

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE FARMACIA**



**TESIS DOCTORAL**

**Efectividad y seguridad a largo plazo de los antivirales de acción directa en pacientes con hepatitis C crónica de un hospital terciario**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Isabel Cidoncha Muñoz**

**Directoras**

**Luisa-Consuelo García Buey**  
**Teresa Ortega Hernández-Agero**  
**María Pérez Abánades**

**Madrid**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**



**TESIS DOCTORAL**

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE LOS  
ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN PACIENTES CON  
HEPATITIS C CRÓNICA DE UN HOSPITAL TERCIARIO**

Tesis que presenta para obtener grado de Doctor

Dña. Isabel Cidoncha Muñoz

Directores:

Dra. Luisa-Consuelo García Buey

Dra. Teresa Ortega Hernández-Agero

Dra. María Pérez Abánades

Madrid, 2019



# **EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA DE UN HOSPITAL TERCIARIO**

Memoria que presenta Isabel Cidoncha Muñoz

Para aspirar al Grado de Doctor en Farmacia

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dra. Luisa-Consuelo García Buey

Dra. Teresa Ortega Hernández-Agero

Dra. María Pérez Abánades

Isabel Cidoncha Muñoz

Aspirante al Grado de Doctor



**Dra. Luisa-Consuelo García Buey**, Profesora Asociada del Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Facultativo Especialista del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa.

**Dra. Teresa Ortega Hernández-Agero**, Profesor Titular del Departamento de Farmacología, Farmacognosia y Botánica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

**Dra. María Pérez Abánades**, Facultativo Especialista del Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de La Princesa.

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado **EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA DE UN HOSPITAL TERCIARIO**, ha sido realizado por la Licenciada en Farmacia **Dña. Isabel Cidoncha Muñoz** bajo nuestra dirección, para la obtención del Grado de Doctor, y considerando que se ha concluido y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, se expide en Madrid, 2019.

Dra. Luisa-Consuelo García Buey

Dra. Teresa Ortega Hernández-Agero

Dra. María Pérez Abánades





UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE  
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS  
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. Isabel Cidoncha Muñoz,  
estudiante en el Programa de Doctorado D9BI - DOCTORANDO EN FARMACIA,  
de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de  
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y  
titulada:

Efectividad y seguridad a largo plazo de los antivirales de acción directa en pacientes con Hepatitis C crónica de un hospital terciario

y dirigida por: Luisa Consuelo García Buey  
María Pérez Abánades  
Teresa Ortega Hernández-Agero

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 17 de agosto de 2019

Fdo.: \_\_\_\_\_

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en  
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.



# ***AGRADECIMIENTOS***



***A mis padres***



## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. María Pérez Abánades por la confianza depositada en mí desde mi llegada al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de La Princesa, por su generosidad y su estímulo constante, que me ha impulsado a mejorar día tras día en esta profesión y a desarrollar este proyecto. Gracias por ser una gran compañera y amiga.

Al Servicio de Digestivo del Hospital Universitario de la Princesa, en especial a la Dra. Leticia González y la Dra. Yolanda Real por todos los conocimientos que me transmitieron durante mi rotación en el Área de Hepatología. A la Dra. Marisa García Buey por su gran accesibilidad, por apoyarme en todo momento y por hacerlo todo tan fácil, es enorme la satisfacción que siento por haber podido contar contigo.

A la Dra. Teresa Ortega Hernández-Agero por ser la primera persona que me alentó y orientó en la elaboración de esta tesis doctoral durante mis años de carrera. Gracias por tus consejos, por estar siempre disponible, por tu cercanía, por tu amabilidad. Es un orgullo para mí ser discípula tuya.

A los pacientes que han formado parte de este trabajo de investigación. Sin ellos no hubiera sido posible llevarlo a cabo.

Al Dr. Alberto Morell Baladrón por ser mi gran maestro, mi referencia, por ser un ejemplo a seguir tanto a nivel profesional como personal, por convertirme en lo que soy hoy. Gracias por demostrarme afecto sincero diariamente. Gracias por impulsarme a luchar, a ser firme y paciente. Gracias por estar siempre.

A todos mis compañeros del Hospital Universitario de La Princesa, en especial a la Dra. Amparo Ibáñez Zurriaga por ser tan buena conmigo y protegerme tanto. A la Dra. Esther Ramírez Herráiz por aconsejarme y enseñarme tan bien, porque una cosa es saber y otra saber enseñar, y de ti uno aprende aunque no quiera. A mis compañeros de residencia y amigos: Dra. María Ruíz López, Dra. Silvia Ruíz García, Dr. Alberto Calvo García, por los buenos momentos compartidos y por animarme siempre durante la realización de este proyecto, estoy muy orgullosa de vosotros. En definitiva, a todo el Servicio de Farmacia

del Hospital Universitario de La Princesa, enfermeras, personal auxiliar de enfermería, técnicos, celadores, personal administrativo, personal de limpieza. Gracias por confiar en mí.

A mis padres, Pedro e Inés, por ser los pilares fundamentales de mi vida, porque lo que soy hoy es un reflejo de la luz que habéis proyectado en mí, por la fe incondicional que siempre tenéis en mí. Nunca terminaré de agradeceros todo lo que habéis hecho y hacéis por mí, nunca seré lo suficientemente mayor como para no necesitaros.

A mi Daniel, mi niño, gracias por cuidarme y protegerme siempre a pesar de ser el hermano pequeño, por compartir la vida juntos, por hacerme cada día más fuerte.

A mi Ángel de la Guarda, mi segunda madre, mi abuela Isabel, lo más grande de mi vida, la persona más buena del mundo, gracias por tu entrega incondicional, gracias por ser como eres, mi mayor orgullo es ser a tu imagen y semejanza.

A mi tío Jose, mi segundo padre, mi hermano mayor, mi amigo, mi confidente y compañero de viajes, no sé qué haría sin ti.

A mi mayor tesoro, mi Víctor, mi gran amor, gracias por quererme tanto y tan bien, por tu paciencia, que conmigo es necesaria, por saberme llevar, por tu bondad, por tu apoyo diario, por enseñarme lo que es el amor verdadero. Eres el motor de mis días. Gracias por hacerme feliz. Gracias por darle vida y color a mis sueños. Te admiro y aprendo de ti cada día.

A Begoña, por ser una persona admirable en todos los sentidos, gracias por ser como eres conmigo. A Víctor, por sus buenos consejos. Gracias a los dos por cuidarme como a una hija.

A todos mis amigos. A Natalia, por ser única y especial y haberme dado tanto en poco tiempo. A Jorge, por ser excepcional. Es una gran suerte teneros.

## ***ABREVIATURAS***



## ABREVIATURAS

AAD	Antivirales de acción directa
Ac	Anticuerpos
ADNc	Ácido desoxirribonucleico complementario
AEEH	Asociación Española para el Estudio del Hígado
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ALT	Alanina aminotransferasa
ANRS	France Recherche Nord&Sud Sida-HIV Hépatites
AR	Nafirregulina
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
AST	Aspartato aminotransferasa
BOC	Boceprevir
CEIm	Comité de Ética de la Investigación con medicamentos
CHC	Carcinoma hepatocelular
CMH-I	Complejo mayor de histocompatibilidad tipo I
CMH-II	Complejo mayor de histocompatibilidad tipo II
CPA	Células presentadoras de antígenos
COX-2	Ciclooxigenasa tipo 2
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCV	Daclatasvir
DSV	Dasabuvir
EASL	European Association for the Study of the Liver
EMA	Agencia Europea del Medicamento
EBR	Elbasvir
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EphA2	Ephrin receptor A2
EIA	Enzimoimmunoanálisis
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FDA	Food and Drug Administration
GGT	Gamma Glutamyl Transpeptidasa

GLE	Glecaprevir
GMSI	Gammapatía monoclonal de significado incierto
GOT	Transaminasa glutámico-oxalacética
GP-73	Proteína de Golgi 73
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica
GZR	Grazoprevir
HB-EGF	Factor de crecimiento epidérmico que une heparina
HCC	Hepatitis C crónica
HNANB	Hepatitis no-A no-B
IFN	Interferón
Ig	Inmunoglobulina
IL-2	Interleucina 2
INR	International Normalized Ratio
IP	Inhibidor de la proteasa
IRES	Internal ribosome entry site
Kpa	Kilopascales
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LDV	Ledipasvir
LLA	Leucemia linfoide aguda
LLC	Leucemia linfoide crónica
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMC	Leucemia mieloide crónica
LNH	Linfoma no-Hodgkin
LNH-B	Linfoma no-Hodgkin de células B
LOES	Lesiones ocupantes de espacio
LVP	Lipoviropartícula
MAVS	Proteína de señalización antiviral mitocondrial
MEC	Matriz extracelular
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MyD88	Factor 88 de diferenciación mieloide
NAT	Amplificación de ácidos nucleicos
NF-kB	Factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa de células B activadas
NK	Natural Killer
NLR	Receptor análogo al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos

NOD	Dominio de oligomerización de nucleótidos
NPC1L1	Nieman-Pick C1-like1
OBV	Ombitasvir
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORF	Open reading frame
PIB	Pibrentasvir
PAMPs	Patrones moleculares asociados a patógenos
PBE	Peritonitis bacteriana espontánea
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
Peg-IFN	Interferón pegilado
PRRs	Receptores de reconocimiento de patrones
PTV	Paritaprevir
Rb	Retinoblastoma
RBV	Ribavirina
RIG-1	Genes inducibles por ácido retinoico
RLRs	Receptores análogo al gen I inducible por ácido retinoico
Rtv	Ritonavir
RFT	Respuesta al finalizar el tratamiento
RVR	Respuesta viral rápida
RVS	Respuesta viral sostenida
Seimc	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SMV	Simeprevir
SHR	Síndrome hepatorenal
SOF	Sofosbuvir
SR-B1	Scavenger receptor class B type 1
TCR	Receptor de linfocitos T
TGF	Factor de crecimiento de transformación
TLRs	Receptores tipo Toll
TVR	Telaprevir
TMA	Amplificación mediada por transcripción
TNF	Factor de necrosis tumoral
TP	Tiempo de protrombina
TRAF6	Receptor TNF asociado a factor 6

UTR	Untranslated region
UI/ml	Unidades internacionales por mililitro
VEGF	Factor de crecimiento de endotelio vascular
VEGFR	Receptor del factor de crecimiento de endotelio vascular
VEL	Velpatasvir
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
VOX	Voxilaprevir
VPH	Virus del papiloma humano

# ***ÍNDICE***



## **AGRADECIMIENTOS**

## **ABREVIATURAS**

## **INDICE**

I.- INTRODUCCIÓN .....	47
1. VIRUS DE LA HEPATITIS C .....	48
1.1. Etiopatogenia .....	48
1.2. Epidemiología y vías de transmisión .....	58
1.3. Historia natural de la infección por VHC .....	62
1.4. Métodos diagnósticos de la infección por VHC .....	65
1.5. Tratamiento del VHC .....	70
2. VHC Y CÁNCER .....	119
2.1. VHC Y CHC .....	119
2.2. VHC y tumores extrahepáticos .....	134
II.- OBJETIVOS .....	141
1. OBJETIVO PRINCIPAL .....	141
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	141
III.- MATERIAL Y MÉTODOS .....	145
1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	145
2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO .....	145
2.1. Criterios de inclusión .....	145
2.2. Criterios de exclusión .....	146
2.3. Tamaño muestral .....	146
3. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO .....	146
4. VARIABLES DEL ESTUDIO .....	146
4.1. Variables demográficas .....	146
4.2. Variables clínicas .....	147

4.3. Variables farmacológicas o de tratamiento .....	153
4.4. Variables de respuesta al tratamiento .....	154
5. METODOLOGÍA .....	155
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	156
7. ASPECTOS ÉTICOS .....	158
7.1. Evaluación beneficio-riesgo .....	158
7.2. Interferencia con los hábitos de prescripción médica .....	158
7.3. Consentimiento informado .....	159
7.4. Confidencialidad de datos .....	159
IV.- RESULTADOS .....	163
1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO .....	163
2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....	164
3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y DE EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO .....	175
4. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA .....	178
4.1. Efectividad según sexo .....	178
4.2. Efectividad según edad .....	179
4.3. Efectividad según genotipo .....	180
4.4. Efectividad según grado de fibrosis hepática .....	182
4.5. Efectividad según tipo de paciente (naive o pretratado) .....	183
4.6. Efectividad según esquema de tratamiento prescrito .....	183
4.7. Efectividad según presencia o ausencia de cirrosis .....	185
4.8. Efectividad según existencia o no de antecedentes oncológicos .....	186
5. COMPARACIÓN ENTRE VARIABLES EN ESTADO BASAL, AL FINALIZAR TRATAMIENTO Y AL AÑO DE FINALIZAR EL MISMO .....	186
5.1. Valores de fibroscan .....	187
5.2. Grado de fibrosis hepática .....	188

5.3. Variables analíticas .....	189
Muestra completa.....	189
Subgrupo genotipos 1 .....	190
Subgrupo genotipos no-1 .....	192
6. PERFIL DE SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO .....	197
6.1. Efectos adversos al tratamiento .....	197
6.2. Desarrollo de neoplasias .....	201
6.3. Hepatocarcinoma .....	206
V.- DISCUSIÓN .....	211
1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES .....	211
2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES .....	212
3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y DE EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO.....	214
4. PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AAD .....	219
4.1. Aparición de tumores tras finalizar el tratamiento con AAD .....	221
5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	227
6. FORTALEZAS .....	228
VI.- CONCLUSIONES .....	231
VII.- BIBLIOGRAFIA .....	235
VIII. ANEXOS .....	259
1. APROBACIÓN CEIm.....	259
2. APROBACIÓN AEMPS .....	260
IX. PUBLICACIONES.....	262
1. PUBLICACIONES EN REVISTAS .....	262
2. COMUNICACIONES A CONGRESOS.....	263

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del VHC.....	49
Figura 2. Esquema de la organización del genoma del VHC.....	50
Figura 3. Ciclo vital del VHC .....	52
Figura 4. Filogenia y distribución de los genotipos más frecuentes del VHC .....	54
Figura 5. Distribución de los genotipos del VHC en Europa Central .....	55
Figura 6. Distribución de los genotipos del VHC en el Oeste de Europa .....	55
Figura 7. Prevalencia de la infección por VHC en la población general .....	58
Figura 8. Prevalencia de la infección por VHC y total de infectados en Europa.....	59
Figura 9. Historia natural de la infección por VHC y factores que pueden modificarla de forma negativa.....	64
Figura 10. Evolución del tratamiento para la infección por VHC en los últimos años...72	
Figura 11. Dianas de acción de los AAD .....	72
Figura 12. Evolución de la eficacia del tratamiento de la HCC .....	73
Figura 13. Factores a tener en cuenta para la elección del tratamiento adecuado.....	74
Figura 14. Diseño y resultados de los estudios ION-1 e ION-2.....	76
Figura 15. Diseño del estudio SAPPHIRE-I .....	81
Figura 16. Tasas de RVS global y en función del genotipo. Estudio SAPPHIRE-I .....	82
Figura 17. Tasas de RVS obtenidas en el estudio GARNET .....	83
Figura 18. Eficacia en subpoblaciones de pacientes con genotipo 1b. Estudio GARNET .....	84
Figura 19. Diseño de los estudios PEARL-IV y PEARL-III .....	85
Figura 20. Resultados obtenidos en los estudios PEARL-III y PEARL-IV.....	85
Figura 21. RVS12 en cada grupo de tratamiento, en general y según subgrupos en el estudio de Poordad et al. ....	86
Figura 22. Tasas de RVS en pacientes pertenecientes a las cohortes 1 y 2. Estudio COSMOS .....	90
Figura 23. Diseño de la cohorte TRIO .....	90
Figura 24. RVS12 global obtenida en la cohorte TRIO.....	91
Figura 25. Distribución de los regímenes de tratamiento en la cohorte TARGET .....	91
Figura 26. Tasas de RVS obtenidas en el estudio OPTIMIST-1 .....	92

Figura 27. RVS en función de la existencia o no de cirrosis en la totalidad de pacientes y en naive o pretratados. Estudio ALLY-3 .....	98
Figura 28. Tasas de RVS en pacientes con cirrosis compensada. Estudio de Foster et al. ....	100
Figura 29. Tasas de RVS en función del régimen de tratamiento recibido y la duración del mismo en el estudio de Hezode et al.....	101
Figura 30. Tasas de RVS obtenidas en el estudio PEARL-1 .....	105
Figura 31. Resultados obtenidos en el estudio AGATE-I .....	106
Figura 32. Ruta de Wnt/beta-catenina .....	123
Figura 33. Ruta Ras/Raf/MEK/ERK .....	124
Figura 34. Ruta PI3K/Akt/mTOR.....	125
Figura 35. Diseño del estudio de Reig et al. en CHC .....	129
Figura 36. Diseño del estudio de Conti et al.....	130
Figura 37. Análisis de Kaplan-Mayer de la presencia de CHC en relación al inicio del tratamiento en la cohorte AURIC y en pacientes cirróticos con RVS tratados con peg-IFN+RBV .....	131
Figura 38. Estudios y meta-análisis que demuestran la relación existente entre el VHC y el desarrollo de tumores extrahepáticos.....	134
Figura 39. Riesgo de mortalidad a tres meses en la escala MELD.....	150
Figura 40. Composición de la muestra según edad (n=323).....	164
Figura 41. Composición de la muestra según el género (n=323) .....	164
Figura 42. Clasificación de pacientes según el genotipo (n=323) .....	165
Figura 43. Clasificación de pacientes según genotipo1 y no-1 (n=323).....	165
Figura 44. Valores de Fibroscan (n=315) .....	167
Figura 45. Grado de fibrosis hepática (n=323).....	168
Figura 46. Esquemas de tratamiento prescritos (n=323) .....	177
Figura 47. Grado de fibrosis hepática basal y postratamiento con AAD .....	188
Figura 48. Variación de los valores de GOT en estado basal, al finalizar tratamiento y al año de finalizar el mismo (n=322). Diagrama de medias .....	194
Figura 49. Variación de los valores de GOT en estado basal, al finalizar tratamiento y al año de finalizar el mismo, según genotipo. Diagrama de medias.....	194
Figura 50. Variación de los valores de GPT en estado basal, al finalizar tratamiento y al año de finalizar el mismo (n=322). Diagrama de medias .....	195

Figura 51. Variación de los valores de GPT en estado basal, al finalizar tratamiento y al año de finalizar el mismo, según genotipo. Diagrama de medias .....	195
Figura 52. Variación de los niveles de GGT en estado basal, al finalizar tratamiento y al año de finalizar el mismo (n=322). Diagrama de medias .....	196
Figura 53. Variación de los niveles de GGT en estado basal, al finalizar tratamiento y al año de finalizar el mismo, según genotipo. Diagrama de medias .....	196

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resultados obtenidos en el estudio de Kowdley et al.....	76
Tabla 2. Efectos adversos más comunes observados en el estudio de Kowdley et al. ...	77
Tabla 3. Resultados obtenidos en el estudio de Reddy et al. ....	77
Tabla 4. Efectos adversos más comunes observados en el estudio de Reddy et al. ....	78
Tabla 5. Resultados obtenidos en el estudio de Wyles et al. ....	79
Tabla 6. Efectos adversos más comunes observados en el estudio de Wyles et al.....	79
Tabla 7. Resultados obtenidos en el estudio SIRIUS .....	80
Tabla 8. Efectos adversos más comunes observados en el estudio SIRIUS.....	80
Tabla 9. Efectos adversos más comunes observados en el estudio SAPPHIRE-I.....	82
Tabla 10. RVS12 en cada grupo de tratamiento, según subgenotipo y tipo de respuesta al tratamiento previo. Estudio de Poordad et al. ....	87
Tabla 11. Resultados obtenidos en el estudio ANRS CO22 Hepather .....	88
Tabla 12. Variables asociadas con RVS en el estudio ANRS CO22 Hepather .....	89
Tabla 13. Concordancia entre RVS4 y RVS12 en la cohorte TARGET .....	92
Tabla 14. Resultados obtenidos en el estudio OPTIMIST-2 .....	93
Tabla 15. Resultados obtenidos en el estudio FISSION.....	95
Tabla 16. Resultados obtenidos en el estudio VALENCE .....	96
Tabla 17. Resultados obtenidos en la cohorte TARGET (genotipo 2).....	97
Tabla 18. Efectos adversos observados en la cohorte TARGET (genotipo 2).....	97
Tabla 19. Resultados obtenidos en el estudio ALLY-3+.....	99
Tabla 20. Tasas de RVS en pacientes con genotipo 3 en el estudio de Welzel et al. en práctica clínica real .....	101
Tabla 21. Resultados obtenidos en el estudio SYNERGY .....	103
Tabla 22. Resultados obtenidos en el estudio ION-4.....	104
Tabla 23. Tasas de RVS obtenidas en el estudio AGATE-II.....	107
Tabla 24. Resultados obtenidos en el estudio de Abergel et al.....	108
Tabla 25. Resultados obtenidos en el estudio ELECTRON-2.....	109
Tabla 26. Recomendaciones de tratamiento para pacientes con HCC sin cirrosis, tanto naive como pretratados .....	117
Tabla 27. Recomendaciones de tratamiento para pacientes con HCC con cirrosis compensada, tanto naive como pretratados .....	118

Tabla 28. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio de Kozbial et al.....	131
Tabla 29. Características de los pacientes tratados y desarrollo de CHC en el estudio de Cardoso et al.....	132
Tabla 30. Escala de Child-Pugh .....	149
Tabla 31. Distribución de genotipos en función del sexo. Análisis inferencial (n=323) .....	166
Tabla 32. Distribución de genotipos en función de la edad. Análisis inferencial (n=323) .....	166
Tabla 33. Variables clínicas en estado basal en pacientes con HCC. Análisis exploratorio y descriptivo (n=323).....	169
Tabla 34. Variables clínicas en estado basal en función del sexo. Análisis inferencial (n=323).....	170
Tabla 35. Variables clínicas en estado basal en función de la edad. Análisis inferencial (n=323).....	172
Tabla 36. Variables clínicas categóricas en estado basal. Análisis descriptivo (n=323) .....	173
Tabla 37. Variables clínicas categóricas en estado basal en función del sexo. Análisis inferencial (n=323).....	174
Tabla 38. Variables clínicas categóricas en estado basal en función de la edad. Análisis inferencial (n=323).....	175
Tabla 39. Pacientes naive y previamente tratados. Análisis descriptivo (n=323).....	176
Tabla 40. Tasas de RVS obtenidas con AAD. Análisis descriptivo (n=323).....	178
Tabla 41. Efectividad según sexo. Análisis inferencial (n=322).....	179
Tabla 42. Efectividad según la edad. Análisis inferencial (n=322) .....	180
Tabla 43. Genotipo como factor predictor del éxito terapéutico. Análisis inferencial (n=322).....	181
Tabla 44. Grado de fibrosis hepática como factor predictor del éxito terapéutico. Análisis inferencial (n=322).....	182
Tabla 45. Tipo de paciente (naive o pretratado) como factor predictivo del éxito terapéutico. Análisis inferencial (n=322).....	183
Tabla 46. Análisis descriptivo de los esquemas de tratamiento y éxito terapéutico. Análisis descriptivo (n=322).....	184

Tabla 47. Esquema de tratamiento utilizado como factor predictivo de éxito terapéutico. Análisis inferencial (n=322) .....	185
Tabla 48. Presencia o ausencia de cirrosis como factor predictor de éxito terapéutico. Análisis inferencial (n=322) .....	185
Tabla 49. Existencia o no de antecedentes oncológicos como factor predictor de éxito terapéutico. Análisis inferencial (n=322).....	186
Tabla 50. Diferencias en los valores de fibroscan en estado basal y al año de finalizar tratamiento. Análisis inferencial .....	187
Tabla 51. Diferencias entre las variables analíticas en estado basal y postratamiento en la muestra completa (n=322). Análisis inferencial .....	189
Tabla 52. Diferencias entre las variables analíticas en estado basal y postratamiento en pacientes con genotipo 1 (n=275). Análisis inferencial.....	190
Tabla 53. Diferencias entre las variables analíticas en estado basal y postratamiento en pacientes con genotipos no-1 (n=47). Análisis inferencial.....	192
Tabla 54. Diferencias entre las variables analíticas al finalizar tratamiento y al año de finalizar el mismo en la muestra completa (n=322). Análisis inferencial .....	193
Tabla 55. Principales efectos adversos ordenados según incidencia. Análisis descriptivo (N=323).....	197
Tabla 56. Incidencia de los principales efectos adversos según genotipo. Análisis inferencial (n=322) .....	198
Tabla 57. Efectos adversos en función del grado de fibrosis. Análisis inferencial (n=322).....	199
Tabla 58. Efectos adversos en función del tipo de paciente (naive o pretratado). Análisis inferencial (n=322) .....	200
Tabla 59. Efectos adversos en función del esquema de tratamiento prescrito. Análisis inferencial (n=322) .....	201
Tabla 60. Antecedentes oncológicos .....	202
Tabla 61. Factores predictores de la aparición de tumores en el post tratamiento. Análisis inferencial (n=322) .....	204
Tabla 62. Distribución de los diferentes tumores en función de la presencia o ausencia de cirrosis .....	205
Tabla 63. Factores predictores de la aparición de hepatocarcinoma en el post tratamiento .....	206

Tabla 64. Incidencia de tumores en la población general española y en nuestro estudio.  
.....226

## ***RESUMEN***



## **RESUMEN**

**TÍTULO:** “Efectividad y seguridad a largo plazo de los antivirales de acción directa en pacientes con hepatitis C crónica en un hospital terciario”.

## **INTRODUCCIÓN**

La hepatitis crónica por virus hepatitis C (VHC) constituye un problema de salud de primer nivel, con 71 millones de personas afectadas, responsable de una importante morbimortalidad hepática y extrahepática. La infección por el VHC puede progresar a enfermedad hepática avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC).

El tratamiento para la infección por VHC ha cambiado radicalmente en los últimos años debido a la aparición de fármacos antivirales de acción directa (AAD) de segunda generación que se combinan entre sí y actúan sobre diferentes dianas terapéuticas claves para la replicación del virus, consiguiéndose tasas de respuesta viral sostenida (RVS) superiores al 95% en la mayor parte de los pacientes. Son regímenes de tratamiento de corta duración, administrados por vía oral y con escasos efectos adversos asociados, lo que se traduce en mayor comodidad y adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Después del tratamiento con AAD se espera la erradicación del virus y la mejora de la función hepática, grado de fibrosis y disminución de riesgo de desarrollo de CHC y otros tumores extrahepáticos.

Una de las preocupaciones más importantes en este momento es entender por qué una repentina aparición de CHC y tumores extrahepáticos es observada después del tratamiento con AAD.

## **OBJETIVO**

Estudiar la efectividad y seguridad a largo plazo del tratamiento con AAD de segunda generación, así como el desarrollo de neoplasias hepáticas y extrahepáticas en una cohorte de pacientes con enfermedad hepática avanzada, monoinfectados por VHC, en un hospital terciario.

### Objetivos secundarios:

- Determinar características sociodemográficas y clínicas de los pacientes tratados con AAD.
- Evaluar la mejoría clínica en la enfermedad hepática tras la finalización de tratamiento con AAD.
- Identificar posibles factores basales predictivos de respuesta virológica y clínica al tratamiento con AAD.
- Evaluar la seguridad durante el tratamiento con los AAD.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio observacional retrospectivo en pacientes con HCC no co-infectados con VIH que iniciaron tratamiento con AAD entre abril y diciembre de 2015, realizando su seguimiento durante 1 año.

VARIABLES recogidas: edad, sexo, genotipo, puntuación Child-Pugh, puntuación MELD (Model for End-Stage Liver Disease), variables clínicas y analíticas, grado de fibrosis, tipo de paciente (naive, recidivante, respondedor parcial, respondedor nulo), carga viral, esquema de tratamiento con AAD prescrito, efectos adversos al tratamiento y aparición de tumores hepáticos y extrahepáticos en el seguimiento de un año tras finalizar el tratamiento.

La efectividad del tratamiento se evaluó con la tasa de RVS, considerándose pacientes respondedores aquellos con carga viral del VHC indetectable 12 semanas después de finalizar el tratamiento.

Para evaluar la seguridad se registraron todos los efectos secundarios recogidos en la historia clínica de los pacientes, así como las complicaciones acontecidas durante el año siguiente a la finalización del tratamiento con AAD.

## RESULTADOS

Se incluyeron 323 pacientes, con una media de edad de 61,7 años (IC95% 60,6 - 62,9, con una desviación estándar de 10,4 años). De ellos, 174 (53,9%) eran hombres.

El genotipo más frecuente fue el 1b con 228 (70,6%) pacientes. Más de la mitad de la muestra, un 56,7%, eran pacientes cirróticos (grado de fibrosis hepática F4 según Fibroscan). En cuanto a los tratamientos previos, 148 (45,8%) pacientes eran naive y 175 (54,2%) habían recibido algún tratamiento previo.

La media del recuento de plaquetas en estado basal fue 170.087,0 U/L y los valores medios de transaminasas fueron los siguientes: GOT 78,3 (61,4) UI/L; GPT 87,0 (67,6) UI/L; GGT 86,3 (85,5) UI/L.

52 (16,1%) pacientes presentaron antecedentes oncológicos, siendo el hepatocarcinoma el más frecuente (12 pacientes; 3,7%).

El porcentaje de pacientes con RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento fue del 96,6%. Estratificando la muestra según el sexo, la tasa de RVS fue del 97,1% en hombres y 97,3% en mujeres. En cuanto a la edad, la tasa de RVS fue del 93,0% en pacientes  $\leq 55$  años, 98,2 % en el grupo de pacientes entre 56-70 años, y 100,0% en el grupo de  $\geq 71$  años. El genotipo 1 fue el que obtuvo mayor tasa de RVS en comparación con los genotipos no -1 (97,8% vs 93,6%), y teniendo en cuenta el subtipo, el 1b obtuvo mayor tasa de RVS que el 1a (98,2% vs 95,8%). La tasa de RVS disminuyó a medida que aumentaba el grado de fibrosis de los pacientes, siendo del 100% en F0-1 y del 96,2% en F4. Los pacientes naive presentaron una tasa de RVS del 97,3% vs 97,1% en pretratados. Los esquemas de tratamiento con AAD que obtuvieron mayores tasas de RVS fueron Sofosbuvir/Ledipasvir  $\pm$  Ribavirina (99,4%), Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir  $\pm$  Ribavirina (96,7%) y Sofosbuvir + Daclatasvir  $\pm$  Ribavirina (94,7%).

Al finalizar el tratamiento con AAD el porcentaje de pacientes con cirrosis disminuyó de un 56,7% a un 30%. La media del recuento de plaquetas al finalizar el tratamiento fue 182.372,7 U/L. La media de los valores de transaminasas al finalizar el tratamiento fue: GOT 25,4 (14,2) UI/L; media de GPT 22,7 (17,4) UI/L; media de GGT 29,2 (23,8) UI/L. Los efectos adversos más comunes fueron astenia (52,6%), cefalea (28,5%), molestias gastrointestinales (19,5%) e insomnio (17,3%).

30 (9,3%; IC95% 6,4% - 13,0%) pacientes desarrollaron algún tipo de tumor en el periodo de seguimiento de un año tras finalizar el tratamiento con AAD. El 90,0% de ellos eran tumores sólidos: 12/311 (3,8%) pacientes desarrollaron hepatocarcinoma de novo; 3/12 (25,0%) pacientes sufrieron recidiva de un hepatocarcinoma previo al inicio de tratamiento, que ya estaba en remisión completa; 3 (0,9%) pacientes desarrollaron cáncer colorrectal; 2 (0,6%) cáncer de mama; 2 (0,6%) pacientes desarrollaron cáncer de pulmón; 2 (0,6%) pacientes desarrollaron tumores de la cavidad oral y faringe; 1 (0,3%) paciente desarrolló melanoma; 1 (0,3%) paciente experimentó carcinoma de células renales y 1 (0,3%) desarrolló cáncer de vejiga. El 10,0% restante desarrolló tumores de tipo hematológico: 1 (0,3%) paciente desarrolló Linfoma no Hodgkin (LNH) de células B grandes difusas y 2 (0,6%) pacientes fueron diagnosticados de mieloma múltiple.

Es sabido que el desarrollo de estas enfermedades malignas requiere tiempo, lo que hace suponer que el tratamiento con AAD no es la principal razón de su aparición.

## CONCLUSIONES

- La efectividad del tratamiento con antivirales directos de segunda generación es muy alta, con tasas de RVS similares a las obtenidas en los ensayos clínicos de registro.
- Las variables clínicas y analíticas mejoran o se normalizan a largo plazo en los pacientes que presentan curación de la infección por VHC tras el tratamiento con AAD de segunda generación.
- La edad avanzada, el genotipo 1 y, concretamente el subtipo 1b, la ausencia de cirrosis y el grado de fibrosis poco avanzado son factores predictivos de buena respuesta y de regresión de la enfermedad hepática al tratamiento con AAD.
- La inexistencia de reacciones adversas graves demuestran la seguridad y el buen perfil de tolerabilidad de la segunda generación de antivirales directos.
- Los pacientes de nuestro estudio experimentan a largo plazo desarrollo de tumores hepáticos y extrahepáticos de novo y recidivas, aunque no parece existir una relación directa con el tratamiento con AAD de segunda generación.

# ***ABSTRACT***



## **ABSTRACT**

**TITLE:** “Long-term effectiveness and safety of direct-acting antivirals in patients with chronic hepatitis C at a tertiary hospital”

## **INTRODUCTION**

Hepatitis C is a major health problem, with 71 million people affected worldwide, responsible for significant hepatic and extrahepatic morbidity and mortality. The infection by hepatitis C virus can progress to advanced liver disease, cirrosis and hepatocellular carcinoma.

The treatment of hepatitis C virus infection has changed radically in recent years due the emergence of direct-acting antivirals that combine with each other and act on different therapeutic targets key for virus replication, achieving sustained virologic response rates higher than 95% in most patients. These are short duration treatment regimens, administered orally, with little adverse effects associated, which results in greater comfort and adherence. After the treatment with direct-acting antivirals, the HCV eradication, improvement of liver function, improvement in the degree of hepatic fibrosis, risk reduction for developing hepatocellular carcinoma and other extrahepatic tumors are expected.

One of the most important concerns right now is to understand why a sudden onset of hepatocellular carcinoma and extrahepatic tumors are observed after the treatment with direct-acting antivirals.

## **OBJECTIVES**

The main objective of this work is to evaluate the effectiveness and safety of second generation direct-acting antivirals and development of hepatic and extrahepatic malignancies on the cohort of HCV monoinfected patients with advanced liver disease at a tertiary hospital.

The secondary objectives of this work are:

- To determine sociodemographic and clinical characteristics of patients treated with direct acting-antivirals.
- To evaluate the improvement in liver function after the end of treatment with direct-acting antivirals.
- To identify predictive factors of virological and clinical response to treatment with direct-acting antivirals.
- To analyze the safety profile during DAA treatment.

## **METHODS AND MATERIALS**

Retrospective observational study of patients with chronic hepatitis C, non-coinfected with HIV, who started treatment with DAA from April to December 2015, for 1 year follow-up.

Several variables were collected: age, sex, genotype, Child-Pugh Score, MELD Score, clinical and analytical variables, fibrosis degree, patient type (naive, relapser, partial responder and non-responder), viral load, DAA-based regimens, side effects and hepatic and extrahepatic tumors for 1 year follow-up after the end of treatment with DAA.

Effectiveness was calculated as the percentage of patients with undetectable plasmatic viral load 12 weeks after the end of treatment.

To evaluate the safety profile of DAA-based regimens, all adverse effects acquired from medical history were collected, as well as complications that occurred 1 year after the end of treatment with DAA.

## **RESULTS**

A total of 323 patients were enrolled. The average age was 61,7 years (95% CI 60,6 - 62,9, standard deviation 10,4 years) and 174 (53,9%) were male. HCV 1b genotype was the most prevalent (228; 70,6% patients). More than half (56,7%) of the sample were cirrhotic patients (degree of hepatic fibrosis F4 according to Fibroscan). 148 (45,8%) patients were naive and 175 (54,2%) had received previous treatment. Median baseline platelet count in the study population was 170.087,0 U/L and median baseline liver

transaminases levels (GOT, GPT and GGT) were 78,3 (61,4) UI/L; 87,0 (67,6) UI/L and 86,3 (85,5) UI/L, respectively.

52 (16,1%) patients had a history of cancer, being hepatocellular carcinoma the most frequent tumor (12 patients; 3,7%).

The percentage of patients with SVR 12 weeks after finishing the treatment was 96,6%. This percentage was 97,1% in males and 97,3% in females. According to age, the rate of SVR was 93% in patients  $\leq 55$  years of age compared to 98,2% in patients 56-70 years of age and 100% in patients  $\geq 71$  years of age. The percentage of patients with SVR was higher in genotype 1 group than genotype non-1 group (97,8% vs 93,6%) and, according to subtype, the rate of SVR was higher in subtype 1b than 1a (98,2% vs 95,8%). The rate of SVR decreased as the degree of hepatic fibrosis increased, being 100% in F0-1 and 96,2% in F4. The percentage of patients with SVR 12 weeks after finishing the treatment was also studied according to the type of patients: 97,3% in the naive group and 97,1% in pretreated. According to different combinations of DAA, the rate of SVR was 99,4% in SOF/LDV $\pm$ RBV group; 96,7% OMB/PTV/r + DSV $\pm$ RBV; 94,7% SOF+DCV $\pm$ RBV. The percentage of cirrhotic patients decreased at the end of the treatment, from 56,7% to 30%. Median platelet count at the end of the treatment was 182.372,7 U/L and median liver transaminases levels (GOT, GPT and GGT) at the end of the treatment was 25,4 UI/L; 22,7 UI/L and 29,2 UI/L. The most common side effects were astenia (52,6%), headache (28,5%), gastrointestinal symptoms (19,5%) and insomnia (17,3%).

