanitarios. Sin embargo, los **modelos estocásticos** para los procesos sanitarios son modelos probabilísticos que, a diferencia de los determinísticos, utilizan la incertidumbre como parte del cálculo, por lo que se emplea la aleatorización para simular las probabilidades de distribución de los eventos que podrían darse por efecto del azar.

El modelo estocástico más frecuentemente utilizado es el denominado **modelo de Markov**. Este modelo aplicado al campo sanitario puede definirse como un modelo estocástico de una enfermedad en el que se asume que el paciente se encuentra siempre en uno de un número finito de estados de salud (denominados *estados de Markov*), los cuales deben ser exhaustivos (es decir, todos los posibles) y mutuamente excluyentes (un individuo no puede estar en dos estados al mismo tiempo). Los estados pueden ser de dos tipos: absorbentes (aquellos que no pueden abandonarse, siendo el más habitual y obvio el estado de «muerte») y no absorbentes (cualquier estado desde el que se puede pasar a otro distinto). Los acontecimientos se modelizan como pasos o *transiciones* de unos estados a otros que se producen en períodos uniformes de tiempo (que se denominan *ciclos de Markov*) y con una *probabilidad de transición* que depende del estado en el que se encuentre el individuo en cada momento (144,145).

Entre las ventajas e inconvenientes de este modelo destacar que los modelos de Markov ayudan a modelizar eventos sanitarios complejos que pueden simplificarse en exceso con los modelos determinísticos. Son especialmente

útiles para modelizar enfermedades crónicas. La modelización de Markov intenta simular de una manera más «realista» lo que ocurre en el proceso de la enfermedad. Sin embargo, en algunas ocasiones este tipo de modelo puede ser inviable debido a la insuficiencia de los datos disponibles. Por otra parte, en los modelos se hace una suposición bastante importante, la denominada *suposición markoviana*. De acuerdo con ésta el modelo carece de «memoria» y se asume que conociendo únicamente el estado de salud presente de un paciente es posible simular la evolución futura del mismo; es decir, se asume que todos los pacientes que se encuentran en un estado de salud, en un momento concreto, tienen el mismo pronóstico, independientemente de su estado previo. Por tanto, un paciente que pasa del estado «sano» al de «enfermo» tendría el mismo pronóstico que otro paciente «enfermo» que transcurrido el ciclo siguiese en el mismo estado de «enfermo». Esta suposición del modelo no se ajusta estrictamente a la realidad de numerosas enfermedades, por este motivo, supone un inconveniente de los modelos de Markov.

### **3.3. APLICACIÓN DE LA FARMACOECONOMÍA EN LA INFECCIÓN POR EL VHC**

Respecto a la posible aplicación de la farmacoeconomía en la infección por el VHC, decir que el tratamiento de la hepatitis C es un área de gran interés en el momento actual debido a la relativa alta prevalencia de la enfermedad, los altos costes asociados a su manejo y el tratamiento de los efectos adversos, así como los derivados de la progresión de la enfermedad a cirrosis y sus complicaciones. Se han analizado diferentes estrategias de tratamiento durante las últimas décadas con el fin de estudiar su mayor eficacia clínica (RVS), y también su impacto económico (146).

#### **3.3.1. Análisis de los costes en el manejo del tratamiento de hepatitis C**

En España, existen pocos datos que revelen los **costes globales** que supone el VHC para el sistema sanitario. A continuación se presentan los estudios más significativos al respecto.

### Costes directos:

En EEUU se evidencia un aumento de costes directos de los pacientes con VHC respecto a los individuos no infectados (147-149). Del mismo modo y como era de esperar, en Europa, los costes directos asociados a los enfermos de Hepatitis C también son considerablemente superiores a los costes de los sujetos sanos, debido a que consumen más recursos del sistema sanitario. Un reciente estudio que analiza 5 países europeos (Francia, Alemania, Reino Unido, Italia y España), entre los que se encuentra España, revela que los costes directos de los pacientes con Hepatitis C son un 76% superiores a los del grupo de control (Figura 11) (150).

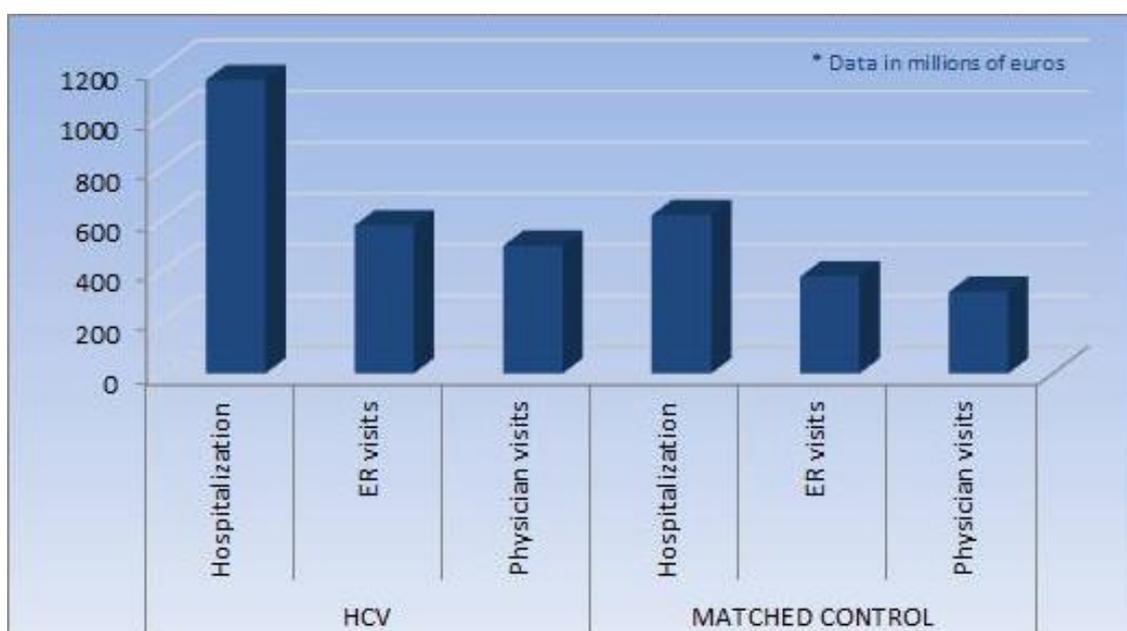


Figura11. Costes Directos derivados del VHC(150).

En un estudio multicéntrico realizado en EE.UU., Europa y Asia, también se comprobó que el número de visitas a urgencias y de hospitalizaciones era mucho mayor en los pacientes con VHC (151).

Debido a la historia natural de la enfermedad, la utilización de recursos sanitarios y por consiguiente los costes directos asociados al VHC, se incrementan progresivamente a medida que la enfermedad avanza hacia los

estadios más graves, alcanzando cotas máximas en los pacientes que requieran de un trasplante.

Un estudio realizado en Bélgica (152) analizó los costes directos de la enfermedad en función de su progresión (estadios), demostrando este incremento ya que desde las etapas más leves de la enfermedad (18.993 euros), los costes aumentaron en 1,6 veces en pacientes con cirrosis descompensada (29.759 euros), 1,9 veces en enfermos con cáncer hepático (35.987 euros), y 3,4 veces en receptores de trasplante hepático (65.120 euros). A su vez, los conceptos del gasto también evolucionan en función de la progresión de la enfermedad (Figura 12). En los estadios tempranos el gasto es predominantemente farmacológico, un 81% del gasto total, mientras que en los estadios más avanzados el gasto se debe primordialmente a las hospitalizaciones asociadas a la enfermedad hepática avanzada, llegando a constituir el 79% del gasto total. Estos datos ponen de manifiesto que no tratar a los enfermos es caro, debido al incremento en el uso de recursos sanitarios que supone la evolución de estos pacientes a las etapas más graves de la enfermedad. Por tanto, promover el acceso al tratamiento es esencial para reducir el incremento de los costes en el futuro.

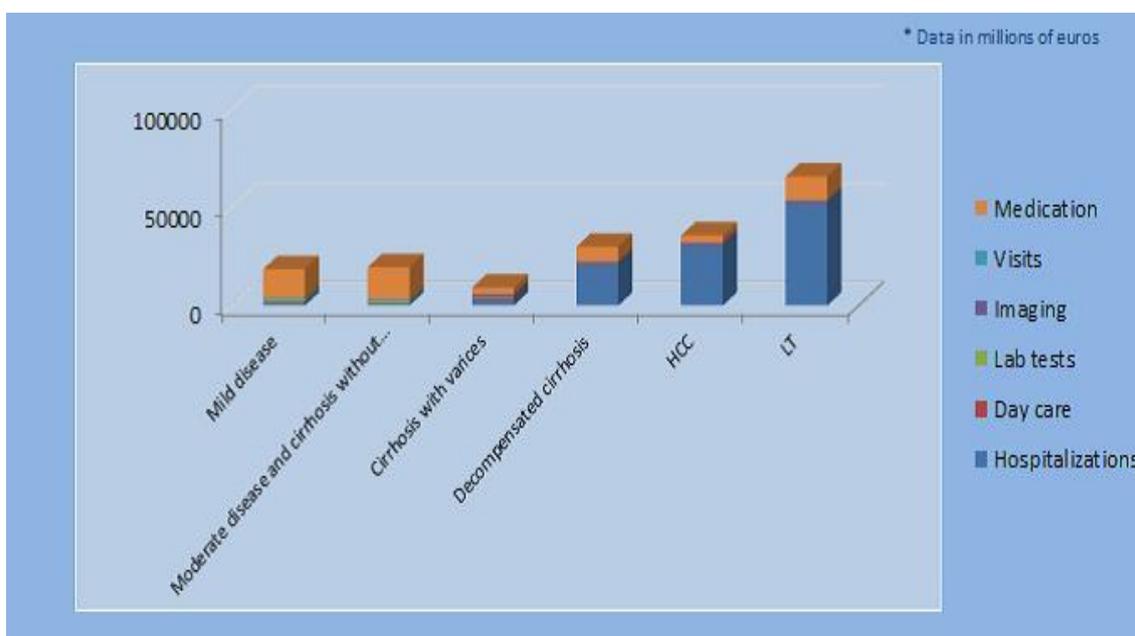


Figura 12. Costes de la infección crónica por el VHC según las etapas de la enfermedad (152).

En cuanto a la **evaluación del coste de la atención médica**, más concretamente de los **ingresos hospitalarios**, existen varios estudios sobre los GRD relacionados con la hepatitis C. La hospitalización por una causa relacionada con la HCC es una estimación muy clara de la carga de la enfermedad en nuestro sistema de salud y los GRDs agrupan a los pacientes clínicamente similares y con parecido consumo de recursos. Además, nos permite estudiar la historia natural de la infección crónica por VHC y los factores que la modifican (huésped, ambientales, virales), los factores de descompensación de la cirrosis y el impacto del tratamiento en su evolución, con datos sacados de la práctica clínica diaria habitual.

En la Categoría Diagnóstica Mayor 7 (CDM 7), se clasifican en 24 GRD los pacientes que han ingresado por una enfermedad del hígado, sistema biliar y páncreas. Se exceptúa a los pacientes en los que se les ha realizado un trasplante hepático, pues se clasifican en la Categoría Pre Diagnóstica Mayor (CDM 0). El trasplante hepático se clasifica en el GRD 480. En la Figura 13 se pueden observar los GRD médicos y quirúrgicos más frecuentes en relación con esta CDM.

Por último, es importante también destacar que las diferencias existentes en la política de adquisición de medicamentos entre los hospitales hacen que el precio de estos sea una variable a considerar en los análisis farmacoeconómicos.

CDM	GRD
7	191: Procedimientos sobre páncreas, hígado y derivación con complicación o comorbilidad
	192: Procedimientos sobre páncreas, hígado y derivación sin complicación o comorbilidad
	199: Procedimiento diagnóstico hepatobiliar por neoplasia maligna
	200: Procedimiento diagnóstico hepatobiliar excepto por neoplasia maligna
	201: Otros procedimientos quirúrgicos hepatobiliares o de páncreas
	202: Cirrosis y hepatitis alcohólica
	203: Neoplasia maligna de sistema hepatobiliar o de páncreas
	205: Trastornos de hígado excepto neoplasia maligna, cirrosis, hepatitis alcohólica con complicación o comorbilidad
	206: Trastornos de hígado excepto neoplasia maligna, cirrosis, hepatitis alcohólica sin complicación o comorbilidad
	555: Procedimientos de páncreas, hígado y otros vía biliar con complicación o comorbilidad mayor
557: Trastornos hepatobiliares y de páncreas con complicación o comorbilidad mayor	
0	480: Trasplante hepático y/o trasplante intestinal

CDM: Categoría Diagnóstica Mayor; GRD: Grupo Relacionado con el Diagnóstico

Figura 13. Listado de GRDs recogidos en el Libro Blanco de la Hepatología en España. 2015 (153).

### Costes indirectos:

Los costes indirectos de la enfermedad son mayores en los pacientes con VHC y constituyen un porcentaje considerable de los costes totales. Leigh JP y cols (154) estimaron que los costes indirectos suponen, aproximadamente, el 67% de los costes totales asociados al VHC, mientras que El Khoury y cols (148), calcula que implican un 38%. Estos datos confirman el gran peso que tienen los costes indirectos en los costes totales de la enfermedad.

El incremento de los costes indirectos derivados del absentismo y la disminución de la productividad laboral que padecen los pacientes con VHC ha sido objeto de numerosos estudios. Vietri y cols (150) apreciaron que los empleados con VHC presentan un 60 % más de absentismo laboral que los empleados sanos. Adicionalmente, la disminución de la productividad es al menos dos veces mayor incluso en pacientes con VHC que no han comenzado el tratamiento. Estos datos son similares a los obtenidos por otro estudio en España (151), en donde se muestra el deterioro funcional global que sufren los pacientes con VHC en el trabajo. Esta pérdida de productividad, no solo afecta a los costes aplicables al sistema sanitario y social, sino también a la calidad de vida de los pacientes.

En ese mismo estudio, se observó una mayor pérdida de la productividad del trabajo en los EE.UU., China urbana, y en España, lo que destaca la creciente importancia de los costos indirectos con respecto a los demás para la cuantificación de la carga global de la enfermedad. Los costes directos fueron mayores en EE.UU, China urbana, Alemania y Japón (Figura 15).

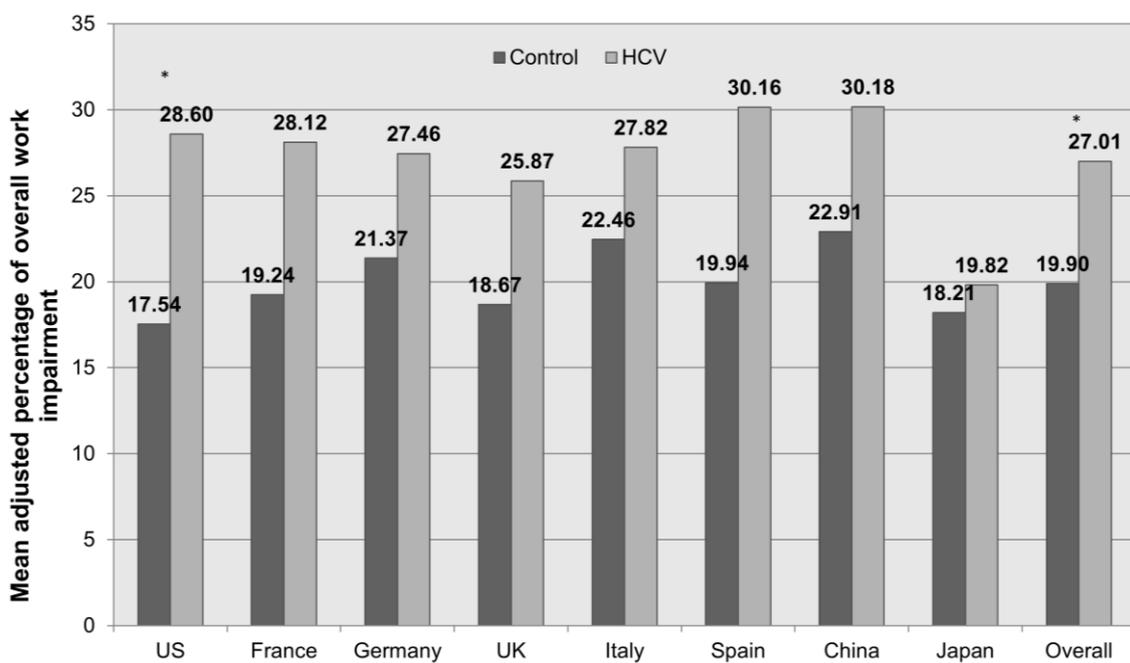


Figura 14. Niveles medios ajustados de la pérdida de productividad de los pacientes con HCC dentro de cada país. \*p<0.05 (151)

### **3.3.2. Estudios farmacoeconómicos en el tratamiento de la hepatitis C**

Respecto a la infección por el VHC, se han hecho numerosos análisis de coste-efectividad, la mayoría basándose en el modelo de Markov, para evaluar la fibrosis hepática progresiva, que es una de las complicaciones más frecuente del HCC, y que puede evolucionar a cirrosis y carcinoma hepatocelular, y ser por tanto causa de trasplante hepático. Estas complicaciones suponen un gran número de ingresos hospitalarios y un importante coste económico.

**El Modelo de Markov** analiza, en una cohorte hipotética de pacientes, la evolución de la hepatitis crónica C desde los estadios iniciales de hepatitis crónica leve, pasando por complicaciones graves de la enfermedad, como cirrosis hepática o el desarrollo de hepatocarcinoma, hasta la muerte del paciente por fallo hepático (155). El modelo permite que un paciente pueda permanecer en el mismo estadio, pasar al siguiente más grave o más leve (por resolución espontánea de la enfermedad) o salir del modelo a causa de su fallecimiento por motivos ajenos a la enfermedad hepática. Se enumeran los distintos estadios clínicos considerados, así como la probabilidad de evolución entre ellos, tanto en los pacientes tratados como en los no tratados. El modelo permite calcular el tiempo que los pacientes permanecerían en cada estadio clínico y, de esta forma, estimar los recursos utilizados y el coste del tratamiento.

En los últimos años existe un interés creciente en el análisis de coste-efectividad de los diferentes tratamientos antivirales utilizados en los pacientes con HCC (156,157).

#### **Estudios farmacoeconómicos del tratamiento HCC y IL28b**

También varios estudios farmacoeconómicos han evaluado el coste-beneficio del polimorfismo IL28B. Graells y cols. (18) estimaron, en los genotipos “no respondedores”, un coste total de 2.910.000 euros y un coste medio por paciente de 9.000 euros al año del tratamiento con interferón y ribavirina en su población de referencia. Otros autores han encontrado coste-efectivos los tratamientos con triple terapia con boceprevir o telaprevir y con triple terapia con sofosbuvir en función del genotipo IL28B, pero estos análisis eran muy

sensibles al coste de los fármacos, a la adherencia al tratamiento y a la tasa de RVS (158,159). También en España el tratamiento con triple terapia con AAD en pacientes naïve se ha considerado coste-efectivo en terapias guiadas por el genotipo IL28B, sobre todo en pacientes con edad inferior a 60 años (160).

### **Estudios farmacoeconómicos del tratamiento VHC y genotipo viral**

Otros estudios han valorado el coste beneficio en función del genotipo viral. Sullivan y cols (161) demostraron que el tratamiento con peg-IF alfa2a + RBV era coste efectivo en adultos naïve con HCC y una duración ajustada al genotipo viral, 48 semanas si genotipo 1 y 24 semanas si genotipo 2/3. En un estudio reciente en Italia, se comprobó que el tratamiento con terapias basadas en SOF era coste efectivo, sobre todo en las formas más avanzadas de la HCC y en genotipo 1 (RW.ERROR - Unable to find reference:211)





## **II.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



La infección por el VHC presenta una elevada tasa de cronicidad y supone un problema de salud pública en el momento actual. En los últimos 20 años hemos asistido a una evolución del tratamiento antiviral desde la utilización inicial de IFN en monoterapia hasta la reciente aparición de los inhibidores de la proteasa, con una mejoría progresiva de las tasas de respuesta.

La progresión de la hepatitis crónica hacia formas más avanzadas de la enfermedad es lenta y no lineal, pero parecen existir factores de riesgo para una progresión más rápida de la enfermedad que dependen del huésped y del virus. Hay pocos estudios con un diseño de estudio longitudinal a partir de datos de la práctica clínica diaria

Además, el tratamiento de la hepatitis C tiene unos altos costes asociados a su manejo y al tratamiento, así como los derivados de la progresión de la enfermedad a cirrosis y sus complicaciones. El conocimiento de los factores predictivos de respuesta al tratamiento antiviral y de factores asociados a la progresión clínica nos permite maximizar el uso de los recursos de la atención de la salud.

Basados en estas premisas, la hipótesis principal de este estudio es que la identificación de las variables clínico-biológicas de los pacientes con infección crónica por VHC que influyen en la respuesta al tratamiento antiviral y en la historia natural de la enfermedad, nos permitiría seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente y caracterizar a aquellos pacientes con necesidad de un tratamiento precoz o un mayor seguimiento clínico debido a la existencia de factores asociados a una progresión de la enfermedad hepática más grave.

La hipótesis secundaria es que el estudio de los aspectos farmacogenéticos y farmacoeconómicos del tratamiento antiviral proporcionan una información adicional que puede contribuir a la elección del tratamiento en estos pacientes.

## OBJETIVOS

1. Analizar las variables clínicas y biológicas de los pacientes con VHC y su asociación con la respuesta al tratamiento antiviral.
2. Identificar los factores predictivos de progresión de la enfermedad en un seguimiento clínico a largo plazo.
3. Analizar el polimorfismo rs12979860 de la *IL28B* en una población de pacientes con infección crónica por el VHC.
4. Valorar la influencia del análisis farmacogenético del polimorfismo de la *IL28B* en los parámetros bioquímicos, virológicos e histológicos y su influencia como factor predictivo de respuesta virológica
5. Valorar la implicación de los costes del tratamiento de la hepatitis C en la práctica clínica.
6. Analizar los costes de la atención médica en los estadios avanzados de la enfermedad hepática, mediante el estudio de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico de ingresos hospitalarios por complicaciones





### **III.- MATERIAL Y MÉTODOS**



## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal de cohorte histórica realizado en la Consulta de Hepatología del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Salamanca (HUS), donde son valorados pacientes con enfermedades hepáticas sin co-infección por VIH.

## **2. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se han incluido pacientes diagnosticados de hepatitis crónica C y controlados en la Consulta de Hepatología del Servicio de Aparato Digestivo del HUS.

Se ha aceptado la inclusión de pacientes con cualquier genotipo de VHC.

El periodo de reclutamiento ha sido durante 7 años, entre 1997 y 2003. El periodo de seguimiento ha sido hasta octubre de 2015.

En todos los pacientes incluidos en el estudio las serologías de VHB y VIH fueron negativas. Los pacientes con otras formas de enfermedad hepática fueron excluidos.

## **3. ESTUDIO BASAL**

Se realizó una recogida de datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, analíticos, virológicos e histológicos basales, en el momento de inclusión en el estudio.

### **3.1. DATOS DEMOGRÁFICOS, EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS**

La recogida de los datos de los pacientes se realizó siguiendo la práctica clínica habitual para el estudio de los pacientes con hepatitis crónica viral.

#### Datos demográficos y epidemiológicos:

Edad (medida en años, se consideró la edad que tenían los enfermos en el momento de obtención de la biopsia hepática o antes de realizar el tratamiento los que lo recibieron), sexo (hombre, mujer), raza (caucásica, otras), peso (medida en Kg), talla (medida en cm), vía de transmisión (transfusional, UDVP, sexual, desconocida) y los años conocidos de la infección por el VHC (medida en años, se consideró el punto de inicio el momento del diagnóstico de VHC).

#### Datos clínicos:

Consumo de alcohol (se consideró el consumo de cantidades superiores a 50 gramos de alcohol por día) u otras drogas, enfermedades asociadas (diabetes, depresión), antecedente de tratamiento antiviral previo.

### **3.2. DATOS DE LABORATORIO**

Se obtuvo de cada uno de los pacientes una analítica completa en condiciones basales. Se tomó la muestra de sangre de la vena antecubital del brazo. Se recogió una muestra de sangre total en un tubo de EDTA para la determinación del hemograma y un tubo sin anticoagulante con gel para la determinación de mediadores bioquímicos. La muestra se procesó en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario de Salamanca. En el Servicio de Microbiología del HUS se realizaron las determinaciones virológicas habituales (anticuerpos, genotipo y carga viral).

#### Determinación analítica general:

Bioquímica, estudio del metabolismo del hierro, hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimitocondriales (AMA), anticuerpos anti-LKM, anticuerpos anti-músculo liso (AML) En el mismo laboratorio se determinaron Crioglobulinas, mediante la extensión a 37° C, con separación del suero y mantenimiento a 4° C durante 5 días. Si son positivas, se centrifuga a 4500 rpm a 4° C durante 30 minutos para separación del crioprecipitado que tras 4 lavados con PBS frío, se cuantifica y estudia por inmunolectroforesis.

#### Determinación de anticuerpos anti-VHC:

El diagnóstico inicial de infección por VHC, se realizó con estudios serológicos para la detección de anticuerpos anti-VHC, las técnicas empleadas fueron “Hep C Virus Encoded Antigen (Recombinant HCr43, C200, C100, NS5) HCV Version 3.0. Abbot AxSYM System”, y como método suplementario de confirmación, “Inno Lia™ HCV Ab III Update Immunogenetics N.V”, enzimoimmunoanálisis cualitativo *in vitro* que utiliza antígenos recombinantes

VHC codificados y péptidos sintéticos VHC codificados que han sido inmovilizados como bandas individuales en las tiras de ensayo.

#### Determinación del ARN-VHC:

En todos los pacientes se realizó también diagnóstico molecular de la infección por el virus de la hepatitis C, con la detección mediante PCR del ARN-VHC, la técnica empleada fue el “Cobas AmpliCor™ HCV. Roche Diagnostics”. El rango de detección fue de 600 UI / ml a  $8,5 \times 10^5$  UI / ml. A partir de julio de 2005, el ARN viral se extrajo de forma automática utilizando Cobas AmpliPrep, y la carga viral se detectó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando “Cobas TaqMan (Roche Diagnostics)”, que tiene un alcance de detección de 10 UI / ml y  $2 \times 10^8$  UI / ml. La carga viral fue clasificada como baja ( $<600.000$  UI / ml) o alta ( $\geq 600.000$  UI / ml).

#### Determinación del genotipo viral:

El genotipo viral se determinó mediante “HCV Genotipe Assay (LIPA). Bayer”. Los genotipos se asignan sobre la base de variaciones en la secuencia de la región 5' no codificante de la amplificación génica del VHC después de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR). El genotipo del VHC se expresó por su número y se agrupó como 1 o distinto de 1 (2, 3 y 4).

### **3.3. DATOS HISTOLÓGICOS**

Se realizó una biopsia hepática por la Unidad de hepatología del Servicio de Aparato Digestivo del HUS, y las muestras se remitieron para estudio histológico al Servicio de Anatomía Patológica. Las muestras de biopsia de hígado obtenidas fueron examinadas por el mismo patólogo.

Se realizó una clasificación histológica; en función de la existencia de hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica activa o cirrosis hepática, de uso habitual en los años de inclusión de los pacientes en el estudio.

El grado inflamatorio se estableció en tres estadios: leve, moderada o grave. La fibrosis se codificó como ausencia de fibrosis (F0) vs fibrosis (F1-F4), y se graduó como leve (F1), moderada (F2), avanzada (F3) y cirrosis (F4). Se

agruparon como fibrosis ausente-leve (F0-F1) vs fibrosis moderada-avanzada (F2-F3) vs cirrosis (F4).

Se valoró también la presencia significativa de esteatosis y siderosis en la muestra histológica recibida.

## **4. TRATAMIENTO**

El tipo y la duración del tratamiento antiviral se prescribieron de acuerdo con las Guías Internacionales de la NIH, americanas, europeas y española, vigentes en nuestro Servicio, en función del año de inicio del tratamiento. Con interferón solo o asociado a ribavirina fue el habitual en la práctica clínica inicial; y los criterios eran: niveles séricos detectables de ARN-VHC, alanino amino transferasa (ALT) 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad, lesiones de hepatitis crónica con o sin componente de fibrosis en la biopsia hepática y ausencia de contraindicaciones.

Algunos pacientes no recibieron tratamiento antiviral, siendo las causas más frecuentes la edad avanzada y/o por enfermedad hepática muy avanzada asociada a la infección por el VHC. Otras causas fueron síndrome depresivo grave, tiropatía no controlada y enfermedad autoinmune grave o no controlada.

### **4.1. TIPO DE TRATAMIENTO**

#### Interferón:

Interferón alfa-2a, administrándose tres millones de unidades (MU) tres veces por semana

#### Interferón + Ribavirina:

INF alfa-2a 3MU tres veces por semana asociado ribavirina por vía oral a dosis de 1.000 a 1.200mg/día dependiendo del peso corporal (<75Kg o mayor de 75Kg)

#### Interferon Pegilado + Ribavirina:

Tipo de Interferon Pegilado:

- Peg-interferón alfa-2b 1,5 microgramos/Kg/semana de asociado a ribavirina ajustada al peso corporal
- Peg-interferón alfa-2a 180 microgramos una vez a la semana de asociado a ribavirina ajustada al peso corporal

La duración del tratamiento para el genotipo viral 1 fue de 48 semanas y para los genotipos virales 2 y 3 de 24 semanas, salvo aparición de efectos secundarios que obligaran a su retirada.

Interferon Pegilado + Ribavirina + AAD-1 (genotipo 1):

Con Boceprevir: administración por vía oral 800 mg tres veces al día a partir de la semana 4. Todos los pacientes recibieron peginterferón y RBV durante un periodo previo de 4 semanas (“lead-in”) y continuaron en función de la respuesta viral en el periodo inicial.

Con Telaprevir: administración por vía oral 750 mg tres veces al día hasta la semana 12. Todos los pacientes recibieron peginterferón y RBV durante un periodo de 48 semanas (en función de la respuesta en la semana 12).

AAD de segunda generación en terapias libres de IFN:

Se realizaron distintas combinaciones en función del genotipo viral, la respuesta a los tratamientos previos y el estadio histológico, de acuerdo con la evidencia científica recogida en la Estrategia Terapéutica del Grupo de Trabajo de la Hepatitis C del SACYL.

## **4.2. SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO**

Consulta médica en la Unidad de Hepatología: Eventos clínicos aparecidos durante el tratamiento, con especial atención a la aparición de efectos secundarios. Se valoró el tipo de efecto adverso y su gravedad (leve, moderado, grave).

Determinaciones de laboratorio: Se incluyen las determinaciones analíticas y virológicas, incluyendo la carga viral del VHC.

Modificación de la dosis del tratamiento antiviral: Tipo y fecha.

Suspensión del tratamiento: Fecha y motivo de la suspensión (no respuesta, efecto adverso, abandono).

### **4.3. ANÁLISIS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

Tipo de respuesta:

- Respuesta viral sostenida
- Respondedor nulo
- Recidivante
- Intolerancia o Efecto Adverso

Se empleó la nomenclatura habitual, designando a aquellos pacientes que no presentaron aclaramiento del ARN-VHC, y pruebas de función hepática alteradas durante el tratamiento como “respondedor nulo” (RN); la negativización del ARN-VHC y la normalización de las pruebas de función hepática al final del tratamiento se designó como respuesta, y cuando ésta se mantuvo seis meses después de haber finalizado el tratamiento como “respuesta viral sostenida” (RVS). En los pacientes en los que tras haber conseguido una respuesta viral completa al final del tratamiento, se detectó ARN-VHC nuevamente se consideró que era “recidivante” (REC). En algunos pacientes apareció una intolerancia o efectos adversos graves; si éstos obligaron a suspender el tratamiento los clasificaríamos como “efecto adverso” (EA),

## **5. HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS CRÓNICA C**

Consulta de Hepatología

1. Seguimiento clínico: Recogida de los eventos clínicos durante el seguimiento. Indicación de retratamiento y tipo. Valoración del cumplimiento del retratamiento, aparición de efectos adversos y tipo de respuesta al retratamiento antiviral.

2. Determinaciones de laboratorio: Analítica completa incluyendo hemograma, bioquímica, estudio tiroideo, marcadores tumorales y autoinmunidad. Determinación de la carga viral secuencial y del genotipo si sospecha de reinfección tardía.
3. Evaluación de la fibrosis hepática mediante la realización de elastografía transitoria, utilizando el FibroScan®, en los pacientes en los que estaba disponible. Todos los estudios fueron realizados por el mismo técnico, específicamente entrenado para su realización. Para cada paciente, se realizan diez mediciones de la elasticidad y el resultado final que ofrece el FibroScan® es la mediana. Los resultados se expresan en kilopascales (kPa). El rango de valores oscila entre 2,5 y 75 kPa. La equivalencia en fibrosis: F2>7,1 kPa; F3>9,5 kPa; F4>12,5kPa.

Tipo de eventos en la evolución a largo plazo:

1. Cirrosis compensada: diagnóstico basado en histología, fibroscan o por criterios clínico-biológicos.
2. Cirrosis descompensada: aparición en el seguimiento de ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía hepática.
3. Carcinoma hepatocelular: diagnóstico realizado mediante histología o 2 técnicas de imagen.
4. Trasplante hepático, realizado en el centro de referencia
5. Muerte relacionada con la hepatopatía: se recogieron todas las causas y se determinaron las que estaban en relación con la infección por VHC.

## **6. ANÁLISIS FARMACOGENÉTICO PARA LA INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL**

### **6.1. EXTRACCIÓN DE DNA**

En primer lugar el ADN fue extraído de todos los pacientes a partir de un mínimo de 1000µl de sangre total con anticoagulante EDTA mediante el sistema automatizado Magna Pure Compact Nucleic Acid isolation Kit I Large

Volumen (Roche Diagnostics) siguiendo el procedimiento del fabricante y resuspendiendo en un volumen final de 200 µl de buffer de elución.

En algunos casos el análisis de genotipado se realizó directamente sobre muestras de DNA que había sido extraído mediante fenol-cloroformo a partir de muestras de sangre total con anticoagulante EDTA. Las muestras se centrifugaron para la separación de las células nucleadas (leucocitos), y el aislamiento de DNA se llevó a cabo mediante una lisis con proteinasa K en tampón Fornace, y posterior extracción con una mezcla de fenol-cloroformo y precipitación con etanol absoluto (-20°C).

Una vez realizada la extracción se determinó la pureza del ADN en un Espectrofotómetro Eppendorf Biophotometer utilizando como criterios una concentración superior a 20ng/µl y un ratio 260/280 nm mayor de 1,8 para poder continuar el análisis.

## **6.2. ANÁLISIS DE GENOTIPADO**

La determinación del polimorfismo C3176T (rs12979860) del gen IL28B se llevó a cabo mediante PCR dúplex específica a tiempo real, detección con sonda de hibridación y análisis mediante curvas de fusión con un equipo Lightcycler®480 (Roche Diagnostics) que se basa en un sistema excitación y detección de fluorescencia seleccionando los primers y sondas adecuados para la discriminación alélica mediante el siguiente protocolo:

1. Inicialmente se diseñaron los experimentos calculando el número de muestras y la cantidad de los reactivos que se iban a emplear. Se procesaron en series con un control negativo y un control positivo para la mutación, además del número de muestras incluidas en cada ensayo.
2. Todos los reactivos se realizaron en la Cabina de Seguridad Biológica CAB.001 para evitar posibles contaminaciones.
3. Se procedió a la descongelación de los y de los DNAs a temperatura ambiente (5-10 min).
4. Una vez descongelados se agitaron mediante vórtex y se aplicó un pulso de centrifuga para homogenizar.

Se prepararon las reacciones de PCR en una gradilla mantenida a  $-20^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$  según la siguiente fórmula.

Agua	$12.4 \mu\text{l} \times n^* = 12.4 \times n \mu\text{l}$
Reagent Mix	$2 \mu\text{l} \times n = 2 \times n \mu\text{l}$
$\text{Cl}_2\text{Mg}$	$1.6 \mu\text{l} \times n = 1.6 \times n \mu\text{l}$
Roche Master	$2 \mu\text{l} \times n = 2 \times n \mu\text{l}$
Total	$18 \times n \mu\text{l}; n = 18 \mu\text{l}$

\*Se multiplicaba el volumen de reacción por tantas muestras como número de pacientes se analicen más dos, correspondientes a los respectivos controles negativo y positivo. Se añadía también una cantidad proporcional en exceso 0.1 por cada muestra.

Se mezcló mediante vórtex y se aplicó un pulso de centrifugación (spin).

5. Se dispensaron  $18 \mu\text{l}$  del M en cada pocillo de la placa.
6. Se añadieron  $2 \mu\text{l}$  de agua al pocillo del control negativo y  $2 \mu\text{l}$  de DNA a cada muestra y otros  $2 \mu\text{l}$  al control positivo.
7. Se sellaron las placas con un film y se aplicó un pulso de centrifugación (spin).
8. Se procedió al análisis en la plataforma del LightCycler 480.

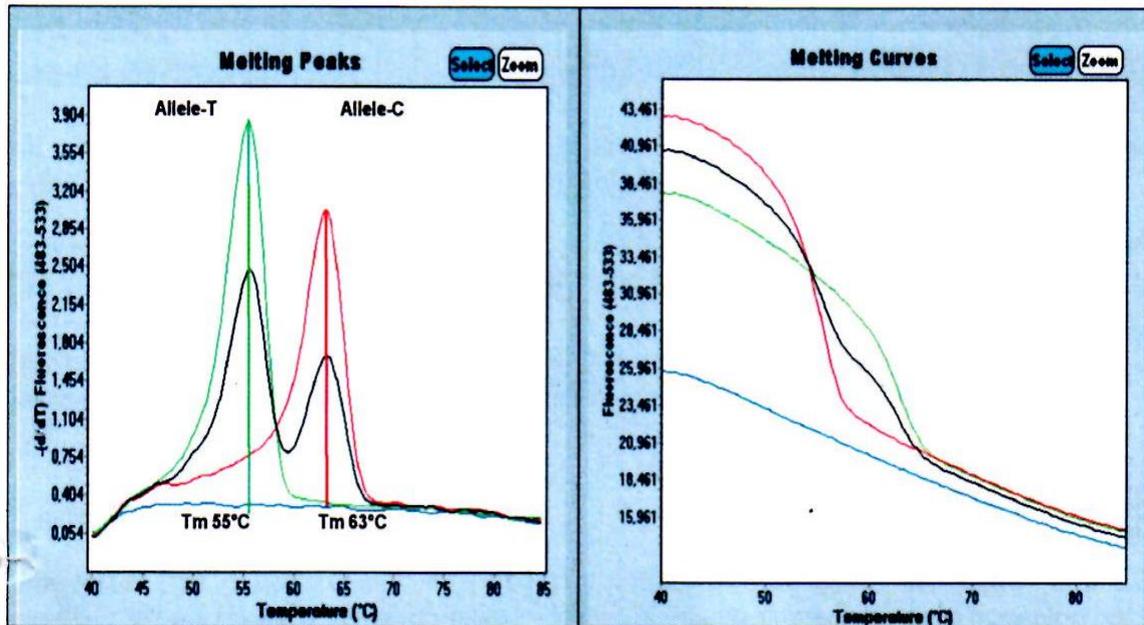


Figura 15. Picos de melting de los distintos genotipos de C-3176T de IL28B. En verde con una  $Tm_1=55^\circ\text{C}$  el genotipo homocigoto para el alelo mutado T en la posición -3176 de IL28B. En rojo con una  $Tm_2=63^\circ\text{C}$  el genotipo homocigoto para el alelo wildtype C en la posición -3176 de IL28B. En negro con las  $Tm_1=55^\circ$  y  $Tm_2=63^\circ$  el genotipo Heterocigoto para C-3176T de IL28B.

## 7. ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO

### 7.1. ANÁLISIS DEL COSTE DE LOS TRATAMIENTOS

El cálculo de los costes de los tratamientos farmacológicos se realizó a partir de las dispensaciones registradas en el programa de pacientes externos y el precio unitario de compra del medicamento por envase (PVL: precio oficial), facilitados por el Servicio de Farmacia.

Se calculó el coste de todas las combinaciones de medicamentos autorizados y utilizados durante el periodo de estudio, de acuerdo al coste PVL, el recuento de comprimidos para administrar las dosis recomendadas para cada tratamiento antiviral y teniendo en cuenta el tiempo de duración de los tratamientos antivirales, de acuerdo al genotipo viral y al tipo de principio activo.

El coste total de los tratamientos realizados por los pacientes era la suma de todos los tratamientos que habían recibido en el periodo de seguimiento.

Además, se ha calculado el coste por paciente curado, a partir del coste medio de tratamiento realizado. Este coste fue calculado considerando la RVS al tratamiento con cada combinación de fármacos.

## **7.2. ANÁLISIS DEL COSTE DE LOS INGRESOS. ESTUDIO GRDS**

Para el análisis de los GRDs se tuvieron en cuenta las siguientes variables facilitadas por el Servicio de Documentación Clínica del Hospital y extraídas de la codificación de la historia clínica de los pacientes ingresados en el Hospital Universitario de Salamanca.

### Ingresos de los pacientes:

- Fecha de ingreso
- Tipo de ingreso: Urgente, Programado
- Fecha de alta
- Tipo de alta: Domicilio, Alta voluntaria, Traslado a otro centro, Exitus
- Días de estancia (calculado)
- Diagnóstico principal: Código, Descripción
- Procedimientos principales: Código, Descripción
- GRD (bajo el cual se clasificó el ingreso): Código, Descripción
- Peso del GRD

## **7.3. ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DEL GENOTIPO IL28B**

Para dimensionar el impacto económico que supone el ingreso hospitalario por cada GRD se ha calculado el coste medio por cada GRD relacionado con las enfermedades hepáticas en España en el año 2011. La suma del coste medio por cada paciente se ha relacionado con el genotipo CC vs CT/TT.

## 7.4. ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DEL GENOTIPO VIRAL

Del mismo modo se ha calculado el coste medio por cada paciente y se ha relacionado con el genotipo viral 1 vs no-1.

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### Análisis descriptivo

El análisis descriptivo de la población estudiada se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS 15.0 (IBM, Chicago, Illinois). El análisis de variables cualitativas se realizó a través de medidas de tendencia central como la media o mediana, según las características de la variable. Mientras que las variables cualitativas fueron descritas en forma de proporciones en los diferentes grupos. En todos los casos se analizó la normalidad de la distribución muestral mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnoff

### Análisis bivalente y multivalente

Para el análisis de las variables cualitativas se empleó la prueba de  $X^2$  (chi-cuadrado) y las pruebas exactas de Fisher y Montecarlo para  $10^6$  interacciones. Se estableció un nivel de significación a partir de  $p < 0,05$ . En todos los casos se expresó la Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza al 95%. Para el análisis combinado de variables cualitativas y cuantitativas se aplicó la ANOVA previa comparación de la homogeneidad de Varianzas o las pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis según la normalidad de la distribución de la muestra. Mediante la corrección de Bonferroni se tuvieron en cuenta los posibles sesgos en el análisis de comparaciones múltiples. A partir de este punto, en todos aquellos casos en los que se encontró una asociación significativa, se llevó a cabo una regresión logística binaria utilizando el programa estadístico SPSS 18.0 (IBM, Chicago, Illinois), ajustando por las posibles variables de confusión con el objetivo de establecer la posible influencia de estas dos variables en la significación obtenida. Es decir, determinar qué peso tiene la edad y el sexo en todas aquellas diferencias significativas encontradas en el análisis estadístico. Se estimó el riesgo de las

diferencias significativas mediante el cálculo de la OR, con un intervalo de confianza al 95%. Otro parámetro que se ha calculado es el poder estadístico de la asociación encontrada mediante el uso de una plataforma en línea <http://statpages.org/proppowr.html> (Statistical Methods for Rates and Proportions por Joseph L. Fleiss (Segunda Edición., 1981, John Wiley & Sons, NY, capítulo 3). Para finalizar, se calculó un último parámetro en aquellos casos en los que se obtuvieron diferencias significativas, la probabilidad de encontrar un resultado falso positivo (FPRP), utilizando el método descrito por Wacholder y cols.