30 (9,3%; IC95% 6,4% - 13,0%) patients developed some type of tumor in 1-year follow-up period after the end of treatment with DAA. 90% of them were solid tumors: 12/311 (3,8%) patients developed de novo hepatocellular carcinoma; 3/12 (25,0%) patients suffered from hepatocellular carcinoma recurrence, which was in complete remission; 3 (0,9%) patients developed colorectal cancer; 2 (0,6%) patients developed breast cancer; 2 (0,6%) patients developed lung cancer; 2 (0,6%) patients developed oral cavity and oropharyngeal cancer; 1 (0,2%) patients developed melanoma; 1 (0,2%) patients suffered from renal cell carcinoma and 1 (0,2%) developed bladder cancer. The remaining 10% developed hematologic tumors: 1 (0,2%) developed non-Hodgkin B-cell lymphoma and 2 (0,6%) were diagnosed with myeloma multiple.

It is well known that the development of these malignant diseases requires time, which suggests that treatment with DAA is not the main cause of their appearance.

## **CONCLUSIONS**

-Effectiveness of second generation DAA is high, with rates of SVR similar to those obtained in clinical trials.

-Clinical and analytical variables improve or normalize in the long term in patients that are cured after the treatment with second generation DAA.

-Older age, genotype 1 and, specifically, subtype 1b, the absence of cirrosis and low fibrosis degree are predictive factors of good response and of regression of liver disease to the treatment with DAA.

-The absence of serious adverse events demonstrate the safety and good tolerability profile of the second generation DAA.

-Patients in our study experience hepatic and extrahepatic malignances, de novo and recurrences, although there seems to be no direct correlation with the treatment with DAA.

# ***I. INTRODUCCIÓN***



## I.- INTRODUCCIÓN

La hepatitis crónica por virus hepatitis C (VHC) constituye un problema de salud de primer nivel, con 71 millones de personas afectadas, responsable de una importante morbimortalidad hepática y extrahepática, siendo previsible que en nuestro país alcanzará su máximo impacto sanitario en el año 2030 (1–3). Entre 350.000 y 500.000 personas mueren anualmente por enfermedades hepáticas relacionadas con la hepatitis C, y entre el 50 y el 85% de individuos infectados desarrollará enfermedad crónica. La infección por el VHC puede progresar a enfermedad hepática avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) (4,5). CHC, también llamado hepatocarcinoma, es un tumor primario del hígado que proviene de los hepatocitos (6). En España es la séptima causa de muerte por cáncer y en Estados Unidos la novena. A pesar de los avances en técnicas de prevención y nuevas tecnologías tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, la incidencia y la mortalidad siguen siendo elevadas (662.000 muertes al año a nivel mundial). El CHC se diagnostica más frecuentemente en hombres que en mujeres (ratio 2,4:1) y es más común entre los 30 y 50 años, con un pico a los 70 años y con mayor incidencia en Asia Oriental y del Sur, África Media y Occidental, Melanesia y Micronesia/Polinesia (7,8).

El tratamiento para la infección por VHC ha cambiado radicalmente en los últimos años debido a la aparición de fármacos antivirales de acción directa (AAD) que se combinan entre sí y actúan sobre diferentes dianas terapéuticas claves para la replicación del virus, consiguiéndose tasas de respuesta viral sostenida (RVS) superiores al 95% en la mayor parte de los pacientes. Son regímenes de tratamiento de corta duración, administrados por vía oral y con escasos efectos adversos asociados, lo que se traduce en mayor comodidad y adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Como inconveniente cabe destacar el incremento en el impacto económico que estos AAD han supuesto en el presupuesto sobre los sistemas de salud a corto plazo. Esto es debido al aumento en el número de pacientes considerados aptos para recibir el tratamiento, dado el excelente perfil de seguridad de estos fármacos (9,10). La hepatitis C crónica (HCC) es una enfermedad que conlleva altos costes, tanto para el paciente como para el sistema sanitario. El tratamiento de esta enfermedad es un área de gran interés por la prevalencia del virus, por los elevados costes asociados a su tratamiento, así como por las consecuencias derivadas de la

progresión de la enfermedad y sus complicaciones. Estos costes han aumentado y se espera que sigan aumentando en la próxima década, sobre todo cuando los enfermos alcancen los estadios más avanzados de la enfermedad. A pesar del elevado coste, la sociedad en conjunto se beneficiaría económicamente de la erradicación del virus, ya que se evitarían gastos médicos relacionados con las complicaciones en los estadios más avanzados de la infección por VHC, como las descompensaciones derivadas de la cirrosis, el desarrollo de CHC y, como consecuencia, la necesidad de trasplante hepático.

## **1. VIRUS DE LA HEPATITIS C**

### **1.1. Etiopatogenia**

Aunque su origen no está claro, el VHC podía haber provenido de fuentes zoonóticas como los primates (monos, simios) y mamíferos (perros, caballos) (10). A finales de la segunda guerra mundial se habían definido dos tipos de hepatitis virales de transmisión diferente: hepatitis entérica y hepatitis parenteral, posteriormente nombradas hepatitis A y hepatitis B, respectivamente. Con el desarrollo de pruebas serológicas más sensibles se evidenció que había casos de hepatitis postransfusional que no eran causados por el virus de la hepatitis A ni B, describiéndose por primera vez una nueva enfermedad hepática que se denominó hepatitis no-A no-B (HNANB). El VHC fue identificado y caracterizado en 1989 después de múltiples investigaciones para la detección del genoma del virus de la HNANB, reconociéndose como la causa mayor de este tipo de hepatitis y una causa importante de las hepatitis crónicas (11). El hecho más notable de las infecciones por VHC es su capacidad para persistir aun en presencia de una buena respuesta inmune humoral y celular del huésped, debido a la alta tasa de mutaciones (cuasiespecies), que facilita mecanismos de escape, y a la elevada producción y aclaramiento de viriones de VHC, que se produce a un ritmo de  $10^{12}$  viriones/día, con una vida media del virión de 2,7 horas.

### 1.1.1. Estructura vírica y organización del genoma

El VHC es un virus perteneciente al género *Hepacivirus* y a la familia *Flaviviridae* (10,12). Es un virus que presenta ácido ribonucleico (ARN) como material genético, de pequeño tamaño, 55-68 nm de diámetro, formado por una envoltura externa constituida por lípidos de origen celular y dos glucoproteínas virales de envoltura, E1 y E2. En su interior se encuentra la nucleocápside icosaédrica, formada por proteínas Core (Figura 1) (10,11,13,14).

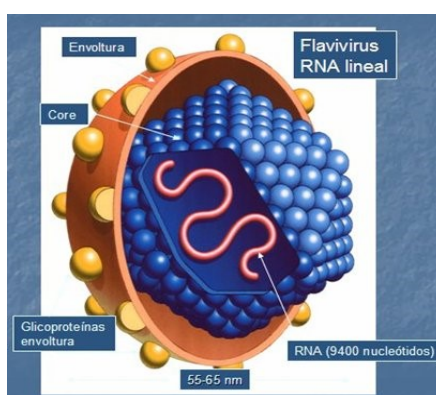


Figura 1. Estructura del VHC

Posee un genoma de cadena sencilla de ARN con polaridad positiva, con una longitud de 9.600 pares de bases, con una única estructura de lectura (ORF, open reading frame), que codifica un polipéptido único de aproximadamente 3.011-3.033 aminoácidos, con dos secuencias que no se traducen (UTR, untranslated region) en los extremos 5' y 3' del ácido nucleico. Este polipéptido es cortado por proteasas de codificación vírica y celular, dando lugar a un precursor poliproteico a partir del cual se producen las distintas proteínas funcionales, estructurales y no estructurales. Los genes estructurales (*core*, C; envoltura, E1 y E2) están localizados en la zona próxima al extremo 5' del genoma, mientras que los genes no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) son adyacentes al extremo 3'. Las regiones hipervariables de las proteínas de envoltura codifican las proteínas de la envoltura viral, que es distinta entre los diferentes tipos, lo que le permite al virus evadir las defensas inmunitarias del huésped, otorgándole una elevada heterogenicidad genética (Figura 2) (15–17).

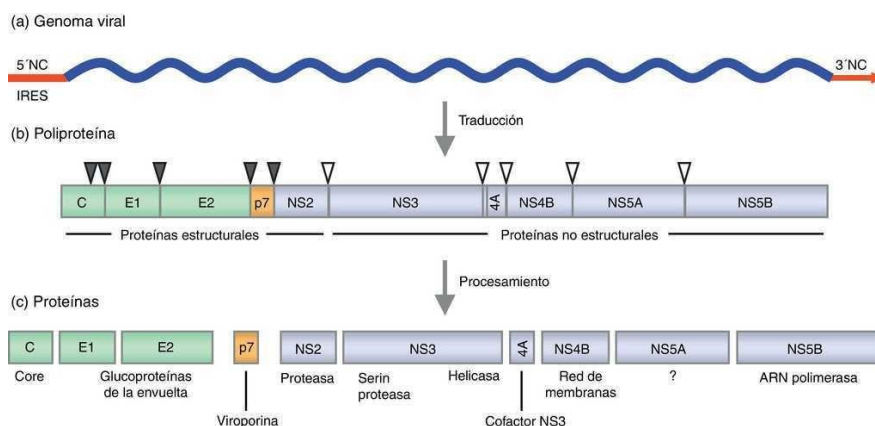


Figura 2. Esquema de la organización del genoma del VHC

Se ha descrito que el micro-ARN-122, que se expresa específicamente en hígado, se une al extremo 5', promoviendo la replicación y traducción del virus (18).

El IRES (internal ribosome entry site) es una secuencia de ARN con estructura secundaria compleja localizada en la región no traducida 5'-UTR de algunos ARN mensajeros (ARNm). La principal función de la región 5'-UTR es permitir la unión de la subunidad 40s del ribosoma de las células del huésped al ARNm vírico en la estructura IRES, iniciándose así la síntesis de proteínas.

### 1.1.2. Replicación viral

El VHC circula en suero de varias formas: viriones unidos a inmunoglobulinas, viriones maduros libres en la circulación sanguínea y viriones físicamente asociados a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o de muy baja densidad (VLDL), representando la fracción infecciosa, denominada lipoviropartícula (LVP) (19).

El VHC se replica principalmente en el citoplasma del hepatocito, siguiendo diferentes pasos. Las LVP del VHC entran en el hepatocito a través de endocitosis mediada por receptores de la superficie del hepatocito, tales como: receptor LDL, SR-B1 (*scavenger receptor class B type 1*) (20) y tetraspanina CD81 (21). Penetra en las uniones estrechas del hepatocito y allí se produce la unión de la partícula viral a la

occludina (22) y a la Claudina-1 (23), produciéndose la entrada del virus mediante un sistema dependiente de clatrina (24). Los receptores EGFR (*epidermal growth factor receptor*), EphA2 (*ephrin receptor A2*) y NPC1L1 (*Nieman-Pick C1-like 1*) regulan la interacción entre CD-81 y Claudina-1 y la fusión de la envuelta viral con la membrana plasmática del hepatocito (25,26). El endosoma formado es transportado hasta el retículo endoplasmático de la célula infectada, proceso mediado por dineína. Una vez ahí, el virus pierde la envoltura exterior y la cápside gracias a su acidificación (15,27). A continuación se libera el ARN genómico en el interior de la vesícula y, dirigido por el IRES de la región 5', se traduce, originando una única poliproteína (NH<sub>2</sub>-C-E1-E2-NS1-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH), procesada co- y post-traduccionalmente mediante proteasas celulares y virales, obteniendo un total de diez proteínas virales maduras: tres proteínas estructurales (Core, E1 y E2), proteína p7 y seis proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). Las proteínas virales forman el complejo de replicación, asociado a membranas intracelulares (28,29). Dentro de este complejo, el ARN de polaridad positiva es copiado a un ARN complementario de polaridad negativa mediante la ARN polimerasa dependiente de ARN, que sirve como molde para la síntesis de una nueva cadena positiva de ARN. Estos ARN genómicos servirán para la síntesis de nuevos ARN complementarios negativos, para la traducción en nuevas proteínas o para formar la nucleocápside del virus, en gran proximidad a las gotas lipídicas. Se postula que estas nucleocápsides adquieren la envoltura de glicoproteínas. Una vez ensambladas, las partículas del VHC se liberan a través de la vía de secreción celular y pueden infectar a hepatocitos subyacentes o llegar a la circulación, donde permanecen disponibles para infectar a un nuevo huésped. Aunque estos procesos son bastante desconocidos, se ha postulado la existencia de una relación entre el metabolismo de los lípidos y los procesos de ensamblaje y liberación del virus (30,31). Recientes estudios han demostrado que el Core se localiza principalmente en la red de membranas intracelulares que rodean las gotas lipídicas (*lipid droplets*) y reclutaría las proteínas no estructurales y los complejos de replicación en estrecha proximidad a las gotas lipídicas, donde se ensamblarían los viriones (32,33). Además, la vía de síntesis de VLDL también está implicada en la secreción del VHC. El uso de inhibidores o de ARN de interferencia contra componentes de la vía de síntesis de VLDL, como por ejemplo las proteínas de transferencia de triglicéridos

microsomales, Apo B y Apo E, reprimirían la secreción de partículas infecciosas (Figura 3) (17,34).

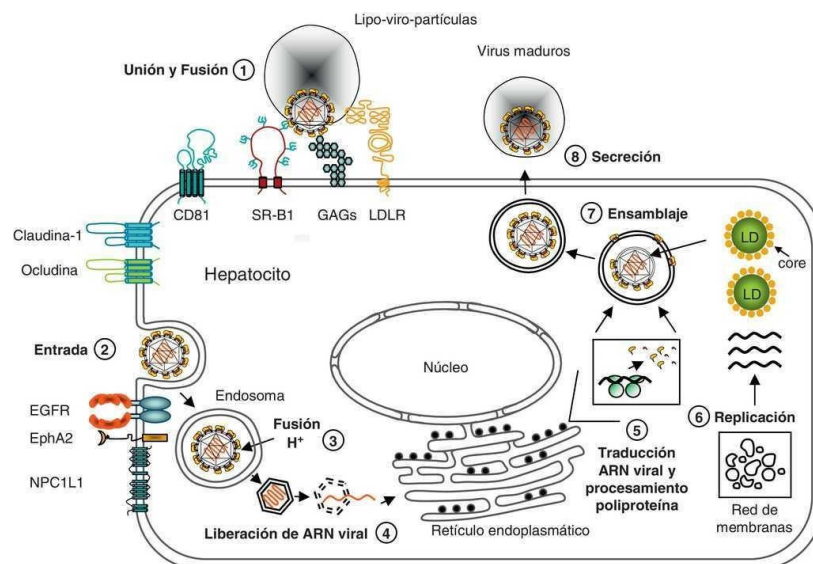


Figura 3. Ciclo vital del VHC

### 1.1.3. Variabilidad genómica del VHC

El VHC es uno de los virus con mayor grado de diversidad genética que se han estudiado hasta el momento. La variabilidad genética que presenta puede ser de dos tipos: intergenómica (genotipos y subtipos) e intragenómica (cuasiespecies).

La elevada velocidad de replicación viral ( $10^{10}$ - $10^{12}$  viriones diarios), su corta vida media (2,5 horas en sangre) y la carencia de actividad reparadora de errores (ausencia de actividad exonucleasa 5'-3') de la ARN polimerasa dependiente de ARN (la tasa de error durante la replicación es de aproximadamente  $10^{-3}$  a  $10^{-5}$  mutaciones por nucleótido), que provoca acumulación de sustituciones nucleotídicas durante la replicación genómica, son los tres principales factores que explican la elevada variabilidad genética de este virus (35,36). Esto se traduce en la producción diaria de, aproximadamente, 3.300 virus distintos al virus parenteral. Así, en un paciente infectado con VHC la población de secuencias genómicas virales que coexisten y circulan están estrechamente relacionadas entre sí, con una homología superior al

98%, pero a su vez son heterogéneas genéticamente. Estas secuencias genómicas denominadas cuasiespecies son las responsables de la variabilidad intragenoma (37). La tasa de mutación no es homogénea a lo largo del genoma y hay regiones muy variables como E1 y E2, sobre todo la secuencia de este último, conocida como zona hipervariable HVR1 y otras regiones muy conservadas, como el gen de la proteína Core y las regiones 5'-UTR ó 3'-UTR (38).

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 8 genotipos distintos, denominados del 1 al 8 según el orden de descubrimiento (12). Asimismo, cada uno de estos genotipos está dividido en subtipos, los cuales presentan un grado de homología de la secuencia de nucleótidos del 77-80% y son identificados mediante letras minúsculas, que seguirán al número que nombra al genotipo. Hasta la fecha se han descrito más de 100 subtipos distintos. Dentro de un mismo subtipo, se denomina aislado a aquellos genomas en los que el grado de homología oscila entre el 91-95% (39-41).

El genotipo 1 es el de mayor prevalencia a nivel mundial, representando un 46,2% de todos los casos de VHC, un tercio de los cuales se encuentra localizado en Asia Oriental. El siguiente en prevalencia a nivel mundial es el genotipo 3 (30,1% de todos los casos de VHC). Los genotipos 2, 4 y 6 son responsables del 22,8% de todos los casos de VHC. El genotipo 5 es el menos prevalente, causando <1% de las infecciones. El genotipo 7 se ha identificado, hasta la fecha, en muy pocos pacientes procedentes de África Central (Figura 4) (10,41). El genotipo 8 ha sido recientemente identificado en la India (12).

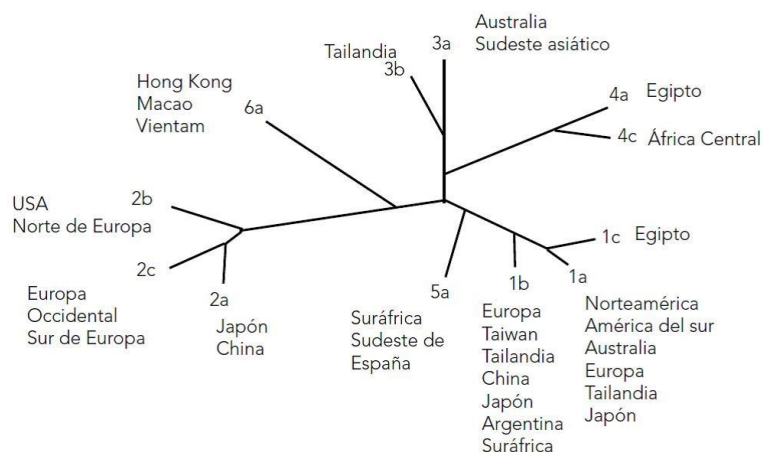


Figura 4. Filogenia y distribución de los genotipos más frecuentes del VHC

Aunque los diferentes genotipos se pueden encontrar distribuidos por todo el mundo, hay claras diferencias en cuanto a su distribución geográfica, incluso entre los diferentes grupos de población de una misma área geográfica. Así, los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b y 3a son los más comunes en Estados Unidos, Japón y Europa Occidental. El subtipo 1a predomina en Norteamérica y en el Norte de Europa, mientras que el subtipo 1b es responsable del 70% de infecciones por VHC en Japón y en el Sur y Este de Europa, en especial en personas de edad avanzada que contrajeron la infección mediante transfusión sanguínea antes de 1992. El subtipo 2c se encuentra con frecuencia en el norte de Italia. El genotipo 3 es altamente prevalente en las personas que usan drogas intravenosas en Europa y Estados Unidos; el genotipo 4 tiene mayor prevalencia en el Norte de África y en el Medio Oriente; los genotipos 5 y 6 se encuentran en Sudáfrica y en Hong Kong, respectivamente. El genotipo 7 se concentra en el Centro y Sur de África, aunque los datos son muy limitados (Figuras 5 y 6) (3,42–45).

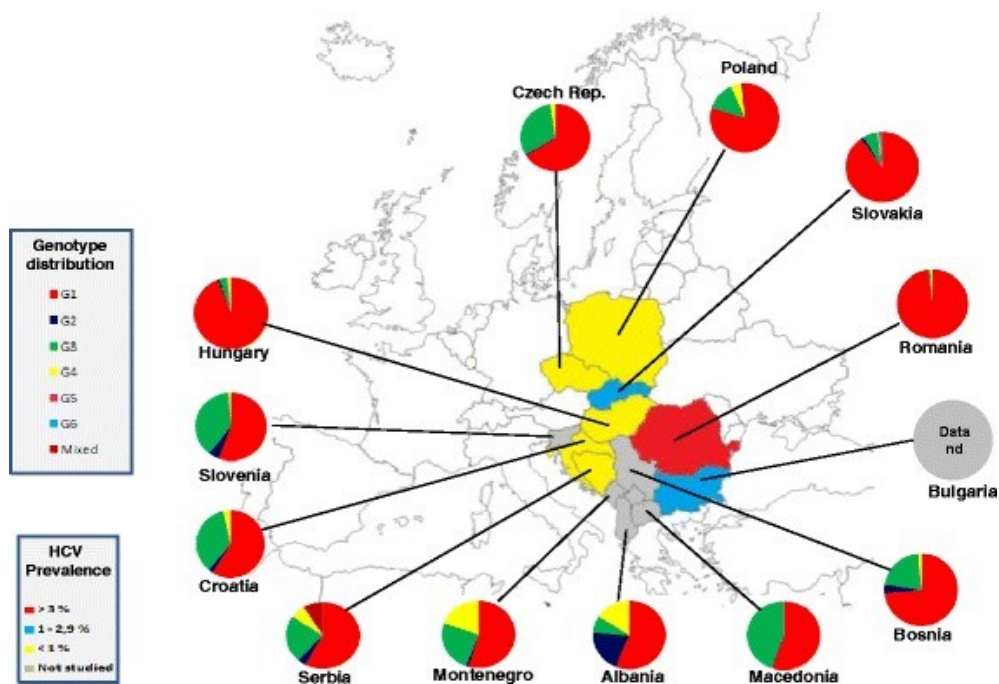


Figura 5. Distribución de los genotipos del VHC en Europa Central

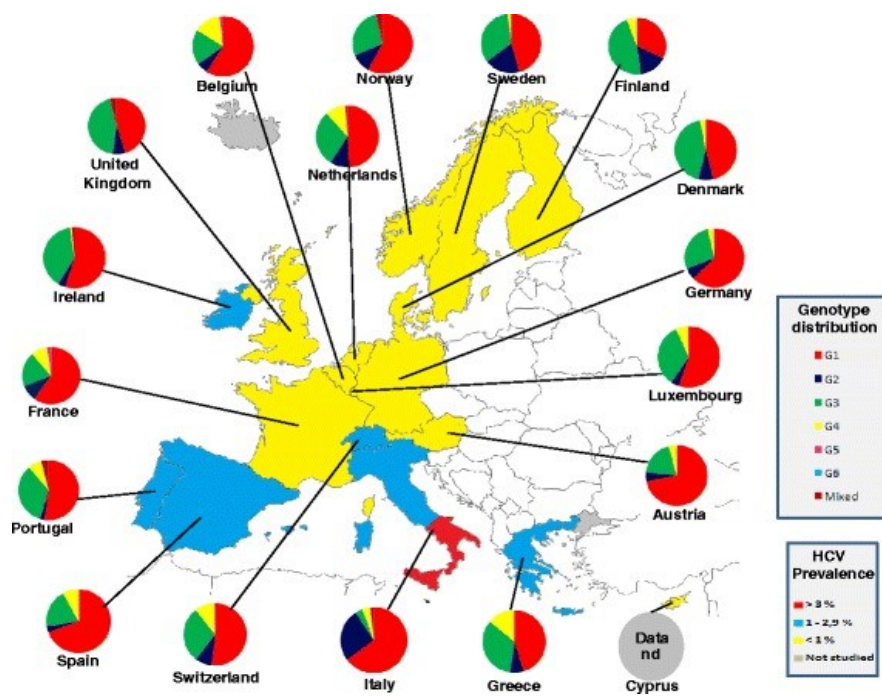


Figura 6. Distribución de los genotipos del VHC en el Oeste de Europa

Existen pacientes infectados por más de un genotipo o subtipo, lo que se denomina infección mixta. La identificación de los genotipos y subtipos del VHC no solo tiene interés epidemiológico, si no que ha determinado el pronóstico, el tratamiento antiviral a prescribir y la duración del mismo (46).

Las técnicas que permiten establecer la variante de VHC pueden ser moleculares, que determinan el genotipo, y serológicas, capaces de determinar el serotipo. La técnica molecular de referencia para determinar el genotipo del VHC es la secuenciación de ácidos nucleicos y posterior análisis filogenético de la secuencia obtenida (47).

#### **1.1.4. Inmunopatogénesis**

La infección por el VHC depende del equilibrio entre la tasa de replicación del virus y la rapidez, especificidad y eficacia con la que se desarrolla la respuesta inmunológica del huésped. El sistema inmunitario del huésped intenta controlar y eliminar la infección mientras que el virus trata de sobrevivir por medio de diversos mecanismos para evadir la respuesta inmune.

##### **A. Respuesta inmunitaria innata**

Es la primera línea de defensa en la respuesta del huésped a la infección viral. Las células que participan en la inmunidad innata son macrófagos, monocitos, leucocitos, células dendríticas y células Natural Killer (NK). Esta respuesta se desencadena detectando patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) libres por parte de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), que pueden ser de tres tipos: TLRs (Receptores tipo Toll), RLRs (receptores análogos al gen 1 inducible por ácido retinoico RIG-1) y NLRs (receptores tipo NOD análogo al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos). Los TLRs desempeñan un papel fundamental en la producción inicial de interferón (IFN) tipo I ( $\beta$ ) y tipo III ( $\lambda$ ) en los hepatocitos. Estudios recientes han identificado genes inducibles por ácido retinoico I (RIG-1), capaces de reconocer como receptores citosólicos al ARN bicatenario y producir IFN, así como citocinas proinflamatorias por la expresión del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF $\kappa$ B) en un mecanismo independiente a los TLRs. Cuando estos interferones se unen a sus

receptores de membrana correspondientes, se activa una cascada de reacciones moleculares, en la que intervienen cinasas JAK-1 y TYK2, y proteínas activadoras de transcripción STAT 1/2, estimulando la expresión de genes estimuladores de IFN, produciendo finalmente IFN alfa, con la consiguiente activación de la inmunidad innata (48).

**B. Respuesta inmunitaria adaptativa mediada por células T CD4+**

El virus penetra en el hepatocito y los linfocitos presentes en el infiltrado hepático reconocen el Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo II (CMH-II) y es presentado por las células presentadoras de antígeno (CPA) a las células CD4+ tras su interacción con el receptor de linfocitos T (TCR). Las células T CD4+ son activadas y liberan citocinas, encargadas de controlar la respuesta inmunitaria frente a patógenos. En función de la citocina producida las células Th promueven el desarrollo de respuesta celular mediada por CD8+ (Th1) o respuesta humoral mediada por anticuerpos (Ac) producidos por linfocitos B (49).

**C. Respuesta inmunitaria adaptativa mediada por células T CD8+**

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo I (CMH-I) presente en la superficie de las células infectadas por el VHC es reconocido por el TCR de las células T CD8+. Esto da lugar a la activación de linfocitos CD8+, que pueden inhibir la replicación del VHC mediante una respuesta citotóxica o citolítica (muerte celular mediante la secreción de granzimas y perforinas o de interacciones Fas-FasL) o a través de una respuesta no citotóxica (control de la replicación del virus sin muerte celular mediante la secreción de IFN-gamma, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa e interleucina 2 (IL-2), o bien MIP-1- $\alpha$ , MIP-1B y RANTES) (49,50).

Las principales estrategias de evasión de la inmunidad innata y adaptativa por el VHC se pueden clasificar en tres grupos: 1) escape del VHC de ser reconocido por células T; 2) resistencia del virus a las funciones inmunitarias; c) interferencia en los mecanismos de señalización celular. Estos mecanismos de escape son muy diversos y complejos y no son bien conocidos (51–56).

## 1.2. Epidemiología y vías de transmisión

### 1.2.1. Incidencia y prevalencia de la infección por VHC

Se estima que en el mundo hay 71 millones de personas con infección crónica por VHC actualmente (57). Aunque la infección se presenta en todo el mundo, hay gran variabilidad geográfica en cuanto a su distribución. Así, las regiones más afectadas son las del Mediterráneo Oriental y Europa, con una prevalencia del 2,3% (15 millones de personas) y 1,5% (14 millones de personas), respectivamente, seguido de la región del Pacífico Occidental, con una prevalencia del 1% (14 millones de personas), región de África con una prevalencia del 1% (11 millones de personas), región de las Américas, con prevalencia del 1% (7 millones de personas) y región de Asia Sudoriental, con una prevalencia del 0,5% (10 millones de personas) (Figura 5) (58). Egipto es el país con mayor prevalencia, con más de 5 millones de personas crónicamente infectadas (13%), la mayoría con VHC genotipo 4, debido al uso de jeringuillas no esterilizadas para luchar contra determinadas enfermedades, como la esquistosomiasis en los años 70 (57,59). Le siguen Nigeria (8,4%), Pakistán (6,7%) y China (1,5%) (Figura 7) (60).

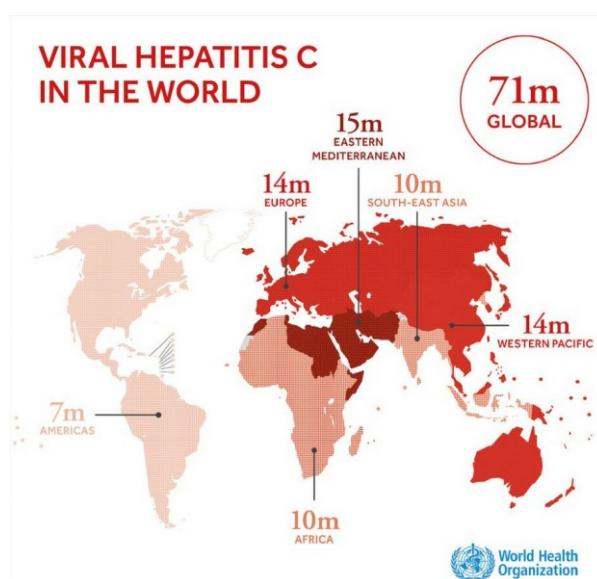


Figura 7. Prevalencia de la infección por VHC en la población general

Globalmente, la prevalencia del VHC en países europeos oscila entre 0,4% y 3,5%, con amplias diferencias geográficas entre países centroeuropeos, con una prevalencia en torno al 1% (1% en Francia, 0,9% en Bélgica y 0,6% en Alemania), y países del sur de Europa, con una prevalencia mayor (3,2-4,8% en Italia) (Figura 8) (61).

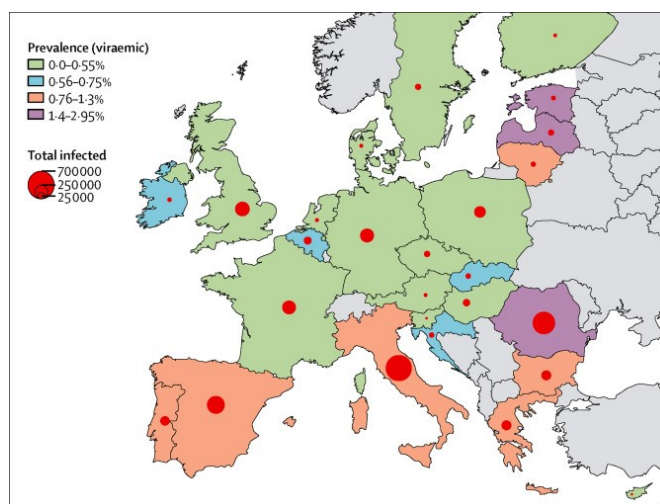


Figura 8. Prevalencia de la infección por VHC y total de infectados en Europa

La prevalencia actual de la hepatitis C en España es del 1,19%, inferior al 2-2,4% previamente asumido antes de 2015, lo que hace que el número de personas con hepatitis C en España se reduzca de 900.000 a 250.000. Existen amplias diferencias geográficas, concentrándose la mayor proporción de infectados en las comunidades más industrializadas (2,6% en Cataluña y 2,5% en Madrid) y la menor proporción en las menos urbanizadas (1,6% en Asturias). Un estudio realizado por la Sociedad Española de Patología Digestiva de 2017 determina que dos tercios de esa tasa de infectados del 1,19% no va a desarrollar la infección, por lo que las personas realmente infectadas por el virus serían 250.000, descontando las 70.000 personas que en ese momento ya habían recibido los nuevos tratamientos antivirales. En determinados subgrupos, como es el caso de población reclusa, la prevalencia de internos con Ac anti-VHC positivos fue del 16,7% en el año 2017, ya que, actualmente, existe un total de 2.900 personas en las cárceles españolas infectadas por el VHC (62). Cada año mueren aproximadamente 399.000 personas debido al VHC, fundamentalmente por cirrosis y CHC (58). Esto sucede porque inicialmente la infección por VHC no provoca

síntomas y cuando aparecen las primeras manifestaciones la enfermedad ya está avanzada y con complicaciones severas. Al ser una enfermedad silente en la mayor parte de los casos, se ha planteado la necesidad de implantar estrategias de cribado en la población más susceptible de contraer la infección, tales como consumidores de drogas por vía parenteral, pacientes tratados con hemoderivados con anterioridad al año 1990, pacientes con tatuajes, *piercings* y acupuntura, pacientes trasplantados de órgano sólido antes de 1990, entre otros (63).

Según datos obtenidos en diversos estudios epidemiológicos, la distribución de la infección por VHC podría estar relacionada con la edad. Así, la prevalencia del virus es mayor en personas mayores de 65 años, atribuible al hecho de haber recibido transfusiones con hemoderivados antes de 1990 o al uso de jeringuillas no esterilizadas y en personas con edades comprendidas entre los 30 y los 45 años, atribuible al uso de drogas por vía parenteral (64). También se pueden observar diferencias en cuanto al sexo, con una prevalencia en la infección por VHC mayor en hombres (3%) que en mujeres (2,3%), lo que pone de manifiesto un mayor aclaramiento del virus por parte del sexo femenino. Además, las personas de raza negra presentan una prevalencia de VHC superior (3,2%) que los individuos de raza caucásica (1,5%) (65). La variabilidad geográfica que presenta el VHC puede estar relacionada con aspectos socioeconómicos, ya que en poblaciones de bajo nivel social la prevalencia es muy superior a poblaciones más desarrolladas.

### **1.2.2. Vías de transmisión**

El único reservorio conocido es el ser humano. El VHC se contagia de persona a persona a través de la sangre, principalmente. Las vías de contagio más comunes son la transmisión parenteral, vertical, sexual, nosocomial y ocupacional.

#### **A. Transmisión parenteral**

El VHC se transmite principalmente a través de la exposición percutánea:

- Transfusiones de sangre y derivados: antes de que surgieran las pruebas de rutina para la detección de Ac anti-VHC, la inoculación del mismo a través de transfusiones de sangre y sus derivados era un mecanismo muy eficiente. Estas pruebas inmunoenzimáticas de segunda y tercera generación, y más actualmente las pruebas moleculares de amplificación de ácidos nucleicos (NAT) han disminuido el riesgo de infección a 1 en 500.000-2.000.000 trasfusiones (66,67).
- Drogas parenterales: la infección por el uso de drogas parenterales representa el 55% de los casos nuevos de hepatitis C en países desarrollados; sin embargo, en países en vías de desarrollo, la transmisión sexual e intrafamiliar representa la gran mayoría de los casos nuevos. Gracias a los programas de educación para el uso de jeringas desechables la incidencia de infección por VHC en personas consumidoras de drogas por vía parenteral ha disminuido en Estados Unidos y Europa (68–70).

#### B. Transmisión sexual

El riesgo de transmisión del VHC en relaciones monógamas heterosexuales es muy bajo, 1,2% o menor. Este riesgo aumenta hasta un 10% si el paciente mantiene relaciones sexuales sin protección con múltiples parejas sexuales, en coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en caso de padecer enfermedades de transmisión sexual (71–73).

#### C. Transmisión vertical o perinatal

El riesgo de transmisión vertical del VHC se sitúa en torno al 5% aproximadamente, pudiendo ascender hasta el 15-20% en niños de madres coinfectadas por VIH y con alta carga viral del VHC. No existen datos que sustenten que la amniocentesis o rotura prolongada de membranas incrementa el riesgo de transmisión de la infección madre-hijo (74,75). Se considera que el VHC no se puede transmitir al recién nacido a través de la lactancia materna, excepto en casos en los que se produzcan heridas o rasgaduras en el pezón con sangrado (76).

#### D. Transmisión nosocomial

La hospitalización es un factor de riesgo para contraer la infección por VHC por desinfección inadecuada del material, compartir el material entre varios pacientes y práctica de procedimientos invasivos (77). Con el control de las transfusiones sanguíneas en los países desarrollados, la vía de transmisión nosocomial se considera la principal vía de contagio de VHC en hemodiálisis (78). La contaminación de las superficies de trabajo y de la medicación por errores ocasionales en la manipulación por parte del personal, así como la persistencia de partículas virales en los equipos de diálisis a pesar de su esterilización son los dos principales mecanismos de transmisión del VHC en hemodiálisis (79). Fuera de las unidades de hemodiálisis se han reportado casos de infección por VHC en procesos anestésicos para cirugía, por prácticas incorrectas al inyectar los medicamentos.

#### E. Transmisión ocupacional

La incidencia de seroconversión a partir de una aguja contaminada con el VHC oscila entre el 3 y el 10%. Según estudios realizados en los años 90 la prevalencia de infección por VHC es tres veces mayor en profesionales de la salud que en otras profesiones (80,81). Por ello, la exposición ocupacional supone un riesgo para contraer la infección por VHC, sobre todo por la inexistencia de medidas profilácticas eficaces post-exposición en este contexto.

### **1.3. Historia natural de la infección por VHC**

#### **1.3.1. Infección aguda**

El VHC inicia su ciclo de replicación en los hepatocitos. Puede causar hepatitis aguda, que aparece en los 6 primeros meses después de la exposición al virus y que suele pasar desapercibida en un 70-80% de los casos al ser asintomática. En el 10-20% de los casos cursa con síntomas inespecíficos, tales como astenia, falta de apetito, anorexia, síntomas

gripales, ictericia, dispepsia y dolor en hipocondrio derecho. El marcador de infección más temprano es el ARN del virus, que puede ser detectado en suero entre la primera y segunda semana tras la infección. Los niveles séricos de los indicadores indirectos de inflamación hepática por excelencia, las transaminasas, aumentan hasta 10 veces por encima de los valores normales entre la segunda y la octava semana tras la exposición al virus, como consecuencia de la lisis masiva de los hepatocitos infectados por parte de los linfocitos T CD8+ específicos. La infección aguda se puede curar espontáneamente en estos meses en un 15-50% de casos (raza blanca, presencia de ictericia y bajos niveles de viremia), el ARN viral se vuelve indetectable y los niveles de transaminasas vuelven a estar dentro de los rangos normales (82,83).

### **1.3.2. Infección crónica**

En más del 50% de los casos la infección no se cura, si no que cronifica dada la alta tasa de mutación del virus, presencia de cuasiespecies y elevada producción de viriones ( $10^{12}$ /día), a pesar de la presencia de Ac específicos contra el virus y del desarrollo de una respuesta inmune de células T citotóxica multiespecífica (84,85). Los principales predictores de cronicidad en la infección por el VHC son: sexo masculino (riesgo del 10-15% en hombres y del 1-5% en mujeres), edad > 25 años en el momento de la infección, infección aguda asintomática, raza afroamericana, coinfección con VIH o virus de hepatitis B (VHB), obesidad, esteatosis hepática, consumo de alcohol e inmunosupresión (86). No hay evidencias de que el genotipo o la carga viral influyan en la progresión de la enfermedad. Estos individuos presentarán alta carga viral y niveles de transaminasas normales a pesar de la persistencia del virus en sangre, fluctuantes o muy por encima de los valores normales. La infección por VHC suele progresar lentamente a diferentes grados de fibrosis, y en el 5-15% de los pacientes con hepatitis crónica puede evolucionar a cirrosis hepática en el transcurso de 2 o 3 décadas (Figura 9) (83). Anualmente, un 4-9% de los pacientes cirróticos desarrollarán insuficiencia hepática progresiva o descompensación, con un 1-4% de riesgo anual de evolucionar a CHC primario (87). Así, se sugiere que la cirrosis es el principal factor de riesgo para el desarrollo de CHC, aunque hay estudios que reportan que la infección por sí misma puede promover el desarrollo de este tumor (88). En algunos países, la infección crónica por VHC es la principal causa de muerte por enfermedad hepática, siendo el estadio terminal la principal indicación para

el trasplante hepático (89).

Se ha observado que el índice de progresión de fibrosis sigue una distribución asimétrica y se acelera a medida que aumenta la edad del huésped, de tal forma que existen 3 grados de progresión: rápida (5-10 años), media (11-30 años) y lenta (>30 años).

Los individuos con cirrosis pueden desarrollar complicaciones derivadas de la hipertensión portal, como varices esofágicas sangrantes, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal (SHR), descompensación hidrópica o peritonitis bacteriana espontánea (PBE).

Afortunadamente, parece que el tratamiento eficaz contra el VHC en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (F3-F4) disminuye la aparición de complicaciones, riesgo de desarrollo de CHC y mortalidad por causa hepática frente a los tratamientos fallidos (90).

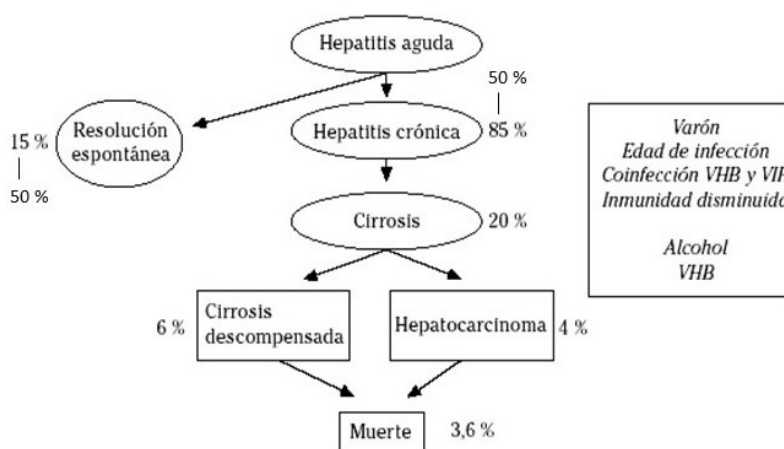


Figura 9. Historia natural de la infección por VHC y factores que pueden modificarla de forma negativa

### 1.3.3. Manifestaciones extrahepáticas

Según estudios realizados, entre el 40-80% de los pacientes con infección por VHC desarrollarán al menos una manifestación extrahepática durante la evolución de la enfermedad (91,92). La primera vez que se relacionó la infección por VHC con la

aparición de enfermedades que afectaban a órganos diferentes del hígado fue en 1990, describiéndose dos casos de crioglobulinemia mixta (93). Estas manifestaciones extrahepáticas pueden afectar a distintos órganos o sistemas: hematológico (crioglobulinemia mixta, púrpura trombocitopénica idiopática y Linfoma No Hodgkin de células B (LNH-B)), endocrino (disfunción tiroidea y diabetes), renal (glomerulonefritis), dermatológico (porfiria cutánea tarda, liquen plano, eritema nodoso y multiforme, malacoplaquia, síndrome de Behcet, urticaria, vasculitis cutánea necrosante, prurito o psoriasis), salival (sialoadenitis), ocular (úlceras corneales de Mooren), síndrome de Sjögren, así como trastornos desmielinizantes a nivel del sistema nervioso central y periférico (91,92,94).

#### **1.4. Métodos diagnósticos de la infección por VHC**

Las pruebas para determinar la existencia de infección por VHC se pueden realizar en diferentes circunstancias: con el objetivo de hacer cribado en la población de bajo riesgo (donantes de sangre), para diagnóstico clínico en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de la infección por VHC y en pacientes en los que clínicamente está indicado debido a la alteración en los parámetros analíticos.

##### **1.4.1. Métodos analíticos**

###### **A. Diagnóstico indirecto (Pruebas Serológicas de Rastreo)**

Son las primeras pruebas diagnósticas que se deben realizar en cualquier persona con riesgo de contraer la infección por VHC. Se basan en el estudio de la respuesta inmune específica frente al VHC mediante la detección de Ac tipo Inmunoglobulina (Ig) G circulantes en suero. Con estas pruebas podremos saber si ha habido exposición al virus, no diferenciando entre infección aguda, crónica o resuelta. En la mayoría de los casos se usan técnicas de enzimoimmunoanálisis (EIA), ya que son técnicas automatizadas, de bajo coste y fáciles de realizar.

Los métodos ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) son los que actualmente están en uso, en los que se emplean Ac mono o policlonales para detectar antígenos o bien antígenos recombinantes, virus completos o péptidos sintéticos para detectar Ac (95–103).

Recordemos que el hecho de presentar Ac negativos frente al VHC no es indicativo de que el paciente no esté infectado. Pacientes en hemodiálisis, con sistema inmunitario deficiente por el tratamiento con quimioterapia o infectados por VIH son incapaces de producir Ac, pudiendo obtener resultados negativos aun existiendo viriones circulantes e infección (104). En estos casos se debe realizar la determinación de ARN del VHC mediante técnicas moleculares.

#### B. Diagnóstico serológico directo

Tras la obtención de un resultado positivo en las pruebas serológicas indirectas hay que definir si existe infección actual, para lo cual se lleva a cabo la detección y cuantificación de la carga viral y, en caso de que exista, confirmar de qué genotipo se trata.

##### *Técnicas cualitativas*

Estas técnicas permiten confirmar infección viral activa en pacientes seropositivos, diagnosticar la infección en pacientes seronegativos pero con manifestaciones clínicas, y en pacientes inmunocomprometidos que no hayan desarrollado respuesta inmunitaria.

##### *Técnicas cuantitativas*

Permiten detectar y cuantificar la carga viral, dejando a las técnicas cualitativas en un segundo plano (105). La carga viral es la cuantificación del ARN del VHC circulante; se considera elevada cuando sus valores superan las 800.000 unidades internacionales por mililitro (UI/ml) (106). Se pueden llevar a cabo a través de amplificación isotérmica con la técnica de amplificación mediada por transcripción (TMA), capaz de detectar 50 copias/ml, y mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real antes de

la transcripción del RNA a ácido desoxirribonucleico complementario (ADNc), cuya especificidad y sensibilidad son muy altas ( $7-8 \log_{10}$  UI/ml), con capacidad para detectar cantidades de virus muy pequeñas (límite bajo de detección: 10-15 UI/ml), lo que le convierte en la técnica de elección en la actualidad (105). La carga viral en un individuo infectado fluctúa bastante a lo largo del día, por lo que no se considera un buen marcador de progresión de la enfermedad y solo se usa para realizar un seguimiento terapéutico (107,108). La técnica del ADN ramificado se basa en la amplificación de señales detectadas y no en la amplificación de secuencias diana. Es una técnica sencilla con capacidad para reducir el número de falsos positivos ocasionados por manipulación inadecuada de la muestra pero con menor sensibilidad que la PCR (108,109).

El genotipo de VHC que ha infectado al paciente ha sido un factor clave a la hora de realizar un seguimiento epidemiológico, de determinar el pronóstico de la enfermedad y la duración del tratamiento. Las técnicas moleculares son las más sensibles y las más usadas en los laboratorios clínicos, ya que permiten realizar la subtipificación de cepas.

### C. Diagnóstico analítico

Es sabido que un incremento en los niveles de transaminasas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) es indicativo de daño hepático (110). Aproximadamente un 25-30% de los pacientes con infección crónica por VHC mantienen los valores de transaminasas dentro de los rangos normales de forma prolongada en el tiempo (105,111,112). Durante la infección aguda se pueden observar fluctuaciones en los niveles de transaminasas, siendo valores más estables durante la infección crónica (113).

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

##### A. Métodos invasivos (Biopsia hepática)

La biopsia hepática ha sido durante mucho tiempo el mejor método para valorar el grado (actividad inflamatoria) y el estadio (fibrosis hepática) de la enfermedad hepática, estando

indicada cuando los valores de ALT son anormales de forma persistente o intermitente durante más de 6 meses en un paciente con infección crónica por VHC, cuando se quiere hacer un diagnóstico diferencial con la enfermedad hepática inducida por alcohol, esteatohepatitis no alcohólica o hemocromatosis, o cuando la información que se pueda obtener sea determinante para iniciar el tratamiento antiviral (114).

En la actualidad, los sistemas de puntuación más utilizados para evaluar la biopsia hepática son: escala METAVIR en personas infectadas por VHC, método Knodell para la evaluación semicuantitativa de las alteraciones producidas por la hepatitis crónica o índice de fibrosis de Ishak (115–118). Esta técnica presenta varios inconvenientes o desventajas: la interpretación de los resultados obtenidos está sujeta a la variabilidad entre distintos observadores (el uso de escalas de puntuación y la experiencia del observador ayudan a disminuir este inconveniente), no permite una evolución dinámica de la progresión de la fibrosis, elevado coste, riesgo asociado de complicaciones, que ocurren en no más de un 3% de casos, siendo la más común el sangrado, que ocurre en menos del 1% de los pacientes, llevando asociada una mortalidad de 1 de 10.000 casos, y es una técnica muy incómoda para el paciente al ser invasiva (119). Por todo esto, la biopsia hepática ha pasado a un segundo plano, siendo reemplazada por técnicas no invasivas más seguras.

## B. Métodos no invasivos

Reducen, pero no eliminan la necesidad de realizar una biopsia hepática. Permiten diferenciar bien los extremos, es decir, fibrosis leve y fibrosis avanzada o cirrosis, con menor capacidad para distinguir estadios intermedios.

### *Elastografía de transición (Fibroscan)*

Esta técnica utiliza vibración de baja frecuencia (50Hz) y ultrasonidos para medir la elasticidad del hígado. En las enfermedades hepáticas se produce, generalmente, inflamación, provocando destrucción de células y activación de mecanismos de reparación, con acumulación progresiva de fibra colágena. Las señales de ultrasonido permiten determinar la velocidad de propagación de la onda elástica a través del hígado

medida en kilopascales (Kpa). A mayor velocidad de propagación de la onda elástica, mayor rigidez y endurecimiento del tejido hepático, menor elasticidad hepática y mayor grado de fibrosis (120,121). Esta medida se repite al menos 10 veces en cada paciente tomando como resultado final la media de los resultados obtenidos en cada una de las mediciones (122). Según estudios publicados, la sensibilidad y especificidad del fibroscan es mayor cuanto más avanzado sea el grado de fibrosis ( $F \geq 3$ ) que presenta el paciente y resulta menos exacta en casos intermedios ( $F \leq 2$ ). Así, se considera la técnica no invasiva de elección para el diagnóstico de cirrosis (123). Es una técnica rápida que no requiere el ingreso del paciente, fiable y reproducible. Los factores que limitan la efectividad de esta prueba son la existencia de esteatosis, obesidad, ascitis, espacios intercostales estrechos y el grado de inflamación hepática (122,124,125).

### *Marcadores serológicos*

Son parámetros bioquímicos útiles para el diagnóstico o exclusión de cirrosis pero presentan precisión limitada a la hora de determinar estadios intermedios de fibrosis. Entre sus principales ventajas destacan alta aplicabilidad, buena reproducibilidad entre laboratorios y control dinámico de la enfermedad al poder realizar mediciones repetidamente sin afectar al estado del hígado. Sin embargo, ninguno es específico del hígado y se ven afectados por cambios en el metabolismo y excreción. Algunos han sido evaluados mediante el análisis del área bajo la curva AUROC pero son pocos los que muestran un AUROC > 90 que permita seleccionarlo como marcador ideal. Pueden ser de dos tipos: directos e indirectos (118,126,127).

*Indirectos:* se obtienen en análisis clínicos de rutina y reflejan alteraciones en la función hepática y hematológica, tales como albúmina, plaquetas, bilirrubina total, aminotransferasas, gamma glutamiltranspeptidas (GGT), colesterol, triglicéridos, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina (TP) y marcadores de inflamación, como la haptoglobina,  $\alpha$ -2-macroglobulina y apolipoproteína A1. Algunos de los índices más referenciados son FibroTest®, índice aspartato aminotransferasa/plaquetas (APRI®) o índice de Forns®, entre otros (118,126).

*Directos:* son más sensibles que los anteriores. Reflejan cambios en el metabolismo

de la matriz extracelular (MEC). El ácido hialurónico es un componente de la MEC, y cuando aumentan sus valores incrementa también la gravedad de la enfermedad hepática.

Con el fin de mejorar el diagnóstico de fibrosis significativa y cirrosis se han diseñado test que combinan marcadores directos e indirectos, como FibroSpect®, Hepascore® o ELF®. La combinación de fibroscan y marcadores serológicos tiene mayor potencia diagnóstica que ambas técnicas por separado (126,128).

### **1.5. Tratamiento del VHC**

El objetivo del tratamiento es la curación de la infección, evitando la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones asociadas al VHC. Este objetivo se consigue erradicando al virus y alcanzando una RVS, que se define como la negativización de la viremia en la semana 12 después de finalizar el tratamiento. Esta RVS se asocia a un mejor pronóstico para el paciente, una normalización de las pruebas de función hepática y a una mejoría o desaparición de la necroinflamación y fibrosis hepática en los pacientes sin cirrosis. En los pacientes con cirrosis, la curación se asocia a una disminución, pero no eliminación, del riesgo de eventos clínicos relacionados con la hepatopatía crónica (129,130). Una vez alcanzada la RVS, la recidiva es infrecuente (1-13%), por lo que si la carga viral plasmática se mantiene indetectable durante las 24 semanas siguientes a finalizar el tratamiento se considera curado al paciente (131,132).

Cualquier paciente infectado por VHC es candidato a iniciar tratamiento, dando prioridad a aquellos con un grado de fibrosis significativa (F2) y, especialmente, a aquellos con fibrosis avanzada (F3-F4), pacientes en lista de espera de trasplante, pacientes que ya han sido trasplantados y han recidivado a nivel del injerto hepático, pacientes no respondedores a inhibidores de la proteasa (IP) de primera generación, trasplantados no hepáticos y pacientes con manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes. En los pacientes sin fibrosis o con grado de fibrosis mínima (F0-F1) la decisión de iniciar tratamiento es menos evidente y debe individualizarse, valorando beneficios y riesgos (63,133).

Inicialmente, el tratamiento para el VHC consistía en una combinación de interferón pegilado (Peg-IFN) y ribavirina (RBV), independientemente del genotipo viral, aunque la duración del tratamiento variaba mucho en función del genotipo (48 semanas para genotipos 1, 4, 5 y 6, y 24 semanas para los genotipos 2 y 3). Sin embargo, la efectividad de esta combinación fue baja (45% en el caso de pacientes con genotipo 1 y 80% en pacientes con genotipos 2 y 3) y se reportaron muchos efectos adversos (134,135). A finales del año 2011 se comercializaron los primeros fármacos AAD (primera generación) para pacientes con HCC genotipo 1, telaprevir (TVR) y boceprevir (BOC), inhibidores de la serina proteasa NS3/4A del virus, y conocidos como IP, consiguiendo aumentar las tasas de curación para ese genotipo (60-80%) (136–139). No obstante, los IP provocaban reacciones adversas tales como exantema cutáneo en el caso de TVR, que fue grave en un 5% de los casos, disgeusia (BOC) o anemia (TVR y BOC), siendo necesario realizar un seguimiento más estrecho de los pacientes en tratamiento con estos fármacos. Por ello, en abril del 2015 fue aprobado el Plan Estratégico Nacional para el abordaje de la hepatitis C (140), permitiendo así el acceso de los sujetos infectados con fibrosis significativa (F2-F4) a las diferentes combinaciones de AAD de segunda generación aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA), basadas en asociaciones de antivirales orales muy potentes, con escasos efectos secundarios y con alta eficacia terapéutica, incluso en cirrosis avanzada (Figura 10) (141). En la actualidad, entre los IP NS3/4a están simeprevir (SMV), paritaprevir (PTV), grazoprevir (GZR), glecaprevir (GLE) y voxilaprevir (VOX), como inhibidores de la NS5a están ombitasvir (OBV), daclatasvir (DCV), ledipasvir (LDV), elbasvir (EBR), velpatasvir (VEL) y pibrentasvir (PIB), y como inhibidores de la NS5b están sofosbuvir (SOF) y dasabuvir (DSV) (Figura 11) (142–149).

### TRATAMIENTO CON AAD

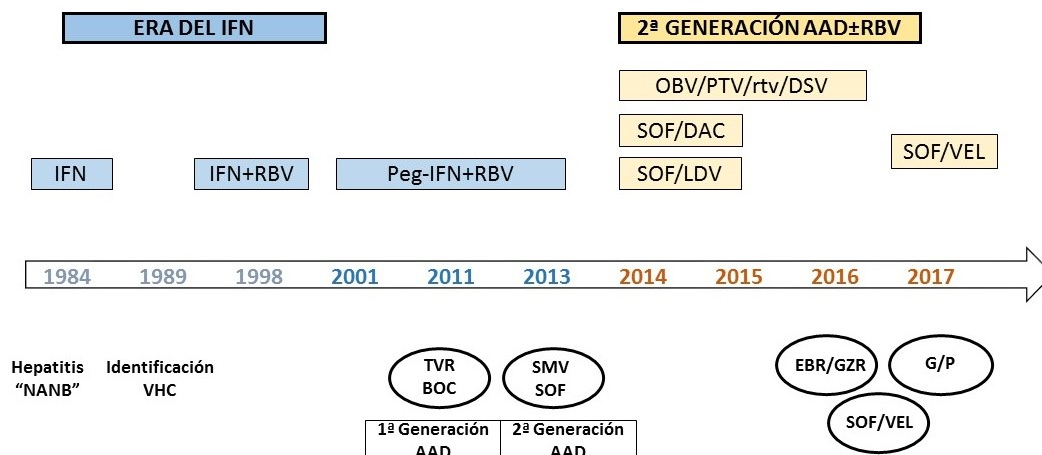


Figura 10. Evolución del tratamiento para la infección por VHC en los últimos años.

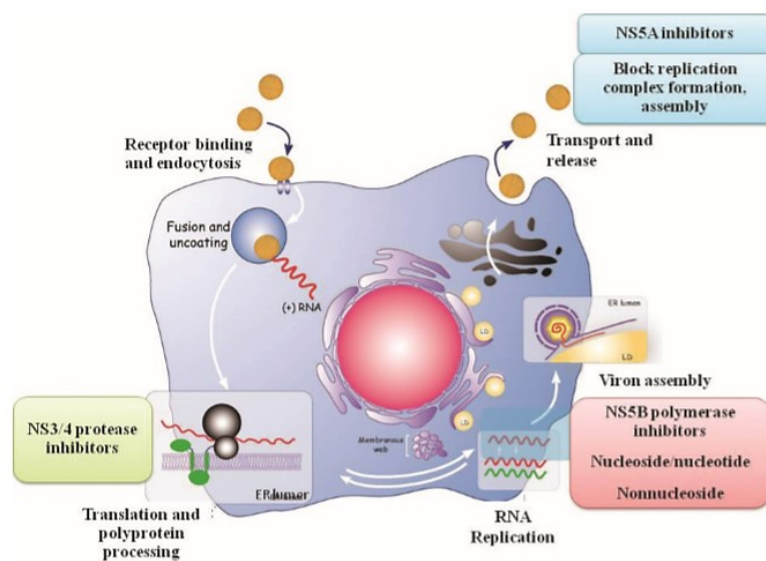


Figura 11. Dianas de acción de los AAD

La introducción de los tratamientos con AAD ha revolucionado el tratamiento de la infección por VHC. Se han conseguido tasas de curación de la infección superiores al 95% con tratamientos de corta duración, de tolerancia excelente y aplicables a la práctica totalidad de los pacientes infectados (Figura 12) (149). La determinación del genotipo no es necesaria en la mayor parte de los casos si se utilizan combinaciones pangénóticas. Durante el tratamiento no es necesario realizar visitas de seguimiento, excepto en

pacientes con riesgo de complicaciones por su enfermedad hepática o en aquellos en los que se sospeche de falta de adherencia. Los pacientes curados con fibrosis inexistente o con grado de fibrosis leve serán dados de alta pero aquellos con grado de fibrosis avanzado, a pesar de alcanzar RVS, deberán ser seguidos de forma indefinida. Alrededor de 100.000 pacientes han sido tratados con estos fármacos en España desde 2015, y la mayor parte de ellos han sido curados. En estos momentos, el tratamiento de cualquier paciente con VHC se basará en la utilización de AAD, evitando el uso de IFN y RBV.

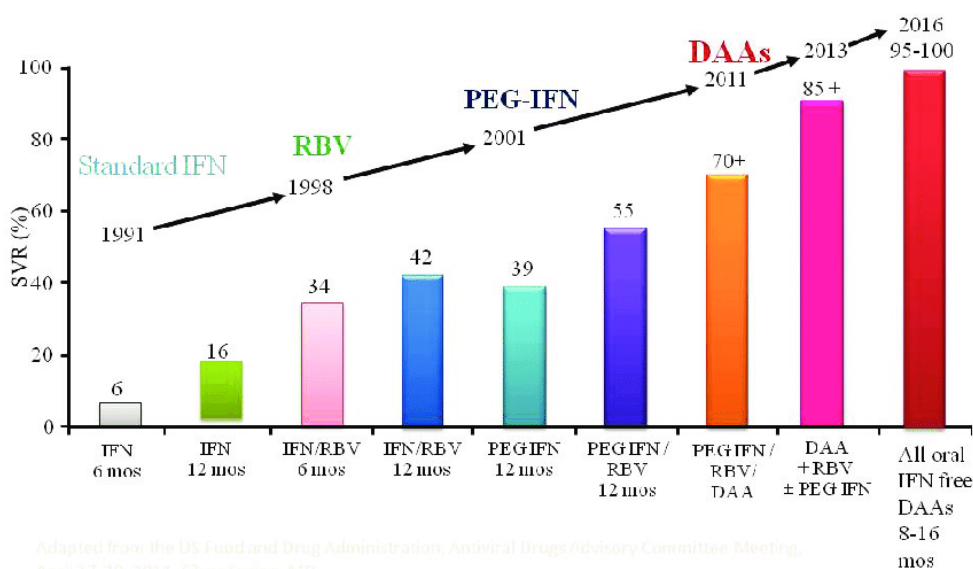


Figura 12. Evolución de la eficacia del tratamiento de la HCC

Antes de iniciar el tratamiento frente al VHC se debe realizar al paciente una analítica general, determinación del genotipo y subtipo del VHC, carga viral y grado de fibrosis hepática. Es fundamental conocer si el paciente ha fracasado frente a regímenes antivirales previos así como la existencia de comorbilidades y medicación concomitante que el paciente tome para otras indicaciones diferentes al VHC.

Aquellos pacientes que presenten un grado de fibrosis avanzado (F3-F4) deben realizarse una ecografía abdominal para descartar así la existencia de CHC. Esta prueba se debe seguir realizando de forma repetida cada 6 meses, independientemente de haber alcanzado la RVS, como cribado de CHC tras la curación del virus. En los pacientes con cirrosis confirmada y puntuación por elastografía de transición hepática superior a 20 kPa

se debe descartar la existencia de varices esofágicas mediante la realización de una endoscopia digestiva alta. La determinación de la carga viral a las 12 semanas de haber finalizado el tratamiento es imprescindible para confirmar la RVS (Figura 13) (150).

Para seleccionar el mejor tratamiento para cada paciente también hay que tener en cuenta el coste económico, que es diferente en cada comunidad autónoma en España.

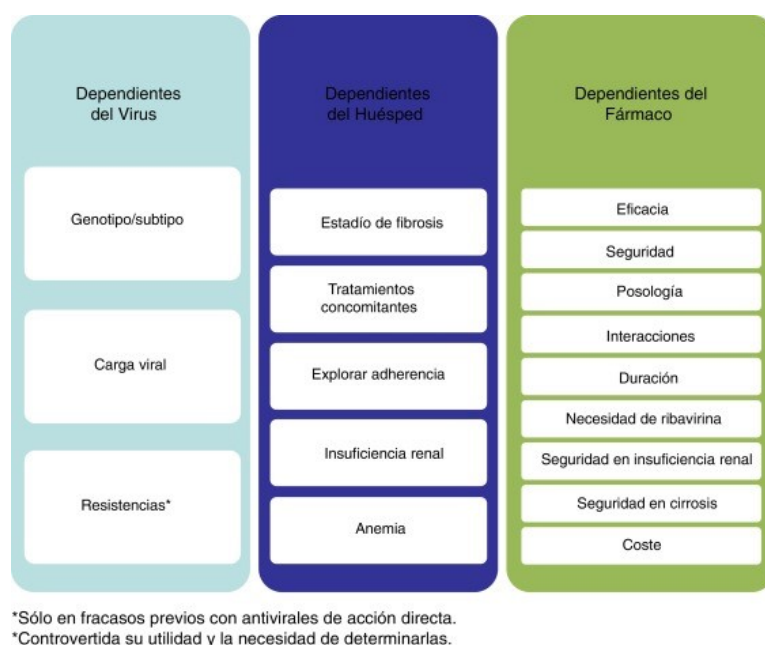


Figura 13. Factores a tener en cuenta para la elección del tratamiento adecuado

### 1.5.1. Eficacia y seguridad de las combinaciones de AAD en los ensayos clínicos según genotipo

#### A. GENOTIPO 1

##### *Ledipasvir /Sofosbuvir (HARVONI®)*

Fue el primer medicamento combinado que se comercializó para el tratamiento del VHC. SOF es un inhibidor de la polimerasa del VHC análogo de nucleósidos que ha demostrado tener una potente actividad pangotípica antiviral, y LDV es un inhibidor específico de

la proteína NS5A. Existe una amplia experiencia en pacientes con genotipo 1 y 4, independientemente del grado de fibrosis (151). Esta combinación se administra en un solo comprimido de 400 mg de SOF y 90 mg de LDV y presenta pocas interacciones medicamentosas. No se aconseja el uso de SOF en pacientes con un filtrado glomerular estimado por debajo de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Una de sus características más llamativas es la alta barrera genética que presenta, sin observarse la selección de mutantes resistentes tras fracasos, lo que le convierte en un fármaco esencial en los tratamientos de rescate. LDV necesita un pH bajo para su absorción, por lo que los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir su eficacia.

La eficacia y seguridad de la combinación LDV/SOF se analizó en los estudios ION-2 e ION-1 (148,152). Se incluyeron 865 pacientes naive en el estudio ION-1 y 440 pacientes pretratados en el estudio ION-2. Los pacientes de ambos estudios fueron aleatorizados a recibir LDV/SOF durante 12 o 24 semanas, con o sin RBV. El estudio también incluyó pacientes previamente tratados con BOC y TVR. En el grupo de pacientes naive las tasas de RVS oscilaron entre el 97% y el 100% en todas las ramas, con una eficacia similar entre pacientes con subgenotipos 1a y 1b y también en pacientes con cirrosis. En pacientes previamente tratados, la tasa de RVS osciló entre el 94% y el 99% en todas las ramas, aunque en el grupo de cirróticos la cifra fue sensiblemente inferior en las ramas de 12 semanas (82-86%), mientras que en los regímenes de 24 semanas fue mayor (99-100%). Se observa que la RVS aumenta con la duración del tratamiento, independientemente de la administración de RBV (Figura 14) (148,152). Esta combinación de fármacos fue muy bien tolerada por la mayoría de los pacientes; los principales efectos adversos documentados en el estudio ION-1 fueron fatiga, dolor de cabeza, insomnio y náuseas; los principales efectos adversos documentados en el estudio ION-2 fueron fatiga, dolor de cabeza y náuseas (148,152).

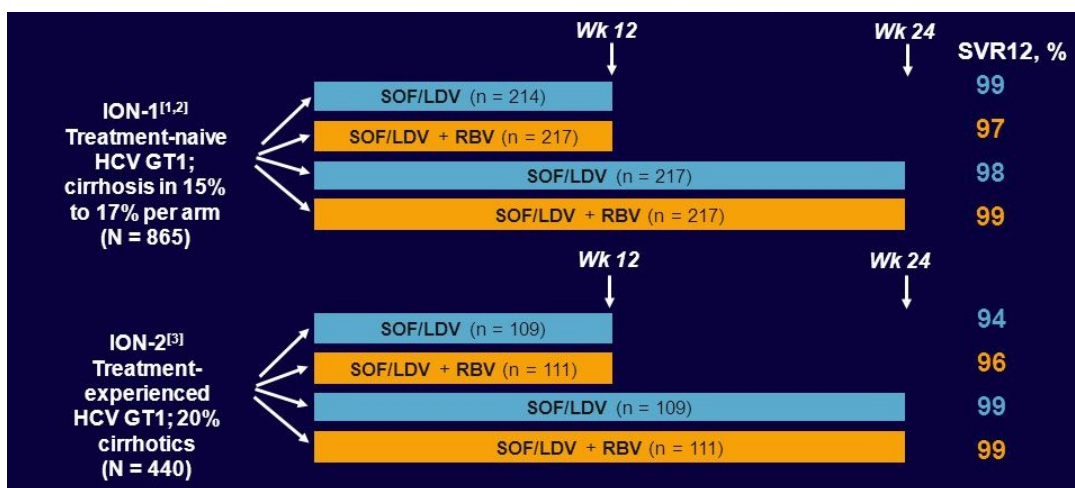


Figura 14. Diseño y resultados de los estudios ION-1 e ION-2

En otro estudio fase III, abierto, realizado por Kowdley *et al.*, se incluyeron 647 pacientes naive con genotipo 1, y fueron aleatorizados a recibir tratamiento con LDV/SOF durante 8 semanas, LDV/SOF + RBV durante 8 semanas o LDV/SOF durante 12 semanas. Las tasas de RVS obtenidas fueron del 94% para la rama de LDV/SOF durante 8 semanas, del 93% para la rama de la misma combinación de fármacos y RBV, y del 95% para la rama de LDV/SOF durante 12 semanas. Como se puede observar, los resultados fueron muy similares en las 2 ramas de tratamiento. En pacientes con carga viral <6.000.000 millones de UI/ml se consiguieron tasas de RVS del 97% (Tabla 1) (153). Los efectos adversos fueron más comunes en el grupo de pacientes que recibió RBV (Tabla 2) (153).

Response	LDV-SOF for 8 Wk (N=215)	LDV-SOF + RBV for 8 Wk (N=216)	LDV-SOF for 12 Wk (N=216)
HCV RNA <25 IU/ml			
During treatment period — no./total no. (%)*			
At wk 2	190/215 (88)	195/214 (91)	197/216 (91)
At wk 4	215/215 (100)	211/213 (99)	216/216 (100)
After end of treatment — no. (%)			
At wk 4	207 (96)	205 (95)	208 (96)
At wk 12	202 (94)	201 (93)	206 (95)
Virologic failure during treatment — no.	0	0	0
Relapse in patients with HCV RNA <25 IU/ml at end of treatment — no. (%)	11 (5)	9 (4)	3 (1)
Lost to follow-up — no.	1	5	7
Withdrew consent — no.	1	1	0

\* Data shown are for patients for whom HCV RNA results were available.

Tabla 1. Resultados obtenidos en el estudio de Kowdley *et al.*

Variable	LDV-SOF for 8 Wk (N=215)	LDV-SOF + RBV for 8 Wk (N=216)	LDV-SOF for 12 Wk (N=216)
Duration of treatment — wk	8.1±0.2	8.0±0.9	12.0±0.9
Discontinuation of ledipavir–sofosbuvir owing to adverse event — no. of patients (%)	0	1 (<1)	2 (1)
Serious adverse event — no. of patients (%)	4 (2)	1 (<1)	5 (2)
Any adverse event — no. of patients (%)	145 (67)	165 (76)	149 (69)
Common adverse event — no. of patients (%)†			
Fatigue	45 (21)	75 (35)	49 (23)
Headache	30 (14)	54 (25)	33 (15)
Nausea	15 (7)	38 (18)	24 (11)
Insomnia	11 (5)	26 (12)	15 (7)

Tabla 2. Efectos adversos más comunes observados en el estudio de Kowdley *et al.*

En el estudio de Reddy *et al.* se incluyeron 513 pacientes, de los cuales 161 eran naive y cirróticos y 352 habían recibido tratamiento previo, y fueron aleatorizados a recibir tratamiento con LDV/SOF con o sin RBV durante 12 o 24 semanas. La tasa de RVS fue del 96%. La duración del tratamiento o la co-administración de RBV no modificaron las tasas de respuesta (Tabla 3) (154). Los efectos adversos más comunes fueron dolor de cabeza (23%), fatiga (16-19%) y astenia (14-16%) (Tabla 4) (154).