### **Análisis de frecuencias alélicas y genotípicas**

Con el objetivo de estudiar posibles diferencias en la distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas se realizó la comparación de dichas frecuencias mediante un test de contingencia tipo  $\chi^2$  utilizando la plataforma estadística on-line SHEsis [20] (<http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>). Se determinó la situación de equilibrio poblacional mediante una prueba  $\chi^2$  para el cálculo del equilibrio de Hardy-Weinberg.

## **9. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Los datos fueron tratados durante todo el estudio de forma confidencial, identificando los pacientes con las iniciales de su nombre y apellidos, siguiendo las directrices marcadas por la legislación española y europea, y respetando en todo momento la ley de protección de datos.

Las muestras fueron obtenidas previo consentimiento, siguiendo las regulaciones legales para Estudios Clínicos en España y las del Comité de Ética del Hospital Universitario de Salamanca



## IV.- RESULTADOS



# 1. ESTUDIO CLÍNICO-BIOLÓGICO

## 1.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Se incluyeron en el estudio un total de 94 pacientes. Las características basales de los pacientes respecto a los datos demográficos, epidemiológicos y clínicos se muestran en la tabla 1. La edad media estimada fue de 44,23 ( $\pm$  12,6) años, la mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (73,4%) y todos eran de raza blanca y de origen caucásico.

Tabla 1. Datos basales demográficos, epidemiológicos y clínicos.

Variable	Valor
Edad (años), media ( $\pm$ DE)	44.2 ( $\pm$ 12,6)
Sexo (V/M), n (%)	69 (73,4) / 25 (26,6)
Raza (Caucásica), n (%)	94 (100)
Vía de transmisión (T/UDVP/S/D), n (%)	16 (17) / 19 (20) / 1 (1,1) / 58 (61,7)
Tiempo de infección VHC (años), mediana (RIC)	6 (3-12)
Consumo de alcohol (>50 gr), n (%)	16 (17,0)
Diabetes, n (%)	5 (5,3)
Depresión, n (%)	5 (5,3)

Vía de Transmisión: T, transfusión; UDVP, Usuarios Drogas Vía Parenteral; S, sexual; De, desconocida.

De los datos bioquímicos y virológicos (Tabla 2) podemos destacar que existía un aumento mayor de ALT que AST con un cociente AST/ALT de 0,66 ( $\pm$  0,30), un predominio del genotipo 1 (78,8%) del VHC, siendo genotipo 1a, 19 pacientes (22,4%) y genotipo 1b, 58 (56,5%).

En los datos obtenidos de la biopsia hepática (Tabla 3), podemos resaltar que la mayoría de los pacientes tenían formas menos avanzadas del tipo histológico, menor fibrosis y grados más leves de inflamación hepática.

Tabla 2. Datos basales bioquímicos y virológicos.

Variable	Valor
Plaquetas (cel./mm <sup>3</sup> ), media (± DE)	185.558 (± 55.006)
BR (mg/dl), mediana (RIC)	0,6 (0,4-0,9)
AST (U/L), mediana (RIC)	64,0 (44,7-102,2)
ALT (U/L), mediana (RIC)	114,5 (78-176,7)
AST/ALT (U/L), media (± DE)	0,66 (± 0,30)
GGT (U/L), mediana (RIC)	55,0 (32,2-85,0)
Colesterol (mg/dl), media (± DE)	172,9 (± 45,0)
Ferritina (ng/ml), mediana (RIC)	264,0 (101,0-415,5)
Índice Saturación Fe (%), media (± DE)	37,6 (± 14,1)
Genotipo VHC (1,2,3,4), n (%)	67 (78,8) / 2 (2,4) / 14 (16,4) / 2 (2,4)
Carga viral (UI/ml), mediana (RIC)	840.000 (500.000-1.603.003)

Tabla 3. Datos basales histológicos.

Variable	Valor
Histología (HCP/HCA/CIR), n (%)	42 (50,6) / 35 (42,2) / 6 (7,2)
Grado de fibrosis (0-2/3-4), n (%)	43 (78,2) / 12 (21,8)
Grado de inflamación (1/2), n (%)	34 (68) / 16 (32)
Esteatosis hepática, n (%)	16 (32)
Siderosis hepática, n (%)	2 (4)

Histología: HCP, hepatitis crónica persistente; HCA, hepatitis crónica activa; CIR, cirrosis.  
Grado de fibrosis: 0-2=ausente-moderada, 3-4= avanzada. Grado de inflamación: 1=leve-moderada, 2=grave.

## 1.2. RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Se han analizado un total de 146 tratamientos distintos para la población estudiada, siendo la distribución en cuanto a pacientes naïve y pre-tratados como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Distintos tipos de tratamiento para la hepatitis C.

Tipo de tratamiento	Nº pacientes	Naïve	Pre-tratados
Interferon	37	37	0
IF+RBV	30	11	19
PegIF+RBV	65	32	33
AAD 1ª generación	5	0	5
AAD 2ª generación	9	1	8

### i. Interferón (IF)

Se trataron 37 pacientes con Interferón (IF), todos sin tratamiento previo (naïve). En 16 pacientes (43,2%) aparecieron efectos secundarios (astenia en 9 y trombopenia en 2). Se consiguió la respuesta viral sostenida (RVS) en 1 paciente (2,7%), siendo respondedores nulos 17 (45,9%) y recidivantes 13 (35,1%). Se retiró el tratamiento en 15 pacientes (40,5%), en 6 (16,3%) pacientes por efectos adversos graves.

### ii. IF + Ribavirina (RBV)

Se trataron 30 pacientes con IF y Ribavirina (RBV), siendo naïve 11 pacientes. En 15 (50%) aparecieron efectos secundarios (exantema en 3, depresión en 2). Se consiguió la RVS en 11 pacientes (36,7%), siendo respondedores nulos 8 (26,7%) y recidivantes 4 (13,3%). La RVS en los pacientes naïve fue del 45,5%. Se retiró el tratamiento en 11 (26,7%), en 7 (23,3%) pacientes por efectos adversos graves.

### **iii. IF pegilado + RBV**

Se trataron 47 pacientes con IF pegilado alfa-2b y RBV, siendo naïve 28 pacientes. En 31 (66%) aparecieron efectos secundarios (neutropenia en 9, pérdida de peso en 5). Se consiguió la RVS en 26 pacientes (55,3%), siendo respondedores nulos 7 (14,9%) y recidivantes 6 (12,8%). La RVS en los pacientes naïve fue del 60,7%. Se retiró el tratamiento en 14 (29,8%), en 8 (17%) pacientes por efectos adversos graves.

Se trataron 18 pacientes con IF pegilado alfa-2a y RBV, siendo naïve 4 pacientes. En 8 (44,4%) aparecieron efectos secundarios (neutropenia en 2, tiroiditis en 1). Se consiguió la RVS en 8 pacientes (44,4%), siendo respondedores nulos 9 (50%) y recidivantes 0 (0%). La RVS en los pacientes naïve fue del 100%; pero la serie es pequeña, sólo 4 pacientes. Se retiró el tratamiento en 4 (22,2%), en 1 (5,6%) pacientes por efectos adversos graves.

La RVS también fue analizada globalmente. Así, agrupando los tratamientos, la RVS con Interferón no pegilado y Ribavirina (67 tratamientos en 48 pacientes) fue del 25%, con Interferón pegilado y Ribavirina (65 tratamientos en 51 pacientes) fue del 63% y la RVS acumulativa final de todos los tratamientos realizados (132 tratamientos en 80 pacientes) fue del 57,5%; siendo la RVS final del 48,2% en los pacientes con genotipo 1 y del 79,2% en genotipo no1.

### **iv. Antivirales de acción directa (AAD) de primera generación: Telaprevir, Boceprevir**

Se trataron a 5 pacientes; ninguno naïve, 3 repondedores nulos y 2 recidivantes. El último tratamiento realizado fue PegIFN+RBV en 4 e IFN+RBV en 1). Todos eran genotipo 1 (3 1b, y 2 1a). Se usó en 4 telaprevir y en 1 boceprevir. Estado histológico: por fibroscan todos los pacientes eran F4 (3 habían evolucionado de tipos histológicos por biopsia menos avanzados). Respondieron 4 (80%). Los efectos adversos aparecieron en 4 pacientes: astenia y prurito en 3; exantema, anemia y leucopenia en 2. En 1 paciente fue necesario disminuir la dosis de telaprevir.

#### v. AAD segunda generación

En el momento de finalizar este estudio se habían tratado a 9 pacientes: 1 naïve, 5 respondedores nulos, 2 recidivantes y 1 respondedor parcial. Genotipo 1 en 7 pacientes, genotipo 2 en 1 y genotipo 3 en 1. Estado histológico: 1 cirrosis y hepatocarcinoma tratado con radiofrecuencia; por fibroscan 4 pacientes tenían F4, 1 era F1; en 4 esta información no estaba disponible. El RNA-VHC en la semana 4 fue negativo en todos los pacientes. Efectos secundarios: anemia leve en 2 pacientes, pero todos tenían RBV en el tratamiento.

Los resultados de la respuesta viral sostenida y los efectos adversos obtenidos en los distintos tratamientos pueden observarse en la tabla 5:

Tabla 5. Datos de los tratamientos realizados a los pacientes y su respuesta viral sostenida y efectos secundarios.

Tratamiento	Nº Pacientes	RVS* (%)	Efectos Adversos (%)	Suspensión del tto (%)	Suspensión del tto por E.Adv (%)
Interferón (IF)	37	1 (2,7%)	16 (43,2%)	15 (40,5%)	6 (16,3%)
IF + Ribavirina (RBV)	30	11 (36,7%)	15 (50,0%)	11 (36,7%)	7 (23,3%)
PegIF alfa-2b + RBV	47	26 (55,3%)	31 (66,0%)	14 (29,8%)	8 (17,0%)
PegIF alfa-2a + RBV	18	8 (44,4%)	8 (44,4%)	4 (22,2%)	1 (5,6%)
AAD 1ª generación	5	4 (80,0%)	4 (80,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ADD 2ª generación	9	9 (100%)	2 (22,2%) <sup>^</sup>	0 (0,0%)	0 (0,0%)

\* RVS, respuesta viral sostenida. <sup>^</sup>Anemia leve (+RBV)

### 1.3. POLIMORFISMO rs1297986 DEL GEN IL28B

El genotipado del polimorfismo rs1297986 del gen *IL28B* se realizó en 91 pacientes. El 38,5% (35/91) de los pacientes portaban el alelo C en homocigosis, mientras que el 71,5% (56/91) eran portadores del alelo mutado T, (en heterocigosis 54,9% y en homocigosis 6,6%) (Figura 16).

La influencia del polimorfismo del gen *IL28B* sobre los parámetros clínicos, bioquímicos, virológicos e histológicos de la hepatitis crónica por VHC se muestra en la tabla 6.

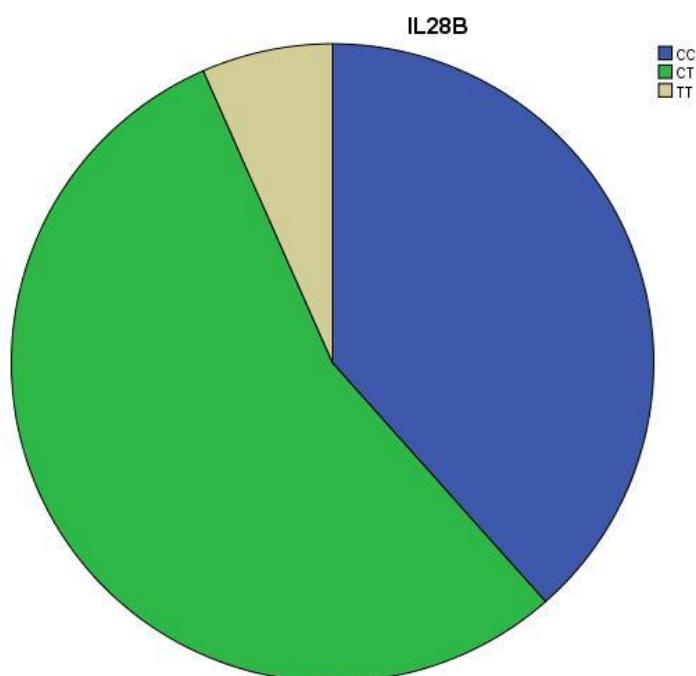


Figura 16. Distribución de las frecuencias genotípicas del SNP rs1297986 del gen de *IL28B*.

No se observaron diferencias significativas en los parámetros clínico-biológicos entre los pacientes portadores y no portadores del alelo T sin embargo, los pacientes portadores del alelo T presentaban una media de edad menor, valores de ALT más bajos y de GGT más altos, incidencia de genotipo 1 más elevada, y menor porcentaje de hepatitis crónica activa y cirrosis en la biopsia.

#### 1.4. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En este apartado se analizan los resultados obtenidos en la respuesta viral en función del polimorfismo del gen IL28B, del genotipo viral, de la carga viral, de la histología, del sexo, de la edad y de los datos bioquímicos de los pacientes.

Tabla 6. Datos basales de la población en función de la distribución genotípica.

VARIABLES	CC	CT/TT
Edad (años)	46,97 (± 13,06)	42,25 (± 11,55)
Sexo (V/M)	26 (74,3%) / 9 (25,7%)	41 (73,2%) / 15 (26,8%)
Plaquetas (cel./mm <sup>3</sup> )	178.923 (± 46.542)	190.877 (± 59.040)
BR (mg/dl)	0,76 (0,67)	0,6 (0,44)
AST (U/L)	95 (61)	54 (36)
ALT (U/L)	147 (118)	91 (65)
AST/ALT (U/L)	0,67 (± 0,38)	0,65 (± 0,25)
GGT (U/L)	42 (55)	62 (68)
Colesterol (mg/dl)	175 (± 49)	171 (± 43)
Ferritina (ng/ml)	268 (260)	252 (312)
Ind. Sat. Fe (%)	37 (± 15)	37 (± 12)
Genotipo VHC (1,2,3,4)	21 (75,3%) / 2 (7,1%) / 5 (17,1%) / 0 (0,0%)	44 (81,5%) / 0 (0,0%) / 8 (14,8%) / 2 (3,7%)
Carga viral (UI/ml)	850.000 (2.047.000)	800.000 (1.004.602)
Histología (HCP/HCA/CIR)	12 (40%) / 15 (50%) / 3 (10%)	30 (58,8%) / 18 (35,3%) / 3 (5,9%)
Grado de fibrosis (0-2/3-4)	15 (78,2%) / 6 (28,6%)	27 (84,4%) / 5 (15,6%)
Grado de inflamación (1/2)	10 (52,6%) / 9 (47,4%)	22 (75,9%) / 7 (24,1%)
Esteatosis hepática	7 (35%)	7 (25%)
Siderosis hepática	0 (0,0%)	2 (6,9%)

### 1.4.1. Influencia del genotipo de *IL28B*

La influencia del genotipo de la *IL28B* se analizó tanto en el grupo de pacientes tratados con IF+RBV como en el grupo de los tratados con PegIF+RBV. Así, se observó que en los pacientes no portadores del alelo T, la RVS con IF + RBV (8/18; 44,4%) fue superior a la conseguida en los pacientes portadores (4/29; 13,8%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa,  $p=0,03$ ; OR (IC95%)=0,20 (0,05-0,82). En el grupo de pacientes en tratamiento con PegIF+RBV, también se observó una mayor RVS en los pacientes no portadores (12/17; 70,6% vs 21/36; 58,3%). Sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística (Figura 17). La influencia de este polimorfismo en la RVS en los pacientes naïve tratados con IF no pegilado y RBV también fue analizada. La RVS resultó ser de nuevo superior en los no portadores (5/9; 55,6%) que en los pacientes con genotipo CT/TT (1/12; 8,3%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,04$ ).

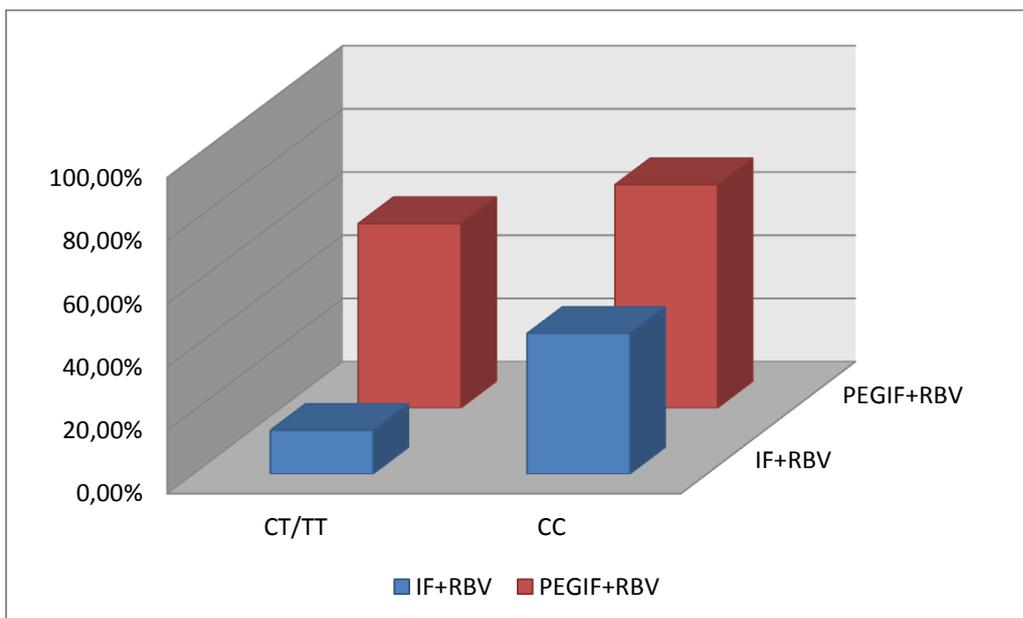


Figura 17. Influencia del genotipo *IL28B* en la respuesta viral sostenida en los distintos grupos de pacientes, según el tratamiento realizado.

Por otra parte, se observó que en los pacientes con genotipo CC, la RVS final (20/28; 71,4%) fue mayor a la conseguida en los pacientes genotipo CT/TT (25/50; 50%). Aunque, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los pacientes tratados con la triple terapia con Telaprevir o Boceprevir tenían todos el genotipo CT de la IL28B, y la RVS se alcanzó en un 80%.

En los pacientes tratados con los AAD de 2ª generación en terapias libres de IF no hubo diferencias entre el genotipo CC y CT, la RVS fue del 100% (Tabla 7).

Tabla 7. Porcentaje de pacientes con RVS, en la muestra total y en los pacientes naïve, según el tipo de tratamiento antiviral.

Tratamiento	Genotipo CC n/N (RVS%)	Genotipo CT/TT n/N (RVS%)	p
IF + RBV todos pacientes	8/18 (44,4%)	4/29 (13,8%)	0,03
IF + RBV naïve	5/9 (55,6%)	1/12 (8,3%)	0,04
PegIF + RBV todos pacientes	12/17 (70,6%)	21/36 (58,3%)	0,54
PegIF + RBV naïve	7/10 (70,0%)	13/21 (61,9%)	0,69
Todos IF/PegIF+RBV	20/28 (71,4%)	25/50 (50,0%)	0,09
AAD 1ª generación	0/0 (0,0%)	4/5 (80,0%)	-
ADD 2ª generación	4/4 (100%)	*5/5 (100,0%)	-

\* Un paciente con respuesta viral completa en la semana 4 sigue en tratamiento

En los pacientes tratados con IF/PegIF+RBV se analizó la RVS final en el grupo de pacientes con genotipo viral tipo 1, observándose que aunque los pacientes con genotipo CC tenían una RVS final mayor (10/16; 62,5% vs 17/39; 43,6%) esta diferencia no alcanzó significación estadística (Tabla 8).

Tabla 8. Porcentaje de pacientes con RVS al tratamiento con IF/PegIF + RBV según el genotipo viral.

Tratamiento	Genotipo CC	Genotipo CT/TT	p
Genotipo 1	10/16 (62,5%)	17/39 (43,6%)	0,24
Genotipo no-1	10/12 (83,3%)	8/11 (72,7%)	0,64

Finalmente, se analizó si existía relación con el tipo de respuesta al último tratamiento realizado (Tabla 9). Así se observó entre los pacientes portadores del alelo T existía una frecuencia de “respondedores nulos” (15/50; 30%) superior a la encontrada en los pacientes no portadores (1/28; 3,6%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ). Este tipo de respuesta fue la de peor pronóstico para conseguir la RVS en posteriores tratamientos.

Tabla 9. Influencia del genotipo IL28B en el tipo de respuesta viral al último tratamiento con IF/PegIF + RBV realizado.

Tipo de respuesta	Genotipo CC N = 28	Genotipo CT/TT N = 50
RVS	20 (71,4%)	25 (50,0%)
“Respondedor nulo”	1 (3,6%)	15 (30,0%)
“Recidivante”	2 (7,1%)	5 (10%)
Efecto Adverso	5 (17,9%)	5 (10%)

#### 1.4.2. Influencia del genotipo del VHC

La influencia del genotipo del VHC también fue analizada respecto a la RVS. Así, se agruparon los genotipos 1a y 1b en genotipo 1 y los genotipos 2, 3, 4 en genotipo no-1, observándose en los pacientes con genotipo no-1 una RVS final (13/17; 76,5%) mayor a la conseguida en los pacientes genotipo 1 (27/56; 48,2%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,05$ ) (tabla 10).

#### 1.4.3. Influencia de la carga viral del RNA-VHC

Para poder realizar un estudio cualitativo se definieron dos grupos dependiendo de si el valor de la carga viral RNA-VHC fue mayor o menor de 600.000 UI/ml al inicio del tratamiento. Se observó en los pacientes con carga viral < 600.000 UI/ml una RVS final (mayor a la conseguida en los pacientes con carga viral > 600.000 UI/ml) (14/17; 82,4% frente a 17/34; 50%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,035$ ) (Tabla 10).

#### 1.4.4. Influencia de la histología de la biopsia hepática

La RVS se obtuvo en un 66% de los pacientes con hepatitis crónica persistente y en un 50% en pacientes con cirrosis (porcentaje similar a los pacientes con hepatitis crónica activa), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Por otra parte, la RVS fue similar en los pacientes con diferentes grados de fibrosis, inflamación y presencia de esteatosis. En los pacientes con siderosis histológica no se consiguió la RVS, pero la muestra fue muy pequeña, sólo 2 pacientes.

Tabla 10. Influencia del genotipo del VHC, de la carga viral y del tipo de histología basal en la RVS al tratamiento con IF/PegIF + RBV.

Variable	RVS	p
<i>Genotipo viral</i>		
1	27/56 (48,2%)	0,05
no-1	13/17 (76,5%)	
<i>Carga viral (UI/ml)</i>		
< 600.000	14/17 (82,4%)	0,03
> 600.000	17/34 (50,0%)	
<i>Tipo de histología</i>		
HCP	27/41 (65,9%)	0,30
HCA	16/33 (48,5%)	
CIRROSIS	2/4 (50,0%)	

#### 1.4.5. Influencia del sexo y de la edad

Al comparar la RVS con el sexo no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. Se observó una asociación entre la edad y la RVS al final del seguimiento con los diferentes tratamientos, con una media de edad mayor en los pacientes sin respuesta (45.03 +/- 11.69) frente a los que sí respondieron al tratamiento (38.35 +/- 5.09), con una p =0,02 (Tabla 11).

#### 1.4.6. Influencia de los datos bioquímicos

Respecto a los datos bioquímicos, se observó una asociación entre el cociente AST/ALT y la RVS a IF + RBV, con un cociente medio mayor en los pacientes sin respuesta (0.68 +/- 0.22) frente a los que sí respondieron al tratamiento (0.50 +/- 0.12), con una  $p = 0,01$ .

También se observó una asociación entre el cociente AST/ALT y la RVS a PegIF + RBV, con un cociente medio mayor en los pacientes sin respuesta (0.69 +/- 0.26) frente a los que sí respondieron al tratamiento (0.54 +/- 0.09), con una  $p = 0,004$ .

Por último, una asociación entre el cociente AST/ALT y la RVS al final de todos los tratamientos con IF y RBV, con un cociente medio mayor en los pacientes sin respuesta (0.73 +/- 0.26) frente a los que sí respondieron al tratamiento (0.53 +/- 0.10), con una  $p = 0,000$  (Tabla 11).

Tabla 11. Influencia de la edad y el cociente AST/ALT en la RVS al tratamiento con IF/PegIF + RBV.

Variable	RVS	no-RVS	<i>p</i>
Edad (años), <i>media</i> ( $\pm$ DE)	38,3 ( $\pm$ 5,1)	45,3 ( $\pm$ 11,7)	0,02
AST/ALT (U/L), <i>media</i> ( $\pm$ DE)	0,53( $\pm$ 0,1)	0,73( $\pm$ 0,3)	0,001

#### 1.5. CARACTERÍSTICAS CLINICO-BIOLÓGICAS Y EFECTOS ADVERSOS

La aparición de efectos secundarios durante el tratamiento fue elevada, aproximadamente un 43-66% del total de pacientes. En algunos casos fueron graves y obligaron a la suspensión del tratamiento (22-40%) (Tabla 5). En el análisis bivariado solo hemos encontrado asociación significativa entre el sexo femenino y la aparición de efectos adversos con IF+RBV con,  $p=0,04$ ; y entre la aparición de tiroiditis y uveítis con la existencia basal de positividad para el anticuerpo anti-músculo liso (AML) con una  $p=0,02$ , en los pacientes tratados con IF pegilado alfa-2b + RBV.

## **1.6. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES**

Durante el seguimiento se perdieron 8 pacientes (8,51%). Se valoró el desarrollo de cirrosis hepática (21 pacientes; 24,4%; no se incluyen los 6 pacientes que ya tenían cirrosis en estudio basal), de descompensación de su hepatopatía (18; 20,93%; no se incluyen los 2 pacientes que ya tenían cirrosis descompensada en estudio basal); de hepatocarcinoma (8; 9,4%), de trasplante hepático (2; 2,4%); y de éxitus por causa relacionada con el VHC (12; 14%).

### **1.6.1. Influencia del genotipo IL28B**

No se apreciaron diferencias significativas en la distribución de genotipos del gen IL28B ni en la frecuencia del alelo T y la evolución clínica de los pacientes.

### **1.6.2. Influencia del genotipo del VHC**

En los pacientes con genotipo 1, el porcentaje de cirrosis fue mayor (35% vs 11%;  $p=0,07$ ); así como el éxitus por causa relacionada con el VHC (27,4% vs 0%;  $p=0,21$ ), que en los pacientes con genotipo no-1; pero sin alcanzar diferencia estadística significativa.

### **1.6.3. Influencia de la histología de la biopsia hepática**

El porcentaje de evolución a cirrosis fue superior en la HCA que en la HCP (35% vs 11%;  $p=0,001$ ). También fue mayor la aparición de una descompensación de la cirrosis en función del estadio histológico (CIR 83%, HCA 24%, HCP 5%;  $p=0,001$ ) y de éxitus por causa relacionada con el VHC (CIR 40%, HCA 15,2%, HCP 2,6%;  $p=0,02$ ).

La presencia de fibrosis avanzada comparada con la presencia de fibrosis leve-moderada, se asoció de forma significativa con el desarrollo de cirrosis (54,5% vs 11,9%;  $p=0,03$ ), de descompensación de la cirrosis (45,5% vs 7%;  $p=0,006$ ), de la aparición de hepatocarcinoma (30% vs 0%;  $p=0,006$ ) y de éxitus por causa relacionada con el VHC (36,4% vs 4,9%;  $p=0,01$ ). Sin embargo, el grado de inflamación no se relacionó de forma significativa con la evolución clínica.

### **1.6.4. Influencia de la RVS**

La ausencia de RVS al final de los tratamientos comparada con la presencia de RVS, se asoció de forma significativa con el desarrollo de cirrosis (44,8% vs

2,5%;  $p < 0,001$ ), de descompensación de la cirrosis (35% vs 0%;  $p < 0,001$ ) y de éxitus por causa relacionada con el VHC (13,8% vs 0%;  $p = 0,02$ ) (Tabla 12).

Tabla 12. Influencia de la RVS en la evolución clínica de los pacientes con infección crónica por VHC.

Variable	RVS	no-RVS	<i>p</i>
Cirrosis, (%)	2,5	44,8	0,001
Cirrosis descompensada, (%)	0	35	0,001
Exitus causa VHC, (%)	0	13,8	0,023

### 1.6.5. Influencia del sexo y de la edad

No se han observado diferencias significativas entre el sexo y la evolución clínica de los pacientes.

Se observó una asociación entre la edad y el desarrollo de cirrosis en el seguimiento, con una media de edad mayor en los pacientes con cirrosis (54.65 +/- 12.29) frente a los que no la desarrollaron (40.35 +/- 9.60), con una  $p = 0,001$ .

Se observó, además, una asociación entre la edad y desarrollo de hepatocarcinoma en el seguimiento, con una media de edad mayor en los pacientes con hepatocarcinoma (60.63 +/- 8.86) frente a los que no lo desarrollaron (41.29 +/- 9.85), con una  $p = 0,001$ .

### 1.6.6. Influencia de los datos bioquímicos

#### Recuento de Plaquetas

La media de plaquetas en los pacientes sin cirrosis fue de 193.357 +/- 51.379 cel/mm<sup>3</sup>, frente a los que desarrollaron una cirrosis hepática, 146.625 +/- 51.591 cel/mm<sup>3</sup>, con una  $p = 0,002$ .

También se observaron diferencias significativas en la descompensación de su cirrosis: de forma que la media de plaquetas en los pacientes sin descompensación fue de 190.000 +/- 62.813 cel/mm<sup>3</sup>, frente a los que desarrollaron una cirrosis hepática, 126.909 +/- 32.343 cel/mm<sup>3</sup>, con una p =0,017.

Se observó además una asociación significativa entre el número de plaquetas y desarrollo de CHC en el seguimiento, de forma que la media de plaquetas en los pacientes sin CHC fue de 189.184 +/- 52.505 cel/mm<sup>3</sup>, frente a los que desarrollaron un CHC, 118.400 +/- 28.649 cel/mm<sup>3</sup>, con una p =0,004.

### Colesterol

Los niveles de colesterol se asociaron a CHC, siendo 165 mg/dl (+/- 44) en los que no desarrollaron CHC, frente a un valor de 215 mg/dl (+/- 42) en los que si se diagnosticó, con una p=0,04.

### Cociente AST/ALT

Se observó una asociación entre el cociente AST/ALT y el desarrollo de cirrosis en el seguimiento, con un cociente medio mayor en los pacientes con cirrosis (0.83 +/- 0.25) frente a los que no la desarrollaron (0.56 +/- 0.18), con una p =0,000.

Por último se observó una asociación entre el cociente AST/ALT y desarrollo de hepatocarcinoma en el seguimiento, con un cociente medio mayor en los pacientes con hepatocarcinoma (0.84 +/- 0.18) frente a los que no lo desarrollaron (0.59 +/- 0.21), con una p =0,003.

En las tablas 13 y 14, se resumen los datos de las variables que han sido significativas en el análisis de la evolución clínica a largo plazo, durante el seguimiento de los pacientes con infección crónica por VHC.

Tabla 13. Variables relacionadas con el desarrollo de cirrosis y la aparición de descompensación en la evolución a largo plazo.

VARIABLES	Cirrosis		Cirrosis descompensada	
	SI / NO	P	SI / NO	p
Edad (años, media)	54,65 / 40,35	<b>0,001</b>		<b>ns</b>
Plaquetas (cel./mm <sup>3</sup> )	146.625 / 193.357	<b>0,002</b>	126.909 / 190.000	<b>0,017</b>
AST/ALT (U/L)	0,83 / 0,56	<b>0,001</b>		<b>ns</b>
Histología (HCP/HCA/CIR, %)	11 / 35 / -	<b>0,001</b>	5 / 24 / 83	<b>0,001</b>
Grado de fibrosis (0-2/3-4, %)	11,9 / 54,5	<b>0,031</b>	7 / 45,5	<b>0,006</b>
RVS (NO/SI, %)	44,8 / 2,5	<b>0,001</b>	35 / 0	<b>0,001</b>

Tabla 14. Variables relacionadas con el desarrollo de hepatocarcinoma y el éxito por causa relacionada con el VHC.

VARIABLES	Hepatoma		Exitus VHC	
	SI / NO	P	SI / NO	p
Edad (años, media)	60,63 / 41,29	<b>0,001</b>	60,63 / 41,29	<b>0,001</b>
Plaquetas (cel./mm <sup>3</sup> )	118.400 / 189.184	<b>0,004</b>	118.400 / 189.184	<b>0,004</b>
AST/ALT (U/L)	0,84 / 0,59	<b>0,003</b>	0,84 / 0,59	<b>0,003</b>
Histología (HCP/HCA/CIR, %)		<b>ns</b>	2,6 / 15,2 / 40	<b>0,021</b>
Grado de fibrosis (0-2/3-4, %)	0 / 30	<b>0,006</b>	4,9 / 36,4	<b>0,012</b>
RVS (NO/SI, %)		<b>ns</b>	13,8 / 0	<b>0,023</b>

## 2. ESTUDIO FARMACOECONÓMICO

### 2.1. ANÁLISIS DE LOS COSTES DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

#### Análisis de costes de los medicamentos

El cálculo de los costes de los tratamientos farmacológicos se realizó a partir de las dispensaciones registradas en el programa de pacientes externos y el precio unitario de compra del medicamento (PVL, precio oficial) (Tabla 15).

Tabla15. Coste de los fármacos de los tratamientos antivirales.

PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN COMERCIAL	PVL/Envase
<b>PEGINTERFERON ALFA-2A</b>	PEGASYS® 135 mcg c/4 jer precargada	519,5€
	PEGASYS®180 mcg c/4 jer precargada	612,57€
<b>PEGINTERFERON ALFA-2B</b>	PEGINTRON 50 mcg c/4 jer precargada	319,04 €
	PEGINTRON 80 mcg c/4 jer precargada	127,53 €
	PEGINTRON 100 mcg c/ 4 jer precargada	638,08 €
	PEGINTRON 120 mcg c/4 jer precargada	765,72 €
	PEGINTRON 150 mcg c/4 jer precargada	999,12 €
<b>RIBAVIRINA</b>	RIBAVIRINA EFG 200 mg c/168 comp	284,1€
<b>BOCEPREVIR</b>	VICTRELIS® 200 mg c/336 caps	2721,6 €
<b>TELAPREVIR</b>	INCIVO® 375 mg c/168 comp	8870€
<b>DACLATASVIR</b>	DACLINZA® 30 mg c/28 comp	6000 €
	DACLINZA® 60 mg c/28 comp	6000 €
<b>DASABUVIR</b>	EXVIERA® 250 mg c/56 comp	764€
<b>OMBITASVIR/ PARITAPREVIR/ RITONAVIR</b>	VIEKIRAX® 12,5mg/75mg/50mg c/56 comp	8783€
<b>SIMEPREVIR</b>	OLSYIO® 150 mg c/28 caps	3585,95€
<b>SOFOSBUVIR</b>	SOVALDI® 400 mg c/28 comp	8585,95€
<b>SOFOSBUVIR/ LEDIPASVIR</b>	HARVONI® 400mg/90mg c/28 comp	10907 €

### **Análisis del coste de las distintas combinaciones de medicamentos**

El coste de todas las combinaciones de medicamentos autorizados y utilizados durante el periodo de estudio se calculó, de acuerdo al coste PVL, a las dosis administradas y al tiempo de duración de los tratamientos antivirales de acuerdo al genotipo viral y al tipo de principio activo. El tratamiento con mayor PVL ha sido la combinación SOF+DCV durante 24 semanas, 87.516 euros. El coste de los tratamientos con BOC y TEL en nuestros pacientes, todos pretratados y cirróticos en su mayoría, y duración a 48 semanas, han sido de 40.697 y 37.675 euros respectivamente (Tabla 16).

Tabla16. Coste de las distintas combinaciones de medicamentos según la duración de los tratamientos.

<b>TRATAMIENTO</b>	<b>PVL (€)</b>
IFN 24 sem	1.728
IFN + RBV 24 sem	3.433
IFN 48 sem	3.458
IFN + RBV 48 sem	6.867
PEG-IFN ALFA-2B + RBV 24 sem	5.533
PEG-IFN ALFA-2B + RBV 48 sem	11.066
PEG-IFN ALFA-2A + RBV 24 sem	5.380
PEG-IFN ALFA-2A + RBV 48 sem	10.760
PEG-IFN + RBV + TEL 48 sem	37.676
PEG-IFN + RBV + BOC 48 sem	40.697
OBV/PTV/rtv+DSV+RIB 12 sem	29.493
OBV/PTV/rtv+DSV+RIB 24 sem	58.987
SOF+DCV 24 sem	87.516
SOF+RBV 12 sem	26.610
SOF+SIM 12 sem	36.516
SOF+LDV 12 sem	32.721

### **Análisis del coste de los distintos tipos de tratamiento**

Aunque tratamiento con PegIF+RBV ha sido la más utilizada y con mayor coste total en nuestra serie, el uso de los nuevos AAD sin IFN ha tenido el coste medio por paciente más alto, 43.313 euros (Tabla 17).

Tabla 17. Coste comparativo de los diferentes tipos de tratamiento.

Tipo de tratamiento	Nº pacientes	Coste total	Coste medio/paciente
Interferon	37	119.296	3.224
IF+RBV	30	195.708	6.524
PegIF+RBV	65	645.600	9.932
AAD 1ª generación	5	188.380	37.676
AAD 2ª generación	9	389.816	43.313

### **Análisis del coste del número de tratamientos recibidos**

Entre los años 1997 y 2003 se incluyeron los pacientes de este estudio que han sido seguidos hasta 2015. En el intervalo entre los años 1997 y 2010 se trataron a 80 pacientes con 132 tratamientos secuenciales de IFN no pegilado en monoterapia y asociado a RBV, y pegIFN+RBV para conseguir la RVS. A partir del año 2011 se utilizó triple terapia con BOC o TEL en 5 pacientes y desde finales de 2014, 9 pacientes se han tratado con AAD de segunda generación sin IFN (Tabla 18).

Tabla 18. Número total de tratamientos realizados 1997 – 2015.

	Pacientes	Porcentaje
1	40	49,4
2	24	29,6
3	13	16,0
4	2	2,5
5	1	1,2
6	1	1,2
Total	81	100,0
Sin tratamiento	13	
Total	94	

El coste medio por paciente fue casi diez mayor en los pacientes con 4 o más tratamientos que en los pacientes con 1 tratamiento y más del doble que los pacientes con 3 tratamientos (Tabla 19).

Tabla 19. Coste por paciente según el número de tratamientos realizados.

Nº de tratamientos	Nº pacientes	Coste total	Coste medio/paciente
1	40	365.501	9.137
2	24	338.502	14.104
3	13	481.003	37.000
>4	4	353.500	88.375

En relación a los genotipos, los pacientes con genotipo 1 y 4 han necesitado la realización de 2 o más tratamientos con más frecuencia que los genotipos 2 y 3 (59% vs 26%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ). El coste total en genotipo 1/4 fue 828.000 euros frente a 113.000 euros en genotipo 2/3 (incluyendo 87.000 euros de un tratamiento con SOF+DCV).

## 2.2. ANÁLISIS DE LOS COSTES DE LOS INGRESOS/HOSPITALIZACIONES POR GRDs

En el seguimiento clínico, 29 pacientes (30,85%) tuvieron 73 ingresos por diferentes causas digestivas y no digestivas. 15 pacientes de nuestra serie (16%) tuvieron 33 ingresos por un GRD relacionado con la evolución de su enfermedad hepática. De éstos, 6 no habían recibido tratamiento antiviral, 9 no habían respondido al tratamiento y ningún paciente con RVS había ingresado en el seguimiento en nuestro hospital.

El análisis de los 2 pacientes en los que se realizó un trasplante hepático en otro centro se analiza por separado, dada la gran diferencia de peso y coste del GRD 480 con los GRD de ingresos por descompensaciones de la hepatopatía

Los GRD correspondientes a los trastornos de hígado más frecuentes fueron el 205 y el 557, con una frecuencia del 27,3% y un total de 9 pacientes clasificados dentro de cada categoría (Tabla 20).

EL GRD 205 tiene la denominación *TRASTORNOS DE HIGADO EXC. N.MALIGNA, CIRROSIS, HEPATITIS ALCOHÓLICA CON CC* que agrupa a pacientes ingresados por una enfermedad hepática excepto neoplasia maligna, cirrosis o hepatitis alcohólica como: coma hepático, hepatopatía crónica no alcohólica, hipertensión portal, hepatitis virales o traumatismo hepático. Además, estos pacientes tienen otro diagnóstico etiquetado de complicación o morbilidad mayor como: ascitis, varices esofágicas sangrantes o infección urinaria.

EL GRD 557 tiene la denominación *TRASTORNOS HEPATOBILIARES Y DE PÁNCREAS CON CC MAYOR* que agrupa a pacientes ingresados por una enfermedad hepatobiliar o pancreática que además tienen otro diagnóstico etiquetado como complicación o comorbilidad mayor como: coma hepático, insuficiencia renal aguda o infección por VIH.

Tabla 20. Número de pacientes por GRD.

GRD	Nº Pacientes	Porcentaje
202	3	9,1
203	2	6,1
205	9	27,3
206	7	21,2
204	1	3,0
207	2	6,1
557	9	27,3
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>100,0</b>

El consumo de recursos hospitalarios se estima por el peso que se asigna a cada GRD, valorando el diagnóstico principal y la presencia de complicaciones o comorbilidad (Tabla 21).

Para dimensionar el impacto económico que supone el ingreso hospitalario por cada GRD se ha calculado el coste medio por cada GRD relacionado con las enfermedades hepáticas en España en el año 2011 (Tabla 22).

Tabla 21. Descripción del código GRD hepático y peso estimado

GRD	Descripción	Peso
202	CIRROSIS Y HEPATITIS ALCOHÓLICA	1,21
203	NEOPLASIA MALIGNA DE SISTEMA HEPATOBILIAR O DE PÁNCREAS	1,87
205	TRASTORNOS DE HIGADO EXC. NEOPLASIA MALIGNA, CIRROSIS, HEPATITIS ALCOHÓLICA CON COMPLICACIONES (CC)	1,59
206	TRASTORNOS DE HIGADO EXC. NEOPLASIA MALIGNA, CIRROSIS, HEPATITIS ALCOHÓLICA SIN CC	1,06
204	TRASTORNOS DE PÁNCREAS EXCEPTO NEOPLASIA MALIGNA	0,94
207	TRASTORNOS DEL TRACTO BILIAR CON CC	1,18
557	TRASTORNOS HEPATOBILIARES Y DE PÁNCREAS CON CC MAYOR	3,86
480	TRASPLANTE HEPÁTICO	14,71

Tabla 22. Coste por paciente del GRD

GRD	Descripción	Coste (€)
202	CIRROSIS Y HEPATITIS ALCOHÓLICA	3.800
203	NEOPLASIA MALIGNA DE SISTEMA HEPATOBILIAR O DE PÁNCREAS	4.100
205	TRASTORNOS DE HIGADO EXC. N.MALIGNA, CIRROSIS, HEPATITIS ALCOHÓLICA CON CC	3.900
206	TRASTORNOS DE HIGADO EXC. N.MALIGNA, CIRROSIS, HEPATITIS ALCOHÓLICA SIN CC	2.200
204	TRASTORNOS DE PÁNCREAS EXCEPTO NEOPLASIA MALIGNA	2.100
207	TRASTORNOS DEL TRACTO BILIAR CON CC	3.600
557	TRASTORNOS HEPATOBILIARES Y DE PÁNCREAS CON CC MAYOR	7.800
480	TRASPLANTE HEPÁTICO	74.000

Teniendo en cuenta todos los ingresos por paciente y GRD, el de mayor impacto económico fue el 557 (aproximadamente 70.200 euros) seguido del GRD 205 (19.800 euros). En nuestra serie son de mayor importancia los trastornos hepatobiliares y de páncreas con complicación mayor (Figura 18).