Response	Treatment-Naïve (n = 161)	Previously Treated (n = 352)	Total (n = 513)
Overall	157 (98)	336 (95)	493 (96)
95% CI	94-99	93-97	94-98
By treatment duration (%)			
12 weeks	89/92 (97)	216/230 (94)	305/322 (95)
24 weeks	68/69 (99)	120/122 (98)	188/191 (98)
By regimen (%)			
Without RBV	77/80 (96)	162/171 (95)	239/251 (95)
With RBV	80/81 (99)	174/181 (96)	254/262 (97)
By treatment duration + regimen (%)			
LDV-SOF 12 weeks	45/47 (96)	64/71 (90)	109/118 (92)
LDV-SOF + RBV 12 weeks	44/45 (98)	152/159 (96)	196/204 (96)
LDV-SOF 24 weeks	32/33 (97)	98/100 (98)	130/133 (98)
LDV-SOF + RBV 24 weeks	36/36 (100)	22/22 (100)	58/58 (100)
By genotype (%)			
1a	84/86 (98)	209/220 (95)	293/306 (96)
1b	72/74 (97)	124/129 (96)	196/203 (97)

Tabla 3. Resultados obtenidos en el estudio de Reddy *et al.*

	LDV-SOF			LDV-SOF + RBV		
	12 weeks (n = 118)	24 weeks (n = 133)	Total (n = 251)	12 weeks (n = 204)	24 weeks (n = 58)	Total (n = 262)
Discontinuation of LDV-SOF because of AE	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Any SAE	2 (2)	13 (10)	15 (6)	7 (3)	2 (3)	9 (3)
Treatment-related SAE	0	1 (1)	1 (<1)	4 (2)	0	4 (2)
Any AE	76 (64)	114 (86)	190 (76)	171 (84)	54 (93)	225 (86)
Common AEs*						
Headache	16 (14)	42 (32)	58 (23)	39 (19)	20 (35)	59 (23)
Fatigue	16 (14)	25 (19)	41 (16)	27 (13)	23 (40)	50 (19)
Asthenia	3 (3)	38 (29)	41 (16)	32 (16)	5 (9)	37 (14)
Insomnia	4 (3)	19 (14)	23 (9)	28 (14)	14 (24)	42 (16)

Tabla 4. Efectos adversos más comunes observados en el estudio de Reddy *et al.*

En la cohorte TRIO, en práctica clínica real, se incluyeron 977 pacientes infectados con genotipo 1, obteniéndose tasas de RVS del 94% para el grupo sin RBV y del 96% en el grupo tratado con RBV (155).

En la cohorte TARGET, también en práctica clínica real, se incluyeron 1270 pacientes, de los cuales 961 estaban pretratados (38% con cirrosis). Fueron aleatorizados a recibir LDV/SOF durante 8 a 24 semanas. La tasa de RVS a las 12 semanas fue del 97%, sin observarse diferencias relacionadas con el uso de RBV (156).

Esta combinación permite acortar la duración del tratamiento a 8 semanas, con tasas de RVS del 98%, según un estudio realizado en Alemania en el que se incluyeron 144 pacientes, de los que 16 habían recibido tratamiento previo, 5 con cirrosis y con carga viral <6 millones UI/ml (157).

Wyles *et al.* realizaron un estudio para determinar la eficacia y seguridad de LDV/SOF + RBV. Pudieron observar que pacientes con genotipo 1 que habían fracasado a un régimen de tratamiento previo que contenía SOF alcanzaban RVS por encima del 95% cuando recibían tratamiento con LDV/SOF + RBV. De los 51 pacientes incluidos en el estudio, 50 alcanzaron RVS (RVS del 98%). De los 45 pacientes que había recibido tratamiento previo con regímenes que incluían SOF, 44 alcanzaron RVS (RVS del 98%). El único paciente que no alcanzó RVS fue uno con genotipo 3a que inicialmente había sido incorrectamente genotipado como 1a (Tabla 5). Los efectos adversos mayormente descritos fueron fatiga, dolor de cabeza y diarrea. Un paciente tuvo que abandonar el tratamiento por un efecto adverso raro y poco común, el trastorno bipolar (Tabla 6) (158).

	LDV-SOF+RBV for 12 Weeks (n = 51)
Treatment week 4 <LLOQ, n (%)	50 (98)
Treatment week 12 <LLOQ, n (%)	51 (100)
SVR4, n (%)	50 (98)
SVR12*, n (%)	50 (98)
95% CI	90-100
VF, n (%)	
During treatment	0
Relapse	1 (2)

\*Of the 45 patients who received SOF in earlier therapy, 44 (98%) achieved SVR12 (95% CI: 88-100).

Abbreviation: SVR4, sustained virological response 4 weeks after end of treatment.

Tabla 5. Resultados obtenidos en el estudio de Wyles *et al.*

Parameter, n (%)	LDV-SOF+RBV for 12 Weeks (n = 51)
Adverse events leading to discontinuation of LDV-SOF	
Bipolar disorder	1 (2)
SAEs	2 (4)
Anemia	1 (2)
Bipolar disorder	1 (2)
Chest pain	1 (2)
Cholecystitis infective	1 (2)
Any treatment-emergent AE	41 (80)
Common AEs*	
Fatigue	13 (25)
Headache	11 (22)
Diarrhea	7 (14)

Tabla 6. Efectos adversos más comunes observados en el estudio de Wyles *et al.*

En el estudio SIRIUS, fase II, multicéntrico, doble ciego, se analizó la eficacia y seguridad de esta combinación de fármacos en aquellos pacientes con genotipo 1 con cirrosis compensada que habían fracasado a un tratamiento previo con Peg-IFN + RBV en combinación con BOC o TVR. Se incluyeron 155 pacientes, de los que 77 fueron aleatorizados a recibir tratamiento con LDV/SOF + placebo durante 24 semanas y 78 fueron aleatorizados a recibir LDV/SOF + RBV durante 12 semanas. De ellos, 98 (63%) tenían genotipo 1a. Las tasas de RVS fueron del 96% para el grupo de 12 semanas y del 97% para el grupo de 24 semanas (Tabla 7) (159). Los efectos adversos mayormente descritos fueron astenia, dolor de cabeza, prurito y fatiga (Tabla 8) (159).

	Ledipasvir- sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks (n=77)	Ledipasvir- sofosbuvir for 24 weeks (n=77)
Treatment week 4	75 (97%)	75 (97%)
Treatment week 12	77 (100%)	77 (100%)
SVR4	75 (99%, 95% CI 91-100)	75 (97%, 95% CI 91->99)
SVR12	74 (96%, 95% CI 89-99)	75 (97%, 95% CI 91->99)
Virological failure		
During treatment	0	0
Relapse after treatment	3 (4%)	2 (3%)

SVR4=sustained virological response 4 weeks after treatment. SVR12=sustained virological response 12 weeks after treatment.

Tabla 7. Resultados obtenidos en el estudio SIRIUS

	Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin group			Ledipasvir-sofosbuvir group	
	First 12 weeks (placebo, n=77)	Second 12 weeks (ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin, n=76)	24-week treatment period (n=77)	First 12 weeks (n=78)	24-week treatment period (n=78)
Any adverse event	63 (82%)	66 (87%)	74 (96%)	66 (85%)	68 (87%)
Discontinuation of treatment due to adverse events	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Serious adverse events	1 (1%)	3 (4%)	4 (5%)	3 (4%)	8 (10%)
Adverse events occurring in ≥10% of patients					
Asthenia	24 (31%)	29 (38%)	45 (58%)	28 (36%)	35 (45%)
Headache	16 (21%)	13 (17%)	21 (27%)	27 (35%)	31 (40%)
Pruritus	14 (18%)	11 (14%)	22 (29%)	4 (5%)	7 (9%)

Tabla 8. Efectos adversos más comunes observados en el estudio SIRIUS

### *Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir (VIEKIRAX®) + Dasabuvir (EXVIERA®)*

Viekirax® combina en una única pastilla un inhibidor del enzima NS5A del VHC (OBV) con un IP del VHC (PTV), este último potenciado con ritonavir (Rtv). La dosis es de dos comprimidos una vez al día; cada comprimido está compuesto por 12,5 mg de OBV, 75 mg de PTV y 50 mg de Rtv. Esta combinación tiene indicación en genotipos 1 y 4. En genotipo 1 se usa combinada con DSV y si es 1a también con RBV. En genotipo 4 no se usa DSV, ya que solo es activo frente a genotipo 1, pero sí RBV. Esta combinación de fármacos no necesita ajuste de dosis en insuficiencia renal y no se recomienda su uso en pacientes que han fracasado previamente a regímenes de tratamiento que incluían otro IP ni en aquellos con estadio avanzado de Child-Pugh (B o C). DSV es un inhibidor de la

polimerasa del VHC no análogo de nucleósidos. Es un fármaco menos potente que otros AAD, por lo que nunca se prescribe en monoterapia, si no que siempre se prescribe combinado con OBV/PTV/Rtv. Se administra 1 comprimido de 250 mg dos veces al día y es un fármaco seguro y bien tolerado. A favor de esta asociación de fármacos se puede decir que es una pauta segura, bien tolerada, con un alto porcentaje de éxitos, superior al 90%, y con un coste menor que otras opciones terapéuticas. Como principales inconvenientes cabe destacar el mayor número de pastillas que el paciente debe tomar en comparación con otras opciones terapéuticas disponibles, la necesidad de administración dos veces al día y las interacciones con otros fármacos.

En el estudio SAPPHIRE-I, fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, se incluyeron 473 pacientes naive no cirróticos que recibieron esta combinación de fármacos junto con RBV durante 12 semanas (Grupo experimental A), y se comparó con un grupo control que recibió la misma combinación de fármacos pero sin RBV (Grupo experimental B) (Figura 15) (160). La tasa de RVS en el grupo A fue del 96,2%, sin notarse diferencias entre los genotipos 1a (RVS del 95,3%) y 1b (RVS del 98%) (Figura 16) (160). Los principales efectos adversos acontecidos fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas, prurito, insomnio, diarrea y astenia (Tabla 9) (160).

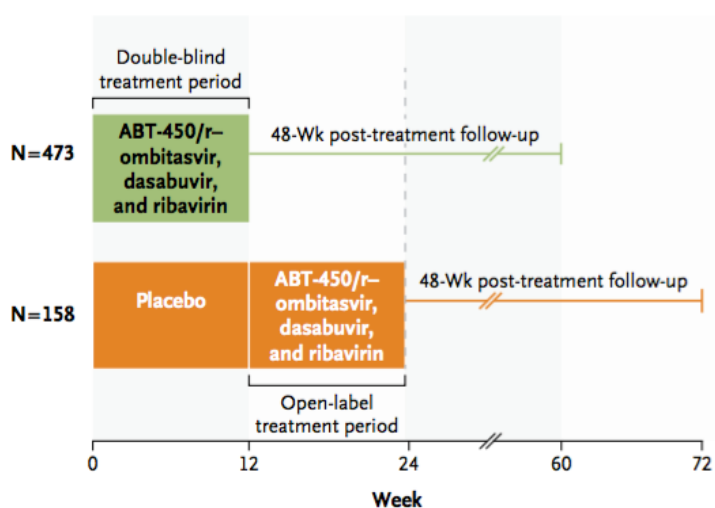


Figura 15. Diseño del estudio SAPPHIRE-I

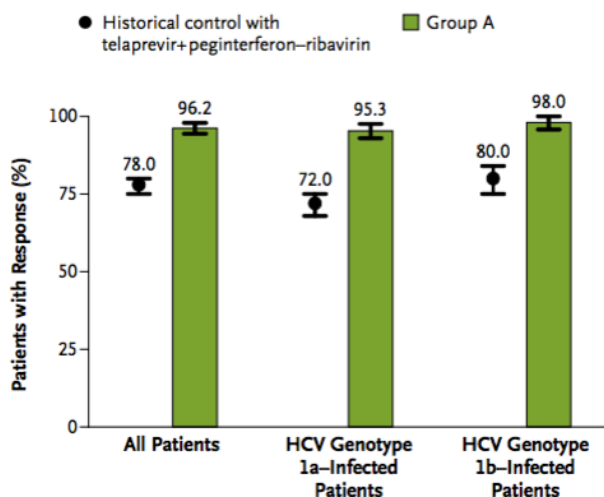


Figura 16. Tasas de RVS global y en función del genotipo. Estudio SAPPHIRE-I

Event	Group A (N=473)	Group B (N=158)
Any adverse event — no. of patients (%)	414 (87.5)†	116 (73.4)
Any adverse event leading to discontinuation of study drug — no. of patients (%)‡	3 (0.6)	1 (0.6)
Any serious adverse event — no. of patients (%)§	10 (2.1)	0
Common adverse event — no. of patients (%)		
Fatigue	164 (34.7)	45 (28.5)
Headache	156 (33.0)	42 (26.6)
Nausea	112 (23.7)†	21 (13.3)
Pruritus	80 (16.9)†	6 (3.8)
Insomnia	66 (14.0)†	12 (7.6)
Diarrhea	65 (13.7)†	11 (7.0)
Asthenia	57 (12.1)†	6 (3.8)

Tabla 9. Efectos adversos más comunes observados en el estudio SAPPHIRE-I

En el estudio SAPPHIRE-II, doble ciego, controlado con placebo, un total de 562 pacientes fueron analizados, 395 fueron sometidos a aleatorización y 394 recibieron al menos una dosis del medicamento estudiado, siendo pacientes no cirróticos pretratados con Peg-IFN + RBV, de los cuales 297 recibieron 12 semanas de esta combinación de fármacos junto con RBV (brazo A) y 97 pacientes recibieron placebo (brazo B). La tasa de RVS fue del 96,3%, sin diferencias entre el tipo de respuesta previa que había experimentado el paciente (recaída 95,3%; respuesta parcial 100%; respuesta nula 95,2%). La tasas de RVS fue del 96% en pacientes con genotipo 1a y del 96,7% en pacientes con genotipo 1b. Los efectos adversos más comúnmente observados en el brazo

A y en el brazo B fueron dolor de cabeza (36,4% vs 35,1%) y fatiga (33,3% vs 27,7%). La frecuencia de aparición de dichos efectos adversos no difirió de forma estadísticamente significativa entre ambos brazos (161).

En el estudio GARNET, fase III, abierto, multicéntrico, de un solo brazo, se evaluó la eficacia y seguridad de OBV/PTV/Rtv + DSV durante 8 semanas en 166 pacientes con genotipo 1b que nunca habían recibido tratamiento para la infección por VHC, no cirróticos. Se incluyeron 151 pacientes con fibrosis F0-F2 y 15 pacientes con fibrosis F3. La tasa global de RVS fue del 98% (162 de los 166 pacientes alcanzaron RVS). En los pacientes con fibrosis F0-F2 la RVS fue del 99% y en los que presentaban grado de fibrosis más avanzado (F3) la RVS fue inferior, del 87% (Figuras 17 y 18) (162). Los efectos adversos más documentados fueron dolor de cabeza (21%) y fatiga (17%) (162).

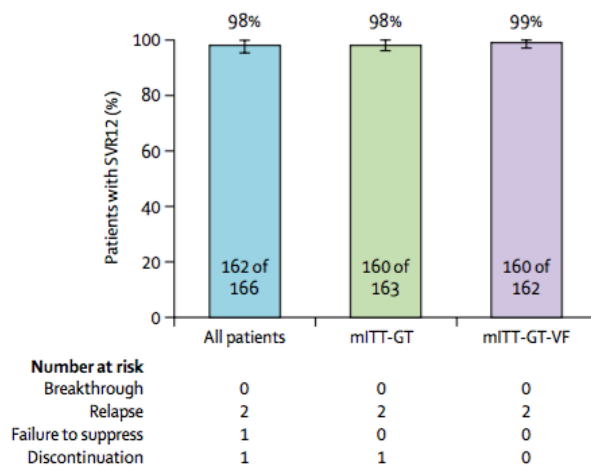


Figura 17. Tasas de RVS obtenidas en el estudio GARNET

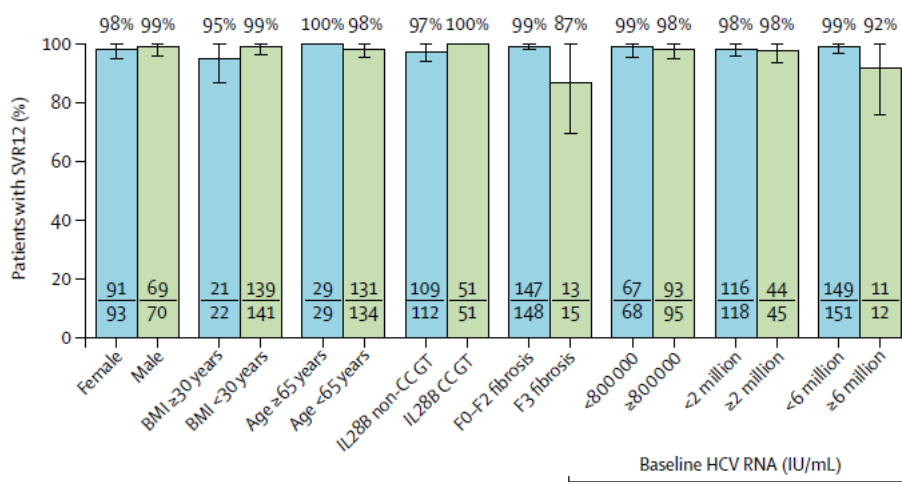


Figura 18. Eficacia en subpoblaciones de pacientes con genotipo 1b. Estudio GARNET

Se realizaron 2 estudios en fase III para evaluar la eficacia y seguridad de esta combinación de fármacos en pacientes naive no cirróticos con genotipo 1. Se incluyeron 305 pacientes con genotipo 1a en el estudio PEARL-IV y 419 pacientes con genotipo 1b en el estudio PEARL-III. Estos pacientes fueron aleatorizados a recibir esta combinación de fármacos con o sin RBV durante 12 semanas (Figura 19) (163). Se obtuvieron tasas de RVS del 99,5% para los pacientes con RBV y genotipo 1b y del 99% para los pacientes sin RBV y genotipo 1b. En cuanto a los pacientes con genotipo 1a las tasas de RVS fueron del 97% para los pacientes con RBV y del 90,2% para los pacientes sin RBV. En pacientes con genotipo 1a la tasa de fracaso virológico fue superior en el grupo de pacientes que no tomaban RBV que en aquellos que sí lo tomaban (7,8% vs 2%) (Figura 20) (163). Los efectos adversos mayormente descritos en ambos estudios fueron dolor de cabeza, fatiga, prurito y náuseas.

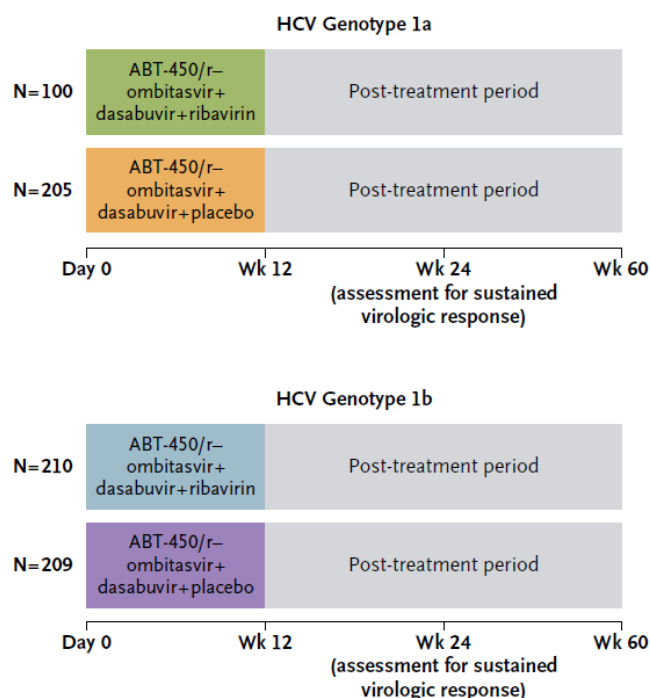


Figura 19. Diseño de los estudios PEARL-IV y PEARL-III

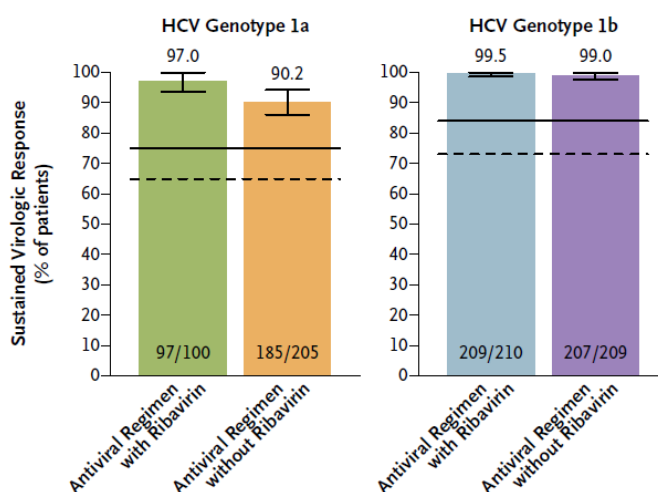


Figura 20. Resultados obtenidos en los estudios PEARL-III y PEARL-IV

En el estudio de Poordad *et al.*, en fase III, abierto, se randomizaron 380 pacientes cirróticos Child-Pugh A, naive y con fallo previo a biterapia con Peg-IFN + RBV, a recibir durante 12 (n=208) o 24 (n=172) semanas tratamiento con esta combinación de fármacos a dosis de 150 mg de PTV, 100 mg de Rtv y 25 mg de OBV, una vez al día, 250 mg de DSV dos veces al día y RBV a una dosis dependiente del peso de cada paciente.

La tasa global de RVS fue del 91,8% para el grupo tratado durante 12 semanas (RVS12) y del 95,9% para el grupo tratado durante 24 semanas (RVS24). Todos los pacientes con genotipo 1b alcanzaron RVS. En pacientes que no habían respondido a tratamientos previos se vio que obtenían mejores tasas de RVS cuando eran tratados durante 24 semanas (95,2%) que durante 12 semanas (86,7%). En los pacientes con genotipo 1a también se pudo observar que cuando eran tratados durante 24 semanas obtenían una tasa de RVS ligeramente superior que cuando se trataban solo durante 12 semanas (94,2% vs 88,6%) (Figura 21 y Tabla 10) (164).

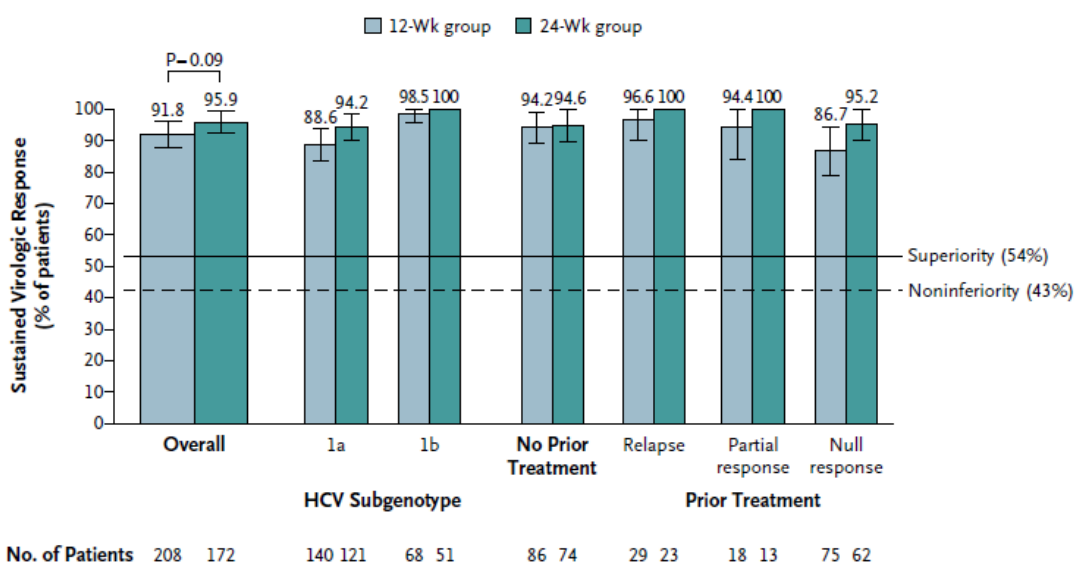


Figura 21. RVS12 en cada grupo de tratamiento, en general y según subgrupos en el estudio de Poordad *et al.*

Variable	12-Wk Group (N=208)	24-Wk Group (N=172)
	<i>no./total no. (%)</i>	
HCV genotype 1a infection		
No prior treatment	59/64 (92.2)	52/56 (92.9)
Prior treatment		
Null response	40/50 (80.0)	39/42 (92.9)
Partial response	11/11 (100)	10/10 (100)
Relapse	14/15 (93.3)	13/13 (100)
HCV genotype 1b infection		
No prior treatment	22/22 (100)	18/18 (100)
Prior treatment		
Null response	25/25 (100)	20/20 (100)
Partial response	6/7 (85.7)	3/3 (100)
Relapse	14/14 (100)	10/10 (100)

\* Prior treatment refers to peginterferon–ribavirin for the treatment of HCV infection.

Tabla 10. RVS12 en cada grupo de tratamiento, según subgenotipo y tipo de respuesta al tratamiento previo. Estudio de Poordad *et al.*

Los efectos adversos más comunes fueron fatiga, dolor de cabeza y náuseas (164).

### *Sofosbuvir (SOVALDI®) + Daclatasvir (DAKLINZA®)*

DCV es un inhibidor de la proteína NS5A, activo frente a los genotipos del 1 al 6. La dosis habitual es de 60 mg diarios, en regímenes de 12 a 24 semanas. Es necesario incrementar la dosis a 90 mg diarios cuando se administra junto con dexametasona, efavirenz o etravirina, y se disminuirá la dosis a 30 mg diarios cuando se administre junto a atazanavir, Rtv, claritromicina o azoles. La pauta más estudiada es aquella en la que DCV se combina con 400 mg de SOF. Es una pauta segura y eficaz pero no es de primera elección debido a que existen otras combinaciones con mejor relación coste-eficacia y que aportan mayor comodidad al paciente en la toma.

Esta combinación de fármacos también ha demostrado una elevada eficacia en pacientes infectados con genotipo 1 que habían fracasado a un tratamiento previo con Peg-IFN + RBV y TVR o BOC. En el estudio de Sulkowski *et al.* se incluyeron 167 pacientes con genotipo 1 (132 pacientes con genotipo 1a y 35 pacientes con genotipo 1b), de los que

126 eran naive y 41 habían recibido tratamiento previo, y fueron aleatorizados a recibir esta combinación de fármacos con o sin RBV durante 12 (n=82) o 24 (n=85) semanas. Las tasas de RVS obtenidas fueron del 98%, tanto en el grupo de pacientes naive como en el grupo de pacientes previamente tratados. Las tasas de RVS fueron del 98% en pacientes con genotipo 1a y del 100% en pacientes con genotipo 1b. Los principales efectos adversos observados fueron fatiga, dolor de cabeza y náuseas (146).

En la cohorte ANRS CO22 Hepather (France Recherche Nord&Sud Sida-HIV Hépatites) se incluyeron 768 pacientes con genotipo 1 y fueron aleatorizados a recibir SOF + DCV con o sin RBV durante 12 y 24 semanas. La tasa global de RVS fue del 95% (729/768 pacientes): en el grupo de pacientes tratados durante 12 semanas sin RBV fue del 92% y en el grupo de pacientes tratados durante 24 semanas con RBV fue del 99%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la duración del régimen de tratamiento (96% en 24 semanas vs 92% en 12 semanas) o el empleo o no de RBV (98% con RBV vs 94% sin RBV). La tasa de RVS fue superior al 97% en pacientes no cirróticos, independientemente de la duración del tratamiento y del empleo o no de RBV. En cuanto a los pacientes cirróticos, la tasa de RVS fue superior en 24 semanas (94%) que en 12 (87%) (Tablas 11 y 12) (165). Los efectos adversos más comúnmente descritos fueron astenia, dolor de cabeza, insomnio y fatiga.

	Sofosbuvir + daclatasvir		Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin		P-value
	12 weeks n=160	24 weeks n=439	12 weeks n=34	24 weeks n=135	
Negative HCV RNA					
Week 2	31/140 (22)	65/400 (16)	6/31 (19)	12/114 (11)	0.0874
Week 4	71/145 (49)	207/426 (49)	18/34 (53)	37/131 (28)	0.0002
Week 12	135/154 (88)	384/431 (89)	31/32 (97)	109/134 (81)	0.0456
Week 24		418/428 (98)		130/132 (98)	0.7408
SVR4	128/133 (96)	363/376 (97)	24/26 (92)	118/118 (100)	0.0472
SVR12 <sup>a</sup>	147/160 (92)	417/439 (95)	32/34 (94)	133/135 (99)	0.0561
SVR24	137/141 (97)	335/344 (97)	28/28 (100)	109/109 (100)	0.3386
SVR12 in non cirrhotic patients	65/66 (98)	94/97 (97)	9/9 (100)	33/33 (100)	0.7183
SVR12 in cirrhotic patients	82/94 (87)	323/342 (94)	23/25 (92)	100/102 (98)	0.0152

Tabla 11. Resultados obtenidos en el estudio ANRS CO22 Hepather

Variable	n with SVR 12 / Total (%)
Ribavirin containing regimen <sup>a</sup>	
No	564/599 (94)
Yes	165/169 (98)
Treatment duration <sup>a</sup>	
12 weeks	179/194 (92)
24 weeks	550/574 (96)
Treatment history	
Treatment experienced	618/642 (96)
Treatment naïve	111/126 (88)
Cirrhosis	
No	201/205 (98)
Yes	528/563 (94)

Tabla 12. Variables asociadas con RVS en el estudio ANRS CO22 Hepather

### *Sofosbuvir (SOVALDI®) + Simeprevir (OLYSIO®)*

SMV es un IP del VHC de segunda generación, eficaz frente a genotipos 1 y 4. La dosis habitual es de 150 mg diarios, en regímenes de 12 a 24 semanas. No se recomienda su uso en pacientes que han fracasado previamente a pautas que incluían un IP. SMV es un fármaco que se tolera muy bien, con efectos secundarios leves en la mayor parte de los casos. Su uso no está recomendado en pacientes con estadios avanzados en la escala de Child-Pugh (B o C), ya que éstos pueden aumentar los niveles séricos del fármaco y su toxicidad. En la actualidad apenas se prescribe debido a su menor potencia, interacciones con otros medicamentos y falta de coformulación con otros AAD, por lo que nunca se usa como primera opción, pero puede ser útil en pacientes que fracasasen a otras pautas con AAD.

El estudio COSMOS, un ensayo en fase II aleatorizado, fue el primer ensayo que evaluó la eficacia y seguridad de esta combinación de fármacos. Incluyó 167 pacientes genotipo 1 y analizó la eficacia y seguridad de SOF + SMV durante 24 semanas con RBV (grupo 1) o sin RBV (grupo 2) o durante 12 semanas con RBV (grupo 3) o sin RBV (grupo 4) en dos cohortes: pacientes no respondedores a tratamiento previo con grado de fibrosis F0-F2 (cohorte 1) y pacientes no respondedores a tratamiento previo así como pacientes naïve con grado de fibrosis F3-F4 (cohorte 2). Un total de 167 pacientes iniciaron tratamiento, 80 pacientes pertenecientes a la cohorte 1 y 87 pertenecientes a la cohorte 2 (143). Se alcanzó RVS en 154 pacientes (92%): 72 pacientes de la cohorte 1 (RVS del 90%) y 82 pacientes de la cohorte 2 (RVS del 94%) (Figura 22) (143). Los efectos

adversos mayormente descritos en ambas cohortes fueron fatiga (39%), dolor de cabeza (20%) y náuseas (16%) (143).

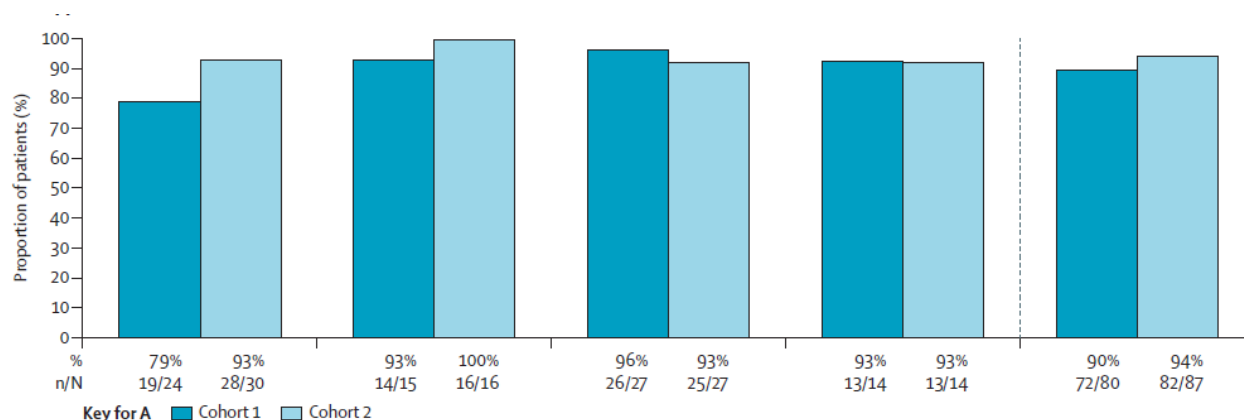


Figura 22. Tasas de RVS en pacientes pertenecientes a las cohortes 1 y 2. Estudio COSMOS

La cohorte TRIO, en práctica clínica real, incluyó 1.211 pacientes. De los 995 pacientes que pudieron ser analizados, el 30% eran cirróticos y el 43% habían recibido tratamiento previo (Figura 23). Las tasas globales de RVS12 fueron del 79% por intención de tratar y del 88% por protocolo, datos muy similares a los obtenidos en los ensayos clínicos (166) (Figura 24).

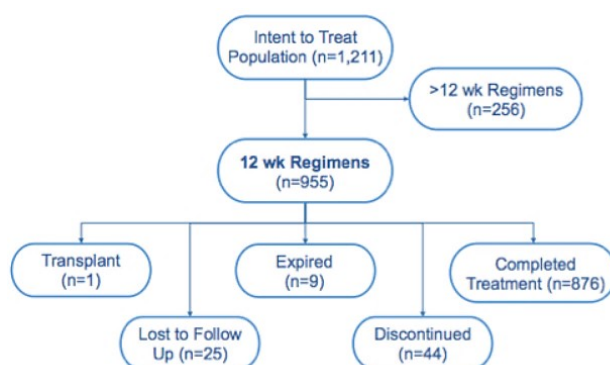


Figura 23. Diseño de la cohorte TRIO

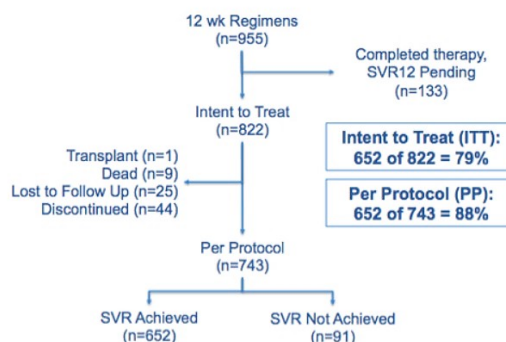


Figura 24. RVS12 global obtenida en la cohorte TRIO

La cohorte TARGET, también en práctica clínica real, es un estudio observacional, longitudinal, en el que se incluyeron 2.330 pacientes, de los cuales un 52,2% ya habían recibido tratamiento previo (167). Del total, un 48,4% eran cirróticos. Los regímenes de tratamiento se distribuyeron según lo observado en la Figura 25. Las tasas de RVS en la semana 4 después del inicio de tratamiento en pacientes con genotipo 1 tratados con SOF + SMV +/- RBV fueron del 92% en pacientes no cirróticos y del 87% en pacientes cirróticos. La tasa de RVS a las 4 semanas de iniciar el tratamiento en pacientes con genotipo 1a fue menor que en pacientes con genotipo 1b (89% vs 95%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de RVS en función de haber recibido RBV o no (Tabla 13). Los efectos adversos observados fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas y anemia.

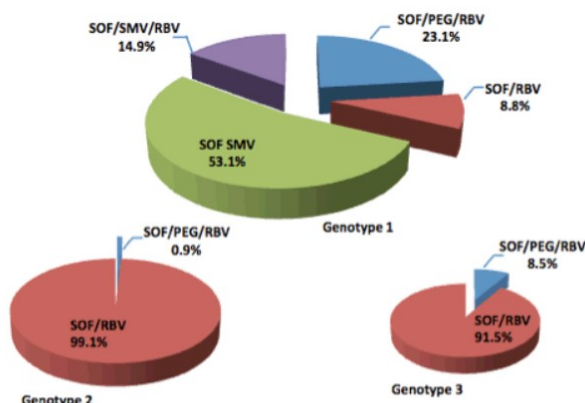


Figura 25. Distribución de los regímenes de tratamiento en la cohorte TARGET

Genotype	Regimen	SVR4	SVR12,n		Summary %,n	
			Yes	No	PPV	NPV
1	SMV/SOF±RBV	Yes	143	4	97.2	100
		No	0	37		
1	SOF/PEG/RBV	Yes	51	3	94.4	100
		NO	0	20		
2	SOF/RBV	Yes	57	1	98.2	100
		NO	0	8		

Tabla 13. Concordancia entre RVS4 y RVS12 en la cohorte TARGET

OPTIMIST-1 es un estudio en fase III, multicéntrico, randomizado y abierto, en el que se estudió la eficacia y seguridad de esta combinación de fármacos durante 8 y 12 semanas de tratamiento en pacientes con genotipo 1, tanto naive como pretratados, no cirróticos. Se incluyó un total de 375 pacientes infectados por genotipo 1 y sin cirrosis (70% naive y 75% genotipo 1a). De ellos, 310 fueron randomizados a recibir tratamiento con SOF + SMV durante 12 u 8 semanas sin RBV (155 pacientes en cada brazo) (168). La tasa de RVS fue del 97% en el brazo de 12 semanas. La eficacia global en el brazo de 8 semanas fue del 83-85% (Figura 26).

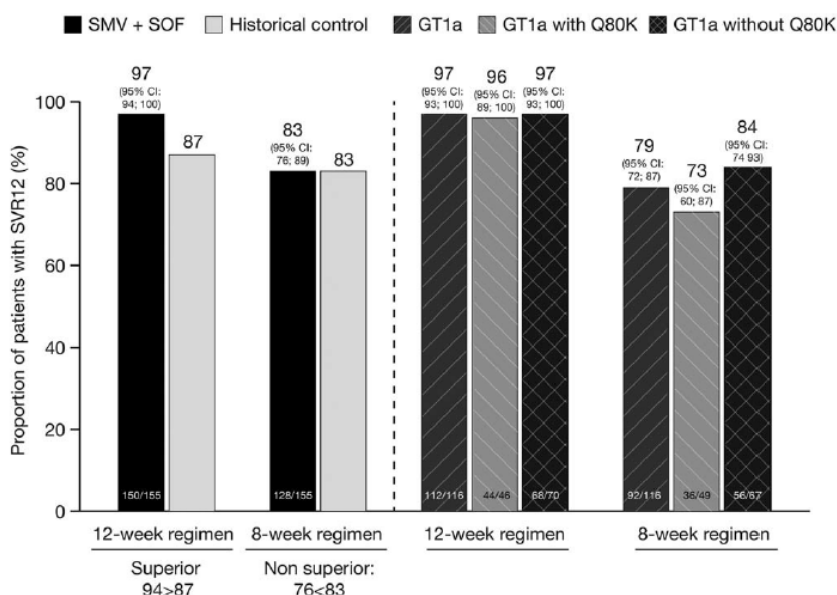


Figura 26. Tasas de RVS obtenidas en el estudio OPTIMIST-1

Los efectos adversos mayoritariamente reportados fueron náuseas, dolor de cabeza y fatiga. Los autores concluyeron que esta combinación de fármacos durante 12 semanas es altamente efectiva en pacientes con genotipo 1 no cirróticos, incluidos aquellos con polimorfismo Q80K (168).

En el estudio OPTIMIST-2, en fase III, abierto, de un solo brazo, se evaluó la eficacia y seguridad de esta combinación de fármacos durante 12 semanas en pacientes con genotipo 1, cirróticos, tanto naive como previamente tratados. Se incluyeron 103 pacientes cirróticos, de los cuales un 49% eran naive y un 70% presentaba genotipo 1a. Recibieron tratamiento con pauta de SOF + SMV durante 12 semanas (169). En pacientes naive se obtuvieron tasas de RVS del 88% vs 79% en pacientes con fallo previo a Peg-IFN + RBV. La tasa de RVS inferior al 90% hace que esta combinación no sea recomendada en pacientes con genotipo 1a ni en cirróticos (Tabla 14).

Response	Simeprevir 150 mg QD + Sofosbuvir 400 mg QD (N = 103)	95% CI
SVR12*	86/103 (83%)	76-91
Treatment-naive	44/50 (88%)	78-98
Treatment-experienced	42/53 (79%)	67-91
Week 4 HCV RNA <25 IU/mL (undetectable)	73/85 (86%)	77-93
Week 4 HCV RNA <25 IU/mL (detectable)	13/16 (81%)	54-96
Week 4 HCV RNA ≥25 IU/mL	0/1	—
SVR4	89/103 (86%)	79-94
On-treatment failure <sup>†</sup>	3/103 (3%)	1-8
Viral breakthrough <sup>‡</sup>	2/103 (2%)	0-7
Viral relapse <sup>§</sup>	13/99 (13%)	7-21

Tabla 14. Resultados obtenidos en el estudio OPTIMIST-2

Un 70% de pacientes experimentó efectos adversos, siendo en su mayoría de grado 1 y 2; los más comunes fueron dolor de cabeza (20%), fatiga (20%) y náuseas (11%) (169).

## B. GENOTIPO 2

### *Sofosbuvir + Daclatasvir*

Esta combinación fue evaluada en el estudio A1444040, en el que 26 pacientes con genotipo 2 fueron tratados con SOF + DCV con o sin RBV durante 24 semanas, obteniéndose una tasa de RVS del 92% (24/26 pacientes) (146).

### *Sofosbuvir + Ribavirina*

Esta combinación fue evaluada en el estudio FISSION, en fase II. Se incluyeron 499 pacientes con genotipos 2 y 3, y fueron randomizados a recibir SOF + RBV durante 12 semanas o Peg-IFN + RBV durante 24 semanas, obteniéndose una tasa de RVS del 67% en ambos brazos. La diferencia absoluta entre los dos grupos después del ajuste por factores de estratificación fue de 0,3 puntos porcentuales (IC95% 7,5 - 8,0) a favor de SOF + RBV. Las tasas de RVS en el grupo de pacientes que recibieron SOF + RBV fueron menores para genotipo 3 que para genotipo 2 (56% vs 97%). Las tasas de RVS para el grupo de pacientes que recibió Peg-IFN + RBV fueron del 78% en pacientes con genotipo 2 y del 63% en pacientes con genotipo 3. En pacientes cirróticos, las tasas de RVS fueron del 47% para el grupo que recibió SOF + RBV y del 38% para el grupo que recibió Peg-IFN + RBV (Tabla 15).

Response	NEUTRINO Study	FISSION Study	
	SOF+PEG+RBV for 12 Wk (N=327)	SOF+RBV for 12 Wk (N=253)	PEG+RBV for 24 Wk (N=243)
HCV RNA <25 IU/ml — no./total no. (%)			
During treatment			
At 2 wk	299/327 (91)	231/251 (92)	76/241 (32)
At 4 wk	321/325 (99)	249/250 (>99)	158/236 (67)
At last observed measurement	326/327 (>99)	249/253 (98)	217/243 (89)
After end of treatment			
At 4 wk	302/327 (92)	187/253 (74)	181/243 (74)
At 12 wk	295/327 (90)	170/253 (67)	162/243 (67)
Virologic breakthrough during treatment — no. (%)	0	1 (<1)	18 (7)
Relapse in patients with HCV RNA <25 IU/ml at end of treatment — no./total no. (%)			
Patients who completed treatment	25/320 (8)	71/242 (29)	37/188 (20)
Patients who did not complete treatment	3/6 (50)	3/7 (43)	9/29 (31)

Tabla 15. Resultados obtenidos en el estudio FISSION

Además, la pauta SOF + RBV provocó menos efectos adversos; los más comunes fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas e insomnio (170).

Esta combinación consiguió mejor tasa de RVS durante 16 semanas que durante 12 semanas (RVS = 94% vs 86%) en pacientes previamente tratados (171).

En el estudio VALENCE, se incluyeron 73 pacientes con genotipo 2, y fueron aleatorizados a recibir SOF + RBV durante 12 semanas. La tasa global de RVS fue del 93% (94% en no cirróticos y 82% en cirróticos) para el grupo experimental. Todos los pacientes que no alcanzaron RVS fueron recidivantes (Tabla 16).

Response	Genotype 2	Genotype 3	
	Sofosbuvir plus Ribavirin for 12 Wk (N=73)	Sofosbuvir plus Ribavirin for 12 Wk (N=11)	Sofosbuvir plus Ribavirin for 24 Wk (N=250)
HCV RNA <25 IU/ml during treatment period			
At 2 wk			
No. of patients	57	6	214
Percent (95% CI)	78 (67–87)	55 (23–83)	86 (81–90)
At 4 wk			
No. of patients	73	11	247
Percent (95% CI)	100 (95–100)	100 (72–100)	99 (96–99)
HCV RNA <25 IU/ml after end of treatment			
At 4 wk			
No. of patients	68	5	218
Percent (95% CI)	93 (85–98)	45 (17–77)	87 (82–91)
At 12 wk			
No. of patients	68	3	213
Percent (95% CI)	93 (85–98)	27 (6–61)	85 (80–89)
Virologic failure — no. (%)			
During treatment			
	0	0	1 (<1)†
Relapse			
In patients who completed treatment	5 (7)	5 (45)	33 (13)‡
In patients who did not complete treatment	0	1 (9)	1 (<1)
Lost to follow-up	0	2 (18)	2 (1)

Tabla 16. Resultados obtenidos en el estudio VALENCE

Los efectos adversos más comúnmente descritos fueron dolor de cabeza (27%), fatiga (19%), náuseas (11%) y nasofaringitis (11%) (172).

En la cohorte TARGET, estudio observacional, prospectivo, en práctica clínica real, se incluyeron un total de 321 pacientes con genotipo 2, aleatorizados a recibir tratamiento con SOF + RBV durante 12 semanas (n=283) o 16 semanas (n=38). Pacientes previamente tratados y con cirrosis fueron mayoritarios en el grupo de 16 semanas de tratamiento (52,6% vs 27,6% y 63,2% vs 21,9%, respectivamente) (173). La tasa de RVS global fue del 88,2%. La tasa de RVS en pacientes sin cirrosis fue del 91,0% y 92,9% en los grupos de 12 y 16 semanas, respectivamente. La tasa de RVS en pacientes cirróticos fue del 79,0% y 83,3% en los grupos de 12 y 16 semanas, respectivamente (Tabla 17).

Treatment duration	SOF plus RBV for 12 weeks (N=283)				SOF plus RBV for 16 weeks (N=38)				Total population (N=321)
Overall SVR12 rate (EP)*	250/283 (88.3%)				33/38 (86.8%)				283/321 (88.2%)
Overall SVR12 rate (PP)†	250/271 (92.3%)				33/36 (91.7%)				283/307 (92.2%)
	Non-cirrhotic	Cirrhotic	Non-cirrhotic	Cirrhotic	Non-cirrhotic	Cirrhotic	Non-cirrhotic	Cirrhotic	
SVR12 rate by cirrhosis status (EP)	91.0% (201/221)	79.0% (49/62)	92.9% (13/14)	83.3% (20/24)					
SVR12 rate by cirrhosis status (PP)	93.9% (201/214)	86.0% (49/57)	100% (13/13)	87.0% (20/23)					
	Treatment naïve	Treatment exp.	Treatment naïve	Treatment exp.	Treatment naïve	Treatment exp.	Treatment naïve	Treatment exp.	
SVR12 rate by cirrhosis status and prior treatment experience (EP)*	91.9% (159/173)	87.5% (42/48)	71.9% (23/32)	86.7% (26/30)	90.9% (10/11)	100% (3/3)	100% (7/7)	76.5% (13/17)	
SVR12 rate (PP) by cirrhosis status and prior treatment experience†	95.8% (159/166)	87.5% (42/48)	76.7% (23/30)	96.3% (26/27)	100% (10/10)	100% (3/3)	100% (7/7)	81.3% (13/16)	92.2% (283/307)
Virological failure									
Breakthrough	–	–	1	1	–	–	–	–	2
Relapse	7	5	6	–	–	–	–	3	21
Non-response	–	1	–	–	–	–	–	–	1
Non-virological failure‡	7	–	2	3	1	–	–	1	14

\*Evaluable population (EP): patients who completed treatment excluding those lost to on-treatment follow-up or who withdrew consent and have virological outcome or are confirmed by site to be lost to post-treatment follow-up (counted as non-virological treatment failures).  
†Per protocol (PP) population patients who completed treatment early due to virological failure or completed treatment and have virological outcome.  
‡Lost to post-treatment follow-up (n=14).  
§SVR12, sustained virological response 12 weeks after therapy.

Tabla 17. Resultados obtenidos en la cohorte TARGET (genotipo 2)

Los efectos adversos más comúnmente descritos fueron fatiga, anemia, náuseas, dolor de cabeza, insomnio y rash (Tabla 18) (173).

Event	Sofosbuvir (SOF) plus ribavirin (RBV) for 12 weeks (n=283) N patients (%)	SOF plus RBV for 16 weeks (n=38) N patients (%)	Total (N=321) N patients (%)
AEs occurred in >10% of patients	234 (82.7)	34 (89.5)	268 (83.5)
Fatigue	110 (38.9)	19 (50.0)	129 (40.2)
Anaemia*	54 (19.1)	14 (36.8)	68 (21.2)
Nausea	51 (18.0)	5 (13.2)	56 (17.5)
Headache	44 (15.6)	7 (18.4)	51 (15.9)
Insomnia	41 (14.5)	6 (15.8)	47 (14.6)
Rash	37 (13.1)	7 (18.4)	44 (13.7)
Flu-like symptoms	36 (12.7)	4 (10.5)	40 (12.5)
Dyspnoea	29 (10.3)	5 (13.2)	34 (10.6)
Back pain	10 (3.5)	5 (13.2)	15 (4.7)
Serious AEs*	11 (3.9)	4 (10.5)	15 (4.7)
Anaemia management			
RBV dose reduction	45 (15.9)	12 (31.6)	57 (17.8)
Erythropoetin use	7 (2.5)	3 (7.9)	10 (3.1)
Blood transfusion	7 (2.5)	1 (2.6)	8 (2.5)
RBV discontinuation	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)

\*Anaemia (2), abdominal pain (2), chest discomfort (1), chest pain (1), generalised oedema (2), multiorgan failure (1), bacterial peritonitis (2), gastroenteritis (1), upper respiratory tract infection (1), urinary tract infection (1), fall (1), fluid overload (1), hypovolaemia (1), hepatic encephalopathy (2), depression (1), chronic obstructive pulmonary disease (1) and stent placement (1). \*AE of anaemia reported by treatment provider, use of erythropoietin growth factors (such as erythropoetin) or patient receiving a transfusion.

Tabla 18. Efectos adversos observados en la cohorte TARGET (genotipo 2)

### C. GENOTIPO 3

#### *Sofosbuvir + Daclatasvir*

El ensayo en fase III, abierto, ALLY-3 (147) evaluó esta combinación de fármacos en 152 pacientes con genotipo 3, tanto naive (n=101) como previamente tratados (n=51), durante 12 semanas. Las tasas de RVS global fueron del 90% en pacientes naive y del 86% en previamente tratados. Se obtuvieron tasas de RVS del 96% en los pacientes sin cirrosis y del 63% en pacientes cirróticos (Figura 27). Los efectos adversos mayoritariamente descritos (en más del 10% de pacientes) fueron dolor de cabeza, fatiga y náuseas.

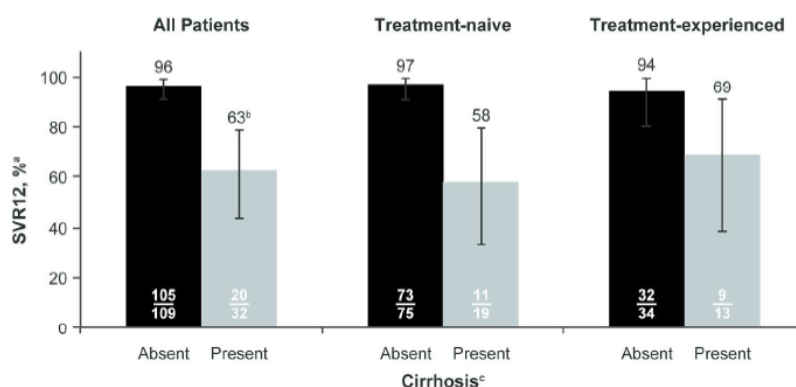


Figura 27. RVS en función de la existencia o no de cirrosis en la totalidad de pacientes y en naive o pretratados. Estudio ALLY-3

En otro ensayo, el ALLY-3+, un total de 50 pacientes, de los cuales 13 eran naive y 37 previamente tratados, fueron aleatorizados a recibir esta combinación de medicamentos con RBV durante 12 (n=24) o 16 (n=26) semanas. Del total de pacientes, 14 presentaban grado de fibrosis avanzado y 36 presentaban cirrosis compensada (174). La tasa de RVS global fue del 90%: 87,5% en el grupo de 12 semanas y 92,3% en el grupo de 16 semanas. La tasa de RVS global en pacientes cirróticos fue del 86%: 83% en el grupo de 12 semanas y 89% en el grupo de 16 semanas. La tasa de RVS en pacientes previamente tratados y cirróticos fue del 87%: 88% en el grupo de 12 semanas y 86% en el grupo de 16 semanas (Tabla 19).

Los efectos adversos mayoritariamente descritos fueron insomnio, fatiga y dolor de cabeza.

Parameter	DCV-SOF-RBV 12 Weeks (n = 24)	DCV-SOF-RBV 16 Weeks (n = 26)
Post-treatment response, n (%) [95% CI]*		
SVR12 (primary endpoint)	21 (87.5) [67.6, 97.3]	24 (92.3) [74.9, 99.1]
SVR4	21 (87.5) [67.6, 97.3]	25 (96.2) [80.4, 99.9]
On-treatment response, n (%) [95% CI] <sup>†</sup>		
Week 4 (RVR)	20 (83.3) [62.6, 95.3]	23 (88.5) [69.8, 97.6]
Weeks 4 and 12 (eRVR)	19 (79.2) [57.8, 92.9]	23 (88.5) [69.8, 97.6]
Week 12 (cEVR)	23 (95.8) [78.9, 99.9]	26 (100) [86.8, 100]
End of treatment	24 (100) [85.8, 100]	26 (100) [86.8, 100]
Patients without SVR12, n		
Virological breakthrough	0	0
Relapse	2	2
Other on-treatment failure (death)	1 <sup>‡</sup>	0

\*HCV RNA <LLOQ<sub>TD/TND</sub>.

<sup>†</sup>HCV RNA <LLOQ<sub>TND</sub>.

<sup>‡</sup>Dilated cardiomyopathy at treatment day 72. See text for details.

Abbreviations: cEVR, complete early virological response; eRVR, extended rapid virological response; RVR, rapid virological response.

Tabla 19. Resultados obtenidos en el estudio ALLY-3+

Concluyeron que esta combinación de fármacos junto con RBV es eficaz en pacientes con genotipo 3, tanto en regímenes de 12 como de 16 semanas, independientemente de si el paciente era naive o había recibido tratamiento previo (174).

En el estudio AI444040 se incluyeron 18 pacientes con genotipo 3, y fueron aleatorizados a recibir SOF + DCV con o sin RBV durante 24 semanas. Se observaron tasas de RVS del 89% (16/18) (146).

Pacientes con VHC y cirrosis descompensada o en riesgo de enfermedad irreversible, naive y pretratados, fueron incluidos en un programa de acceso expandido en 2014. Recibieron SOF + DCV con o sin RBV, durante 12 semanas. Se documentaron tasas de RVS del 73% entre los que recibieron esta combinación con RBV (Figura 28) (175).

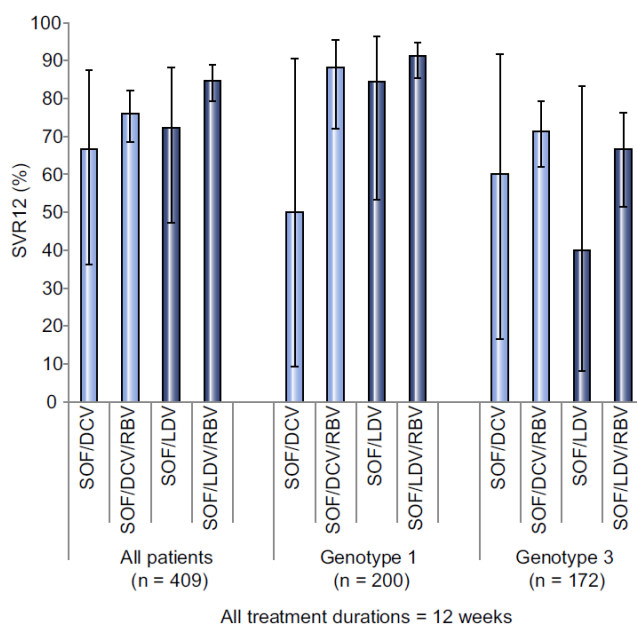


Figura 28. Tasas de RVS en pacientes con cirrosis compensada. Estudio de Foster *et al.*

En 2013, el Comité de Medicamentos para Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento emitió una opinión favorable al uso compasivo conjunto de SOF y DCV durante 24 semanas en el tratamiento de la infección por VHC en pacientes naive o pretratados con alto riesgo de descompensación hepática o muerte en los siguientes 12 meses si no se les proporcionaba tratamiento, así como pacientes con manifestaciones extrahepáticas graves relacionadas con el VHC. Se incluyeron 485 pacientes, de los cuales 359 recibieron esta combinación de fármacos sin RBV y 126 con RBV. El 21% de los pacientes (n=102) presentaba genotipo 3: el 85% de los pacientes eran cirróticos, estando descompensados un 52% de los mismos (176). La tasa global de RVS fue del 92% (Tabla 20). La tasa de RVS fue del 88% para la combinación de fármacos sin RBV y del 89% para la combinación con RBV. Las tasas de respuesta fueron significativamente inferiores en pacientes previamente tratados y en aquellos con cirrosis descompensada. Los principales efectos adversos fueron fatiga, anemia y dolor de cabeza (176).

Parameter	n/N	% with SVR12 (95% CI)
Treatment group		
DCV+SOF	313/323	97 (94.4–98.5)
DCV+SOF+RBV	106/110	96 (91.0–99.0)
HCV genotype		
1	312/319	98 (95.5–99.1)
1a	149/151	99 (95.3–99.8)
1b	150/155	97 (92.6–98.9)
1 other/unknown subtype	13/13	100 (75.3–100)
3	82/89	92 (84.5–96.8)
4	19/19	100 (82.4–100)

Tabla 20. Tasas de RVS en pacientes con genotipo 3 en el estudio de Welzel *et al.* en práctica clínica real

Pacientes con genotipo 3 y fibrosis avanzada u otras situaciones con necesidad de tratamiento urgente incluidos en el programa de uso compasivo francés de DCV fueron tratados con SOF + DCV con o sin RBV durante 12 o 24 semanas. Se incluyeron 333 pacientes, la mayoría cirróticos (77%, de los cuales un 18% presentaba cirrosis descompensada). Un 72% de los pacientes habían recibido tratamiento previo (177). La tasa de RVS global en el grupo de pacientes que recibieron esta combinación de fármacos sin RBV durante 24 semanas fue del 89%, siendo del 98% en pacientes sin cirrosis y del 86% en aquellos cirróticos, y muy similar entre pacientes naive y pretratados (88% vs 90%), sin incremento en la tasa de RVS en aquellos que recibieron esta combinación de fármacos junto con RBV durante 24 semanas sin cirrosis y con cirrosis (RVS=83% vs 82%). Los individuos en estadio A de Child-Pugh alcanzaron RVS en un 85-90% y aquellos en estadio B o C en un 70% (Figura 29) (177).

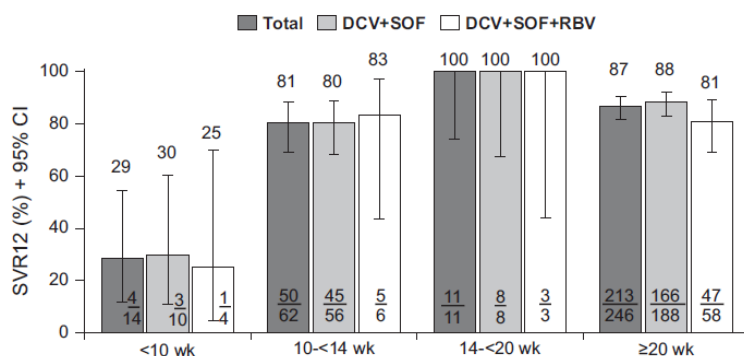


Figura 29. Tasas de RVS en función del régimen de tratamiento recibido y la duración del mismo en el estudio de Hezode *et al.*

Actualmente no hay estudios que comparen la eficacia de SOF + DCV + RBV 12 semanas frente a SOF + DCV con o sin RBV durante 24 semanas. Los efectos adversos mayoritariamente descritos fueron neutropenia y dermatitis alérgica.

### *Sofosbuvir + Ribavirina*

Para estudiar esta combinación se incluyeron en el estudio VALENCE 250 pacientes con genotipo 3 que recibieron esta combinación de fármacos durante 24 semanas, obteniéndose una RVS12 del 85%. Haciendo diferencias entre cirróticos y no cirróticos, naive y pretratados, la tasa de RVS fue del 95% en pacientes naive sin cirrosis y 92% en pacientes naive con cirrosis; RVS del 87% en pretratados sin cirrosis y del 62% en pretratados cirróticos. Se trata de una combinación poco eficaz en pacientes cirróticos con fallo previo al tratamiento. No produce efectos adversos relevantes pero la duración es mayor que para la pauta Peg-IFN + RBV y SOF (Tablas 25 y 26, anteriormente citadas) (172).

### D. GENOTIPO 4

#### *Ledipasvir/Sofosbuvir*

Esta combinación de fármacos fue evaluada en el estudio SYNERGY, ensayo clínico abierto, en fase IIa, realizado en un solo centro. Se incluyeron 21 pacientes con VHC genotipo 4, con o sin cirrosis compensada, de los cuales 13 (68%) eran naive y 8 (32%) habían recibido tratamiento previo con Peg-IFN + RBV (178). Recibieron tratamiento con esta combinación de fármacos durante 12 semanas, obteniéndose RVS en el 95% de ellos (20 de los 21 pacientes) (Tabla 21). Los efectos adversos más comunes fueron fatiga, diarrea, náuseas e infecciones del tracto respiratorio superior (178).

12 weeks of sofosbuvir plus ledipasvir	
<b>Treatment</b>	
Week 4	20 (95%, 76–100)
Week 8	20 (95%, 76–100)
Week 12	20 (95%, 76–100)
<b>Post-treatment (n=21) (% , [95% CI])</b>	
Week 12	20 (95%, 76–100)
Data are n (% , 95% CI). The limit of HCV RNA quantification was 43 IU/mL.	
<b>Table 2: Patients with hepatitis C virus RNA concentrations less than the limit of quantification</b>	

Tabla 21. Resultados obtenidos en el estudio SYNERGY

El estudio ION-4, abierto y multicéntrico, incluyó 335 pacientes coinfectados con VIH con carga viral indetectable y VHC genotipo 1a (75%), 1b (23%) o 4 (2%), tanto naive (45%) como pretratados (55%). Del total, 67 (20%) pacientes eran cirróticos. Todos los pacientes tomaban tratamiento antirretroviral que consistía en tenofovir disoproxilato combinado con efavirenz, rilpivirina o raltegravir, y todos recibieron 1 comprimido diario de LDV/SOF durante 12 semanas. La tasa global de RVS fue del 96%: 96% en pacientes con genotipo 1a, 96% en aquellos con genotipo 1b y 100% en pacientes con genotipo 4 (Tabla 22). Los efectos adversos más documentados fueron dolor de cabeza (25%), fatiga (21%) y diarrea (11%). Ningún paciente tuvo que abandonar el tratamiento debido a efectos adversos (179).

Response	Ledipasvir–Sofosbuvir for 12 Wk (N=335)
	no. (%)
HCV RNA <LLOQ	
During therapy period	
At wk 2	272 (81)
At wk 4	331 (99)
After end of therapy	
At wk 4	324 (97)
At wk 12 <sup>†</sup>	322 (96)
Virologic breakthrough during treatment	2 (1)
Relapse in patients with HCV RNA <LLOQ at end of therapy	10 (3)
Death	1 (<1)

\* LLOQ denotes lower limit of quantification (HCV RNA in serum, <25 IU per milliliter).

<sup>†</sup> A sustained virologic response 12 weeks after the end of therapy was the primary end point.

Tabla 22. Resultados obtenidos en el estudio ION-4

En el estudio en vida real llevado a cabo por Esmat *et al.* se incluyeron 236 pacientes, de los cuales un 20% presentaba cirrosis compensada. Se obtuvieron tasas de RVS del 100% y del 93% para la combinación LDV/SOF en pacientes cirróticos y no cirróticos, respectivamente. Los efectos adversos más comúnmente reportados fueron fatiga, dolor de cabeza e insomnio. Ningún paciente experimentó efectos adversos graves y ninguno tuvo que abandonar el tratamiento por efectos secundarios al mismo. Concluyeron que con este régimen de tratamiento durante 12 semanas se alcanzaban tasas de RVS altas tanto en pacientes naïve como pretratados, con o sin cirrosis (180).

#### *Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir +/- Ribavirina*

En el ensayo PEARL-I, un estudio abierto en fase IIb, multicéntrico, abierto y randomizado, se incluyeron 135 pacientes tanto naïve como previamente tratados, con genotipo 4 y sin cirrosis. Los pacientes naïve fueron randomizados a recibir esta combinación de fármacos con o sin RBV durante 12 semanas. Todos los pacientes previamente tratados recibieron esta combinación de fármacos junto con RBV durante 12

semanas. Del total de pacientes, 86 eran naive; 42 pacientes recibieron esta combinación de fármacos junto con RBV (181). Tras 12 semanas de tratamiento se observaron tasas de RVS del 100% para la combinación con RBV y del 90,4% para la misma combinación sin RBV en pacientes naive. Esta combinación de fármacos, sin DSV (a diferencia de lo que ocurre en genotipo 1), alcanzó tasas de RVS del 100% en pacientes con genotipo 4 no cirróticos pretratados tras 12 semanas de tratamiento (Figura 30). Los efectos adversos más comunes fueron dolor de cabeza (30%) y astenia (25%) (181).

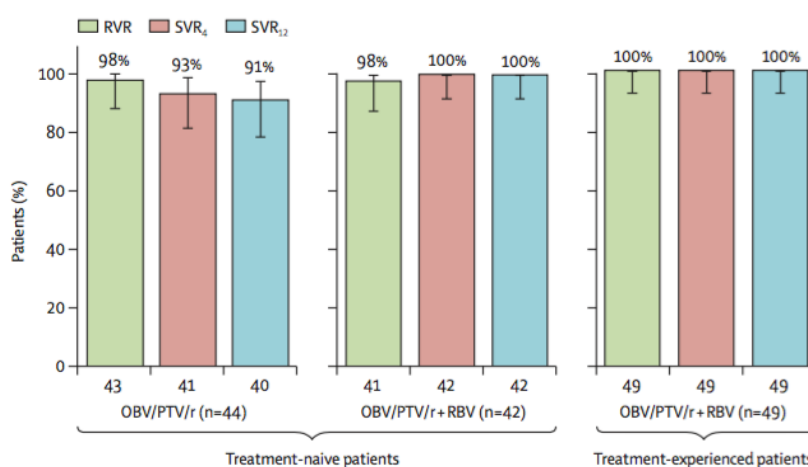


Figura 30. Tasas de RVS obtenidas en el estudio PEARL-1

Otro estudio, el AGATE-I, ensayo clínico en fase III, aleatorizado y abierto, presentaba como principal objetivo evaluar la eficacia y seguridad de OBV/PTV/Rtv + RBV en pacientes con cirrosis compensada con genotipo 4 durante 12 (brazo A) y 16 (brazo B) semanas de tratamiento. En el brazo A fueron incluidos 59 pacientes y en el brazo B 61. La RVS fue del 96% para la cohorte de 12 semanas y del 100% para la cohorte de 16 semanas (Figura 31). Los efectos adversos más comunes fueron fatiga (18%), dolor de cabeza (18%) y astenia (12%) (182).

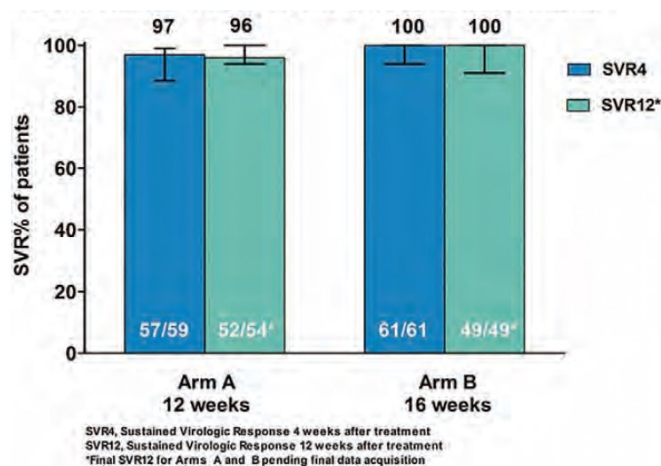


Figura 31. Resultados obtenidos en el estudio AGATE-I

En el estudio AGATE-II, ensayo clínico en fase III, abierto, se incluyeron 160 pacientes con genotipo 4, con o sin cirrosis, tanto naive como previamente tratados, de 5 hospitales de Egipto. Los pacientes no cirróticos (n=100) recibieron esta combinación de fármacos durante 12 semanas junto con RBV. Los pacientes con cirrosis compensada (n=60) fueron aleatorizados a recibir la misma combinación de fármacos junto con RBV durante 12 (n=31) o 24 (n=29) semanas (183). La combinación de fármacos con RBV durante 12 semanas en el grupo de no cirróticos obtuvo RVS del 94%. En el grupo de pacientes cirróticos se obtuvieron tasas de RVS del 97% para el brazo de 12 semanas y del 93% para el brazo de 24 semanas (Tabla 23). En cuanto a los efectos adversos, los más comunes en pacientes sin cirrosis fueron fatiga y dolor de cabeza (183).

	Patients without cirrhosis, 12 weeks treatment	Patients with cirrhosis, 12 weeks treatment	Patients with cirrhosis, 24 weeks treatment
SVR12	94/100 (94%)	30/31 (97%)	27/29 (93%)
SVR12 excluding non-virological failures*	94/98 (96%)	30/31 (97%)	27/28 (96%)
SVR12 correcting for baseline cirrhosis status†	94/99 (95%)	30/32 (94%)	NA
Reasons for not achieving SVR12			
On-treatment breakthrough	1/100 (1%)	1/31 (3%)	1/29 (3%)
Relapse	3/98 (3%)	0	0
Missing SVR12 data	1/100 (1%)	0	1/29 (3%)
Premature discontinuation	1/100 (1%)	0	0

Values are n/N (%). NA=not applicable. SVR12=sustained virological response at 12 weeks after last dose of study drugs. \*Sensitivity analysis excludes patients with non-virological failure. †Sensitivity analysis groups the patients assigned to the 12-week treatment groups by their baseline cirrhosis stage ( $\leq$ F3 vs F4) because two patients with F4 fibrosis were enrolled into the group of patients without cirrhosis, and one patient with F3 fibrosis at baseline was enrolled into the cirrhosis 12-week treatment group.

Tabla 23. Tasas de RVS obtenidas en el estudio AGATE-II

### *Sofosbuvir + Daclatasvir*

En la cohorte francesa ATU se incluyeron 215 pacientes con genotipo 4, 26 pacientes con genotipo 5 y 5 pacientes con genotipo 6. Estos pacientes presentaban un grado de fibrosis avanzado, manifestaciones extrahepáticas graves, habían sufrido recidiva tras trasplante hepático o estaban en lista de espera de trasplante hepático o renal. El 30% de los pacientes fueron tratados durante 12 semanas con SOF + DCV y un 52% con el mismo esquema durante 24 semanas. Se obtuvo una tasa de RVS global, teniendo en cuenta a cirróticos y no cirróticos, del 91% (184).

### *Sofosbuvir + Simeprevir*

El estudio español multicéntrico PLUTO, en fase III, abierto, de un solo brazo, incluyó un total de 40 pacientes con genotipo 4. De ellos, 13 (33%) pacientes eran naive, 27 (68%) pacientes habían recibido tratamiento previo y 7 (18%) presentaban cirrosis compensada. A las 12 semanas de tratamiento con esta combinación de fármacos se obtuvo una tasa de RVS del 100%, independientemente del grado de fibrosis y de haber recibido tratamiento previo con Peg-IFN +/- RBV. Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza (20%), astenia (8%), catarro (8%), eritema (5%) y rash (5%) (185).

E. GENOTIPOS 5 y 6*Ledipasvir/Sofosbuvir*

La eficacia de esta combinación se evaluó en un estudio en fase II, abierto, de un solo brazo y multicéntrico, realizado en 5 hospitales de Francia. Se incluyeron 41 pacientes, de los cuales 21 eran naive y 20 habían recibido tratamiento previo, con genotipo 5, tratados durante 12 semanas. Del total de pacientes, 9 eran cirróticos y 32 no presentaban cirrosis (186). Se obtuvo una tasa de RVS global del 95% (39 de 41 pacientes): 95% para el grupo de pacientes naive; 95% para los pretratados; 89% para el grupo de pacientes con cirrosis; 97% para el grupo de pacientes sin cirrosis. Hubo 2 pacientes que no alcanzaron RVS, eran portadores de IL28TT y recidivaron más tarde, en las 4 semanas posteriores al fin de tratamiento (Tabla 24). Los efectos adversos más comunes fueron astenia (39%), dolor de cabeza (27%) y fatiga (10%) (186).

	Treatment naive (n=21)	Treatment experienced (n=20)	Total (N=41)
Viral response at final on-treatment visit*	21 (100%, 84-100)	20 (100%, 83-100)	41 (100%, 91-100)
SVR after treatment			
Week 4	20 (95%, 76-100)	19 (95%, 75-100)	39 (95%, 83-99)
Week 12	20 (95%, 76-100)	19 (95%, 75-100)	39 (95%, 83-99)
On-treatment relapse	0	0	0
Post-treatment relapse	1 (5%)	1 (5%)	2 (5%)

Data are n (%; 95% CI) or n (%). Viral response was defined as HCV RNA <15 IU/mL. HCV=hepatitis C virus. HCV=hepatitis C virus. SVR=sustained viral response. \*Final visit was week 12 unless patients missed treatment at week 12, in which case, the latest visit was used.