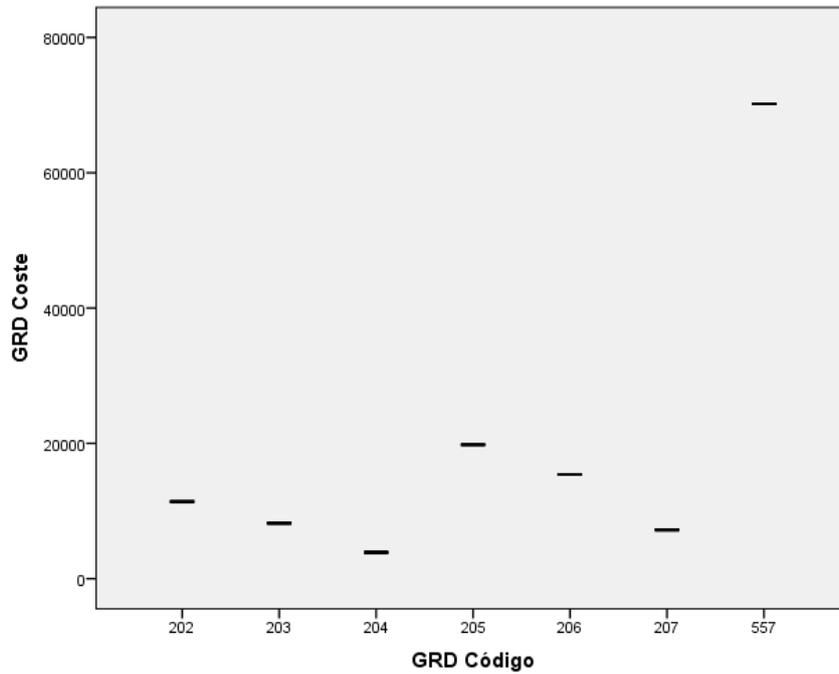


Figura18. Coste total por GRD.

La estancia media de las altas hospitalarias fue 9,85 ( $\pm 7,46$ ; 1-37) días. El grupo con mayor tiempo de estancia fue el GRD 203 – neoplasia maligna del sistema hepatobiliar o de páncreas, con una media de 16,5 ( $\pm 4,95$ ; 13-20) días (Figura 19).

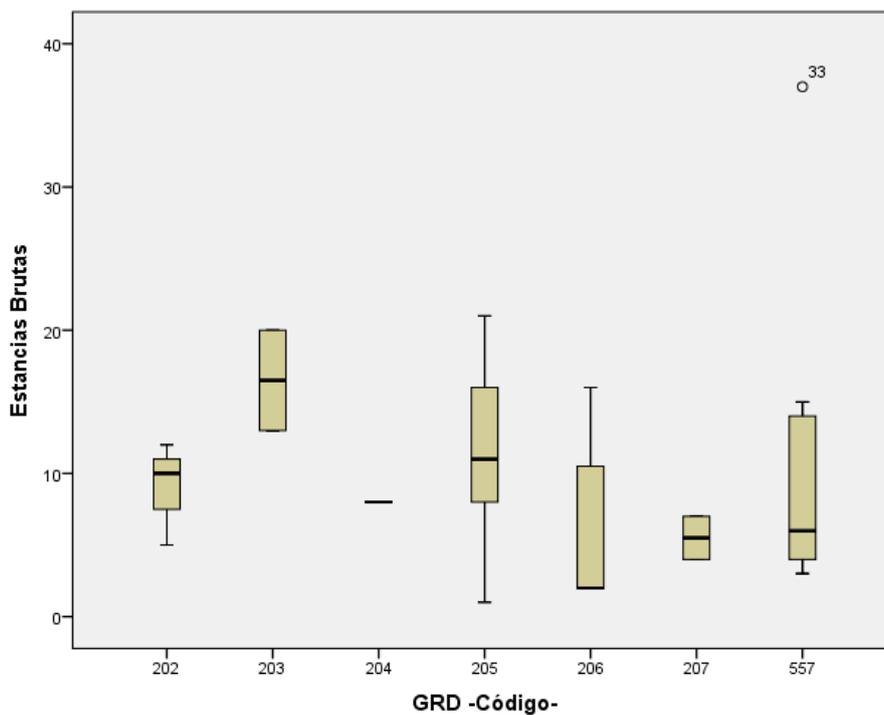


Figura 19. Estancia media por GRD.

También se analizaron los costes asociados al ingreso hospitalario en nuestro hospital de los pacientes en función del tratamiento recibido y el tipo de respuesta a dicho tratamiento. El coste total fue mayor en los enfermos sin respuesta al tratamiento viral, pero el coste medio por paciente fue similar a los que no habían recibido tratamiento (Tabla 23).

Tabla 23. Costes de los ingresos hospitalarios en nuestro hospital de los pacientes con HCC

	<b>RVS</b>	<b>No-RVS</b>	<b>No-Tratamiento</b>
<b>Nº pacientes</b>	0	9	6
<b>Coste total</b>	0	89.600	59.800
<b>Coste por paciente</b>	0	9.956	9.967

### **2.3. ANÁLISIS DE LOS COSTES DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL Y RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA**

Se realizaron 146 tratamientos en 81 pacientes. Los AAD de segunda generación en 9 pacientes y se describen en la tabla 24.

El coste medio por paciente, en relación con el tipo de tratamiento antiviral que ha realizado, ha sido entre 3.224-9.932 euros en las terapias con interferón y ribavirina, 37.676 euros en triple terapia con BOC o TEL y 43.313 euros en AAD sin interferón.

El coste medio por paciente curado (RVS) ha aumentado, respecto al coste medio por paciente tratado, en las terapias con interferón y ribavirina, y con los primeros AAD (BOC, TVR), pero no se ha modificado con los nuevos AAD (Tabla 25).

Tabla 24. Descripción de los pacientes que han realizado tratamiento con AAD 2ª generación.

GENOTIPO	CARGA VIRAL BASAL	TRATAMIENTO PREVIO	RESPUESTA AL TRATAMIENTO PREVIO	TRATAMIENTO
1b	3.637.000	PEG+RBV	No Respondedor	OBV/PTV/rtv +DSV+RBV 12 sem
1a	9.535.492	PEG+RBV+BOC	No Respondedor	OBV/PTV/rtv +DSV+RBV 24 sem
1b	13.429.633	PEG+RBV	Recidivante	OBV/PTV/rtv +DSV+RBV 12 sem
1a	1.158.000	PEG+RBV	No Respondedor	OBV/PTV/rtv +DSV+RBV 24 sem
3a	4.668.875	PEG+RBV	Respond. Parcial	SOF+DCV 24 sem
1b	2.900.000	PEG+RBV	Recidivante	OBV/PTV/rtv +DSV+RBV 12 sem
2a	3.711.739	Ninguno	Naive	SOF+RBV 12 sem
1b	2.245.000	PEG+RBV	No Respondedor	SOF+SIM 12 sem
1b	5.028.000	PEG+RBV	No Respondedor	SOF+LDV 12 sem

Tabla 25. Coste medio por paciente tratado y por paciente curado.

Tipo de tratamiento	Nº pacientes	Coste medio/paciente	Coste medio/RVS
Interferon	37	3.224	11.942
IF+RBV	30	6.524	17.775
PegIF+RBV	65	9.932	15.049
AAD 1ª generación	5	37.676	47.095
AAD 2ª generación	9	43.313	43.313

## 2.4. ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DEL COSTE DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL Y POLIMORFISMO GENÉTICO IL28B

### En relación con el análisis del coste de tratamientos recibidos:

En el análisis estadístico del polimorfismo se observó que los pacientes portadores del alelo desfavorable CT o TT, precisaron con más frecuencia 3 o más tratamientos antivirales que los no portadores (20% vs 10%), pero estos resultados no alcanzaron significación estadística. Los únicos 2 pacientes que

han precisado más de 5 tratamientos para alcanzar la RVS eran portadores del alelo T.

### En relación con el análisis de los costes de hospitalización por GRD:

En el análisis estadístico no hemos encontrado relación significativa entre el ingreso hospitalario por causa hepática y el polimorfismo de la IL28B o el genotipo del virus VHC. Ingresaron 6/35 (17,4%) pacientes con polimorfismo CC y 8/56 (14,3%) con CT/TT. Tuvieron >3 ingresos 2/6 (33,3%) con CC y 3/8 (37,5%) con CC/CT.

### En relación con el análisis del coste de la respuesta viral sostenida:

Teniendo en cuenta el coste estimado, el coste medio del tratamiento antiviral para alcanzar la RVS en los pacientes con genotipo 1, ha sido de 25.882 euros en los polimorfismos CT/TT y de 17.700 en el polimorfismo CC (Tabla 26, Figura 20).

Tabla 26. Coste medio por RVS del tratamiento con IF y RBV en los pacientes con genotipo 1

IL28B	N	RVS (%)	Coste Total	Coste por RVS
CC	16	62,5	177.000	17.700
CT/TT	39	43,6	440.000	25.882

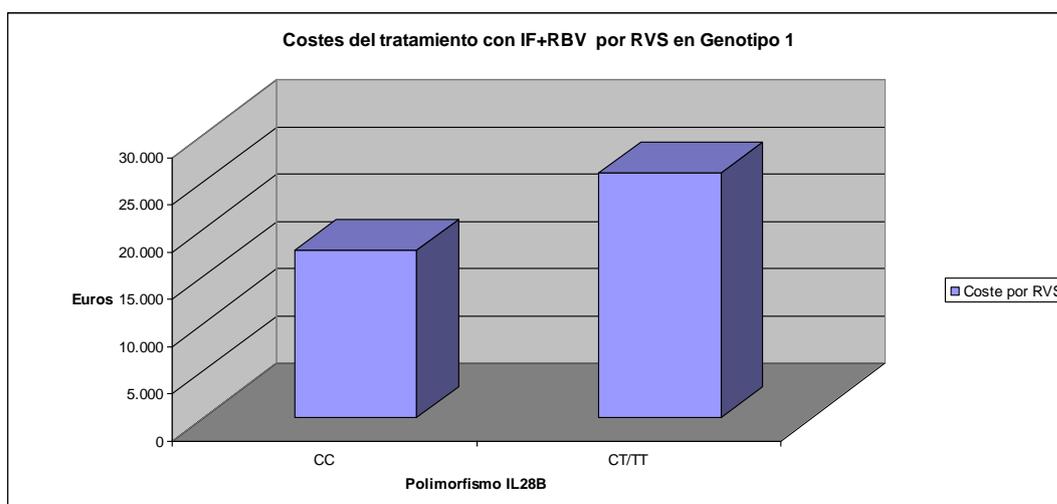


Figura 20. Coste medio por RVS del tratamiento con IF y RBV en los pacientes con genotipo 1

## 2.5. ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DEL COSTE DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL Y GENOTIPO VIRAL

Se analizó el coste del tratamiento antiviral de los pacientes que habían realizado terapias secuenciales de diferentes combinaciones de interferón y ribavirina y su relación con la respuesta viral sostenida, separando los pacientes en genotipo 1 (más resistente al tratamiento) y genotipo no-1 (Tabla 27, Figura 21).

El coste medio por paciente con IF+RBV para alcanzar la RVS ha sido de 22.963 euros en el genotipo 1 y de 7.346 euros en el genotipo viral no-1.

Tabla 27. Coste medio por RVS del tratamiento con IF y RBV según el genotipo VHC

Genotipo	N	RVS (%)	Coste Total	Coste por RVS
1	56	48,2	620.000	22.963
no-1	17	79,2	95.000	7.346

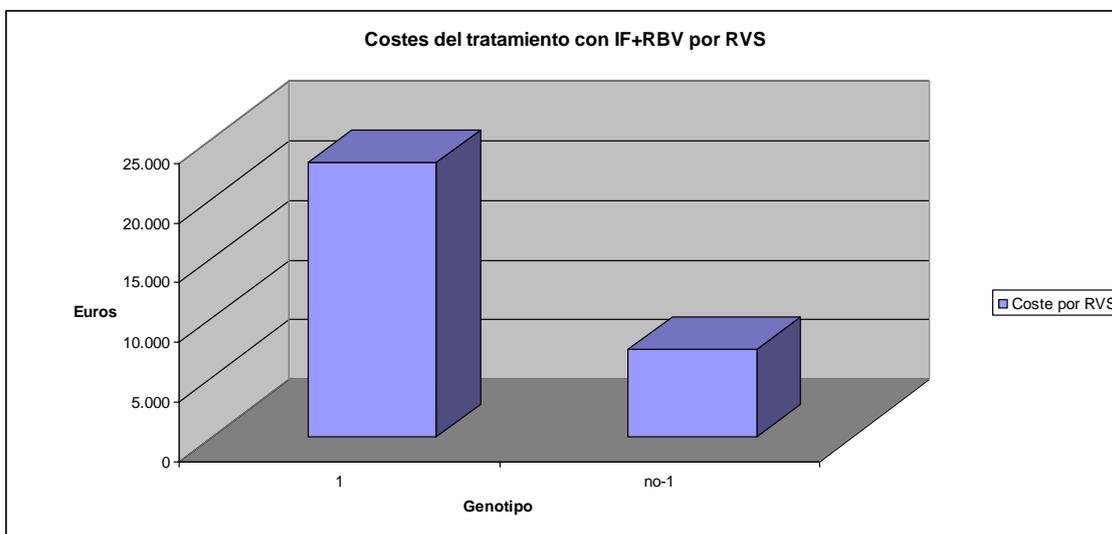


Figura 21. Coste medio por RVS del tratamiento con IF y RBV según el genotipo VHC



## V.- DISCUSIÓN



La infección por el VHC presenta una elevada tasa de cronicidad, hasta aproximadamente un 85%. Esta infección representa actualmente una epidemia global y puede tener secuelas muy graves como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular, lo cual constituye la principal causa de mortalidad de origen hepático y la primera indicación de trasplante de hígado en muchos países (153).

Desde la introducción del interferón estándar en el año 1991 para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC hasta el momento actual, el porcentaje de curación ha ido aumentando progresivamente con la incorporación de nuevos medicamentos al arsenal terapéutico. Así, primero con la ribavirina y más tarde con el interferón pegilado, se incrementaron la respuesta a los tratamientos y supuso un importante cambio en el tratamiento de la hepatitis C. Sin embargo, el cambio más significativo ha llegado en los últimos años con el desarrollo de los fármacos inhibidores de la proteasa, alcanzándose tasas de respuesta muy elevadas.

Por otra parte, varios estudios farmacogenéticos (124,162) han confirmado que el polimorfismo del gen IL28B es uno de los factores de predicción más potente de respuesta al tratamiento combinado de la hepatitis crónica C con interferón pegilado y ribavirina de entre los que afectan al huésped. La determinación de este polimorfismo puede ser útil para seleccionar aquellos pacientes que van a tener mejor respuesta e individualizar los tratamientos.

La erradicación de la infección viral supone una mejoría en el pronóstico de los pacientes, en los que se constata una estabilidad o regresión de la lesión hepática, y desde el punto de vista clínico, una reducción del número de complicaciones derivadas de la hepatopatía crónica.

El seguimiento de cohortes de pacientes con RVS durante periodos prolongados de tiempo nos permite estudiar su influencia en la historia natural de la HCC. El grupo de los pacientes que no reciben tratamiento antiviral y los que no han respondido, nos permiten observar la historia natural de la enfermedad hepática crónica por VHC en la “vida real”. Existen muchos estudios basados en modelos teóricos de tratamiento antiviral y de progresión

de la enfermedad, como el modelo de Markov, que intentan reproducir la práctica clínica diaria, pero no deja de ser una aproximación a esta realidad.

Además, la hepatitis crónica por VHC (HCC) es una enfermedad que conlleva altos costes tanto para el paciente como para el sistema sanitario, y se espera que sigan creciendo durante la próxima década a medida que los enfermos infectados alcancen los estadios más graves de la enfermedad. El objetivo general del enfoque económico es maximizar los resultados y reducir al mínimo el coste producido por el uso de los limitados recursos disponibles.

Este estudio pretende dar a conocer el manejo de los pacientes con HCC en la práctica clínica diaria y aportar información sobre los cambios producidos en la respuesta al tratamiento antiviral, en la progresión de la enfermedad hepática y en los costes de su manejo; que permitan detectar los factores que han determinado dichos cambios y plantear las líneas de actuación para la mejora en la atención a esta población en el futuro.

A continuación se analizan de forma detallada los resultados obtenidos en este estudio de acuerdo a los objetivos previamente planteados:

- Objetivo1: Estudio descriptivo del seguimiento de la población durante un periodo de larga duración
- Objetivo2: Farmacogenética. Evaluación del polimorfismo IL28B en relación con las otras variables del estudio.
- Objetivo3: Farmacoeconomía. Evaluación de los costes en relación con las distintas variables del estudio.

# 1. ESTUDIO CLÍNICO-BIOLÓGICO

## 1.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

En este estudio hemos realizado un seguimiento de la población durante 18 años. La edad media de nuestros pacientes fue de 44 años, similar a otras cohortes de seguimiento de terapia antiviral (163,164), mientras que la proporción de mujeres fue del 26,5%, inferior a lo descrito en otros estudios (165,166). En cuanto a las vías de transmisión, la vía transfusional y UDVP fueron las más frecuentes, aunque de un elevado porcentaje de pacientes se desconocía la forma de transmisión (167).

El genotipo viral más frecuente fue el 1 (78,8%) y el subtipo predominante el 1b. Estas cifras son algo superiores a las facilitadas por las Comunidades Autónomas en el año 2015 (24), pero similares a otros estudios publicados en España (168-173).

El porcentaje de pacientes con cirrosis y fibrosis avanzada fue similar al descrito en otras series (174-177). Una mayor representación de pacientes con lesión hepática avanzada puede relacionarse con una RVS inferior y una mayor tasa de complicaciones secundarias en la evolución.

## 1.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA RESPUESTA VÍRICA AL TRATAMIENTO Y EFECTOS ADVERSOS

La respuesta a IF en monoterapia fue escasa, sólo un paciente de 37 (2,7%); esta respuesta aumentó con IF y RBV, hasta casi un 37% llegando al 63% con el tratamiento con IF pegilado y RBV.

La interrupción del tratamiento fue muy frecuente con los tratamientos de IF-no pegilado y menos con IF-pegilado, aunque con tasas cercanas al 30%; estas cifras fueron similares a las del estudio de Stahmeyer JT et al (167), una cohorte alemana de 3708 pacientes seguidos durante la práctica clínica habitual de 281 consultas. Las causas más frecuentes fueron la falta de respuesta y la aparición de efectos adversos.

Los efectos secundarios observados durante el estudio fueron muy frecuentes (43-66%), lo que afecta a la calidad de vida durante el tratamiento (178), aumenta los costes de su manejo (ver más adelante) y disminuye la adherencia al tratamiento antiviral, lo que puede disminuir la RVS (179).

Se retiró el tratamiento antiviral por efectos adversos graves entre un 5,6%-23,3%, siendo la cifra más alta en los pacientes tratados con IF-no pegilado y RBV, cifras superiores a otros estudios de nuestro medio (180).

### **1.3. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO DEL GEN IL28B SOBRE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS, VIROLÓGICOS E HISTOLÓGICOS DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VHC**

La prevalencia genotípica del polimorfismo rs1297986 del gen IL28B fue similar respecto a la población europea/caucásica y a las comunicadas en otros estudios en España (18,181), con una frecuencia de los genotipos portadores del alelo mutado T de 71,5%. Estas frecuencias ponen de manifiesto la relevancia de este polimorfismo en nuestra población ya que más de la mitad de nuestros pacientes son portadores de un alelo desfavorable en relación al tratamiento

No se encontraron diferencias significativas entre el genotipo de IL28B y los parámetros clínicos, bioquímicos, virológicos e histológicos de la hepatitis crónica por VHC. Los pacientes portadores del alelo T presentaron valores de GGT más elevados, que concuerdan con los descritos por Abe y cols (135). Las cifras más elevadas de GGT se han relacionado con una peor respuesta al tratamiento antiviral.

### **1.4. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE LA RESPUESTA VIRAL AL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS POR VHC**

#### **Influencia del genotipo IL28B**

El genotipo CC se asoció de forma estadísticamente significativa con la RVS al tratamiento con IF no pegilado y RBV. Esta asociación fue mayor en los

pacientes sin tratamiento antiviral previo (naïve) y en los infectados por el genotipo 1.

Sin embargo esta asociación no alcanzó significación con la RVS al tratamiento con IF pegilado y RBV. Este hallazgo podría relacionarse con que menos de la mitad de los pacientes eran “naive” (32/65) en este grupo de tratamiento antiviral y el resto no había respondido al tratamiento con IF no pegilado y RBV, población que tiene una respuesta peor a los siguientes tratamientos. Esto mismo explicaría que la RVS al final de todos los tratamientos fuera superior para el genotipo CC y, sobre todo en los pacientes con genotipo viral tipo 1, pero no alcanzase la significación estadística.

No obstante, hemos demostrado que la presencia del alelo desfavorable T (en los genotipos CT o TT) es un fuerte predictor de la no respuesta al tratamiento antiviral con IF y RBV, del tipo “respondedor nulo”, que es la de peor pronóstico para conseguir la RVS en posteriores tratamientos de rescate. Estos resultados confirman estudios previos publicados por otros grupos en poblaciones similares (182,183).

### **Influencia del genotipo del VHC**

Las tasas más altas de RVS se han visto en los genotipos 2 y 3 (79,2%) en relación con el genotipo 1 (48,2%). Estos resultados se encuentran dentro de los rangos descritos en otros estudios: 70-80% para el genotipo 2 y 3, y 40-50% para el genotipo 1 (98,99).

### **Influencia de la carga viral del RNA-VHC**

La carga viral basal también es una variable estudiada en múltiples trabajos como predictor de RVS (64,65,184). Los pacientes con alta carga viral (>600.000 – 800.000 UI/mL) se asocian a una tasa de RVS menor. En nuestro trabajo, los pacientes con carga viral superior a 600.000 UI/mL presentaron una tasa menor de RVS y de forma significativa; estos datos son similares a los descritos por Thompson AJ et al (102).

### **Influencia de la histología de la biopsia hepática**

Las tasas más elevadas de RVS se han descrito en los estadios menos avanzados de la lesión histológica hepática, sin fibrosis ni cirrosis (64,185). En nuestra serie/población, los pacientes con HCP tuvieron una tasa de RVS significativamente mayor que los pacientes con HCA.

La existencia de depósito de hierro en tejido hepático también se ha relacionado con una menor respuesta al tratamiento antiviral (186). En los pacientes con siderosis histológica no se consiguió la RVS, pero la muestra fue muy pequeña, sólo 2 pacientes, por lo que sería necesaria una muestra mayor para poder confirmar estos resultados.

### **Influencia del sexo y de la edad**

Entre los factores dependientes del paciente, la edad ha sido en la mayoría de los estudios un factor predictivo independiente, siendo la población más joven la que mejor responde (187,188). Esto coincide con los resultados de nuestro estudio, en el que la edad en el grupo de RVS es significativamente menor que en los pacientes sin respuesta.

### **Influencia de los datos bioquímicos**

Un cociente AST/ALT medio mayor de 0,73 se asoció de forma significativa a una peor respuesta a todos los tratamientos realizados con IF y RBV. Otros estudios obtienen las mismas conclusiones, aunque con diferentes puntos de corte para establecer el valor discriminativo de esta variable (68,189-191).

## **1.5. INFLUENCIA DE FACTORES CLÍNICOS Y ANALÍTICOS EN LA APARICIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS DURANTE EL TRATAMIENTO**

El tratamiento con interferón puede causar efectos secundarios como enfermedades autoinmunes o exacerbar algunas preexistentes, como psoriasis, vitíligo, artritis reumatoide, liquen plano, sarcoidosis, dermatitis herpetiforme, diabetes mellitus tipo 1 y sobre todo enfermedad tiroidea (192).

En nuestro trabajo se encontró una relación significativa entre la aparición de tiroiditis y uveítis con la existencia basal de positividad para el anticuerpo anti-

músculo liso (AML). Sin embargo, este hallazgo sólo se observó en dos casos por lo que se precisa de una población mayor para su confirmación.

## **1.6. ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES Y LOS FACTORES QUE HAN INFLUIDO EN SU DESARROLLO**

Aunque hay una abundante literatura sobre los factores predictivos de la progresión clínica e histológica de los pacientes con HCC, existe una importante heterogeneidad en los trabajos, lo que limita el valor de sus conclusiones. Así, en una reciente revisión sistemática, de 2.257 artículos sólo se incluyeron en el análisis 29 estudios (193); 21 de progresión histológica (sólo 1 prospectivo) y 13 de progresión clínica (2 prospectivos). Además, la mayoría de los ellos corresponden a pacientes incluidos en ensayos clínicos, situación diferente a la que podemos encontrarnos en la práctica clínica real.

En nuestro estudio, más de la mitad de los pacientes que no recibieron tratamiento fallecieron por una causa relacionada con VHC. También merece la pena destacar que el 50% de los pacientes no tratados desarrollaron cirrosis hepática, casi todos con descompensación y el 21% desarrolló hepatocarcinoma. Entre las causas más frecuentes del no inicio de tratamiento fueron la edad avanzada y enfermedad hepática muy evolucionada. En los estudios clínicos de pacientes que se presentan con estadios más avanzados, se describe un curso más agresivo y un alto riesgo de cirrosis (y como consecuencia descompensación y de carcinoma hepatocelular) como ha sucedido en nuestra serie (194-196).

No se encontró asociación entre los polimorfismos del gen IL28B y la aparición de eventos clínicos en la evolución de los pacientes. En un estudio, el genotipo relacionado con una respuesta desfavorable al tratamiento se asoció con una fibrosis basal significativa y una rápida progresión de la fibrosis en las infecciones por los genotipos no-1 (197). Otros autores no han demostrado esta asociación entre IL28B y progresión de la fibrosis (198). El efecto de la IL28-B en la progresión de la fibrosis es incierto.

Aunque los pacientes con genotipo 1 tenían un porcentaje mayor de cirrosis y de éxitus por causa relacionada con el VHC, ésta no alcanzó significación estadística. En los estudios revisados, ni la carga viral infectante ni el genotipo se han relacionado con la cirrosis ni con el hepatocarcinoma tras ajustar otras variables como la duración de la enfermedad o la edad del paciente. El efecto de los factores virales parece que es menos importante que los factores del huésped en la progresión de la HCC (199-201).

En nuestro estudio, los pacientes con HCP y/o fibrosis leve-moderada tuvieron una disminución significativa de la evolución a cirrosis, de la aparición de descompensaciones (HDA, ascitis, encefalopatía hepática), de hepatocarcinoma y de muerte por causa relacionada con el VHC. Estas variables fueron los mejores factores predictivos de progresión de la HCC. Esto coincide con otros estudios en los que el grado basal de afectación histológica, como la inflamación y la fibrosis en la biopsia hepática, fueron los de mayor peso predictivo (202-205).

Los pacientes que obtuvieron una RVS al tratamiento antiviral presentaron una evolución clínica mucho más favorable sin presentar episodios de descompensación de su cirrosis ni éxitus por causa relacionada con el VHC. Un paciente con cirrosis en la biopsia basal y RVS al tratamiento con IF-pegilado y RBV, presentó un hepatocarcinoma 10 años después; se ha trasplantado y después de 3 años está sin recidiva de la enfermedad de base. Aunque disminuye el riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma con la RVS al tratamiento antiviral, este no desaparece. Esto apoya la recomendación de seguir revisando a los pacientes con cirrosis hepática en los que se ha conseguido una RVS (165,174,206,207).

La edad avanzada se asoció con el desarrollo de cirrosis hepática y de hepatocarcinoma (193). Puede estar más en relación con el mayor tiempo de evolución de la infección por VHC que con la edad propiamente dicha. Sin embargo, otros trabajos han valorado la importancia del momento de la infección por el VHC; así, se ha descrito que la infección en niños disminuye de forma relativa la progresión de la enfermedad (208).

Los pacientes con un número de plaquetas bajo y un cociente AST/ALT más alto tenían mayor riesgo significativo de desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma. Además, el bajo número de plaquetas se asoció con un riesgo mayor de presentar una descompensación de la cirrosis hepática. En una revisión sistemática de 29 estudios que incluían 5817 pacientes, se encontró que las cifras basales de plaquetas, el cociente AST/ALT, la albúmina, la bilirrubina y la edad eran los factores predictivos más consistentes de eventos clínicos en el seguimiento de la HCC (193). Es difícil identificar un claro punto de corte para cada factor predictivo del laboratorio, pero se ha descrito un cociente AST/ALT <0,80 y una cifra <150.000 plaquetas como factores predictivos potentes de peor pronóstico (32,209), como sucede en nuestro estudio.

La reducción de la mortalidad es el objetivo final de cualquier medida terapéutica, aunque generalmente se utilizan otros indicadores intermedios que requieren menor tiempo de observación, como la reducción de síntomas o complicaciones. En el caso de enfermedades con una larga historia natural, como la hepatopatía por VHC, la demostración del impacto de los tratamientos sobre la mortalidad requiere un largo tiempo de observación.

En nuestro estudio, tras un seguimiento medio de 12 años, observamos un total de 16 fallecimientos, 12 relacionados con una causa hepática por infección por VHC. Ningún paciente ha fallecido en el grupo de pacientes con respuesta al tratamiento antiviral. Son varios los estudios que demuestran reducción significativa de la mortalidad de causa hepática entre los pacientes que responden al tratamiento (210,211).

Recientemente, Van der Meer AJ y cols (212) encuentran una reducción significativa no solo de la mortalidad de causa hepática, sino de la mortalidad por otras causas en pacientes con fibrosis avanzada y RVS frente a no respondedores, tras un periodo de seguimiento de 8 años, obteniendo una reducción de 4 veces en el riesgo de mortalidad global. Morgan y cols (206) obtienen también resultados similares tras un periodo de seguimiento de 7,5 años.

Aunque también se describe progresión de la enfermedad. En una serie 192 pacientes con RVS (con fibrosis avanzada o cirrosis), 4 desarrollan un episodio

de descompensación tras un seguimiento medio de 8 años (165) y en otra de 156 cirróticos con RVS, 6 de ellos desarrollan un episodio de descompensación tras un seguimiento medio de tres años, este último grupo incluyó todos los pacientes con cirrosis y con peor Child-Pugh (213). Pero, de forma global, es de destacar que estudios realizados con pacientes en estadio cirrótico, comparando los respondedores frente a no respondedores al tratamiento combinado, se obtiene una reducción significativa de la mortalidad de causa hepática.

## **2. ESTUDIO FARMAECONÓMICO**

### **2.1. ANÁLISIS DE LOS COSTES DIRECTOS**

#### **Análisis del coste de los medicamentos, del tipo y del número de tratamientos realizados**

Desde la introducción de los nuevos antivirales en el año 2011, estos tratamientos han sido mucho más efectivos, pero mucho más caros. En nuestra serie, el coste medio por paciente tratado se ha multiplicado por 5, si lo comparamos con el coste medio por paciente del tratamiento con PegIF y RBV. La diferencia de coste entre los tratamientos con los AAD de segunda generación libres de IF respecto a los tratamientos con Boceprevir y Telaprevir asociados a IF+RBV ha sido de 5.537 euros. Esta cifra es menor de la esperada, debido a la disminución de los precios iniciales de los fármacos facilitados por los laboratorios, tras los acuerdos de financiación realizados y los techos de gasto establecidos para los diferentes fármacos.

El coste medio por paciente fue casi diez veces mayor en los pacientes con 4 o más tratamientos que en los pacientes con 1 tratamiento y más del doble que los pacientes con 3 tratamientos. Existen estudios que analizan el coste del fracaso terapéutico y de los retratamientos en los pacientes con HCC, siendo el doble el coste medio por RVS en los pacientes “no respondedores” respecto a los “naïve” y 5 veces más el coste del manejo en los primeros 5 años (214). Además, Stahmeyer et al (167), encuentran una diferencia significativa en los valores de calidad de vida entre los pacientes con RVS y no-RVS.

## **Análisis del coste de las hospitalizaciones por GRD**

Los pacientes con RVS al tratamiento antiviral de nuestra población de estudio no han tenido ningún ingreso en nuestro hospital por un GRD relacionado con la evolución de la enfermedad hepática. Los ingresos, en los pacientes sin tratamiento o no respondedores, fueron por descompensaciones o por complicaciones de su hepatopatía, como el desarrollo de ascitis, hemorragia por varices esofágicas, ictericia y encefalopatía hepática. Esto se traduce en un beneficio clínico significativo si se consigue la eliminación del VHC (215).

En pacientes con fibrosis avanzada por VHC tratados con peginterferon y ribavirina y RVS, se ha comprobado un descenso de la presión portal (216); mientras que en pacientes con cirrosis compensada, se ha observado que no han tenido varices esofágicas (217). Existen varios estudios retrospectivos que encuentran una disminución de la tasa de descompensación de la cirrosis y una disminución de la mortalidad asociada a hepatopatía (165,213). En el caso del hepatocarcinoma, la mayoría de los estudios han encontrado una tendencia a la disminución de su incidencia con la RVS (212,218-221).

El mayor número de altas hospitalarias fue por el GRD 557 (*Trastornos hepatobiliares de páncreas con complicación (cc) mayor*) y por el GRD 205 (*Trastornos de hígado excepto neoplasia maligna, cirrosis, hepatitis alcohólica con cc*). Correspondientes al CDM 7 (Enfermedades y trastornos del hígado, sistema biliar y páncreas)

El GRD 557 es un GRD médico que agrupa a pacientes ingresados por una enfermedad hepatobiliar o pancreática que además tienen otro diagnóstico etiquetado de complicación o comorbilidad mayor como: coma hepático, insuficiencia renal aguda o infección VIH. También se considera complicación mayor haber precisado marcapasos temporal, gastrostomía, enterostomía, nutrición enteral o parenteral, intubación endotraqueal o ventilación mecánica por determinadas situaciones clínicas. Las enfermedades más frecuentes que motivaron el ingreso son: cirrosis y lesiones hepáticas, pancreatitis o neoplasias primarias o metastásicas de hígado, vesícula o páncreas.

El GRD 205 es un GRD médico que agrupa a pacientes ingresados por una enfermedad hepática excepto neoplasia maligna, cirrosis o hepatitis alcohólica

como: coma hepático, hepatopatía crónica no alcohólica, hipertensión portal, hepatitis virales o traumatismo hepático. Además, estos pacientes tienen otro diagnóstico etiquetado de complicación o comorbilidad como: ascitis, varices esofágicas sangrantes o infección urinaria.

Estos datos coinciden con los datos del Libro Blanco de Hepatología en España (153), que recoge una mayor tasa de altas por 100.000 habitantes en la comunidad de Castilla y León para los GRD 557, tasa de 62,85; y para el GRD 205, tasa de 20,98.

Con el objetivo de estimar la carga de la enfermedad hepática por VHC, se ha valorado el impacto económico que supone el ingreso hospitalario por cada GRD. El GRD no quirúrgico con más peso es el 557, que tiene el coste económico más elevado y es uno de los más frecuentes en nuestra serie. Esto guarda relación con el aumento de los costes hospitalarios por la aparición de descompensaciones y complicaciones de la enfermedad hepática por VHC en sus estadios más avanzados que vamos a ver en los próximos años debido a la historia natural de la enfermedad de los pacientes con infección por VHC, incluidos los que desconocen el estado de su enfermedad (222-224).

En nuestra cohorte, los pacientes que no han recibido tratamiento y los que no han respondido son responsables de todos los costes hospitalarios, atribuibles a una enfermedad hepática más avanzada por cirrosis descompensada y aparición de hepatocarcinoma. En un estudio americano, el coste medio anual estimado relacionado con el manejo de la infección por VHC era de 7.912 dólares para los no cirróticos, 12.988 para los cirróticos compensados y 42.648 para los pacientes en los estadios finales de la enfermedad hepática (225). En un estudio de Holanda, el coste del tratamiento de la cirrosis descompensada era de 29.759 euros (71% ingresos hospitalarios) y del carcinoma hepatocelular y el trasplante hepático estaba entre 35.987-65.120 euros (152).

### **Resumen del análisis de los costes directos**

La transferencia de los resultados de la evaluación económica está limitada porque existen diferentes sistemas de salud, estructuras asistenciales y cobertura de costes sanitarios entre las diferentes naciones (226). No obstante, hay un interés creciente en la necesidad de contar con datos nacionales, que

nos permitan comparar los cada vez más altos costes farmacéuticos en pacientes que están recibiendo un tratamiento antiviral y los altos costes del tratamiento de los ingresos hospitalarios de los pacientes con enfermedad hepática avanzada.

Este estudio no está enfocado al análisis pormenorizado de todos los costes generados por estos pacientes por lo que no incluimos los gastos en consultas externas, urgencias, hospital de día, pruebas de laboratorio o de diagnóstico ni del tratamiento de los efectos adversos asociados al tratamiento antiviral, sin embargo queremos resaltar que estos gastos suponen una enorme carga económica para el sistema sanitario.

## **2.2. ANÁLISIS DEL COSTE DEL TRATAMIENTO Y RESPUESTA VIRAL**

El coste medio por paciente en relación con el tratamiento antiviral que ha realizado, ha sido casi 5 veces mayor con los nuevos AAD que con Peg-IF+RBV. Pero si tenemos en cuenta el coste para alcanzar la RVS, dicha diferencia disminuye de forma apreciable, debido al mayor número de tratamientos realizados con PegIF+RBV para conseguir la RVS.

El coste medio por paciente tratado con los nuevos AAD es mayor que con los primeros AAD (BOC, TEL), pero esta relación se invierte si tenemos en cuenta el precio por RVS, debido a la mayor tasa de respuesta viral. Y eso sin tener en cuenta la disminución de los efectos adversos aparecidos durante el tratamiento y al coste asociado a su manejo. En los estadios tempranos el gasto asociado a la enfermedad hepática es predominantemente farmacológico, un 81% del gasto total (152).

## **2.3. ANÁLISIS DEL COSTE DEL TRATAMIENTO Y POLIMORFISMO IL28B**

En nuestro estudio, el coste del tratamiento antiviral con IF y RBV ha sido mayor en los pacientes con el polimorfismo CT y TT y en los pacientes con el genotipo 1. Teniendo en cuenta la proporción de los distintos genotipos de la IL28B encontrados en nuestra serie con genotipo 1, 44 pacientes tendrían el polimorfismo desfavorable (38 CT, 6 TT). El coste medio por paciente del tratamiento en estos polimorfismos con una menor RVS al tratamiento y un

mayor número de tratamientos ha sido de 8.182 euros superior que en los pacientes con genotipo CC para el polimorfismo de IL28B.

#### **2.4. ANÁLISIS DEL COSTE DEL TRATAMIENTO Y GENOTIPO VIRAL**

El coste medio por paciente del tratamiento en el genotipo 1, con una menor RVS al tratamiento y un mayor número de tratamientos, fue de 15.617 euros mayor que en el genotipo no-1. En el estudio de Stahmeyer et al (167), la diferencia del coste farmacológico entre los pacientes con genotipo 1 y genotipo 3 fue de 8.049 euros en pacientes naïve, 4.000 euros en “recidivantes” y 4.430 en “no respondedores”

##### El estudio posee una serie de fortalezas

La amplia recogida de información detallada de las características del paciente con variables clínicas, bioquímicas, virológicas y genéticas; así como el tipo de tratamiento y el número de tratamientos realizados, los efectos adversos aparecidos y el tipo de respuesta al tratamiento.

La realización de biopsia hepática en la mayoría de los pacientes nos ha permitido la cuantificación inicial del grado de gravedad histológica y de fibrosis; y el hecho de ser analizada por un solo patólogo nos ha permitido disminuir el sesgo de clasificación histológica en estos pacientes.

El amplio seguimiento a largo plazo de los pacientes para la recogida de todos los eventos clínicos aparecidos en la evolución de la infección crónica por VHC.

El análisis de los costes según datos reales sacados de la gestión clínica de rutina, y no de datos derivados de los ensayos clínicos o de la opinión de expertos, que inevitablemente serán menos precisos que los datos derivados de la revisión de las historias clínicas.

### El análisis posee una serie de limitaciones

Puede haber en la muestra un sesgo de selección. Los pacientes no fueron asignados al azar para participar en nuestro estudio. Los pacientes fueron seleccionados sobre la base de la disponibilidad y la voluntad para participar. No obstante, los porcentajes del genotipo 1 y de los polimorfismos de la IL28B no mostraron diferencias frente a otros estudios de nuestro medio.

A pesar de que utilización de asistencia sanitaria se recogió mediante el uso de un sistema de registro estandarizado (codificación por documentación clínica), no se pudieron analizar otros costes directos (como las visitas a consulta o urgencias, uso de pruebas complementarias) que pueden dar lugar a una subestimación de los costes.

En resumen, los datos basales analizados de algunas variables del paciente tienen un alto valor predictivo sobre la historia natural de la infección crónica por el VHC y su tasa de progresión a formas más avanzadas de la enfermedad. Además, también se han relacionado con un aumento de la probabilidad de la RVS al tratamiento antiviral, que se traduce en un beneficio clínico sobre el desarrollo de cirrosis, la disminución de episodios de descompensación, de aparición de hepatocarcinoma y de la mortalidad asociada.

La variabilidad genética del huésped constituye uno de los factores fundamentales de la respuesta al tratamiento antiviral. El descubrimiento del gen IL28B ha tenido un gran impacto sobre nuestra comprensión de la patogénesis de la infección por el virus hepatitis C. La IL28B es un fuerte predictor independiente de la RVS al tratamiento con IF y RBV. El mundo de la farmacogenética nos abre, de esta forma, un amplio abanico de posibilidades en el tratamiento de las hepatitis virales, identificando factores genéticos predictivos de respuesta y apostando así fuertemente por la individualización del tratamiento antiviral, aumentando la tasa de curación y disminuyendo los efectos adversos.

El estudio de la farmacoeconomía en los pacientes con HCC nos permite cuantificar la “carga de la enfermedad” y nos da herramientas para comparar

las distintas alternativas terapéuticas, como la mejor forma de optimizar el manejo de los pacientes con infección por VHC en nuestra práctica clínica diaria.

Nuestro análisis puede plantear también varias áreas de mejora para futuros estudios sobre factores predictivos de la progresión de la enfermedad en HCC en la práctica clínica diaria. El desarrollo de estudios prospectivos que minimicen la pérdida de datos evolutivos y la mejora en el registro de la rutina diaria, con implicación de los clínicos, para conocer la casuística de los pacientes atendidos así como los costes asociados a su manejo y el impacto que causa en el gasto del sistema sanitario.





## **VI.- CONCLUSIONES**



1. Los pacientes con edad superior a 45 años, un cociente AST/ALT superior a 0,73, portadores del genotipo 1 de VHC y una carga viral superior a 600.000 UI/ml tienen una menor respuesta viral sostenida al tratamiento con interferón y ribavirina.
2. Los pacientes con respuesta viral sostenida tras el tratamiento tienen un menor riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a la enfermedad hepática avanzada. Ésto se asocia a una disminución de la mortalidad de causa hepática y del riesgo de hepatocarcinoma, si bien éste no desaparece completamente.
3. La aparición de eventos clínicos relacionados con la progresión de la enfermedad hepática por la infección por el VHC se asocia a mayor edad, cifras de plaquetas más bajas, cociente AST/ALT mayor, lesión más grave en la histología hepática y grados más avanzados de fibrosis, en los datos basales de los pacientes.
4. La fibrosis avanzada y la cirrosis en los datos basales se asocian a un aumento de la mortalidad de causa hepática en el seguimiento.
5. La *IL28B* es un potente factor predictivo de la respuesta viral al tratamiento con interferón y ribavirina, sobre todo en los pacientes con el genotipo 1 del VHC y en aquellos sin tratamiento previo.
6. El alelo T de la *IL28B* se asocia a falta de respuesta al tratamiento antiviral, sobre todo al tipo “respondedor nulo”.
7. Los costes del tratamiento con IF+RBV son menores que los de los nuevos tratamientos con antivirales de acción directa, pero se asocian a la necesidad de un mayor número de tratamientos, mayor número de efectos adversos, mayor tasa de retirada del tratamiento y menor tasa de respuesta viral sostenida.
8. Los pacientes que no han recibido tratamiento y los que no han respondido al tratamiento representan la mayor parte de los costes por ingreso hospitalario debido a las descompensaciones o a las complicaciones de su hepatopatía.