Tabla 24. Resultados obtenidos en el estudio de Abergel *et al.*

En cuanto a la eficacia de esta misma combinación en genotipo 6, se observó en el estudio ELECTRON-2, abierto, fase II, en el que se incluyeron 25 pacientes con genotipo 6, de los que 23 eran naive, 2 eran pretratados y 2 tenían cirrosis, que el 96% de los pacientes tratados durante 12 semanas alcanzaron RVS. Solo un paciente experimentó recidiva, que abandonó el tratamiento precozmente, en la semana 8 (Tabla 25). Los efectos adversos

más comunes fueron dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior y fatiga (187).

HCV RNA <15 IU/mL, n/n (%)	HCV Genotype 3			HCV Genotype 6
	Treatment-naïve		Treatment-experienced	Treatment-Naïve
	LDV-SOF (n=25)	LDV-SOF + RBV (n=26)	LDV-SOF + RBV (n=50)	LDV-SOF (n=25)
During treatment				
Week 2	16/25 (64)	16/26 (62)	26/50 (52)	14/25 (56)
Week 4	23/24 (96)	23/26 (88)	48/50 (96)	24/25 (96)
Week 6	24/24 (100)	26/26 (100)	24/25 (96)	50/50 (100)
Week 8	24/24 (100)	26/26 (100)	25/25 (100)	50/50 (100)
Post treatment				
Week 4	17/25 (68)	26/26 (100)	42/50 (84)	24/25 (96)
Week 8	16/25 (64)	26/26 (100)	41/50 (82)	24/25 (96)
Week 12 (SVR)	16/25 (64)	26/26 (100)	41/50 (82)	24/25 (96)
95% CI	43% to 82%	87% to 100%	69% to 91%	80% to 100%
Virologic failure, n				
On treatment	0	0	1	0
Relapse	8 (32)	0	8 (16)	1 (4)
Discontinued due to AE, n	1 <sup>a</sup> (4)	0	1 <sup>b</sup> (2)	0

HCV: hepatitis C virus; LDV, ledipasvir, SOF, sofosbuvir; SVR, sustained virologic response; RBV, ribavirin.  
<sup>a</sup>Patient discontinued after 2 weeks of treatment because of the adverse event diverticular perforation.  
<sup>b</sup>Patient reached SVR12.

Tabla 25. Resultados obtenidos en el estudio ELECTRON-2

### *Sofosbuvir + Daclatasvir*

La eficacia de esta combinación en pacientes con genotipo 5 fue estudiada en la cohorte ATU. Se incluyeron 26 pacientes, de los cuales 20 presentaban cirrosis hepática, mayoritariamente en grado A de Child-Pugh. Estos pacientes fueron aleatorizados a recibir esta combinación de fármacos durante 24 semanas (14 pacientes; 56%) y durante 12 semanas (10 pacientes; 40%). Se observó que la totalidad de los pacientes (100%) alcanzó RVS (184).

En esta misma cohorte en práctica real se analizó la eficacia y seguridad de SOF + DCV en 5 pacientes (3 eran cirróticos) con genotipo 6 durante 12 o 24 semanas, incluyéndose en los grupos 4 y 1 paciente, respectivamente. La tasa de RVS fue del 100% (184).

### **1.5.2. Recomendaciones para el tratamiento de la HCC según genotipo**

En Abril de 2015, la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), junto con la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Seimc) emitió un documento de consenso para establecer los criterios y recomendaciones basadas en la experiencia acumulada con el empleo de los nuevos fármacos para el tratamiento de la infección por VHC según genotipo (188). Se establecen las recomendaciones basadas en el mayor beneficio para el paciente, y no en criterios económicos (Tablas 26 y 27).

#### **A. GENOTIPO 1**

##### *Subtipo 1a*

##### Pacientes no cirróticos

- LDV/SOF durante 12 semanas. En pacientes con carga viral basal inferior a 6 millones de UI/ml el tratamiento se puede acortar a 8 semanas.
- SOF + SMV durante 12 semanas. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- EBR/GZR durante 12 semanas cuando esta combinación esté disponible. Se recomienda en aquellos pacientes que no presenten factores desfavorables de respuesta, entendiéndose como tal genotipo 1a, existencia de variantes basales asociadas a resistencia a EBR, pacientes no respondedores a tratamiento previo con PR y presencia de cirrosis. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- SOF/VEL durante 12 semanas, cuando esta combinación esté disponible.

Como alternativa:

- OBV/PTV/Rtv + DSV + RBV durante 12 semanas. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.

- SOF + DCV durante 12 semanas.
- EBR/GZR + RBV durante 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta, comentados anteriormente, cuando esta combinación esté disponible.

#### Pacientes con cirrosis compensada

- LDV/SOF durante 12 semanas en pacientes naive.
- EBR/GZR durante 12 semanas cuando esta combinación esté disponible. Se recomienda en aquellos pacientes que no presenten factores desfavorables de respuesta, ya comentados anteriormente. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- SOF/VEL durante 12 semanas, cuando esta combinación esté disponible.

#### Como alternativa:

- LDV/SOF + RBV durante 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo. La duración del tratamiento con esta combinación de fármacos se prolongará a 24 semanas en aquellos pacientes intolerantes a RBV.
- OBV/PTV/Rtv + DSV + RBV durante 12 semanas en pacientes naive o en aquellos que hayan sufrido recaída. La duración del tratamiento con esta combinación de fármacos se prolongará a 24 semanas en pacientes no respondedores. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- SOF + DCV + RBV durante 12 semanas.
- SOF + SMV + RBV durante 12 semanas si el pacientes no presenta polimorfismo Q80K. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- EBR/GZR + RBV durante 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta, comentados anteriormente, cuando esta combinación de fármacos esté disponible. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.

### Pacientes con genotipo 1a o 1b con fallo previo a tratamiento con TVR o BOC

- LDV/SOF con o sin RBV durante 12 semanas. La duración del tratamiento con esta combinación de fármacos se prolongará a 24 semanas en aquellos pacientes intolerantes a RBV.
- EBR/GZR + RBV durante 12 semanas, cuando esta combinación de fármacos esté disponible. La duración del tratamiento con esta combinación de fármacos se prolongará a 16 semanas en pacientes que presenten factores desfavorables de respuesta. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- SOF/VEL durante 12 semanas, cuando esta combinación esté disponible.

### *Subtipo 1b*

### Pacientes no cirróticos

- LDV/SOF durante 12 semanas. En pacientes naive con carga viral basal inferior a 6 millones de UI/ml el tratamiento se puede acortar a 8 semanas.
- OBV/PTV/Rtv + DSV durante 12 semanas. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- SOF + DCV durante 12 semanas.
- SOF + SMV durante 12 semanas. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- EBR/GZR durante 12 semanas cuando esta combinación esté disponible. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- SOF/VEL durante 12 semanas, cuando esta combinación esté disponible.

### Pacientes con cirrosis compensada

- LDV/SOF durante 12 semanas en pacientes naive.

- OBV/PTV/Rtv + DSV durante 12 semanas. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- EBR/GZR durante 12 semanas cuando esta combinación esté disponible. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- SOF/VEL durante 12 semanas, cuando esta combinación esté disponible.

Como alternativa:

- LDV/SOF + RBV durante 12 semanas en pacientes que no han respondido a tratamiento previo. La duración del tratamiento con esta combinación de fármacos se prolongará a 24 semanas en aquellos pacientes intolerantes a RBV.
- SOF + DCV + RBV durante 12 semanas.
- SOF + SMV + RBV durante 12 semanas. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.

## B. GENOTIPO 2

### Pacientes no cirróticos

- SOF/VEL durante 12 semanas, cuando esta combinación esté disponible.

Como alternativa:

- SOF + DCV durante 12 semanas.
- SOF + RBV durante 12 semanas.

### Pacientes con cirrosis compensada

- SOF/VEL durante 12 semanas, cuando esta combinación esté disponible.

Como alternativa:

- SOF + DCV durante 12 semanas.
- SOF + RBV durante 16 semanas.

#### Pacientes no respondedores a tratamiento previo con PR o SOF + RBV

- SOF/VEL durante 12 semanas, cuando esta combinación esté disponible.

#### C. GENOTIPO 3

##### Pacientes no cirróticos

- SOF + DCV durante 12 semanas.
- SOF/VEL durante 12 semanas, cuando esta combinación esté disponible.

##### Pacientes con cirrosis compensada

- SOF/VEL durante 12 semanas, cuando esta combinación esté disponible.

Como alternativa:

- SOF + DCV + RBV durante 12 semanas.
- SOF + DCV con o sin RBV durante 24 semanas.

#### D. GENOTIPO 4

##### Pacientes no cirróticos

- LDV/SOF durante 12 semanas.

- OBV/PTV/Rtv + RBV durante 12 semanas. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- SOF + DCV con o sin RBV durante 12 semanas.
- SOF + SMV durante 12 semanas, No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- EBR/GZR durante 12 semanas cuando esta combinación esté disponible. Se recomienda en aquellos pacientes que no presenten factores desfavorables de respuesta, ya comentados anteriormente. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- EBR/GZR durante 16 semanas cuando esta combinación esté disponible. Se recomienda en aquellos pacientes que presenten factores desfavorables de respuesta.
- SOF/VEL durante 12 semanas, cuando esta combinación esté disponible.

#### Pacientes con cirrosis compensada

- LDV/SOF + RBV durante 12 semanas.
- OBV/PTV/Rtv + RBV durante 12 semanas. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- SOF + DCV + RBV durante 12 semanas. La duración del tratamiento con esta combinación de fármacos se prolongará a 24 semanas en aquellos pacientes intolerantes a RBV.
- SOF + SMV + RBV durante 12 semanas. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- EBR/GZR durante 12 semanas cuando esta combinación esté disponible. Se recomienda en aquellos pacientes que no presenten factores desfavorables de respuesta, ya comentados anteriormente. No se recomienda administrar esta combinación de fármacos a pacientes con grado de Child-Pugh-Turcotte B o C.
- EBR/GZR durante 16 semanas cuando esta combinación esté disponible. Se recomienda en aquellos pacientes que presenten factores desfavorables de respuesta.
- SOF/VEL durante 12 semanas, cuando esta combinación esté disponible.

## E. GENOTIPOS 5 y 6

### Pacientes cirróticos y no cirróticos

- LDV/SOF durante 12 semanas.
- SOF/VEL durante 12 semanas, cuando esta combinación esté disponible.

Como alternativa:

- SOF + DCV durante 12 semanas.

GENOTIPO	TIPO DE PACIENTE	SOF/LDV	SOF/VEL	OBV/PTV/rtv + DSV	OMB/PTV/rtv	EBR/GZR	SOF/DCV	SOF/SMV
1a	Naive	8-12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	12 sem con RBV	No	Si RNA VHC $\leq 800.000$ UI/ml $\rightarrow$ 12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	No
	Pretratado	12 sem con RBV o 24 sem sin RBV				Si RNA VHC $> 800.000$ UI/ml $\rightarrow$ 16 sem con RBV		
1b	Naive	8-12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	8-12 sem sin RBV	No	12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	No
	Pretratado	12 sem sin RBV		12 sem sin RBV				
2	Naive y pretratados	No	12 sem sin RBV	No	No	No	12 sem sin RBV	No
3	Naive	No	12 sem sin RBV	No	No	No	12 sem sin RBV	No
	Pretratado		12 sem con RBV o 24 sem sin RBV				12 sem con RBV <sup>e</sup> o 24 sem sin RBV	
4	Naive	12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	No	12 sem con RBV	12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	12 sem sin RBV
	Pretratado	12 sem con RBV o 24 sem sin RBV				Si RNA VHC $\leq 800.000$ UI/ml $\rightarrow$ 12 sem sin RBV	12 sem con RBV o 24 sem sin RBV	Si RNA VHC $> 800.000$ UI/ml $\rightarrow$ 16 sem con RBV
5 y 6	Naive	12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	No	No	No	12 sem sin RBV	No
	Pretratado	12 sem con RBV o 24 sem sin RBV					12 sem con RBV o 24 sem sin RBV	

Tabla 26. Recomendaciones de tratamiento para pacientes con HCC sin cirrosis, tanto naive como pretratados. Guías europeas EASL

GENOTIPO	TIPO DE PACIENTE	SOF/LDV	SOF/VEL	OBV/PTV/rtv + DSV	OBV/PTV/rtv	EBR/GZR	SOF/DCV	SOF/SMV
1a	Naive	12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	24 sem con RBV	No	Si RNA VHC ≤800.000UI/ml →12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	No
	Pretratado	12 sem con RBV o 24 sem sin RBV				Si RNA VHC >800.000 UI/ml → 16 sem con RBV		
1b	Naive	12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	No	12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	No
	Pretratado							
2	Naive y pretratados	No	12 sem sin RBV	No	No	No	12 sem sin RBV	No
3	Naive	No	12 sem con RBV o 24 sem sin RBV	No	No	No	24 sem con RBV	No
	Pretratado							
4	Naive	12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	No	12 sem con RBV	12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	12 sem sin RBV
	Pretratado	12 sem con RBV o 24 sem sin RBV				Si RNA VHC ≤800.000 UI/ml →12 sem sin RBV	12 sem con RBV o 24 sem sin RBV	12 sem con RBV o 24 sem sin RBV
5 y 6	Naive	12 sem sin RBV	12 sem sin RBV	No	No	No	12 sem sin RBV	No
	Pretratado	12 sem con RBV o 24 sem sin RBV					12 sem con RBV o 24 sem sin RBV	

Tabla 27. Recomendaciones de tratamiento para pacientes con HCC con cirrosis compensada, tanto naive como pretratados. Guías europeas EASL

## 2. VHC Y CÁNCER

### 2.1. VHC Y CHC

#### 2.1.1. Principales factores de riesgo

La infección crónica por VHC constituye actualmente, en nuestro medio, la principal causa de desarrollo de cirrosis hepática, que está íntimamente relacionada con la aparición de CHC, y que está presente en un 80-90% de pacientes con CHC. La incidencia de CHC en pacientes afectados por el VHC varía en función del grado de daño hepático, siendo del 1% o inferior en aquellos pacientes sin cirrosis (F0-F3), y aumentado hasta un 3,7-7,1% en pacientes que presentan grado de fibrosis hepática F4, considerados cirróticos. Existen diversos factores que incrementan el riesgo de desarrollo de CHC en pacientes con infección por VHC: coinfección por VHB o VIH, padecer enfermedades hepáticas de origen metabólico, tales como enfermedad del hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica, presencia de aflatoxinas, sexo masculino, edad avanzada en el momento del diagnóstico de la infección, hábito de enolismo crónico y enfermedades metabólicas y genéticas como diabetes mellitus y obesidad, hemocromatosis y enfermedad de Wilson (6). Estas enfermedades metabólicas parecen aumentar el riesgo de desarrollo de CHC, pero son necesarios más estudios a largo plazo para evaluar el papel exacto que juegan en el desarrollo de CHC.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año 3-4 millones de personas se infectan por el VHC en todo el mundo, y que 70-100 millones de personas presentan riesgo de desarrollo de cirrosis hepática, CHC, o ambos (189).

#### Coinfección por VHB

En los países en vías desarrollo, la infección por VHB sigue representando un riesgo importante para la aparición de CHC. A nivel mundial, la infección crónica por VHB representa aproximadamente el 50% de los casos de CHC y prácticamente el 100% de los casos de CHC en niños (6,7).

### Enfermedades metabólicas y genéticas

Enfermedades metabólicas y genéticas tales como hemocromatosis, enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina, tirosinemia, enfermedad de almacenamiento del glucógeno tipo I y II y porfirias están asociadas con el desarrollo de CHC. Otro factor de riesgo es el hábito tabáquico, asociado con un incremento significativo en el desarrollo de CHC (7).

### Presencia de aflatoxinas

Las aflatoxinas son micotoxinas producidas principalmente por hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus* (190). Estos metabolitos pueden contaminar cultivos agrícolas como el maíz, el maní o cacahuets, la semilla del algodón y los frutos secos de cáscara dura. Estas toxinas se asocian con una alta tasa de desarrollo de CHC, que dependerá de la cantidad a la que se ha expuesto la persona y del tiempo durante el que ha estado expuesta. Hay estudios que demuestran que la coinfección con el VHB durante la exposición a la aflatoxina incrementa el riesgo de desarrollo de CHC, ya que el VHB interfiere con la capacidad que tiene los hepatocitos para metabolizar aflatoxinas. Se genera un efecto sinérgico, de tal forma que el daño resulta 30 veces mayor con la combinación que con la aflatoxina o VHB individualmente (7,191).

### Sexo masculino

El género también puede jugar un papel fundamental en el desarrollo de CHC, siendo más común en el sexo masculino que en el femenino, con una proporción 2:1-4:1. Los hombres tienen mayor probabilidad de infectarse por el VHC, ya que, por regla general, presentan mayor índice de masa corporal que las mujeres. Además, los niveles más altos de testosterona también pueden aumentar la incidencia de CHC en los hombres (6,7).

### Edad avanzada

La edad se relaciona de forma directamente proporcional con la gravedad de la enfermedad hepática, y de ahí al desarrollo de CHC (6,7).

### Hábito de enolismo crónico

El abuso del alcohol es un importante factor de riesgo para desarrollar CHC, responsable de un 40-50% de los casos de CHC en Europa. Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de alcohol consumida a lo largo de la vida y el desarrollo de enfermedad hepática (6,7).

### Diabetes mellitus

Esta enfermedad metabólica afecta directamente al hígado por el papel esencial que el hígado desempeña en el metabolismo de la glucosa.

La hiperinsulinemia se ha asociado con un triple aumento en el riesgo de desarrollo de CHC, ya que se piensa que los efectos pleotrópicos de la insulina, encargados de regular la cascada antiinflamatoria y otras vías que inducen la proliferación celular, pueden jugar un papel clave en la carcinogénesis (7).

### Obesidad

Por todos es sabido que la obesidad está relacionada con el desarrollo de múltiples enfermedades hepatobiliares, entre ellas la enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatosis hepática y cirrosis criptogénica, que pueden llevar a la aparición de CHC (6,7).

#### **2.1.2. Patogénesis**

La hepatocarcinogénesis es un proceso complejo compuesto por varias fases que termina en una marcada capacidad de los hepatocitos para proliferar y una gran resistencia de los mismos a la apoptosis. En respuesta a la estimulación de citoquinas provocada por el daño en los hepatocitos se produce una extensa proliferación y regeneración celular compensatoria, seguida de fibrosis y cirrosis, provocado por la síntesis de componentes de la matriz extracelular de las células hepáticas. Finalmente, en este ambiente cancerígeno se forman nódulos displásicos e hiperplásicos y el tejido hepático normal se vuelve canceroso. Esto provoca la alteración genética o epigenética de diferentes vías de señalización, que conducen a la heterogenicidad de la enfermedad en relación con su

comportamiento biológico y clínico (6). Entre las principales vías de señalización en la hepatocarcinogénesis cabe destacar Wnt/beta-catenina y las rutas asociadas a los receptores de tirosina cinasa: ruta ras/raf/MEK/ERK, PI3K/Akt/mTOR, NF- $\kappa$ B y JAK/STAT. Sachaf *et al.* pudieron demostrar que la expresión de c-myc induce el desarrollo de CHC, y que inactivando el transgén posteriormente mediante tratamiento con doxiciclina se produce regresión del tumor y las células tumorales se diferencian a hepatocitos y células biliares. Todo ello fue posible empleando ratones transgénicos que expresaban el factor de transcripción c-myc (192).

### Ruta de Wnt/Beta-catenina

Más de la mitad de los CHC (50-70%) presentan elevados niveles de beta-catenina en el citoplasma y en el núcleo, provocado por mutaciones en el gen, sobreexpresión de Fzd-7 por alteraciones en la ruta Wnt, inhibición de la expresión de E-cadherina o activación de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La activación de la proliferación, la angiogénesis y la resistencia a la apoptosis son provocados por interacciones entre la beta-catenina y Tcf/Lef (193–196). La vía Wnt participa en el desarrollo, crecimiento y mantenimiento de células, tejidos y organismo. Así, si ocurre un proceso de señalización aberrante en esta vía se podrían desencadenar multitud de enfermedades y defectos genéticos (Figura 32) (197).

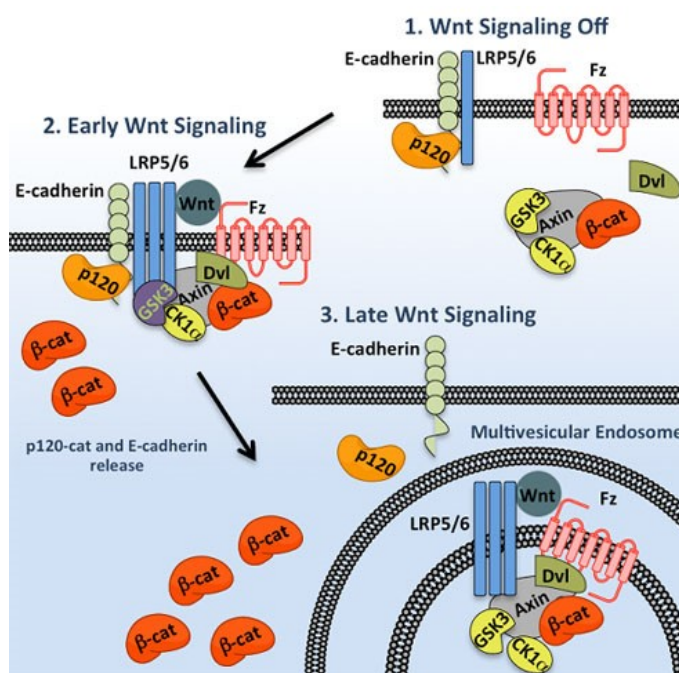


Figura 32. Ruta de Wnt/beta-catenina

### Ruta Ras/Raf/MEK/ERK

Es una de las rutas más influyentes en la hepatocarcinogénesis. Después de la activación del receptor, la activación de *ras* lleva a la activación de las serina/treonina cinasas *raf*, que a su vez activan las cinasas MEK1/2, que activarán las cinasas ERK1/2, encargadas de fosforilar gran cantidad de sustratos. Esto provoca angiogénesis, metástasis y síntesis de componentes de la matriz extracelular, generando una gran resistencia a la apoptosis, así como a la acción de fármacos antineoplásicos (Figura 33) (198–201).

El factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) es un factor crítico en la angiogénesis, proceso responsable de la diseminación de las células tumorales, al inducir el crecimiento capilar en el tumor y proveer los nutrientes que el tumor necesita para crecer, y que parece correlacionarse con un rápido desarrollo y recurrencia de CHC. Muchos de sus ligandos parecen ser fundamentales en la hepatocarcinogénesis, tales como el factor de crecimiento de transformación (TGF) alfa, factor de crecimiento epidérmico que une heparina (HB-EGF), o la nafirregulina (AR), cuya expresión aumenta en etapas preneoplásicas como la cirrosis (202–206).

Como consecuencia de la activación de esta vía se produce la activación de la expresión del factor de transcripción c-myc, que controla también la expresión de numerosos genes implicados en la proliferación o immortalización, como es el caso de la telomerasa, enzima implicada en el mantenimiento de la longitud de los telómeros y cuya expresión está inducida en el 80% de los CHC (207).

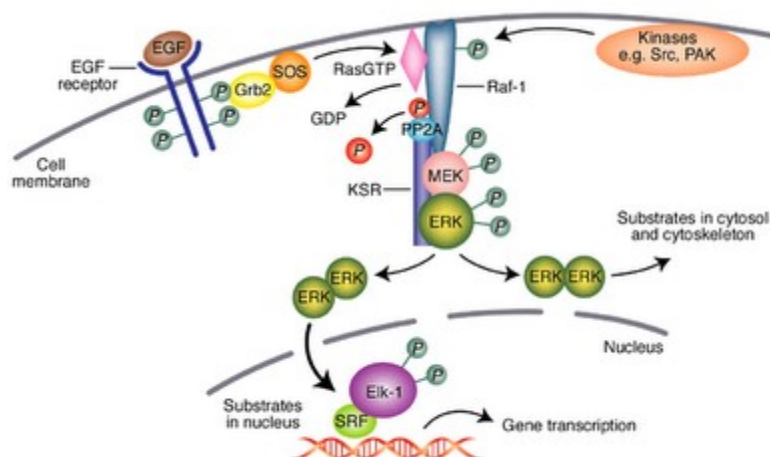


Figura 33. Ruta Ras/Raf/MEK/ERK

### Ruta de PI3K/Akt/mTOR

Esta ruta promueve la supervivencia celular mediante una regulación coordinada entre apoptosis y metabolismo celular y, además, induce proliferación (Figura 34) (208,209). La activación de esta vía en el CHC se asocia a la estimulación de diversos RTK o en la disminución en la expresión de la fosfatasa PIP<sub>3</sub>, PTEN. Así, cuando un tumor presenta alteraciones en PTEN puede ser resistente a tratamientos basados en la inhibición de la activación de los RTK. Por ello, las estrategias basadas en la inhibición de cinasas por debajo de PI3K podrían ser más eficaces (210).

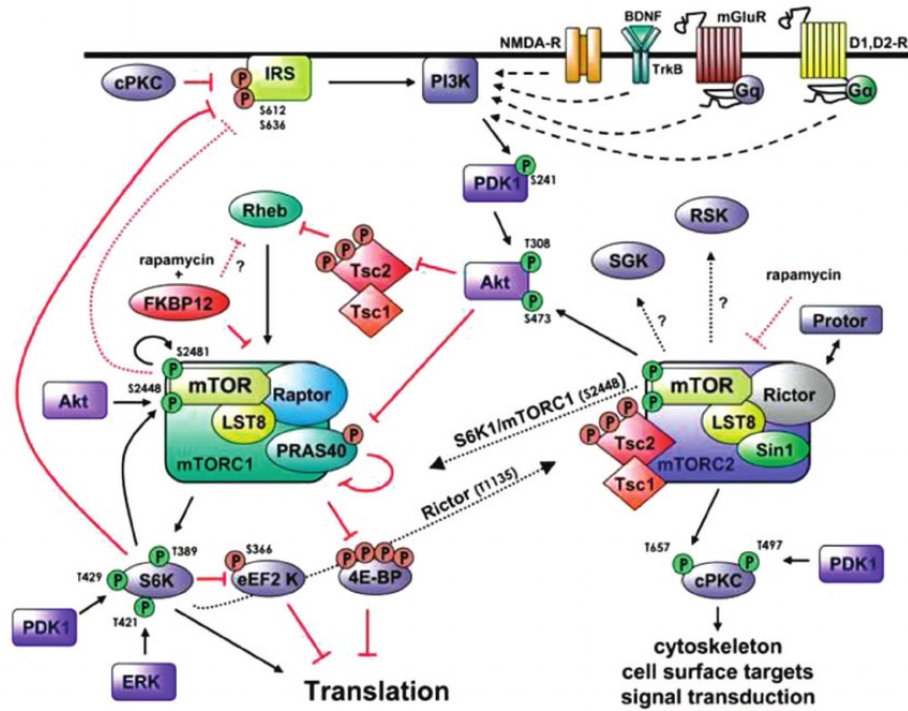


Figura 34. Ruta PI3K/Akt/mTOR

Ruta del proteosoma: p53 y retinoblastoma

La resistencia a la apoptosis y a los fármacos quimioterápicos que se produce en un elevado número de casos de CHC se asocia con alteraciones en las rutas de los genes supresores de tumores p53 y retinoblastoma (Rb). Se ha visto que la expresión de la gankirina, un componente del proteosoma que regula de forma negativa p53 y Rb, está inducida de forma significativa en los CHC, por lo que se ha demostrado recientemente que la inhibición de la gankirina aumentaría los niveles y la actividad de p53 y eso resultaría en la inducción la apoptosis. Se puede afirmar, por tanto, que el bloqueo de la gankirina puede constituir una diana terapéutica (211–213).

### **2.1.3. Inmunidad**

En pacientes en los que la infección por VHC persiste durante un largo periodo de tiempo, la inflamación crónica resultante de la respuesta inmune generada frente a los hepatocitos infectados se mantiene durante décadas, provocando progresión de la enfermedad hepática desde la inflamación a la fibrosis grave, que puede terminar provocando cirrosis hepática y aparición de CHC (214).

Múltiples receptores PRRs presentes en el sistema inmune innato del huésped reconocen PAMPs, en este caso al VHC, dando inicio así a la respuesta inmune innata. Los principales PRRs se dividen en tres tipos: TLRs unidos a la membrana celular, PRRs señalizadores tipo NOD (NLRs) unidos al citoplasma y PRRs tipo RIG-1 (RLRs). Recientemente, Lopes *et al.* han demostrado que los TLRs están íntimamente relacionados con la carcinogénesis (215,216).

Otro factor vinculado a la formación de tumores es el factor 88 de diferenciación mieloide (MyD88), un factor proximal esencial en la activación de la respuesta inflamatoria mediada por TLRs que actúa como punto de inicio de una ruta de señalización común a todos los TLRs. La consecuencia de inducción de esta vía es la expresión de citoquinas pro-inflamatorias y moléculas efectoras antivirales, así como de moléculas encargadas de estimular macrófagos, células dendríticas y células NK. Kinowaki *et al.* estudiaron la presencia de MyD88 en el tejido hepático humano, concluyendo que la expresión de Myd88 está atenuada cuando existe progresión del tumor (217–221).

El factor de necrosis tumoral TIPE2, de reciente descubrimiento, es imprescindible para el mantenimiento de la homeostasis inmune y para la supresión de la tumorigénesis. Recientemente, un estudio ha demostrado que la polimerasa NS5B del VHC puede promover la formación de tumores al promover la degradación del factor TIPE2 (222).

La proteína Golgi 73 (GP73) es un biomarcador sérico para la enfermedad hepática y CHC con alta sensibilidad y especificidad, más que la alfa-fetoproteína. Zhang *et al.* descubrieron que actúa como regulador negativo de la respuesta inmune innata del huésped: se une directamente a la proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS)

y al receptor TNF asociado al factor 6 (TRAF6) promoviendo su degradación, lo que provoca inactivación de la inmunidad innata del huésped y, por tanto, infección por VHC (223).

La infección persistente por el VHC puede provocar supresión de la función de las células NK, provocando la promoción y progresión del CHC. Con el objetivo de investigar el fenotipo y la función de las células NK de sangre periférica, así como sus posibles implicaciones pronósticas, Cariani *et al.* evaluaron una cohorte de pacientes con CHC en relación con VHC. Encontraron que la expresión de los receptores NKG2 estaba disminuida en estos pacientes (224).

#### **2.1.4. Factores virales y no virales involucrados en la relación VHC-CHC**

La capacidad del VHC de evadir el sistema inmune es uno de los principales mecanismos por los que puede infectar de forma persistente los hepatocitos y contribuir al desarrollo de tumores. Los mecanismos directos e indirectos de carcinogénesis son los responsables del desarrollo de CHC y el entendimiento del funcionamiento de estas vías es clave a la hora de diseñar nuevas estrategias de tratamiento. Estos mecanismos son poco conocidos: vías directas que implican a la proteína del Core del VHC, lesión indirecta por estrés oxidativo y esteatosis, que conduce a la muerte del hepatocito y a la inestabilidad de micro-RNAs (225). La proteína del Core tiene capacidad para inhibir la proteína Rb y la proteína supresora de tumores p53, como ya comentamos anteriormente, e interactúa con diferentes rutas de transducción de la señalización intracelular (TNF- $\alpha$ ; NF- $\kappa$ B; activación de mecanismos que inducen estrés oxidativo: MAPK kinasas, JNK/SAPK); inhibidores e inductores de apoptosis, como Fas y TNF- $\alpha$ , contribuyendo así a una mayor supervivencia y mayor proliferación de los hepatocitos (226). Además, la proteína NS5 del VHC inhibe a BCL-2, regulador de la apoptosis, provocando una activación anormal de las vías de señalización que promueven el crecimiento, tales como la ruta Wnt-beta catenina y mTOR (227).

Conti *et al.* destacaron una interacción funcional entre SHP1 y la proteína NS5A del VHC, de tal forma que se producía un silenciamiento de SHP1, invirtiéndose los efectos

pro-oncogénicos de la infección por VHC, induciéndose una disminución significativa en la acumulación de lípidos hepáticos y en la expresión de la proteína NS5A. Además, el silenciamiento de SHP1 provoca una fuerte modulación de algunos genes, tales como HNF4, un regulador central de la diferenciación de hepatocitos, E-Cadherina y SNAILs. Así, se sugiere que la proteína SHP1 no solo está estrechamente conectada con la patogénesis de la esteatosis hepática relacionada con VHC, sino también con la progresión hacia la transformación hepática (228). El análisis de microarrays del CHC sugirió que algunos grupos de genes presentes en células en crecimiento están sobreexpresados (PCNA, CDC20, CDK4, Myb), mientras que otros genes de la familia de las Wnt beta-cateninas y metaloproteinasas fueron modulados en la expresión del CHC (229). La expresión de micro-RNAs en el tejido hepático está relacionada con la patogénesis de la enfermedad hepática, incluyendo el CHC, por lo que se sugiere que los micro-RNAs podrían ser marcadores biológicos para la evaluación del CHC (230).

#### **2.1.5. Relación entre AAD y CHC**

Después del tratamiento con AAD se espera la erradicación del virus y la mejora de la función hepática, cirrosis, grado de fibrosis y disminución de riesgo del desarrollo de CHC. Sería interesante conocer el verdadero efecto de estos AAD sobre el CHC en pacientes infectados por VHC. No existen muchos datos disponibles sobre el papel que juegan estos fármacos en la erradicación del CHC.

Reig *et al.* demostraron que, a pesar de conseguir altas tasas de RVS después del tratamiento con AAD, un número elevado de pacientes experimentaron recidiva de CHC. En particular, ellos incluyeron 55 pacientes con RVS después del tratamiento con AAD, con respuesta completa radiológica después de una historia previa de CHC tratado, y observaron que 16 (27,6%) pacientes experimentaron una recaída del tumor a nivel radiológico. Observaron que transcurría un corto periodo de tiempo entre la toma de AAD y la aparición de recaídas (mediana de tiempo 3,5 meses). Teniendo en cuenta estos datos se plantearon la ventaja de tratar con AAD a pacientes con historia previa de CHC (Figura 35) (231).

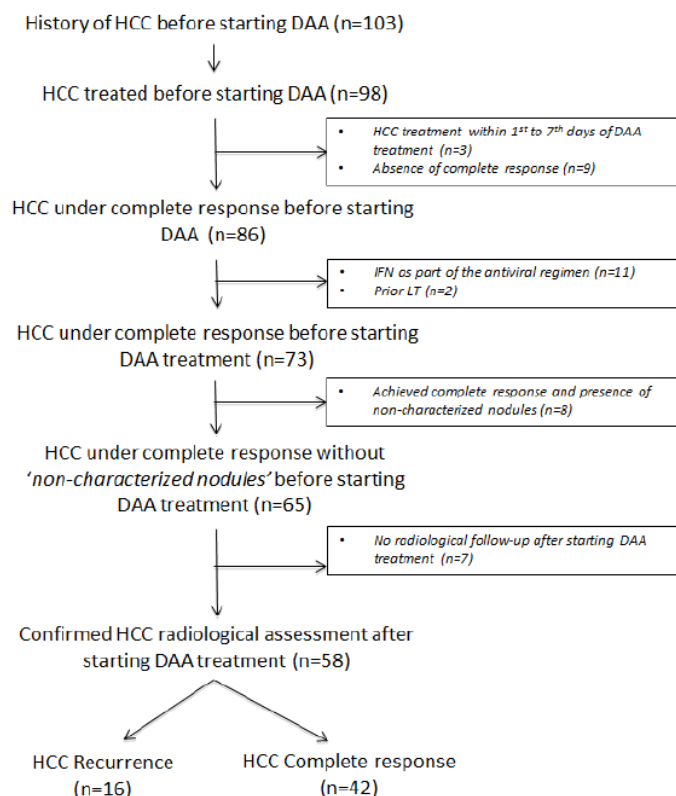


Figura 35. Diseño del estudio de Reig *et al.* en CHC

Otro estudio realizado por Conti *et al.* identificó, durante un periodo de seguimiento de 24 semanas, el desarrollo de CHC en 26 de 344 pacientes (7,6%). Concretamente se diagnosticó CHC de novo en 9 de los 285 pacientes incluidos en el estudio sin historia previa del tumor (3,2%) y recidiva de CHC en 17 de los 59 pacientes con historia previa (28,81%), observando mayor agresividad en dicha recidiva. En ambos estudios se obtuvo una alta tasa de RVS, confirmando la verdadera eficacia de los AAD frente a la infección por VHC. Cuando Conti *et al.* compararon estos resultados con la recurrencia de CHC en población no tratada con AAD, encontraron una tasa de desarrollo de CHC similar, sugiriendo que no es posible afirmar que el tratamiento con AAD esté involucrado en el desarrollo de CHC. Además, la recurrencia de CHC encontrada por Conti *et al.* es similar a la encontrada en un estudio italiano, en el que los autores indican que la recurrencia de CHC después de 1 año desde la resección quirúrgica del tumor es del 20% (Figura 36) (232).

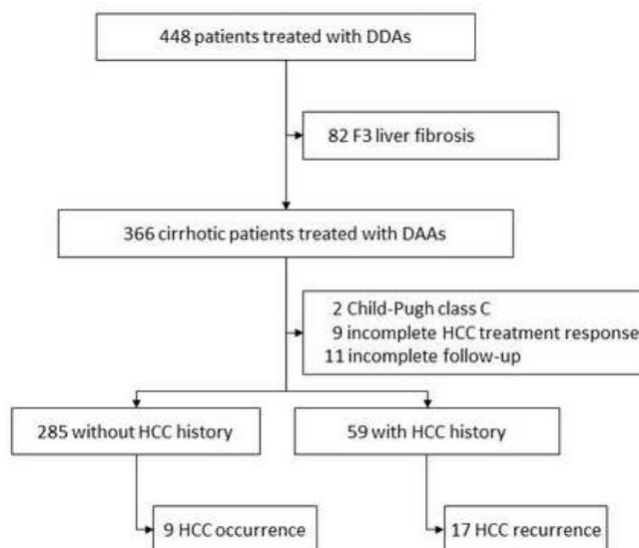


Figura 36. Diseño del estudio de Conti *et al.*

Otro estudio realizado por la Agencia de Investigación Francesa ANRS determinó que no se observó aumento alguno en el riesgo de recidiva de HCC tras el tratamiento con AAD (233).

Cheung *et al.* realizaron otro estudio en el que se incluyeron 406 pacientes con enfermedad hepática avanzada, que fueron seguidos desde el inicio del tratamiento con AAD hasta 15 meses después de finalizarlo, y fueron comparados con otro grupo de pacientes con situación clínica similar pero que no recibieron tratamiento. Del total de pacientes incluidos, 317 (78%) se curaron, 9 (3%) fallecieron, 17 (5%) pacientes sufrieron CHC de novo, 39 (12%) recibieron trasplante hepático y 52 (16%) sufrieron complicaciones graves. Tras la comparación de ambos grupos de pacientes, se observó que la tasa de descompensaciones fue menor en los tratados que en los no tratados y el número de casos de CHC fue similar, por lo que concluyen que el tratamiento con AAD en pacientes con cirrosis descompensada mejoraría la función hepática, sin provocar aumento en el riesgo de aparición de CHC (234).

Kozbial *et al.* presentaron un estudio realizado en Austria cuyos resultados son similares a los obtenidos por Reig *et al.* en España y Conti *et al.* en Italia (Tabla 28). Observaron que 19 pacientes que habían sido tratados con AAD y que habían alcanzado RVS experimentaron recidiva de CHC. De los 19 pacientes recidivantes, 5 experimentaron una

recaída rápida y agresiva después de finalizar el tratamiento con AAD. Todos los pacientes demostraron inexistencia de nuevas lesiones de CHC en pruebas de imagen a las que fueron sometidos antes de iniciar tratamiento anti-VHC (Figura 37) (231,232,235).

#	Age/sex	Genotype	CPS	TE (kPa)	Treatment (weeks)	Tx outcome	HCC after EOT (months)	AFP (IU/ml, normal: <5.8)		
								at BL	at EoT	at HCC Dg
1	56/m	4	B (7)	37.4	SOF/DCV (24)	SVR	13	2.6	2.7	6.1
2	68/f	1b	B (9)	65.2	SOF/DCV (24)	SVR	7	6.8	5.7	n.d.
3	65/m	1b	B (7)	17.3	SOF/DCV (24)	SVR	4	32.3	4.9	4.8
4	72/f	1b	A (5)	14.8	SOF/LDV (12)	SVR	7	12.2	6.2	n.d.
5	72/f	1b	A (6)	n.d.	SOF/DCV (24)	SVR	3	n.d.	14.9	446
6	55/m	1b	A (5)	13.1	SOF/LDV (16)	SVR	10	6.4	10.6	150
7	71/m	1b	C (10)	33.8	SOF/LDV (24)	SVR	10	3.4	4.8	14.7
8*	50/m	3a	A (5)	n.d.	SOF/RBV (12)	SVR	10	4.9	7.1	47.7
9	56/m	1b	A (5)	46.4	SOF/DCV (24)	SVR	7	19.9	n.d.	6.0
10*	62/f	1b	A (5)	17.6	SOF/DCV (24)	SVR	1	28	n.d.	89.8
11*	74/m	1b	F3	n.d.	SOF/SMV (12)	SVR	9	4.0	n.d.	2.7
12*	73/m	1b	F3	11.8	3D (12)	SVR	6	153	8.9	6.3
13	63/m	1b	A (5)	LBX	SOF/SIM (12)	REL	16	15.3	9.7	10.4
14*	48/m	3a	F3	n.d.	SOF/LDV/RBV (24)	REL	See text	13.2	n.d.	6
15	69/f	1b	A (5)	17.3	SOF/DCV (24) ReTx: 3D/RBV (24)	REL SVR	See text	19.6 56.9	36.8 87.9	290
16*	62/m	1a	B (8)	n.d.	SOF/LDV/RBV (12)	REL	6	42.8	50.7	934
17	61/m	1a	A (5)	LBX	SOF/LDV (12)	REL	7	5.7	n.d.	5.8
18	64/m	1a	A (5)	25.4	3D (12)	SVR	7	7.5	4.6	5.6
19	68/m	1b	A (5)	26.3	SOF/LDV (12)	SVR	2	5.5	7.3	6.2

\*Not part of AURIC; \*patients with previous HCC, who were successfully treated and were in complete remission for >3 years; \*mixed hepatocellular/cholangiocellular carcinoma.  
BL, baseline; CPS, Child-Pugh Score; CR, complete remission; DCV, daclatasvir; EoT, end of treatment; GT, genotype; HCC, hepatocellular carcinoma; LDV, ledipasvir; n.d., not done; RBV, ribavirin; SMV, simeprevir; SOF, sofosbuvir; 3D, paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir.

Tabla 28. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio de *Kozbial et al.*

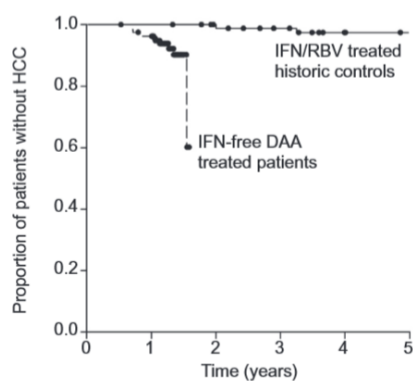


Figura 37. Análisis de Kaplan-Mayer de la presencia de CHC en relación al inicio del tratamiento en la cohorte AURIC y en pacientes cirróticos con RVS tratados con peg-IFN+RBV

En otro estudio realizado por investigadores japoneses se observó que la incidencia de CHC tras el tratamiento con AAD es el doble que la observada tras los tratamientos basados en interferón (236).

Otro estudio realizado por Zavaglia *et al.* contradice los resultados expuestos por Reig *et al.* y Conti *et al.* en cuanto al intervalo de tiempo que transcurre entre la erradicación total del tumor y el inicio de la terapia anti-VHC, con una media de 19,3 meses según Zavaglia *et al.* y de 11,2 meses según Reig *et al.* Según esto, cuanto mayor sea el periodo de tiempo que transcurre menor es el riesgo de detección de tumores residuales cuando se inicia el tratamiento con AAD (231,232,237).

En otro estudio realizado por Cardoso *et al.* en Portugal se incluyeron 240 pacientes que recibieron tratamiento con AAD (238). A los pacientes con cirrosis se les realizó screening de CHC mediante realización de ecografía periódica tras finalizar tratamiento con AAD. En total se incluyeron 54 pacientes cirróticos que recibieron AAD durante 24 semanas y fueron seguidos durante 1 año después de alcanzar RVS. En el 7,4% de ellos se diagnosticó CHC, con una media de aparición de 7,6 meses tras finalizar el tratamiento. Según los autores, la incidencia de CHC observada es más elevada que la observada en tiempos de interferón, en la que oscilaba entre el 1,2 - 1,4% (Tabla 29) (238).

	Male gender (%)	Age (median (minimum-maximum), years)	HCV genotype 1/3 (%)	HVC RNA (median (IQR), log <sub>10</sub> IU/ml)	<i>IL28B</i> SNP allele C/T (%)	Child Pugh A (%)	MELD score (median (IQR))	APRI (median (IQR))	SVR 12 weeks (%; per protocol)
Patients without HCC development (n = 50)	70	59 (41-81)	78/18	6.1 (5.9-6.6)	91/64	64	8.0 (6.5-9.5)	1.58 (1.02-3.29)	100
Patients that developed HCC (n = 4)	75	58 (55-72)	75/25	6.7 (6.1-6.8)	100/33	67	8.5 (7.2-12.0)	2.15 (1.03-4.04)	100
<i>p</i> value	1*	0.811**	0.571*	0.256**	0.547*	1*	0.444**	0.808**	1*

HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; MELD, model for end-stage liver disease; APRI, aspartate aminotransferase to platelet ratio index. \*Fisher's exact test, 2-sided; A = 0.05. \*\*Mann-Whitney *U* test; A = 0.05.

Tabla 29. Características de los pacientes tratados y desarrollo de CHC en el estudio de Cardoso *et al.*

Una de las preocupaciones más importantes en este momento es entender por qué una repentina recurrencia de CHC es observada después del tratamiento con AAD. Todavía

no existe una explicación a estos resultados, pero una de las principales hipótesis barajadas es que después del tratamiento con AAD ocurre una perturbación del sistema inmune, una desregulación en la respuesta antitumoral biológica que se produce de forma natural y que disminuye al desaparecer el virus de forma tan rápida. De hecho, se ha supuesto que los cambios en las señales pro y anti tumorales después del tratamiento con AAD pueden hacer impacto en la recaída de CHC. De esta forma, la RVS inducida por el tratamiento con AAD puede causar una reducción en los niveles de células NK y, por tanto, en su papel de vigilancia inmune, favoreciendo así el crecimiento del tumor no detectado previamente, hecho que sería improbable en pacientes tratados con IFN, debido al efecto inmunomodulador y antiproliferativo que esta citoquina ejerce sobre el sistema inmune (239,240).

De acuerdo con esta hipótesis, un estudio italiano especula que los AAD podrían inducir la recurrencia de CHC por medio de un incremento en la diseminación de células tumorales. En particular, Villani *et al.* observaron un incremento en los niveles de VEGF durante el tratamiento con AAD, niveles que se normalizaban dentro de las 12 semanas posteriores al fin del tratamiento (241). VEGF es un factor crítico en la angiogénesis, proceso responsable de la diseminación de las células tumorales, al inducir el crecimiento capilar en el tumor y proveer los nutrientes que el tumor necesita para crecer, y que parece correlacionarse con un rápido desarrollo y recurrencia de CHC (242).

El hecho de que el CHC se desarrolle en tan corto periodo de tiempo y de forma tan agresiva reflejaría un cambio biológico en el proceso de propagación del cáncer en el organismo más que un origen tumoral directo. El potencial oncogénico directo de los AAD es poco probable; se atribuye más a los cambios inducidos en el sistema inmune por la rápida desaparición del virus, desaparece la inflamación y disminuye la vigilancia biológica antitumoral.

Otros estudios notificaron cambios en el sistema inmune, así como una reducción en las células productoras de IFN tras el tratamiento con AAD, lo que sugiere que estos fármacos podrían reestablecer la carga viral del VHC y modificar el patrón inflamatorio y la vigilancia inmunológica contra el CHC.

## 2.2. VHC y tumores extrahepáticos

Aunque el hígado es la principal diana del VHC, es bien conocido que este patógeno también puede provocar manifestaciones extrahepáticas. De acuerdo con los datos disponibles, existe una clara correlación entre regiones de alta prevalencia de VHC y el riesgo de desarrollo de tumores extrahepáticos de tipos y subtipos histológicos concretos. En particular, la infección por VHC ha sido asociada con alta incidencia de algunos tipos de LNH-B (10%), incremento en el riesgo de desarrollar colangiocarcinoma intra y extrahepático, cáncer de vejiga, cáncer de células renales, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, carcinoma colorrectal y aumento en la prevalencia de tumores pancreáticos (Figura 38) (243). El VHC también se asocia con el desarrollo de tumores orofaríngeos (excepto nasofaríngeos) y tumores de cabeza y cuello asociados a infección por el virus del papiloma humano (VPH) (244,245).

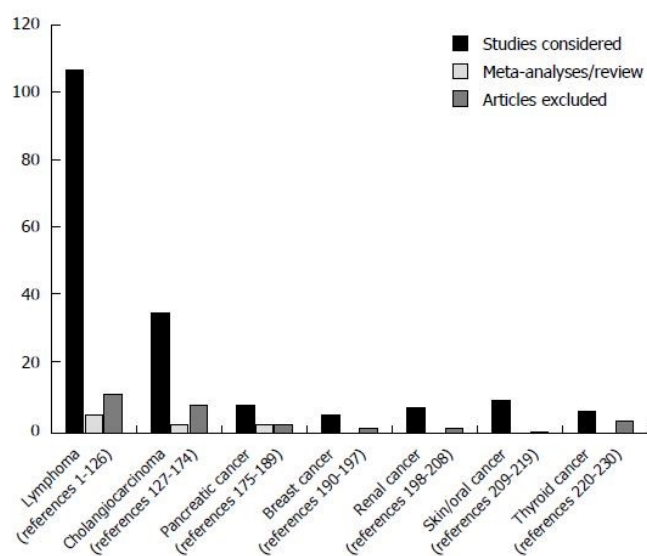


Figura 38. Estudios y meta-análisis que demuestran la relación existente entre el VHC y el desarrollo de tumores extrahepáticos

### 2.2.1. LNH

La posible relación existente entre el desarrollo de LNH-B y el VHC ha sido discutida durante mucho tiempo. Se han observado tasas de incidencia de LNH-B muy altas, principalmente en aquellos países en los que existe alta prevalencia de VHC (Italia y

España en el sur de Europa; Japón y Taiwán en Asia; Egipto) y, aunque esta relación nunca se ha entendido bien, se ha encontrado una posible explicación publicada recientemente: el subconjunto de receptores estereotipados IGHV4-59/IGHJ5-encodedB-cell mutados se expresan en algunos LNH-B asociados con la infección por VHC. Estos receptores mutados son factores reumáticos monoreactivos de alta afinidad y ponen de manifiesto el papel de auto antígeno que la Ig G desempeña en el mecanismo de aparición de LNH-B. Los tipos histológicos de LNH más comúnmente asociados con el VHC son LNH de zona marginal, LNH linfoplasmocítico y LNH difuso de células B grandes (246). El rol que ejerce el VHC en la patogénesis de desórdenes linfoproliferativos de células B se confirma por la respuesta del LNH a la terapia antiviral (243).

### **2.2.2. Colangiocarcinoma**

El colangiocarcinoma se origina en el tracto biliar y se clasifica en dos tipos diferentes en función de su localización: intrahepático y extrahepático, siendo diferentes en cuanto a la presentación clínica, historia natural y tratamiento.

Según estudios publicados, la infección por VHC incrementaría de forma estadísticamente significativa el riesgo de desarrollo de colangiocarcinoma intrahepático, pero no del extrahepático, con un odds ratio (OR) de 3,42 (IC95% 1,96-5,99) a 4,84 (IC95% 2,41-9,71) (247,248).

### **2.2.3. Cáncer de páncreas**

Aunque es bien conocido que algunos virus, como el VHC, pueden infectar el páncreas y ocasionar inflamación de este órgano, ningún estudio hasta 2015 había sido diseñado específicamente para investigar el posible papel del VHC en el desarrollo de cáncer de páncreas. Factores virales y del propio huésped han contribuido a hacer extremadamente difícil el estudio del páncreas, incluyendo la localización de este órgano en el retroperitoneo, el pequeño tamaño de las lesiones precursoras malignas y la dificultad para identificar antígenos de VHC y/o genoma en muestras normales y/o cancerosas de tejido pancreático. Sin embargo, en los últimos años este tema ha adquirido un gran interés y se han llevado a cabo diferentes estudios. Algunos de ellos han sugerido que la

infección por VHC representa un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de páncreas, mientras que otros no han confirmado esta asociación. Se han llevado a cabo tres meta-análisis: uno de ellos no notificó ninguna asociación estadísticamente significativa entre infección por VHC y desarrollo de tumor de páncreas (RR = 1,16; IC95% 0,99-1,3) (249); los otros dos encontraron mayor riesgo de desarrollar esta neoplasia maligna en pacientes VHC positivos en comparación con los grupos controles (RR = 1,21; IC95% 1,02-1,44 o RR = 1,26; IC 95% 1,03-1,5) (250,251). Otros estudios publicados recientemente demostraron que la infección por VHC está asociada con un mayor riesgo de desarrollar cáncer pancreático. Además, aunque la mayoría de los estudios incluyeron pacientes fumadores, consumidores de alcohol y con diabetes, ninguna investigación ha evaluado si estas variables pueden actuar en cooperación con el VHC aumentando el riesgo de cáncer de páncreas (243).

#### **2.2.4. Cáncer de mama**

En diversos estudios se ha informado de que algunos virus puedan estar involucrados en la aparición de esta neoplasia maligna. La primera vez que se sugirió este hecho fue en un informe publicado en 1999. Dos estudios, un caso-control realizado en Taiwán y un estudio de cohortes realizado en Francia, fueron diseñados con el objetivo primario de evaluar la relación potencial entre el VHC y el riesgo de cáncer de mama. Sólo la investigación llevada a cabo en Taiwán encontró una asociación con el riesgo de inicio temprano de este tumor (243).

#### **2.2.5. Cáncer de células renales**

Aunque algunos autores informaron hace años de que el VHC podría estar asociado con una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades renales crónicas en estadio final, o que pudiera existir relación entre la infección por VHC y un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de células renales, es en los últimos años cuando el interés por este tema ha aumentado progresivamente y se han llevado a cabo estudios de potencia adecuada en diferentes zonas geográficas de todo el mundo (252). Solo un estudio de cohortes, un estudio de serie de casos con grupo control y un estudio de caso-control han evidenciado una asociación entre la infección por VHC y el desarrollo de carcinoma de células renales,

mientras que en el resto de estudios no se ha evidenciado este hecho (253–255). En el estudio VITAL se ha descrito una relación significativa entre el carcinoma renal y la hepatitis viral, pero no se ha tenido en cuenta, ya que no se ha notificado el tipo de hepatitis viral a la que hace referencia (256).

### **2.2.6. Cáncer de la mucosa oral y cabeza y cuello**

La primera vez que se describió la relación entre la infección por VHC y el desarrollo de carcinoma de células escamosas orales fue en 1995. También fue observada esta relación en el año 1997, cuando se evidenció una alta prevalencia de Ac anti-VHC y genoma viral en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (257). Desde entonces, los casos de carcinoma de células escamosas orales y carcinoma verrucoso se han descrito en sujetos VHC positivos con o sin liquen plano asociado. La prevalencia de esta afección mucocutánea inflamatoria varía en gran medida entre las diferentes zonas geográficas, observándose tasas más altas en regiones con hiperendemia del VHC. Según un estudio realizado en el que se incluyeron 1.157 pacientes con liquen plano oral, la prevalencia de infección por VHC fue mayor en los pacientes que padecían esta afección que en el grupo control (1,9%, 0,4% respectivamente,  $p < 0,001$ ) (258). La asociación entre la infección por el VHC y el liquen plano oral ha sido confirmada recientemente por tres meta-análisis independientes (259–261). Se ha sugerido que el liquen plano oral es una lesión precancerosa, aunque el grado de riesgo de esta enfermedad para el desarrollo del cáncer oral es controvertido. Otros estudios adicionales han demostrado una prevalencia significativamente más alta de infección por VHC en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (243).

### **2.2.7. Cáncer de tiroides**

La primera evidencia de la asociación entre la infección por VHC y el riesgo de desarrollar cáncer de tiroides se remonta a 1999, cuando Antonelli *et al.* notificaron una alta prevalencia de cáncer de tiroides (2,2%) en una serie de 139 pacientes con infección crónica por VHC en comparación con la inexistencia de casos de cáncer de tiroides entre 835 pacientes del grupo control (262). Desde entonces se han llevado a cabo varios estudios de caso-control para evaluar este hallazgo. La mayoría de estos ensayos se han

realizado en Italia y en todos se ha podido confirmar la suposición anterior. Posteriormente, se publicaron tres estudios de cohortes para evaluar esta relación, pero los resultados de éstos no apoyaron una asociación entre la infección por VHC y el desarrollo de cáncer de tiroides, ya que dos de estos ensayos fueron diseñados para evaluar la incidencia de todos los tipos de cáncer después de la infección por VHC, y no específicamente la incidencia del cáncer de tiroides (263,264).

## ***II. OBJETIVOS***



## **II.- OBJETIVOS**

Se trata de un estudio retrospectivo que evalúa la respuesta virológica y clínica a largo plazo de los pacientes con HCC tratados con AAD de segunda generación durante el primer año de aprobación de estos fármacos y del Plan Nacional Estratégico para el tratamiento de la Hepatitis C del Ministerio de Sanidad en el año 2015.

### **1. OBJETIVO PRINCIPAL**

- Estudiar la efectividad y seguridad a largo plazo del tratamiento con AAD de segunda generación en una cohorte de pacientes con enfermedad hepática avanzada monoinfectados por VHC en un hospital terciario.
- Evaluar a largo plazo el desarrollo de neoplasias hepáticas y extrahepáticas en esta cohorte de pacientes tratados con AAD de segunda generación.

### **2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Determinar características sociodemográficas y clínicas de los pacientes tratados con AAD de segunda generación en el tratamiento de la HCC.
- Evaluar la mejoría clínica en la enfermedad hepática tras la finalización de tratamiento con AAD de segunda generación.
- Identificar posibles factores basales predictivos de respuesta virológica y clínica al tratamiento con AAD de segunda generación en la HCC.
- Evaluar la seguridad durante el tratamiento con los AAD de segunda generación en pacientes diagnosticados de HCC.



### ***III. MATERIAL Y MÉTODOS***



### **III.- MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional, retrospectivo, en un solo centro. Estudio no intervencionista, ya que en ningún caso se interfirió con la prescripción médica ni con las decisiones sobre el tratamiento de los pacientes.

Al tratarse de un estudio observacional los datos recogidos sobre la enfermedad y la utilización de los medicamentos se correspondieron con la práctica clínica habitual del centro.

Los datos se recogieron a partir de las historias clínicas de los pacientes y de los registros del programa informático de dispensación a pacientes externos.

#### **2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

Todos los pacientes diagnosticados de HCC que cumplieran los siguientes criterios:

##### **2.1. Criterios de inclusión**

- Que tuvieran una edad igual o mayor de 18 años.
- Que hubieran sido tratados con AAD de segunda generación para la HCC.
- Que hubieran iniciado tratamiento entre 1 de abril de 2015 y 31 de diciembre de 2015.
- Que hubieran finalizado el tratamiento antes del 31 de marzo de 2016 (de manera que todos los pacientes tuvieran datos de seguimiento de 1 año tras la finalización del tratamiento).

## 2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes coinfectados con VIH.
- Pacientes que no cumplieran con alguno de los requisitos anteriores.

## 2.3. Tamaño muestral

Se recogieron todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

## 3. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

El presente estudio fue realizado en las siguientes etapas:

- Mayo 2017: presentación al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) implicado y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- Junio 2017 – Junio 2018: cumplimentación de la base de recogida de datos.
- Julio 2018 – Abril 2019: análisis de los resultados.

## 4. VARIABLES DEL ESTUDIO

### 4.1. Variables demográficas

- **Sexo:** variable cualitativa dicotómica que toma valores de hombre o mujer.
- **Edad:** variable cuantitativa continua. Toma el valor de años del paciente al inicio del tratamiento con AAD.

#### 4.2. Variables clínicas

- **Genotipo del VHC:** variable cualitativa politómica. Se define como cepas diferentes del VHC. Toma valores 1a, 1b, 2, 3, 4 y 5.
- **Tipo de paciente según la efectividad a tratamientos previos:** variable cualitativa politómica. Se define como la respuesta a tratamientos previos. Toma los siguientes valores:

-Paciente naive: es aquel paciente que no ha recibido ningún tratamiento previo.

-Paciente recidivante: es aquel paciente que consigue tener niveles indetectables de carga viral en la sangre al finalizar el tratamiento pero que experimentan una reaparición del VHC, generalmente entre 12 y 24 semanas después de finalizar el tratamiento.

-Paciente respondedor parcial: es aquel paciente que nunca consigue tener carga viral indetectable en la sangre durante el tratamiento pero que registran una disminución de, como mínimo, el 99% o 2 logaritmos en el nivel de carga viral con respecto al nivel basal.

-Paciente respondedor nulo: es aquel paciente que experimenta una disminución inferior al 99% o menos de 2 logaritmos en el nivel de carga viral tras 12 semanas de tratamiento.

- **Fibroscan:** variable cuantitativa discreta. Se define como técnica ultrasónica no invasiva basada en la elastografía, útil para evaluar el grado de fibrosis hepática. Se mide en Kpa.
- **Grado de fibrosis hepática:** variable cualitativa politómica. Se define como el estado de endurecimiento del tejido hepático y pérdida de elasticidad, evaluado mediante Fibroscan. Toma los siguientes valores:

- F0-F1: valores menores a 7,6 Kpa en el Fibroscan.
- F2: valores que oscilan entre 7,6 y 9,5 Kpa en el Fibroscan.
- F3: valores que oscilan entre 9,6 y 12,5 Kpa en el Fibroscan.
- F4 (cirrosis): valores mayores a 12,5 Kpa en el Fibroscan.

- **Determinación del grado de fibrosis hepática:** variable cualitativa dicotómica. Toma valores de Fibroscan (elastografía de transición) o métodos clínicos (marcadores serológicos directos o indirectos).
- **Carga viral plasmática:** variable cuantitativa discreta. Se define como la cantidad de partículas virales existentes en la sangre de un paciente con infección por VHC. Se mide en UI/ml.
- **Puntuación en la escala de Child-Pugh:** se define como sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática, permitiendo valorar el riesgo quirúrgico de los pacientes cirróticos sometidos a todo tipo de cirugías. Esta escala emplea 5 criterios clínicos de la enfermedad hepática, cada uno de ellos medidos del 1 al 3, siendo el valor 3 el que indica mayor severidad del daño (Tabla 30) (265).

Child	A	B	C
Puntos	1	2	3
Ascitis	Ausente	Controlada con diuréticos	No controlada a pesar de diuréticos
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3- 4
Albúmina g/dL	>3,5	2,8-3,5	<2,8
PT Segundos sobre control	1-3	4-6	>6
INR	<1,7	1,8-2,3	>2,3
Bilirrubina mgr/dL	<2	2-3	>3
M-Mortalidad perioperatoria %	10	30	82

Tabla 30. Escala de Child-Pugh

- **International Normalized Ratio (INR):** variable cuantitativa discreta. Se define como cálculo matemático que se realiza para estandarizar los valores obtenidos a través del Tiempo de Protrombina (TP) para el tratamiento y seguimiento de pacientes con tratamiento anticoagulante oral.
- **Concentración de bilirrubina:** variable cuantitativa continua. Se define como cantidad de bilirrubina existente en la sangre. Se mide en mg/dL.
- **Concentración de creatinina:** variable cuantitativa continua. Se define como cantidad de creatinina existente en la sangre. Se mide en mg/dL.
- **Puntuación MELD (Model for End-Stage Liver Disease):** variable cuantitativa discreta. Se define como un índice pronóstico utilizado para valorar la gravedad de la cirrosis hepática, correlacionándose con la mortalidad a tres meses, y que permite establecer una puntuación para priorizar a los pacientes incluidos en la lista de espera de trasplantes y obtener una justa distribución de los órganos

obtenidos (Figura 39) (266). Se calcula mediante tres parámetros analíticos reproducibles y objetivos: niveles de bilirrubina, niveles de creatinina y valores de INR.

$$\text{MELD} = 9,6 \times \log_e (\text{creatinina en mg/dL}) + 3,8 \times \log_e (\text{bilirrubina sérica en mg/dL}) + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 0,643$$

Para el cálculo de las variables se consideró un valor mínimo de 1 mg/dL para la creatinina y un valor máximo de 4 mg/dL, con el fin de evitar incrementos fuera de rango en caso de enfermedad renal orgánica.

El resultado obtenido es un número oscilante entre 6 (mejor pronóstico) y 40 (peor pronóstico).

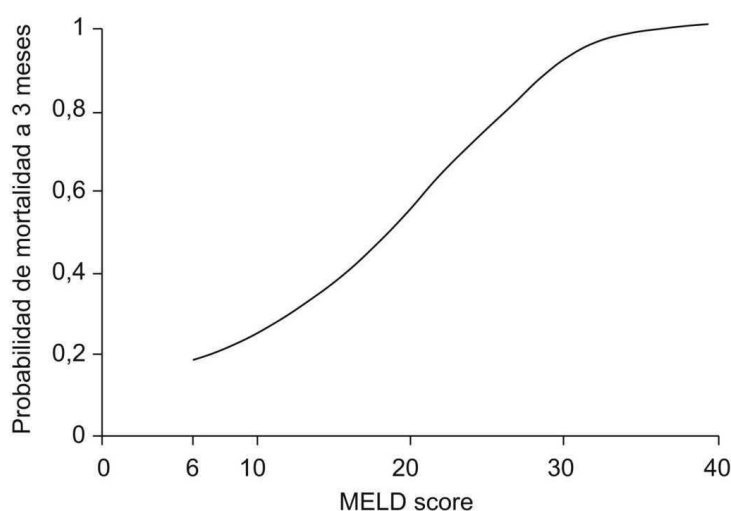


Figura 39. Riesgo de mortalidad a tres meses en la escala MELD

- **Concentración de albúmina:** variable cuantitativa continua. Se define como cantidad de albúmina existente en la sangre. Se mide en g/L.
- **Recuento de plaquetas:** variable cuantitativa discreta. Se define como la cantidad de plaquetas existentes en la sangre. Se mide en células/mm<sup>3</sup>.

- **Concentración de hemoglobina:** variable cuantitativa continua. Se define como la cantidad de hemoglobina existente en la sangre. Se mide en g/dL.
- **Recuento de leucocitos:** variable cuantitativa discreta. Se define como la cantidad de leucocitos existentes en la sangre. Se mide en células/mm<sup>3</sup>.
- **Recuento de linfocitos:** variable cuantitativa discreta. Se define como la cantidad de linfocitos existentes en la sangre. Se mide en células/mm<sup>3</sup>.
- **Recuento de neutrófilos:** variable cuantitativa discreta. Se define como la cantidad de neutrófilos existentes en la sangre. Se mide en células/mm<sup>3</sup>.
- **Concentración de aspartato aminotransferasa o transaminasa glutámico-oxalacética (AST/GOT):** variable cuantitativa discreta. Se define como la cantidad de enzima aspartato aminotransferasa o transaminasa glutámico-oxalacética existente en la sangre. Se mide en U/L.
- **Concentración de alanina aminotransferasa o transaminasa glutámico pirúvica (ALT/GPT):** variable cuantitativa discreta. Se define como la cantidad de enzima alanina aminotransferasa o transaminasa glutámico pirúvica existente en la sangre. Se mide en U/L.
- **Concentración de gamma glutamil transpeptidasa (GGT):** variable cuantitativa discreta. Se define como la cantidad de enzima gamma glutamil transpeptidasa existente en la sangre. Se mide en U/L.
- **Antecedente oncológico:** variable cualitativa politómica. Se define como la presencia de enfermedad oncológica (neoplasias; tumores benignos y malignos) previa al inicio de tratamiento.
- **Ascitis:** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como la acumulación de líquido seroso en la cavidad peritoneal.

- **Varices esofágicas:** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como la presencia de dilataciones venosas patológicas en la submucosa del esófago.
- **Esteatosis hepática:** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como la acumulación de grasa en las células hepáticas.
- **Hipertensión portal:** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como el aumento de presión en la vena porta.
- **Encefalopatía:** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como enfermedad, daño o mal funcionamiento del cerebro.
- **Peritonitis bacteriana espontánea (PBE):** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como infección bacteriana del líquido ascítico en ausencia de un foco infeccioso intraabdominal susceptible de tratamiento quirúrgico, siendo mayoritaria en los pacientes cirróticos.
- **Hemorragia digestiva varicosa:** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como el sangrado que se origina en varices por lesiones ubicadas entre el esófago y el duodeno.
- **Hidrotórax:** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como la acumulación de líquido en el espacio existente entre los pulmones y la cavidad torácica, denominado espacio pleural. La cirrosis hepática puede provocar que el líquido se acumule en el cuerpo y se filtre hacia el tórax.
- **Síndrome hepatorenal (SHR):** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como complicación frecuente y severa que ocurre en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal, caracterizada por anormalidades en el sistema circulatorio que llevan a vasoconstricción renal, generando insuficiencia renal funcional.

- **Síndrome hepatopulmonar:** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como enfermedad caracterizada por la existencia de dilatación vascular pulmonar e hipoxemia arterial en pacientes con enfermedad hepática avanzada.
- **Carcinoma hepatocelular (CHC):** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como el tumor primario hepático más frecuente, cuyo pronóstico está ligado a la detección temprana.
- **Trasplante hepático:** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como la cirugía para reemplazar un hígado enfermo por uno sano proveniente de un donante.
- **Manifestaciones extrahepáticas:** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como enfermedades de naturaleza autoinmune o extensa estimulación linfocitaria dada la capacidad que tiene el VHC de actuar sobre órganos distintos del hígado debido a su gran afinidad linfotrópica. Pueden ser hematológicas, endocrinas, renales, dermatológicas, oculares, entre otras.

#### 4.3. Variables farmacológicas o de tratamiento

- **Biterapia:** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como la combinación de IFN y RBV en el tratamiento de la infección por VHC.
- **Inhibidor de la proteasa (IP):** variable cualitativa dicotómica. Se define como inhibidor de la proteasa utilizado en el tratamiento, puede ser TVR o BOC. Están considerados como antivirales directos de primera generación.
- **Antivirales de acción directa (AAD):** variable cualitativa politómica. Se define como la combinación de antivirales directos de segunda generación en el tratamiento de la infección por VHC.

- **Duración del tratamiento:** variable cuantitativa discreta. Se define como las semanas transcurridas desde el inicio de tratamiento hasta el final del mismo.
- **Efectos adversos:** variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia o ausencia de efectos secundarios relacionados con el tratamiento para la hepatitis C crónica.

#### 4.4. Variables de respuesta al tratamiento

- **Efectividad:** variable cuantitativa continua. Se define como el número y/o porcentaje de pacientes que consiguen RVS con respecto al número total de pacientes tratados.
- **Respuesta viral rápida (RVR):** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como carga viral indetectable del VHC en la sangre cuatro semanas después de iniciar el tratamiento. Aunque obtener una RVR es un factor pronóstico de curación, se da el caso de personas que no consiguen RVR y logran curarse tras concluir la terapia completa.
- **Respuesta viral al final del tratamiento (RFT):** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como carga viral plasmática indetectable al final del tratamiento.
- **Respuesta viral sostenida (RVS):** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como carga viral indetectable a las 12 semanas (RVS) o a las 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento.
- **Fracaso virológico:** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como fallo que ocurre cuando el tratamiento antiviral deja de reducir y mantener la carga viral de una persona en menos de 200 copias/ml.

- **Recidiva:** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como la carga viral detectable a las 12 semanas después de finalizar el tratamiento.
- **Recaída:** variable cualitativa dicotómica. Toma valores Sí o No. Se define como la carga viral detectable al finalizar el tratamiento.

## 5. METODOLOGÍA

La recogida de datos se realizó mediante la creación de una base de datos informatizada en Excel.

La selección de pacientes se llevó a cabo mediante los registros de dispensación del Programa de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de La Princesa, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión.

Los datos demográficos y clínicos de cada paciente fueron obtenidos de las historias clínicas: edad, sexo, medida en elastografía transicional (Fibroscan), grado de fibrosis hepática (F0-F4), puntuación Child-Pugh, puntuación MELD, INR, niveles de creatinina, plaquetas, hemoglobina, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, bilirrubina total, albúmina, transaminasas GOT, GPT y GGT, genotipo viral, carga viral y si los pacientes eran naive o previamente tratados con biterapia, IP u otros AAD.

Estas variables fueron determinadas al inicio de tratamiento, a las 4 semanas del inicio, al finalizar tratamiento y al año de finalizar el mismo. En los 6 meses previos al inicio eran sometidos a una ecografía abdominal, valorándose la existencia de esteatosis hepática, existencia de LOES (lesiones ocupantes de espacio) hepáticas y la presencia de signos de hipertensión portal (esplenomegalia, ascitis y/o varices esófago-gástricas mediante gastroscopia) (práctica clínica habitual).

Del registro de dispensaciones del programa de Pacientes Externos se recogieron todos los tratamientos dispensados, así como la duración de los mismos. Estos pacientes fueron

tratados de acuerdo al Plan Estratégico Nacional para el abordaje de la Hepatitis C de 2015.

La efectividad del tratamiento se evaluó con la tasa de RVS, considerándose pacientes respondedores aquellos con carga viral del VHC indetectable 12 semanas después de finalizar el tratamiento. Para evaluar la seguridad se registraron todos los efectos secundarios recogidos en la historia clínica de los pacientes según los estándares de la Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 4.0 (CTCAE), así como las complicaciones y descompensaciones acontecidas postratamiento.