## VII.- BIBLIOGRAFÍA



- (1) Mitchell AE, Colvin HM, Palmer Beasley R. Institute of Medicine recommendations for the prevention and control of hepatitis B and C. *Hepatology* 2010 Mar;51(3):729-733.
- (2) Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012 Dec 15;380(9859):2095-2128.
- (3) Jacobson IM, Pawlotsky JM, Afdhal NH, Dusheiko GM, Forns X, Jensen DM, et al. A practical guide for the use of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012 May;19 Suppl 2:1-26.
- (4) Charlton M. Telaprevir, boceprevir, cytochrome P450 and immunosuppressive agents. A potentially lethal cocktail. *Hepatology* 2011 Jul;54(1):3-5.
- (5) Lens S, Alfaro I. Future prospects for hepatitis C treatment: without interferon and ribavirin? *Gastroenterol Hepatol* 2014 May;37(5):311-321.
- (6) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989 Apr 21;244(4902):359-362.
- (7) Joyce MA, Tyrrell DL. The cell biology of hepatitis C virus. *Microbes Infect* 2010 Apr;12(4):263-271.
- (8) Georgel P, Schuster C, Zeisel MB, Stoll-Keller F, Berg T, Bahram S, et al. Virus-host interactions in hepatitis C virus infection: implications for molecular pathogenesis and antiviral strategies. *Trends Mol Med* 2010 Jun;16(6):277-286.
- (9) Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virol J* 2011 Apr 11;8:161-422X-8-161.
- (10) Ploss A, Dubuisson J. New advances in the molecular biology of hepatitis C virus infection: towards the identification of new treatment targets. *Gut* 2012 May;61 Suppl 1:i25-35.
- (11) Rocha-Perugini V, Montpellier C, Delgrange D, Wychowski C, Helle F, Pillez A, et al. The CD81 partner EWI-2wint inhibits hepatitis C virus entry. *PLoS One* 2008 Apr 2;3(4):e1866.
- (12) Bartenschlager R, Cosset FL, Lohmann V. Hepatitis C virus replication cycle. *J Hepatol* 2010 Sep;53(3):583-585.
- (13) Targett-Adams P, Boulant S, Douglas MW, McLauchlan J. Lipid metabolism and HCV infection. *Viruses* 2010 May;2(5):1195-1217.

- (14) Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007 Jun;5(6):453-463.
- (15) Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis* 2000;20(1):103-126.
- (16) Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. *J Clin Microbiol* 2015 Mar;53(3):967-972.
- (17) Majid AM, Gretch DR. Current and future hepatitis C virus diagnostic testing: problems and advancements. *Microbes Infect* 2002 Oct;4(12):1227-1236.
- (18) Graells M. Hepatitis C e Interleukina 28B (*IL28B*). Estudio de coste/beneficio de su determinación y frecuencia de polimorfismos en nuestro medio. *Gest y Eval Cost Sanit* 2013;14(1):71-99.
- (19) Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014 May;21 Suppl 1:5-33.
- (20) Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Ward). *J Viral Hepat* 2014 May;21 Suppl 1:1-4.
- (21) Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009 Jan;29 Suppl 1:74-81.
- (22) Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011 Jul;31 Suppl 2:30-60.
- (23) Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008 Jan;48(1):148-162.
- (24) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Estratégico Para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. España 2015. 2015; Available at: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan\\_e\\_strategico\\_hepatitis\\_C.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_e_strategico_hepatitis_C.pdf). Accessed 12/03, 2015.
- (25) Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000 Apr;13(2):223-235.
- (26) Horner SM, Gale M, Jr. Intracellular innate immune cascades and interferon defenses that control hepatitis C virus. *J Interferon Cytokine Res* 2009 Sep;29(9):489-498.

- (27) Rehermann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J Clin Invest* 2009 Jul;119(7):1745-1754.
- (28) Fernandez-Montero JV, Soriano V. Future perspective in the treatment of chronic hepatitis C. *Rev Esp Sanid Penit* 2011;13(1):21-29.
- (29) Bruguera M, Forns X. Hepatitis C in Spain. *Med Clin (Barc)* 2006 Jun 17;127(3):113-117.
- (30) Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010 Feb;138(2):513-21, 521.e1-6.
- (31) Alter MJ, Mast EE. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994 Sep;23(3):437-455.
- (32) Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011 Oct;54(4):1433-1444.
- (33) Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol* 2003 Nov;10(6):412-418.
- (34) Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991 Aug 15;325(7):454-460.
- (35) Chiaramonte M, Stroffolini T, Lorenzoni U, Minniti F, Conti S, Floreani A, et al. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: a case-control study in Italy. *J Hepatol* 1996 Feb;24(2):129-134.
- (36) Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006 May 16;144(10):705-714.
- (37) Hagan H, Thiede H, Des Jarlais DC. Hepatitis C virus infection among injection drug users: survival analysis of time to seroconversion. *Epidemiology* 2004 Sep;15(5):543-549.
- (38) Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC. A systematic review and meta-analysis of interventions to prevent hepatitis C virus infection in people who inject drugs. *J Infect Dis* 2011 Jul 1;204(1):74-83.
- (39) Alter MJ. HCV routes of transmission: what goes around comes around. *Semin Liver Dis* 2011 Nov;31(4):340-346.

- (40) Alter MJ. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 1997 Nov;1(3):559-68, vi-vii.
- (41) Kao JH, Liu CJ, Chen PJ, Chen W, Lai MY, Chen DS. Low incidence of hepatitis C virus transmission between spouses: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2000 Apr;15(4):391-395.
- (42) Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001 Aug;34(2):223-229.
- (43) Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2007 Apr 15;44(8):1123-1131.
- (44) Ruiz-Extremuera A, Muñoz-Gamez JA, Salmeron-Ruiz MA, de Rueda PM, Quiles-Perez R, Gila-Medina A, et al. Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV-infected children. *Hepatology* 2011 Jun;53(6):1830-1838.
- (45) Kubitschke A, Bader C, Tillmann HL, Manns MP, Kuhn S, Wedemeyer H. Injuries from needles contaminated with hepatitis C virus: how high is the risk of seroconversion for medical personnel really? *Internist (Berl)* 2007 Oct;48(10):1165-1172.
- (46) Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007 Sep;11(34):1-206.
- (47) Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008 Oct;49(4):625-633.
- (48) Seeff LB. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int* 2009 Jan;29 Suppl 1:89-99.
- (49) GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* 2014 December 18.
- (50) Garcia-Fulgueiras A, Garcia-Pina R, Morant C, Garcia-Ortuzar V, Genova R, Alvarez E. Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009 Aug;21(8):895-901.
- (51) Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)* 2000 Jan;79(1):47-56.

- (52) AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015 Sep;62(3):932-954.
- (53) Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009 Apr;49(4):1335-1374.
- (54) Chevaliez S, Pawlotsky JM. Use of virologic assays in the diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2005 Aug;9(3):371-82.
- (55) Chevaliez S, Pawlotsky JM. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *Liver Int* 2009 Jan;29 Suppl 1:9-14.
- (56) Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA* 2007 Feb 21;297(7):724-732.
- (57) Castera L, Bedossa P. How to assess liver fibrosis in chronic hepatitis C: serum markers or transient elastography vs. liver biopsy? *Liver Int* 2011 Jan;31 Suppl 1:13-17.
- (58) Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009 Mar;49(3):1017-1044.
- (59) Fiel MI. Pathology of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2010 Nov;14(4):555-575.
- (60) Scott DR, Levy MT. Liver transient elastography (Fibroscan): a place in the management algorithms of chronic viral hepatitis. *Antivir Ther* 2010;15(1):1-11.
- (61) Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Mangia A, Di Marco V, Pirisi M, et al. Comparison of three algorithms of non-invasive markers of fibrosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 Jan;35(1):92-104.
- (62) Kotlyar DS, Blonski W, Rustgi VK. Noninvasive monitoring of hepatitis C fibrosis progression. *Clin Liver Dis* 2008 Aug;12(3):557-71, viii.
- (63) Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet* 1998 Jan 10;351(9096):83-87.
- (64) 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. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998 Oct 31;352(9138):1426-1432.

- (65) 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. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998 Nov 19;339(21):1485-1492.
- (66) Wedemeyer H, Wiegand J, Cornberg M, Manns MP. Polyethylene glycol-interferon: current status in hepatitis C virus therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 Dec;17 Suppl 3:S344-50.
- (67) McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009 Aug 6;361(6):580-593.
- (68) Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, Dusheiko GM, Ferenci P, Horban A, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology* 2012 Dec;56(6):2039-2050.
- (69) Bourliere M, Ouzan D, Rosenheim M, Doffoel M, Marcellin P, Pawlotsky JM, et al. Pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in a real-life setting: the Hepatys French cohort (2003-2007). *Antivir Ther* 2012;17(1):101-110.
- (70) Poordad F, McCone J, Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011 Mar 31;364(13):1195-1206.
- (71) 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 Jun 23;364(25):2405-2416.
- (72) Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011 Mar 31;364(13):1207-1217.
- (73) Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011 Jun 23;364(25):2417-2428.
- (74) You DM, Pockros PJ. Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother* 2013 Dec;14(18):2581-2589.
- (75) Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology* 2014 Feb;146(2):430-41.e6.
- (76) Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013 May 16;368(20):1878-1887.

(77) A SPECIAL MEETING REVIEW EDITION: Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection From EASL 2015: The 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 22-26, 2015. Vienna, Austria. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2015 Jun;11(6 Suppl 3):1-23.

(78) European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol 2015 Jul;63(1):199-236.

(79) AASLD/IDSA/IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2015; Available at: <http://www.hcvguidelines.org>. Accessed 12/04, 2015.

(80) Gobierno de Canarias. Plan de prevención de la infección por hepatitis C. Available at: <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/index.jsp>. Accessed 12/04, 2015.

(81) Xunta de Galicia. Guía de Práctica Clínica de la Hepatitis C. 2013; Available at: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_531\\_Hepatitis\\_C\\_actualizacion12.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_531_Hepatitis_C_actualizacion12.pdf). Accessed 12/04, 2015.

(82) Manns MP, Foster GR, Rockstroh JK, Zeuzem S, Zoulim F, Houghton M. The way forward in HCV treatment--finding the right path. Nat Rev Drug Discov 2007 Dec;6(12):991-1000.

(83) Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet 2014 Nov 15;384(9956):1756-1765.

(84) Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med 2013 May 16;368(20):1867-1877.

(85) Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med 2014 May 22;370(21):1993-2001.

(86) Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med 2014 May 15;370(20):1879-1888.

(87) Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014 May 15;370(20):1889-1898.

(88) Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014 Apr 17;370(16):1483-1493.

- (89) Roche B, Coilly A, Roque-Afonso AM, Samuel D. Interferon-Free Hepatitis C Treatment before and after Liver Transplantation: The Role of HCV Drug Resistance. *Viruses* 2015 Sep 23;7(9):5155-5168.
- (90) Poordad F, Agarwal K, Younes Z, Cohen D, Xie W, Podsadecki T. Low relapse rate leads to high concordance of sustained virologic response (SVR) at 12 weeks with SVR at 24 weeks after treatment with ABT-450/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir plus ribavirin in subjects with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in the AVIATOR study. *Clin Infect Dis* 2015 Feb 15;60(4):608-610.
- (91) Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014 Apr 24;370(17):1594-1603.
- (92) 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 May 22;370(21):1983-1992.
- (93) Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014 May 22;370(21):1973-1982.
- (94) Gao M. Antiviral activity and resistance of HCV NS5A replication complex inhibitors. *Curr Opin Virol* 2013 Oct;3(5):514-520.
- (95) Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014 Jan 16;370(3):211-221.
- (96) Sulkowski MS, Jacobson IM, Nelson DR. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection. *N Engl J Med* 2014 Apr 17;370(16):1560-1561.
- (97) Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015 Apr;61(4):1127-1135.
- (98) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002 Sep 26;347(13):975-982.
- (99) Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004 Jun;40(6):993-999.
- (100) Nguyen MH, Keeffe EB. Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 Oct;3(10 Suppl 2):S97-S101.

- (101) Lam KD, Trinh HN, Do ST, Nguyen TT, Garcia RT, Nguyen T, et al. Randomized controlled trial of pegylated interferon-alfa 2a and ribavirin in treatment-naive chronic hepatitis C genotype 6. *Hepatology* 2010 Nov;52(5):1573-1580.
- (102) Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010 Jul;139(1):120-9.e18.
- (103) Stattermayer AF, Stauber R, Hofer H, Rutter K, Beinhardt S, Scherzer TM, et al. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 Apr;9(4):344-350.e2.
- (104) Scherzer TM, Stattermayer AF, Strasser M, Laferl H, Maieron A, Stauber R, et al. Impact of IL28B on treatment outcome in hepatitis C virus G1/4 patients receiving response-guided therapy with peginterferon alpha-2a (40KD)/ribavirin. *Hepatology* 2011 Nov;54(5):1518-1526.
- (105) Zhao Z, Yu N, Fu YX, Li WH. Nucleotide variation and haplotype diversity in a 10-kb noncoding region in three continental human populations. *Genetics* 2006 Sep;174(1):399-409.
- (106) Cabaleiro T, Abad F. *Farmacogenética. Presente y Futuro. . Actualidad en farmacología y terapéutica* 2011 Marzo;9(1):13-19.
- (107) de Andrade DR, Jr, de Andrade DR. The influence of the human genome on chronic viral hepatitis outcome. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004 May-Jun;46(3):119-126.
- (108) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009 Sep 17;461(7262):399-401.
- (109) Kelly C, Klenerman P, Barnes E. Interferon lambdas: the next cytokine storm. *Gut* 2011 Sep;60(9):1284-1293.
- (110) Hovanessian AG, Justesen J. The human 2'-5'oligoadenylate synthetase family: unique interferon-inducible enzymes catalyzing 2'-5' instead of 3'-5' phosphodiester bond formation. *Biochimie* 2007 Jun-Jul;89(6-7):779-788.
- (111) Suzuki F, Arase Y, Suzuki Y, Tsubota A, Akuta N, Hosaka T, et al. Single nucleotide polymorphism of the MxA gene promoter influences the response to interferon monotherapy in patients with hepatitis C viral infection. *J Viral Hepat* 2004 May;11(3):271-276.
- (112) Urban TJ, Thompson AJ, Bradrick SS, Fellay J, Schuppan D, Cronin KD, et al. IL28B genotype is associated with differential expression of intrahepatic

interferon-stimulated genes in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010 Dec;52(6):1888-1896.

(113) Marques J, Anwar J, Eskildsen-Larsen S, Rebouillat D, Paludan SR, Sen G, et al. The p59 oligoadenylate synthetase-like protein possesses antiviral activity that requires the C-terminal ubiquitin-like domain. *J Gen Virol* 2008 Nov;89(Pt 11):2767-2772.

(114) Hartmann R, Justesen J, Sarkar SN, Sen GC, Yee VC. Crystal structure of the 2'-specific and double-stranded RNA-activated interferon-induced antiviral protein 2'-5'-oligoadenylate synthetase. *Mol Cell* 2003 Nov;12(5):1173-1185.

(115) O'Brien TR. Interferon-alfa, interferon-lambda and hepatitis C. *Nat Genet* 2009 Oct;41(10):1048-1050.

(116) Afdhal NH, McHutchison JG, Zeuzem S, Mangia A, Pawlotsky J, Murray JS, et al. Hepatitis C pharmacogenetics: State of the art in 2010. *Hepatology* 2011;53(1):336-345.

(117) Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, Wiese M, Tenckhoff H, Nischalke HD, et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology* 2010 Nov;139(5):1586-92, 1592.e1.

(118) Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009 Oct 8;461(7265):798-801.

(119) Montes-Cano MA, Garcia-Lozano JR, Abad-Molina C, Romero-Gomez M, Barroso N, Aguilar-Reina J, et al. Interleukin-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. *Hepatology* 2010 Jul;52(1):33-37.

(120) Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000 Jul 26;284(4):450-456.

(121) Kamal SM, Kassim SK, Ahmed AI, Mahmoud S, Bahnasy KA, Hafez TA, et al. Host and viral determinants of the outcome of exposure to HCV infection genotype 4: a large longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2014 Feb;109(2):199-211.

(122) Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009 Oct;41(10):1100-1104.

(123) Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010 Apr;138(4):1338-45, 1345.e1-7.

- (124) Chen Y, Xu HX, Wang LJ, Liu XX, Mahato RI, Zhao YR. Meta-analysis: IL28B polymorphisms predict sustained viral response in HCV patients treated with pegylated interferon-alpha and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 Jul;36(2):91-103.
- (125) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 2010 Aug;52(2):421-429.
- (126) Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz EJ, Roberts S, et al. Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. *J Hepatol* 2013 May;58(5):883-889.
- (127) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009 Oct;41(10):1105-1109.
- (128) McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, Suchindran S, Lao XQ, Patel K, et al. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* 2010 Jun;138(7):2307-2314.
- (129) Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology* 2010 Sep;139(3):821-7, 827.e1.
- (130) Asselah T, De Muynck S, Broet P, Masliah-Planchon J, Blanluet M, Bieche I, et al. IL28B polymorphism is associated with treatment response in patients with genotype 4 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2012 Mar;56(3):527-532.
- (131) Poordad F, Bronowicki J, Gordon S, et al. IL28b polymorphism predicts virologic response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir (BOC) combination therapy. *J Hepatol* 2011;54(Suppl 1):S6.
- (132) Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, et al. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Infect Dis* 2011 Jul 1;204(1):84-93.
- (133) Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naive genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013 Dec;58(6):1918-1929.
- (134) Lok AS, Gardiner DF, Hezode C, Lawitz EJ, Bourliere M, Everson GT, et al. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/RBV

for hepatitis C virus genotype 1 null responders. *J Hepatol* 2014 Mar;60(3):490-499.

(135) Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN, Tsuge M, Miki D, et al. Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients. *J Hepatol* 2010 Sep;53(3):439-443.

(136) Tillmann HL, Patel K, Muir AJ, Guy CD, Li JH, Lao XQ, et al. Beneficial IL28B genotype associated with lower frequency of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011 Dec;55(6):1195-1200.

(137) Fabris C, Falletti E, Cussigh A, Bitetto D, Fontanini E, Bignulin S, et al. IL-28B rs12979860 C/T allele distribution in patients with liver cirrhosis: role in the course of chronic viral hepatitis and the development of HCC. *J Hepatol* 2011 Apr;54(4):716-722.

(138) Asahina Y, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka T. Association between IL28B gene variation and development of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;54(Suppl 1):S37.

(139) Lange CM, Moradpour D, Doehring A, Lehr HA, Mullhaupt B, Bibert S, et al. Impact of donor and recipient IL28B rs12979860 genotypes on hepatitis C virus liver graft reinfection. *J Hepatol* 2011 Aug;55(2):322-327.

(140) Drummond MF. Economic evaluation of treatment strategies in gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2005 Oct;100(10):2143-2145.

(141) O'Brien BJ, Heyland D, Richardson WS, Levine M, Drummond MF. Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1997 Jun 11;277(22):1802-1806.

(142) Yetano J, López G. Manual de Descripción de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (AP-GD 25.0). Osakidetza. Servicio Vasco de Salud. Administración de la Comunidad Autónoma de Euskadi. 5<sup>o</sup> edición. 2010. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/v19-osk0028/es/contenidos/informacion/osk\\_publicaciones/es\\_publi/adjuntos/calidad/ManualAPGRDv.25.0.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/v19-osk0028/es/contenidos/informacion/osk_publicaciones/es_publi/adjuntos/calidad/ManualAPGRDv.25.0.pdf). Acceso 04-06-2015.

(143) Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996 Oct 16;276(15):1253-1258.

(144) Naimark D, Krahn MD, Naglie G, Redelmeier DA, Detsky AS. Primer on medical decision analysis: Part 5--Working with Markov processes. *Med Decis Making* 1997 Apr-Jun;17(2):152-159.

- (145) Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 1983;3(4):419-458.
- (146) Buti M, Casado MA, Esteban R. Evaluating the cost of sustained virologic response in naive chronic hepatitis C patients treated a la carte. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Sep 1;26(5):705-716.
- (147) Davis KL, Mitra D, Medjedovic J, Beam C, Rustgi V. Direct economic burden of chronic hepatitis C virus in a United States managed care population. *J Clin Gastroenterol* 2011 Feb;45(2):e17-24.
- (148) El Khoury AC, Klimack WK, Wallace C, Razavi H. Economic burden of hepatitis C-associated diseases in the United States. *J Viral Hepat* 2012 Mar;19(3):153-160.
- (149) McCombs JS, Yuan Y, Shin J, Saab S. Economic burden associated with patients diagnosed with hepatitis C. *Clin Ther* 2011 Sep;33(9):1268-1280.
- (150) Vietri J, Prajapati G, El Khoury AC. The burden of hepatitis C in Europe from the patients' perspective: a survey in 5 countries. *BMC Gastroenterol* 2013 Jan 17;13:16-230X-13-16.
- (151) Dibonaventura MD, Yuan Y, Lescrauwaet B, L'italien G, Liu GG, Kamae I, et al. Multicountry burden of chronic hepatitis C viral infection among those aware of their diagnosis: a patient survey. *PLoS One* 2014 Jan 21;9(1):e86070.
- (152) Nevens F, Colle I, Michielsen P, Robaey G, Moreno C, Caekelbergh K, et al. Resource use and cost of hepatitis C-related care. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012 Oct;24(10):1191-1198.
- (153) Calleja J, Crespo J. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Libro Blanco de la Hepatología en España, 1ª ed. Madrid; 2015.
- (154) Leigh JP, Bowlus CL, Leistikow BN, Schenker M. Costs of hepatitis C. *Arch Intern Med* 2001 Oct 8;161(18):2231-2237.
- (155) Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Esteban R. Cost effectiveness of the treatment of chronic hepatitis C with interferon-alpha. *Gastroenterol Hepatol* 1998 Apr;21(4):161-168.
- (156) San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Blazquez A, Mar J. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C. *Gut* 2015 Aug;64(8):1277-1288.
- (157) Gimenez-Manzorro A, Garcia-Gonzalez X, Rodriguez-Gonzalez CG, Ochoa-Palominos A, Sanjurjo-Saez M, Clemente-Ricote G. Cost-effectiveness and safety of telaprevir and boceprevir for chronic hepatitis C in real-world clinical practice. *Gastroenterol Hepatol* 2015 Dec;38(10):575-582.

- (158) Camma C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2012 Sep;56(3):850-860.
- (159) Petta S, Cabibbo G, Enea M, Macaluso FS, Plaia A, Bruno R, et al. Cost-effectiveness of sofosbuvir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014 May;59(5):1692-1705.
- (160) Blazquez-Perez A, San Miguel R, Mar J. Cost-effectiveness analysis of triple therapy with protease inhibitors in treatment-naive hepatitis C patients. *Pharmacoeconomics* 2013 Oct;31(10):919-931.
- (161) Sullivan SD, Jensen DM, Bernstein DE, Hassanein TI, Foster GR, Lee SS, et al. Cost-effectiveness of combination peginterferon alpha-2a and ribavirin compared with interferon alpha-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2004 Aug;99(8):1490-1496.
- (162) Rangnekar AS, Fontana RJ. Meta-analysis: IL-28B genotype and sustained viral clearance in HCV genotype 1 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 Jul;36(2):104-114.
- (163) Camma C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* 2004 Feb;39(2):333-342.
- (164) Giannini EG, Basso M, Savarino V, Picciotto A. Sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin is maintained during long-term follow-up of chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 Feb 15;31(4):502-508.
- (165) Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007 Nov 20;147(10):677-684.
- (166) Formann E, Steindl-Munda P, Hofer H, Jessner W, Bergholz U, Gurguta C, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Feb 15;23(4):507-511.
- (167) Stahmeyer JT, Krauth C, Bert F, Pfeiffer-Vornkahl H, Alshuth U, Huppe D, et al. Costs and outcomes of treating chronic hepatitis C patients in routine care - results from a nationwide multicenter trial. *J Viral Hepat* 2015 Sep 28.
- (168) Arenas MD, Munoz C, Sanchez-Paya J, Jover R, Egea JJ, Gil MT, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among the hemodialysis population in the province of Alicante. *Nefrologia* 2001;21(6):581-587.

(169) Touceda S, Pereira M, Agulla A. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in the area of El Ferrol (La Coruna, Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002 May;20(5):200-204.

(170) Sola R, Cruz De Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardi R, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study. *Med Clin (Barc)* 2002 Jun 22;119(3):90-95.

(171) Rodriguez JC, Garcia J, Moya I, Ayelo A, Vazquez N, Sillero C, et al. Genetic variability of hepatitis C virus in the health area of Elche (Spain). Correlation between core antigen and viral load. *Gastroenterol Hepatol* 2003 Aug-Sep;26(7):407-410.

(172) Serra MA, Rodriguez F, del Olmo JA, Escudero A, Rodrigo JM. Influence of age and date of infection on distribution of hepatitis C virus genotypes and fibrosis stage. *J Viral Hepat* 2003 May;10(3):183-188.

(173) Moreno M, Perez-Alvarez R, Rodrigo L, Perez-Lopez R, Gonzalez M. Long-term evolution of liver histopathology in patients with chronic hepatitis C and sustained response. *Rev Esp Enferm Dig* 2005 Dec;97(12):860-869.

(174) George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009 Mar;49(3):729-738.

(175) Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002 May;122(5):1303-1313.

(176) Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. *Hepatology* 2000 Jan;31(1):211-218.

(177) Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, Castelnau C, Boyer N, Poliquin M, et al. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995 Oct;22(4 Pt 1):1050-1056.

(178) Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC, UK Mild Hepatitis C Trial Investigators. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006 Jul;10(21):1-113.

(179) McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in

genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002 Oct;123(4):1061-1069.

(180) Vergara M, Gallach M, Dalmau B, Gil M, Miquel M, Rudi N, et al. Results of pegylated interferon and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in clinical practice: a 5-year experience. *Gastroenterol Hepatol* 2008 May;31(5):274-279.

(181) Milara J, Outeda-Macias M, Aumente-Rubio MD, Mas-Serrano P, Aldaz A, Calvo MV, et al. PEG-Interferon-alpha ribavirin-induced HCV viral clearance: a pharmacogenetic multicenter Spanish study. *Fam Hosp* 2015 Jan 1;39(1):29-43.

(182) Hayes CN, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, et al. HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. *Gut* 2011 Feb;60(2):261-267.

(183) Ochi H, Hayes CN, Abe H, Hayashida Y, Uchiyama T, Kamatani N, et al. Toward the establishment of a prediction system for the personalized treatment of chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2012 Jan 15;205(2):204-210.

(184) Foster GR, Fried MW, Hadziyannis SJ, Messinger D, Freivogel K, Weiland O. Prediction of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2007 Feb;42(2):247-255.

(185) Camma C, Di Marco V, Lo Iacono O, Almasio P, Giunta M, Fuschi P, et al. Long-term course of interferon-treated chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998 Apr;28(4):531-537.

(186) Lin TJ, Liao LY, Lin CL, Chang TA, Liu SO. Hepatic iron influences responses to combination therapy with peginterferon alfa and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2008 Jul-Aug;55(85):1412-1415.

(187) Lopez-Labrador FX, Ampurdanes S, Forns X, Castells A, Saiz JC, Costa J, et al. Hepatitis C virus (HCV) genotypes in Spanish patients with HCV infection: relationship between HCV genotype 1b, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1997 Dec;27(6):959-965.

(188) Hadziyannis SJ, Sette H, Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004 Mar 2;140(5):346-355.

(189) Ladero JM, Martin EG, Fernandez C, Carballo M, Devesa MJ, Martinez C, et al. Predicting response to therapy in chronic hepatitis C: an approach combining interleukin-28B gene polymorphisms and clinical data. *J Gastroenterol Hepatol* 2012 Feb;27(2):279-285.

- (190) Park GJ, Lin BP, Ngu MC, Jones DB, Katelaris PH. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 2000 Apr;15(4):386-390.
- (191) Xie Y, Xu DZ, Lu ZM, Luo KX, Jia JD, Wang YM, et al. Predictive factors for sustained response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis C: a randomized, open, and multi-center controlled trial. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005 May;4(2):213-219.
- (192) Tran HA, Jones TL, Ianna EA, Foy A, Reeves GE. Thyroid disease in chronic hepatitis C infection treated with combination interferon-alpha and ribavirin: management strategies and future perspective. *Endocr Pract* 2013 Mar-Apr;19(2):292-300.
- (193) Konerman MA, Yapali S, Lok AS. Systematic review: identifying patients with chronic hepatitis C in need of early treatment and intensive monitoring--predictors and predictive models of disease progression. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 Oct;40(8):863-879.
- (194) Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006 Jun;43(6):1303-1310.
- (195) Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995 Jun 1;332(22):1463-1466.
- (196) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990 Oct;12(4 Pt 1):671-675.
- (197) Bochud PY, Bibert S, Kutalik Z, Patin E, Guergnon J, Nalpas B, et al. IL28B alleles associated with poor hepatitis C virus (HCV) clearance protect against inflammation and fibrosis in patients infected with non-1 HCV genotypes. *Hepatology* 2012 Feb;55(2):384-394.
- (198) Marabita F, Aghemo A, De Nicola S, Rumi MG, Cheroni C, Scavelli R, et al. Genetic variation in the interleukin-28B gene is not associated with fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and known date of infection. *Hepatology* 2011 Oct;54(4):1127-1134.
- (199) Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 1992 Dec 31;327(27):1899-1905.

- (200) Benvegna L, Pontisso P, Cavalletto D, Noventa F, Chemello L, Alberti A. Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1997 Jan;25(1):211-215.
- (201) Bonis PA. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999 Sep 2;341(10):763.
- (202) Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996 Jun;23(6):1334-1340.
- (203) Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003 Jan;124(1):97-104.
- (204) Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology* 2009 Aug;137(2):549-557.
- (205) Rincon D, Lo Iacono O, Tejedor M, Hernando A, Ripoll C, Catalina MV, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient in patients with compensated chronic hepatitis C-related cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2013 Apr;48(4):487-495.
- (206) Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010 Sep;52(3):833-844.
- (207) Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008 Sep;135(3):821-829.
- (208) Vogt M, Lang T, Frosner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999 Sep 16;341(12):866-870.
- (209) Ghany MG, Lok AS, Everhart JE, Everson GT, Lee WM, Curto TM, et al. Predicting clinical and histologic outcomes based on standard laboratory tests in advanced chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010 Jan;138(1):136-146.
- (210) Coverdale SA, Khan MH, Byth K, Lin R, Weltman M, George J, et al. Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004 Apr;99(4):636-644.
- (211) Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Saisho H. Favorable prognosis of chronic hepatitis C after interferon therapy by long-term cohort study. *Hepatology* 2003 Aug;38(2):493-502.

(212) 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 Dec 26;308(24):2584-2593.

(213) Fernandez-Rodriguez CM, Alonso S, Martinez SM, Forns X, Sanchez-Tapias JM, Rincon D, et al. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response in HCV-related cirrhosis: outcomes and factors predicting response. *Am J Gastroenterol* 2010 Oct;105(10):2164-72; quiz 2173.

(214) Backx M, Lewszuk A, White JR, Cole J, Sreedharan A, van Sanden S, et al. The cost of treatment failure: resource use and costs incurred by hepatitis C virus genotype 1-infected patients who do or do not achieve sustained virological response to therapy. *J Viral Hepat* 2014 Mar;21(3):208-215.

(215) Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012 Oct;143(4):974-85.e14.

(216) Rincon D, Ripoll C, Lo Iacono O, Salcedo M, Catalina MV, Alvarez E, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2006 Oct;101(10):2269-2274.

(217) Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007 Mar;45(3):579-587.

(218) Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, Mummadi R, Kuo YF, et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 Feb;8(2):192-199.

(219) Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001 Apr;34(4):593-602.

(220) Papatheodoridis GV, Papadimitropoulos VC, Hadziyannis SJ. Effect of interferon therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 May;15(5):689-698.

(221) Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005 Jan 18;142(2):105-114.

(222) Garcia-Fulgueiras A, Garcia-Pina R, Morant C, de Larrea-Baz NF, Alvarez E. Burden of disease related to hepatitis C and hepatitis B in Spain: a

methodological challenge of an unfolding health problem. *J Viral Hepat* 2011 Oct;18(10):e453-60.

(223) Buti M, San Miguel R, Brosa M, Cabases JM, Medina M, Angel Casado M, 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 May;42(5):639-645.

(224) Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, Estes C, Pasini K, Poynard T, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology* 2013 Jun;57(6):2164-2170.

(225) Gordon SC, Pockros PJ, Terrault NA, Hoop RS, Buikema A, Nerenz D, et al. Impact of disease severity on healthcare costs in patients with chronic hepatitis C (CHC) virus infection. *Hepatology* 2012 Nov;56(5):1651-1660.

(226) Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health* 2009 Jun;12(4):409-418.





## VIII.- ANEXOS



**ANEXO A: Estrategia terapéutica actual en el tratamiento de la hepatitis C  
(Grupo de Trabajo de Hepatitis de SACYL, 2015)**

**GRUPO DE TRABAJO DE HEPATITIS DE SACYL:  
REVISIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA RESPECTO A LA TERAPÉUTICA Fecha: 14/04/15**

Tratamiento previo/ fibrosis	Tratamiento	Duración	Consideraciones		
<b>Genotipo 1</b>					
<b>Naïve</b>	<b>F2-F3</b>	LDV/SOF	8s Si alta CV (>= 6 millones UI/ml):12 s		
		OBV/PTV/rtv + DSV	12s Si G1a +RBV		
		SOF + SMV +/- RBV	12s		
		SOF + DCV +/- RBV	12s		
	<b>Cirróticos</b>	OBV/PTV/rtv + DSV + RBV	12s		
		LDV/SOF	12s		
		SOF + SMV +/- RBV	12s		
		SOF + DCV +/- RBV	24s Si IL28CC y/o baja carga viral basal 12s		
<b>Pretratados</b>	<b>F2-F3</b>	OBV/PTV/rtv + DSV	12s Si G1a + RBV		
		LDV/SOF+RBV	12s		
		SOF + SMV +/- RBV	12s		
		SOF + DCV +/- RBV	24s		
	<b>Cirróticos</b>	OBV/PTV/rtv + DSV +RBV	12s	Si G1a: Si respuesta nula o con factores predictivos de mala respuesta (IL28B-TT, alfafetoproteína >20 ng/ml, albúmina <3,5 g/dl, plaquetas <90000/ml): 24s	
		LDV/SOF + RBV	12s		
		SOF + SMV +/- RBV	12s		
		SOF + DCV +/- RBV	24s		
		<b>Fracaso a triple terapia con BOC/ TVR</b>	LDV/SOF + RBV	12s	
			SOF + DCV +/- RBV	24s	
	SMV + SOF +/- RBV		12s		
	<b>Alternativas si el médico lo considera (en función de las características del paciente) y el paciente acepta</b>	PegIFN + RBV + antiviral directo: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SMV</li> <li>▪ SOF</li> </ul>	PegIFN+RBV x24s+SMVx12s PegIFN+RBV + SOFx12s	SMV: Naïve o recidivas (excepto G1a con Q80k) F2-F3 SOF: Naïve F2-F3.	

Tratamiento previo/ fibrosis	Tratamiento	Duración	Consideraciones
<b>Genotipo 2</b>			
<b>Naïve F2-F3</b>	SOF + RBV	12s	
<b>Pretratados y/ o cirróticos</b>	SOF + RBV + PegIFN, si se tolera	12s	Opción preferente, si se tolera PegIFN.
	SOF + RBV si no se tolera PegIFN	16s	
<b>No pueden recibir o bien tienen intolerancia a RBV</b>	SOF + DCV	24s	Incluido en el anexo 1.
<b>Naïve F2-F3</b>	PegIFN + RBV	16-24s	Incluido en el anexo 1. Si el médico considera y el paciente acepta. Si no hay RVR a las 4 sem, añadir SOF.
<b>Genotipo 3</b>			
<b>Naïve</b>	DCV + SOF	12s	Excepto en cirróticos, en los que la eficacia es inferior, por lo que se recomienda valorar otras alternativas o, bien añadir RBV y prolongar a 24s, aunque no hay datos que lo sustenten.
	SOF + RBV	24s	
	SOF + RBV + PegIFN	12s	
	LDV/ SOF + RBV	12s	
<b>Pretratados F2-F3</b>	DCV + SOF	12s	Excepto en cirróticos, en los que la eficacia es inferior, por lo que se recomienda valorar otras alternativas o, bien prolongar a 24s, aunque no hay datos que lo sustenten.
	SOF + RBV	24s	
	SOF + RBV + PegIFN	12s	
	LDV/ SOF + RBV	12s	
<b>Pretratados cirróticos</b>	SOF + RBV + PegIFN	12s	
	LDV/ SOF + RBV	24s	No hay datos
	DCV + SOF	24s	No hay datos

Tratamiento previo/ fibrosis	Tratamiento	Duración	Consideraciones
<b>Genotipo 4</b>			
<b>Naïve y recaídas</b>	OBV/PTV/rtv +RBV	12s	Excepto en cirróticos, en los que se recomienda prolongar a 24s, aunque no hay datos que lo sustenten.
	LDV/SOF	12s	Extensión de la indicación. En cirróticos valorar 24s.
	SOF +RBV	24s	
	SOF + SMV	12s	Extensión de la indicación.
<b>No respondedores</b>	OBV/PTV/rtv +RBV	12s	Excepto en cirróticos, en los que se recomienda prolongar a 24s, aunque no hay datos que lo sustenten.
	LDV/SOF +/- RBV	12s	En cirróticos valorar 24s
	SOF +RBV	24s	
	SOF + SMV +/- RBV	12s	Extensión de la indicación.
<b>Alternativas si el médico/ paciente consideran en función de las características del paciente</b>	PegIFN + RBV + antiviral directo: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SMV</li> <li>▪ SOF</li> </ul>	PegIFN+RBV x 24s+ SMVx12s PegIFN+RBV + SOFx12s	SMV: Naïve o recidivas (excepto G1a con Q80k) F2-F3 SOF: Naïve F2-F3.
<b>Genotipos 5 y 6</b>			
<b>Naïve y fracaso a biterapia</b>	SOF + PegIFN + RBV	12s	Priorizar F4
<b>Alternativa</b>	PegIFN + RBV	48s	
<b>Excepciones F0-F1</b>			
<b>Pacientes con manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad</b>	Tratamiento en función del genotipo	Duración en función del tratamiento prescrito	Tratamiento preferentemente con una combinación libre de interferón
<b>Pacientes con alta carga viral y con alto nivel de contagio, en función de su situación social/profesional</b>			Tratamiento con las combinaciones recogidas en la tabla, excepto en genotipo 2 en el que, si son naïve, iniciarán específicamente con PegIFN + RBV 16-24s, añadiendo SOF si no hay RVR a las 4 sem.
<b>Mujeres jóvenes con deseos de procrear</b>			
<b>Otros pacientes F0-F1</b>			PegIFN + RBV

Tratamiento previo/ fibrosis	Tratamiento	Duración	Consideraciones		
<b>Lista de espera trasplante hepático (documentada)</b>					
<b>Genotipo 1</b>	OBV/PTV/rtv + DSV +RBV	No se ha establecido la duración óptima	Recomendable carga viral indetectable al menos 4s antes de trasplante.		
	LDV/SOF + RBV				
	SMV + SOF +/- RBV				
	SOF + DCV +/- RBV				
<b>Genotipo 2</b>	SOF+DCV+/-RBV				
<b>Genotipo 3</b>	SOF+DCV+/-RBV				
	LDV/SOF + RBV				
<b>Genotipo 4</b>	OBV/PTV/rtv + RBV				
	LDV/SOF + RBV				
	SMV + SOF +/- RBV				
<b>Pacientes trasplantados con recidiva de la infección por VHC</b>					
<b>Genotipo 1</b>	OBV/PTV/rtv + DSV +RBV			24s	
	LDV/SOF + RBV	12-24s			
	SMV + SOF +/- RBV	12s			
	SOF + DCV +/- RBV	24s			
<b>Genotipo 2</b>	SOF +RBV	24s			
<b>Genotipo 3</b>	SOF+DCV+/-RBV	12-24s			
	LDV/SOF + RBV	12 - 24s			
<b>Genotipo 4</b>	OBV/PTV/rtv + RBV	12s			
	LDV/SOF + RBV	12s – 24s			
	SMV + SOF +/- RBV	12s			
	SOF + DCV +/- RBV	24s			

**Abreviaturas:**

PegIFN: Peginterferon; RBV: Ribavirina; SMV: Simeprevir, SOF: Sofosbuvir, DCV: Daclatasvir; OBV/PTV/rtv: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; DSV: Dasabuvir; LDV/SOF: Ledipasvir/ sofosbuvir RVR: Respuesta viral rápida.

***ANEXO B: Estudio preliminar del tratamiento de los pacientes con infección crónica por VHC con los nuevos AAD en el Hospital Universitario de Salamanca.***

Presentamos los datos de los primeros pacientes tratados con los nuevos antivirales de acción directa en terapias libres de interferón. Se han incluido 83 pacientes, 56 (67,5%) hombres y 25 (32,5%) mujeres. La edad media  $\pm$  DE fue de 55,3  $\pm$  8,6 años. Las características basales demográficas, relacionadas con el virus, del tratamiento recibido y el tipo de respuesta, y del grado de enfermedad hepática se presentan en la Tabla 1.

Los tratamientos realizados han sido diferentes combinaciones de sofosbuvir (SOF), simeprevir (SMV), daclatasvir (DCV), ledispavir (LDV), ombitasvir (OBV), paritaprevir (PTV), ritonavir (rtv) y Dasabuvir (DSV), en función del genotipo viral, el grado de fibrosis y el tipo de paciente, en relación a la existencia de tratamiento previo y su respuesta. En la mayoría de los pacientes se añadió al tratamiento la ribavirina (RBV). La duración del tratamiento ha sido 8-12-16-24 semanas en función de la terapia administrada y las características basales del paciente (Tabla 2).

Se tienen datos al final del tratamiento antiviral en 66 pacientes, 65 (98,5%) tuvieron respuesta virológica. En el grupo global, 44/45 (97,8%) de los pacientes valorados en la semana 12 después de haber terminado la terapia antiviral, habían tenido una respuesta viral sostenida. Todos los pacientes evaluados con RVS-12 habían tenido respuesta viral al final del tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes fueron la anemia y la cefalea. Desarrollaron anemia 5 (6,0%) pacientes, todos incluían RBV en el tratamiento. La presencia de cefalea estuvo presente en 5 (6,0%) de los pacientes. Otros efectos secundarios descritos fueron prurito, astenia, síndrome depresivo, aumento de TSH y vasculitis.

Tabla 1. Características de los pacientes con AAD en terapia sin IFN.

CARACTERÍSTICAS BASALES	VALOR
Edad (años), media ( $\pm$ DE)	55.3 ( $\pm$ 8,6)
Sexo (V/M), n (%)	56 (67,5) / 25 (32,5)
Genotipo VHC (1a,1b,2,3,4), n (%)	19 (22,9) / 43 (51,8) / 3 (3,6) / 11 (13,3) / 7 (8,4)
Carga viral (UI/ml), mediana (RIC)	1.844.000 (523.500-4.149.000)
Tratamiento previo, n (%)	
Ninguno	32 (38,6)
IFN+RBV	1 (1,2)
PegIFN+RBV	44 (7,2)
PegIFN+RBV+BOC/TEL	6 (7,2)
Tipo de paciente, n (%)	
Naïve	32 (38,6)
Recidiva	18 (21,7)
Respondedor parcial	3 (3,6)
Respondedor nulo	28 (33,7)
Efecto Adverso	2 (2,4)
Fibrosis, n (%)	
F1	5 (6,0)
F2	11 (13,3)
F3	13 (15,7)
F4	54 (65,0)

Tabla 2. Número de pacientes tratados con cada combinación de antivirales

TIPO DE TRATAMIENTO	PACIENTES, n (%)
SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR (± RBV)	16 (19,3)
SOFOSBUVIR + DACLATASVIR (± RBV)	17 (20,5,3)
SOFOSBUVIR + RBV	4 (4,8)
SOFOSBUVIR + SIMEPREVIR (± RBV)	24 (28,9)
OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DASABUVIR (± RBV)	22 (26,5)