Se analizó la muestra completa y estratificada en dos grupos de pacientes según el genotipo: pacientes con genotipo 1 y pacientes con genotipo no-1 (genotipos 2, 3, 4 y 5). En el grupo de pacientes con genotipo 1 se compararon los subtipos 1a y 1b.

## **6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se diseñó una base de datos informatizada del estudio que se utilizó para la gestión de datos.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático IBM-SPSS-Statistics-25 (Statistical Product and Service Solutions).

Para los contrastes de hipótesis e intervalos de confianza se consideró un nivel de confianza del 95%.

Los datos se analizaron globalmente, además de realizarse un análisis estratificado por:

- Genotipo del virus. Dentro del genotipo 1 se estratificó en función del subtipo 1a o 1b.
- Tipo de paciente según la respuesta a tratamientos previos (naive o pretratado).
- Esquema de tratamiento con AAD prescrito.
- Grado de fibrosis hepática.

Para la descripción de variables cuantitativas se realizó una exploración destinada a determinar el grado de ajuste de las mismas a la normalidad estadística. Para ello se utilizaron el diagrama Q-Q normal, los valores de los estadísticos de asimetría y curtosis y el Test de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste. En este último solo se consideraron desvíos graves los valores de p significativos  $<0,01$  dada su alta sensibilidad con N elevada, como es el caso de nuestro estudio. A la par, se procedió a describir estas variables con las herramientas habituales de centralidad (media y mediana) y de variabilidad (desviación estándar y amplitud intercuartil) junto al rango observado.

Para la descripción de variables categóricas se llevó a cabo el recuento de frecuencias, la conversión en porcentaje y la estimación de sus intervalos de confianza, con una confianza del 95%. Para la descripción de estas variables se empleó el Test de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según el tipo de datos.

Para realizar el cruce entre dos variables categóricas se empleó el Test de Chi-cuadrado. El tamaño del efecto se estimó mediante el cuadrado de la V de Cramer. La estimación de OR se realizó mediante regresión logística binaria.

El Test de diferencias de medias/medianas se empleó cuando las variables se distribuían normalmente:

-Student para muestras independientes.

-Anova de un factor de efectos fijos, que se usó cuando las variables no se distribuían normalmente: Mann-Whitney y Kruskal-Wallis. Se realizó la conversión de la d de Cohen en  $R^2$  para la estimación del tamaño del efecto.

También se aplicó el Test de diferencia de medias en medidas repetidas:

-Student MR para variables normales.

-Wilcoxon y Test de los Signos, cuando las variables no experimentaban distribución normal.

Se llevó a cabo la estimación de  $R^2$  para el tamaño del efecto.

El nivel de significación fijado fue el habitual 5%, significativo si  $p < 0,05$ , excepto en el test de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste, según el cual se consideraron significativos solo los desvíos graves, es decir, al 1% ( $p < 0,01$ ).

Para evaluar el perfil de seguridad se describieron todos los datos de tolerabilidad al tratamiento. Todos los acontecimientos adversos fueron descritos y tabulados. Se recogieron todos los casos de desarrollo de tumores de novo y recidivantes durante 1 año desde el fin del tratamiento con AAD.

## **7. ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki 2013 y en la actual Legislación Española en materia de ensayos clínicos y estudios observacionales.

El estudio fue aprobado por el CEIm del Hospital Universitario de La Princesa, respetándose en todo momento las directrices y normas establecidas en el Código Ético de la OMS (Declaración de Helsinki) (ANEXO I). También recibió la aprobación por parte de la AEMPs (ANEXO II).

### **7.1. Evaluación beneficio-riesgo**

El desarrollo del estudio no comportó riesgos añadidos al paciente respecto a los propios del manejo de su patología en la práctica clínica habitual. No se produjo ningún tipo de intervención, pruebas complementarias ni visitas extraordinarias.

### **7.2. Interferencia con los hábitos de prescripción médica**

El presente estudio se desarrolló dentro de la práctica clínica habitual, sin imponer restricciones al médico participante ni influir en la práctica clínica normal. La

decisión del tratamiento no fue tomada por los investigadores del estudio, sino por el médico especialista de la consulta de digestivo.

### **7.3. Consentimiento informado**

Al tratarse de un estudio en el contexto de las condiciones de práctica clínica habitual, se siguió lo dispuesto en el RD 1344/2007, la Orden SAS/2470/2009 y posteriores actualizaciones.

### **7.4. Confidencialidad de datos**

El procesamiento de los datos que el investigador coordinador/promotor del estudio recopiló durante el estudio estuvo sujeto a la legalidad vigente en cuanto a la protección de datos (ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal). Se codificó la base de datos de tal forma que los pacientes no podían ser identificados, protegiendo así su anonimato para la participación en este estudio.



## ***IV. RESULTADOS***



## IV.- RESULTADOS

### 1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Se estudiaron 323 pacientes con HCC. Sus edades estaban comprendidas entre los 21 y los 84 años, con una mediana de edad de 62 años. La media de edad fue de 61,7 años (IC95% 60,6 - 62,9, con una desviación estándar de 10,4 años). Los tres pacientes de menor edad (21, 27 y 30 años) conferían a la variable una ligera asimetría que, sin embargo, no evitaba la tendencia observada hacia campana normal (Figura 40), y que se pudo corroborar con el Test de Kolmogorov-Smirnov ( $p=0,472$ ), según el cual el desvío no fue estadísticamente significativo ( $p>0,05$ ).

La media de edad de las mujeres (62,9 años, con una desviación estándar de 11,4) fue algo superior a la media de edad de los hombres (60,7 años, con una desviación estándar de 9,3 años). Esta diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p>0,05$ ) pero se quedó muy próxima a alcanzarla ( $t$  de Student = 1,91;  $p=0,057$ ); aun así la significación, en caso de haber existido, hubiera sido pequeña (tamaño del efecto:  $d$  de Cohen=0,21;  $R^2=1,1\%$ ). La distribución de la variable “edad” no permitió realizar los cortes habituales en estudios sociodemográficos, por lo que se generó una variable de categorías de edad con los puntos de corte 55 y 70 años, de tal forma que 86 (26,6%; IC95: 21,9% - 31,8%) pacientes se situaban en el grupo de edad  $\leq 55$  años, 166 (51,4%; IC95: 45,8% - 57,0%) pacientes se situaban en el grupo de edad entre 56 y 70 años, ambos inclusive, y 71 (22,0%; IC95: 17,6% - 26,9%) se situaban en el grupo de edad  $\geq 71$  años.

De la totalidad de pacientes, los hombres representaban una ligera mayoría: 174 (53,9%; IC95% 48,3% - 59,4%) frente a las mujeres: 149 (46,1%; IC95% 40,6% - 51,7%) (Figura 41).

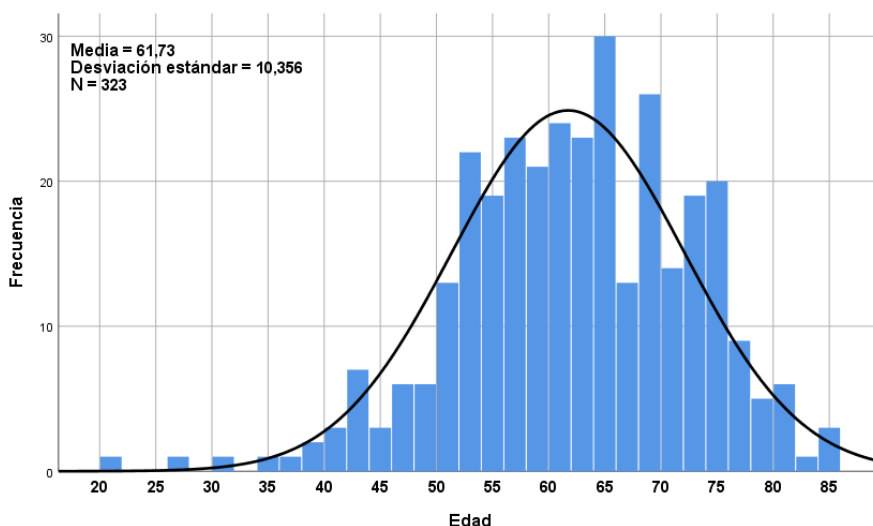


Figura 40. Composición de la muestra según edad (n=323)

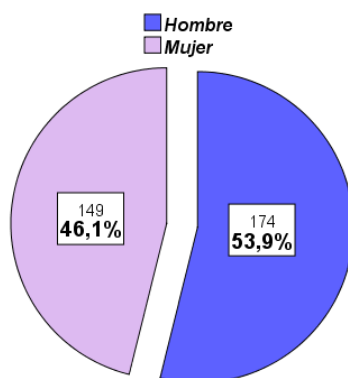


Figura 41. Composición de la muestra según el género (n=323)

## 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En cuanto al genotipo viral, 276 pacientes presentaban genotipo 1 (85,4%; IC95% 81,1% - 89,1%). De ellos, 228 (70,6%; IC95% 65,3% - 75,5%) pacientes tenían infección por genotipo 1b y 48 (14,8%) por genotipo 1a. Los 47 (14,6%) pacientes restantes presentaban genotipos no 1: 29 (9,0%) pacientes tenían genotipo 3, 12 (3,7%) pacientes genotipo 4, 5 (1,5%) pacientes genotipo 2, y 1 (0,5%) genotipo 5 (Figura 42 y Figura 43).

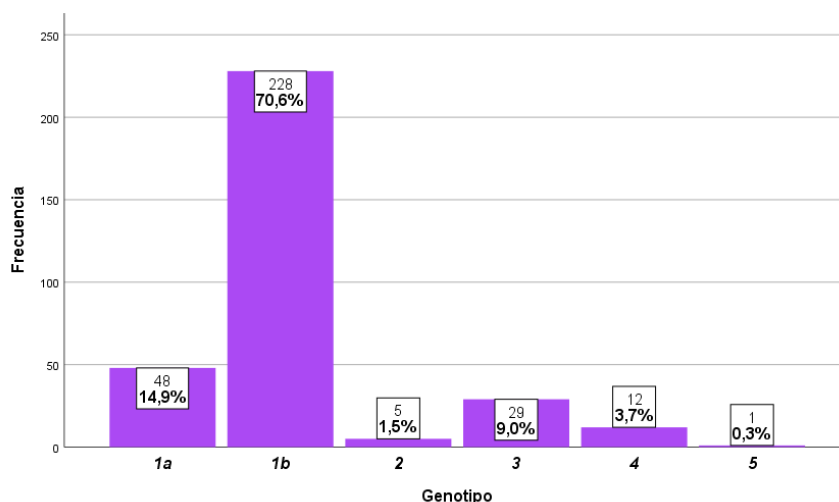


Figura 42. Clasificación de pacientes según el genotipo (n=323)

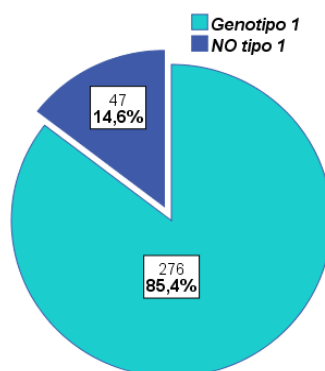


Figura 43. Clasificación de pacientes según genotipo1 y no-1 (n=323)

Teniendo en cuenta el género, se pudo apreciar un mayor número de mujeres con genotipo 1b, un 76,5%, frente a un 65,5% de hombres. Este resultado estuvo cerca de la significación estadística ( $p < 0,1$ ), de hecho, cuando se dicotomizó la variable se convirtió en estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), aunque con un tamaño de efecto pequeño (1,4%) que no apoyaba la existencia de relación. Por tanto, a pesar de observar mayor número de mujeres que hombres con genotipo 1b, no creemos que haya evidencia estadística suficiente para sostenerlo más allá del azar (Tabla 31).

Genotipo	Porcentaje (frecuencia)		Test Chi-cuadrado		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>
	HOMBRES (n=174)	MUJERES (n=149)	Valor	P valor	
<b>1a</b>	16,1 % (28)	13,4 % (20)	10,7 <sup>NS</sup>	0,058	0,033
<b>1b</b>	65,5 % (114)	76,5 % (114)			
<b>2</b>	1,1 % (2)	2,0 % (3)			
<b>3</b>	10,3 % (18)	7,4 % (11)			
<b>4</b>	6,3 % (11)	0,7 % (1)			
<b>5</b>	0,6 % (1)	--			
<b>1</b>	81,6 % (142)	89,9 % (134)	4,5 *	0,034	0,014
<b>no-1</b>	18,4 % (32)	10,1 % (15)			

NS = No significativo (p>0,05) \* = Significativo al 5% (p<0,05)

Tabla 31. Distribución de genotipos en función del sexo. Análisis inferencial (n=323)

Haciendo el cruce según la edad de los pacientes se encontró una relación muy significativa (p<0,01) de tamaño de efecto moderado del 6,2%, debido a que hubo más pacientes con genotipo 1b a partir de los 56 años (75,9% y 87,3%) que en el grupo de pacientes con menor edad (46,5%). Al dicotomizar la variable se mantuvo la alta significación (p<0,001) y el tamaño del efecto moderado, en este caso del 5,4% (Tabla 32).

Genotipo	Porcentaje (frecuencia)			Test Chi-cuadrado		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>
	≤55 años (n=86)	56-70 años (n=166)	≥71 años (n=71)	Valor	P valor	
<b>1a</b>	<b>25,6 % (22)</b>	13,3 % (22)	5,6 % (4)	39,9**	0,000	0,062
<b>1b</b>	46,5 % (40)	<b>75,9 % (125)</b>	<b>87,3 % (62)</b>			
<b>2</b>	3,5 % (3)	0,6 % (1)	1,4 % (1)			
<b>3</b>	<b>16,3 % (14)</b>	6,6 % (11)	5,6 % (4)			
<b>4</b>	<b>8,1 % (7)</b>	3,0 % (5)	--			
<b>5</b>	--	0,6 % (1)	--			
<b>1</b>	72,1 % (62)	<b>89,2 % (148)</b>	<b>93,0 % (66)</b>	17,4**	0,000	0,054
<b>No-1</b>	<b>27,9 % (24)</b>	10,8 % (18)	7,0 % (5)			

\*\* = Altamente significativo al 1% (p<0,01)

En **negrita**, las categorías donde se aprecia significación (residuo ≥2)

Tabla 32. Distribución de genotipos en función de la edad. Análisis inferencial (n=323)

La determinación del grado de fibrosis hepática se realizó mediante fibroscan en la mayoría de los pacientes: en 315 de 323 pacientes (97,5%). En los 8 (2,5%) pacientes restantes esta determinación se llevó a cabo de forma clínica.

Los valores obtenidos en el fibroscan oscilaban entre 3,3 y 75 Kpa, con una mediana de 14,3 Kpa. La media de los valores de fibroscan fue de 17,9 Kpa (IC95% 16,5 - 19,3, con una desviación estándar de 12,1). Se pudo observar una clara asimetría con presencia de valores bajos que alejaba a la variable significativamente del modelo de campana normal ( $p < 0,001$  en el Test de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste). En función de esos valores, más de la mitad de los pacientes de la muestra presentaban grado de fibrosis hepática F4: 183 (56,7%; IC95% 51,1% - 62,1%), 76 (23,5%; IC95%: 19,0% - 28,5%) pacientes presentaban grado de fibrosis F2, 47 (14,6%) pacientes F3 y 17 (5,3%) pacientes F0-1. Así, nuestra muestra estaba compuesta por un 56,7% de pacientes cirróticos y un 43,3% de pacientes no cirróticos (Figura 44 y Figura 45).

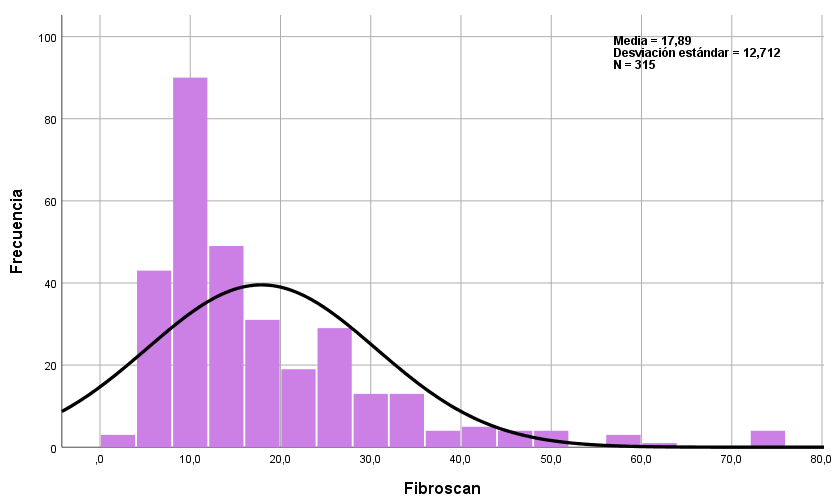


Figura 44. Valores de Fibroscan (n=315)

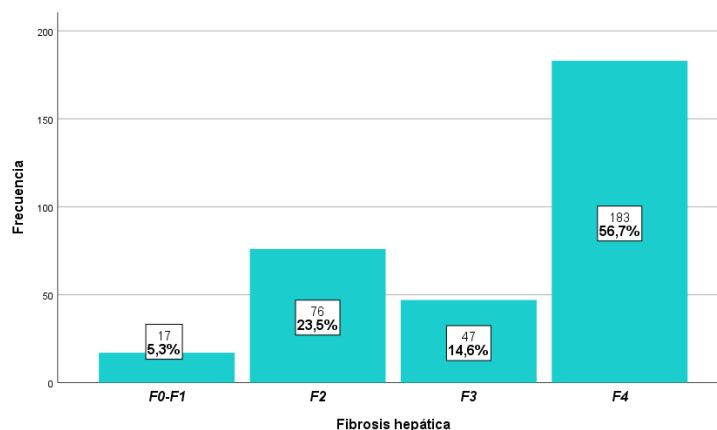


Figura 45. Grado de fibrosis hepática (n=323)

Según el estadio de Child-Pugh, 287 (88,9%; IC95% 84,9% - 92,1%) pacientes presentaban estadio A5, 14 (4,3%) pacientes presentaban estadio A6, 11 (3,4%) pacientes presentaban estadio B7, 9 (2,8%) pacientes B8, 1 (0,3%) paciente B9 y 1 (0,3%) paciente C11. En total, 22 (6,8%) pacientes estaban descompensados, perteneciendo a los estadios B o C de Child-Pugh.

Las características clínicas basales de los pacientes se encuentran descritas en la Tabla 33. Las variables plaquetas, hemoglobina, leucocitos y neutrófilos se distribuyeron normalmente:  $p > 0,05$  en el Test de Kolmogorov-Smirnov e índices de asimetría y curtosis dentro del rango de normalidad, corroborado con los gráficos Q-Q. El resto de variables no se distribuyeron normalmente, aunque en la mayoría de ellas y, a pesar de la asimetría observada, los valores de media y mediana eran muy similares. Solo en los valores de transaminasas GOT, GPT y GGT esta diferencia entre los estadísticos de centralidad fue muy notable. Todos los valores de estas variables clínicas se encontraron dentro de los rangos de normalidad.

<b>Variables cuantitativas</b> <b>Estado basal</b>	<b>Exploración: Forma</b>			<b>Centralidad</b>		<b>Rango</b> (Mín. / Máx.)	<b>Variabilidad</b>	
	Asimetría	Curtosis	Test KS: p valor	Media	Mediana		Desviación estándar	Rango intercuartil
<b>INR</b>	8,2	80,7	,000**	1,1	1,0	0,9 / 6,1	0,4	0,06
<b>Bilirrubina (mg/dL)</b>	4,2	23,6	,000**	1,1	1,0	0,4 / 3,9	0,3	0,04
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	10,1	124,0	,000**	1,0	1,0	0,6 / 4,0	0,2	0,00
<b>MELD</b>	3,8	18,6	,000**	7,5	7,0	6,0 / 30,0	2,9	2,00
<b>Albúmina (g/dL)</b>	-1,1	1,4	,000**	4,3	4,4	2,7 / 5,2	0,4	0,40
<b>Plaquetas (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	0,7	0,6	,433 NS	169975,2	163000,0	35000,0 / 439000,0	75224,2	98000,0
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	-0,6	0,5	,106 NS	14,7	14,9	9,0 / 19,0	1,7	2,10
<b>Leucocitos (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	0,8	1,6	,196 NS	6175,6	5970,0	2170 / 15580	2006,0	2650,00
<b>Linfocitos (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	3,2	23,7	,003**	2200,7	2030,0	600 / 11720	1024,7	1090,0
<b>Neutrófilos (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	0,9	1,3	,166 NS	3165,7	3020,0	600 / 8440	1254,3	1590,00
<b>GOT (U/L)</b>	3,6	24,4	,000**	78,5	60,0	17 / 651	61,4	57,0
<b>GPT (U/L)</b>	2,6	10,3	,000**	87,1	70,0	12 / 516	67,6	64,0
<b>GGT (U/L)</b>	2,9	11,1	,000**	86,2	61,0	8 / 613	85,3	69,0

NS = No significativo (p&gt;,05)

\*\* = Altamente significativo al 1% (p&lt;,01)

Tabla 33. Variables clínicas en estado basal en pacientes con HCC. Análisis exploratorio y descriptivo (n=323)

Se procedió a comparar estas variables clínicas en función del género de los pacientes. Para ello se empleó el clásico test t de Student en aquellas variables que se distribuían normalmente, en tanto que se aplicó la alternativa no paramétrica más potente, el Test U de Mann-Whitney, cuando las variables no seguían el modelo de la normalidad estadística. Además se estimó el tamaño del efecto, en escala estandarizada  $R^2$ , como una forma de cuantificar el grado de diferencia entre sexos con independencia de las distintas unidades de medida de las variables. Los resultados se resumen en la Tabla 34. Se observaron diferencias estadísticamente significativas (al menos  $p<0,01$ ) en las siguientes variables:

-Hemoglobina ( $p<0,001$ ; efecto grande del 19,8%), siendo mayor el valor medio de los hombres (15,4 vs 13,9 g/dL).

-Leucocitos ( $p<0,001$ ; efecto moderado del 4,4%), siendo el valor más alto, de nuevo, en hombres (6563,28 vs 5722,89 células/mm<sup>3</sup>).

-Neutrófilos ( $p < 0,01$ ; efecto moderado-bajo del 3,2%), donde también los hombres tenían valores más altos (3372,18 vs 2924,5 células/mm<sup>3</sup>).

-GGT ( $p < 0,001$ ; efecto pequeño del 2,7%), donde una vez más se observaron valores más elevados en hombres que en mujeres (99,1 vs 71,1 UI/l).

-GPT ( $p < 0,01$ ; efecto pequeño del 1,3%), siendo los hombres los que presentaban valores medios más elevados (94,2 vs 78,8 UI/l).

<i>Variables cuantitativas</i> <i>Estado basal</i>	<i>Media (Desviación Estándar)</i>		<i>Test de contraste</i>		<i>Tamaño del efecto: R<sup>2</sup></i>
	<b>MASCULINO</b> (n=174)	<b>FEMENINO</b> (n=149)	<i>/ Valor /</i>	<i>P</i>	
<b>INR</b>	1,1 (0,5)	1,1 (0,3)	Z <sub>U</sub> =0,01 <sup>NS</sup>	,995	,000
<b>Bilirrubina (mg/dL)</b>	1,1 (0,3)	1,1 (0,4)	Z <sub>U</sub> =1,28 <sup>NS</sup>	,199	,002
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1,0 (0,2)	1,0 (0,2)	Z <sub>U</sub> =0,09 <sup>NS</sup>	,754	,000
<b>MELD</b>	7,6 (2,9)	7,4 (2,8)	Z <sub>U</sub> =1,95 <sup>NS</sup>	,051	,001
<b>Albumina (g/dL)</b>	4,4 (0,4)	4,3 (0,5)	Z <sub>U</sub> =1,12 <sup>NS</sup>	,264	,008
<b>Plaquetas (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	166569 (73508,8)	173953,0 (77237,1)	t=0,88 <sup>NS</sup>	,380	,002
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	15,4 (1,5)	13,90 (1,5)	t=8,90**	,000	,198
<b>Leucocitos (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	6563,3 (2036,9)	5722,9 (1876,9)	t=3,83**	,000	,044
<b>Linfocitos (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	2306,9 (1131,4)	2076,7 (871,6)	Z <sub>U</sub> =1,84 <sup>NS</sup>	,066	,013
<b>Neutrófilos (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	3372,18 (1301,4)	2924,5 (1155,7)	t=3,22**	,001	,032
<b>GOT (U/L)</b>	77,7 (55,4)	79,4 (67,9)	Z <sub>U</sub> =0,12 <sup>NS</sup>	,919	,000
<b>GPT (U/L)</b>	94,2 (70,2)	78,8 (63,6)	Z <sub>U</sub> =2,94 *	,003	,013
<b>GGT (U/L)</b>	99,1 (87,5)	71,1 (80,4)	Z <sub>U</sub> =4,68**	,000	,027

NS = No significativo ( $p > 0,05$ ) \* = Significativo al 5% ( $p < 0,05$ ) \*\* = Altamente significativo al 1% ( $p < 0,01$ )

Tabla 34. Variables clínicas en estado basal en función del sexo. Análisis inferencial (n=323)

En el resto de variables clínicas las diferencias en función del sexo no alcanzaron significación ( $p > 0,05$ ).

Estas variables analíticas también se compararon entre los diferentes grupos de edad previamente definidos. Para las variables que se distribuían normalmente se empleó el método de Anova (análisis de varianza) de 1 factor, acompañado de los test post-hoc de Tukey en los casos en los que fuera necesario. Para las variables que no seguían la normalidad estadística se empleó la alternativa no paramétrica más adecuada, el Test H

de Kruskal-Wallis. También se empleó el índice R2 para cuantificar el tamaño del efecto, que permite comparar resultados no solo con distintas unidades de medida, sino que además permite comparar entre diferentes métodos estadísticos. Los resultados se resumen en la Tabla 35 y nos permitieron concluir que existían diferencias significativas en:

-Hemoglobina ( $p < 0,001$ ; tamaño del efecto moderado del 6,0%), donde se vio una disminución de los valores a medida que avanzaba la edad de los pacientes. El test post-hoc indicó que la significación se debía a que eran los casos de a partir de 71 años quienes tenían un valor medio (14,0 g/dL) significativamente menor a los demás grupos de edad (14,8 g/dL en el grupo de hasta 55 años y 15,1 g/dL en el grupo de 56 a 70 años).

-MELD ( $p < 0,001$ ; tamaño del efecto moderado del 4,5%), donde se observó un incremento en los valores a medida que avanzaba la edad de los pacientes, de tal forma que, según las comparaciones por pares mediante Mann-Whitney, se pudo concluir que la significación se debía a que los pacientes  $>71$  años tenían valores más altos (8,5) que el resto de pacientes (7,5 en el grupo de 56 a 70 años y 6,7 en el grupo de pacientes hasta 55 años).

-Plaquetas ( $p < 0,01$ ; tamaño del efecto moderado-leve del 3,8%), donde se apreció una disminución de los valores a medida que aumentaba la edad de los pacientes, que según los test post-hoc implicaba la existencia de significación entre los pacientes más jóvenes con hasta 55 años (193348,8 U/L) y el resto de pacientes (164487,9 U/L en el grupo de 56 a 70 años y 154493,0 U/L en el grupo de pacientes  $>71$  años).

-Creatinina ( $p < 0,01$ ; tamaño del efecto pequeño del 1,7%), donde se observó un incremento en los valores a medida que aumentaba la edad, del tal forma que al contrastar por pares según Mann-Whitney, se observó que solo la diferencia entre los pacientes de mayor edad (1,1) y los de menor edad (1,0) alcanzaba la significación.

-INR ( $p < 0,05$ ; tamaño del efecto pequeño del 1,8%), donde se pudo apreciar que los valores aumentaban con la edad tal que, según los contrastes entre pares por Mann-Whitney, los pacientes  $>71$  años presentaban valores más altos (1,9) que el resto de

pacientes (1,1 en el grupo de pacientes entre 56 y 70 años y 1,0 en el grupo de pacientes hasta los 55 años).

En el resto de las variables comparadas, las diferencias en función de la edad no llegaron a la significación estadística ( $p > 0,05$ ), aunque es conveniente comentar que hubo algunas (neutrófilos, bilirrubina, albúmina y leucocitos) en las que el tamaño del efecto (entre el 1,0% y el 2,0%) fue similar a lo que se había estimado en variables sí significativas (ver arriba) y que podría ser un indicio de relación muy leve con la edad.

Variables cuantitativas Estado basal	Media (Desviación Estándar)			Test de contraste		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>
	≤55 años (n=86)	56-70 años (n=166)	≥71 años (n=71)	/ Valor /	P	
INR	1,0 (0,1)	1,1 (0,4)	1,2 (0,6)	Chi <sup>2</sup> =8,92 *	,012	,018
Bilirrubina (mg/dL)	1,0 (0,2)	1,1 (0,4)	1,2 (0,4)	Chi <sup>2</sup> =4,93 NS	,085	,016
Creatinina (mg/dL)	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)	1,1 (0,4)	Chi <sup>2</sup> =11,00**	,004	,017
MELD	6,7 (1,3)	7,5 (2,8)	8,5 (4,0)	Chi <sup>2</sup> =15,55**	,000	,045
Albúmina (g/dL)	4,4 (0,4)	4,3 (0,5)	4,2 (0,5)	Chi <sup>2</sup> =5,70 NS	,058	,017
Plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )	193.348,8 (84573,9)	164487,9 (71968,6)	154493,0 (64420,0)	F=6,30**	,002	,038
Hemoglobina (g/dL)	15,1 (1,5)	14,8 (1,7)	14,0 (1,7)	F=10,27**	,000	,060
Leucocitos (miles/mm <sup>3</sup> )	6558,9 (2004,6)	6061,7 (1942,4)	5977,6 (2118,3)	F=2,20 NS	,112	,014
Linfocitos (miles/mm <sup>3</sup> )	2253,4 (858,6)	2209,2 (1118,1)	2117,0 (988,9)	Chi <sup>2</sup> =1,52 NS	,468	,022
Neutrófilos (miles/mm <sup>3</sup> )	3430,7 (1378,2)	3064,2 (1166,8)	3081,83 (1266,79)	F=2,65 NS	,072	,016
GOT (U/L)	73,9 (59,2)	79,4 (67,6)	82,1 (48,0)	Chi <sup>2</sup> =4,66 NS	,097	,002
GPT (U/L)	91,0 (82,2)	87,7 (66,6)	81,0 (47,8)	Chi <sup>2</sup> =0,08 NS	,961	,003
GGT (U/L)	90,4 (94,1)	83,5 (75,6)	87,4 (96,0)	Chi <sup>2</sup> =0,37 NS	,832	,001

NS = No significativo ( $p > 0,05$ ) \* = Significativo al 5% ( $p < 0,05$ ) \*\* = Altamente significativo al 1% ( $p < 0,01$ )

Tabla 35. Variables clínicas en estado basal en función de la edad. Análisis inferencial (n=323)

Para la descripción de variables clínicas categóricas se llevó a cabo el recuento de frecuencias, la conversión en porcentaje y la estimación de sus intervalos de confianza, con una confianza del 95%. Los resultados se resumen a continuación en la Tabla 36. Se pudo observar que un 18,6% de pacientes presentaba varices esofágicas antes de iniciar el tratamiento con AAD, un 35,6% presentaba esteatosis hepática y un 33,4% tenía hipertensión portal. Un 8,7% de pacientes ya presentaba alguna manifestación extrahepática de forma basal. Solo había 1 (0,3%) paciente en lista de espera de trasplante hepático.

<i>Variables cualitativas</i> <i>Estado basal</i>	Núm. de casos	%	I.C. 95%	
			Lim. Inf.	Lim. Sup.
<i>ESTEATOSIS HEPÁTICA</i>	115	35,6	30,4 %	41,1 %
<i>HIPERTENSION PORTAL</i>	108	33,4	28,3 %	38,9 %
<i>VARICES ESOFÁGICAS</i>	60	18,6	14,5 %	23,3 %
<i>MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS</i>	28	8,7	5,8 %	12,3 %
<i>ASCITIS</i>	22	6,8	4,3 %	10,1 %
<i>HEMORRAGIA VE</i>	11	3,4	1,7 %	6,0 %
<i>HEPATOCARCINOMA</i>	11	3,4	1,7 %	6,0 %
<i>RIESGO ELEVADO TRANSMISIÓN</i>	8	2,5	1,1 %	4,8 %
<i>DESEO EMBARAZO</i>	8	2,5	1,1 %	4,8 %
<i>LISTA ESPERA TRASPLANTE</i>	1	0,3	0,0 %	1,7 %
<i>PBE</i>	0	0,0	--	--
<i>HIDROTORAX</i>	0	0,0	--	--
<i>SINDROME HEPATORRENAL</i>	0	0,0	--	--
<i>SINDROME HEPATOPULMONAR</i>	0	0,0	--	--
<i>TRASPLANTE HEPÁTICO</i>	0	0,0	--	--

Tabla 36. Variables clínicas categóricas en estado basal. Análisis descriptivo (n=323)

A continuación se procedió a comparar estas variables en función del sexo y la edad. Para realizar el cruce entre dos variables categóricas se utilizó el conocido Test Chi Cuadrado de independencia que, aunque es cierto que se trata de una prueba estadística para determinar la existencia o ausencia de relación entre variables categóricas, de la existencia de esta relación se puede inferir la existencia de diferencias significativas en la variable de respuesta entre las categorías del factor (género y edad en este caso) a partir de los valores de los residuos estandarizados corregidos, que son valores similares a las Z de la normal (se considera indicativo de significación cuando estos residuos son  $\geq 2$ ). Junto a estos test se incluye la estimación del tamaño del efecto como el cuadrado del Índice W de Cramer, estadístico especialmente usado para este tipo de cruces y similar al coeficiente de Pearson. En este análisis se excluyeron las variables que en la descriptiva anterior aparecían en menos de 10 pacientes (<3,0%). Los resultados para el cruce en función del sexo se resumen en la Tabla 37, y nos permitieron concluir que no existían diferencias que se pudieran considerar como significativas entre hombres y mujeres ( $p > 0,05$ ). Los tamaños del efecto, todos <1,0%, tampoco fueron indicio de relación, por lo que no hubo ninguna evidencia estadística de relación entre estas variables y el género de los pacientes.

<i>Variables cualitativas</i> <i>Estado basal</i>	<i>Porcentaje (frecuencia)</i>		<i>Test Chi-cuadrado</i>		<i>Tamaño del efecto: R<sup>2</sup></i>
	<b>MASCULINO</b> (n=174)	<b>FEMENINO</b> (n=149)	<b>Valor</b>	<b>P valor</b>	
<b>HIPERTENSION PORTAL</b>	36,8 % (64)	29,5 % (44)	1,90 <sup>NS</sup>	,168	,006
<b>ESTEATOSIS HEPÁTICA</b>	36,2 % (63)	34,9 % (52)	0,06 <sup>NS</sup>	,807	,000
<b>VARICES ESOFÁGICAS</b>	21,8 % (38)	14,8 % (22)	2,66 <sup>NS</sup>	,103	,008
<b>MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS</b>	6,9 % (12)	10,7 % (16)	1,50 <sup>NS</sup>	,221	,005
<b>ASCITIS</b>	5,7 % (10)	8,1 % (12)	0,67 <sup>NS</sup>	,412	,002
<b>HEMORRAGIA VE</b>	4,0 % (7)	2,7 % (4)	0,44 <sup>NS</sup>	,509	,001
<b>HEPATOCARCINOMA</b>	3,4 % (6)	3,4 % (5)	0,00 <sup>NS</sup>	,994	,000
<b>ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA</b>	1,7 % (3)	4,7 % (7)	2,37 <sup>NS</sup>	,124	,007

NS = No significativo al 5% (p&gt;,05)

Tabla 37. Variables clínicas categóricas en estado basal en función del sexo. Análisis inferencial (n=323)

En cuanto al cruce con la edad, se encontró significación estadística en las siguientes variables (Tabla 38):

-Varices esofágicas (p<0,05; tamaño del efecto pequeño del 2,7%), debido a que se encontraron en menos pacientes dentro del grupo más joven (8,1%) comparado con los otros grupos de edad (21,7% en el grupo de edad entre 56 y 70 años y 23,9% en el grupo de edad >71 años).

-Hepatocarcinoma (p<0,05; tamaño del efecto pequeño del 2,2%), debido a que eran más los pacientes que presentaban hepatocarcinoma en el grupo de mayor edad (8,5% vs 2,3% en el grupo de edad entre 56 y 70 años y 1,8% en el grupo de edad ≤55 años).

<i>Variables cualitativas</i>	<i>Porcentaje (frecuencia)</i>			<i>Test Chi-cuadrado</i>		<i>Tamaño del efecto: R<sup>2</sup></i>
	<i>≤55 años</i> (n=86)	<i>56–70 años</i> (n=166)	<i>≥71 años</i> (n=71)	<i>Valor</i>	<i>P valor</i>	
<i>Estado basal</i>						
<i>ASCITIS</i>	5,8 % (5)	7,2 % (12)	7,0 % (5)	0,19 <sup>NS</sup>	,911	,000
<i>VARICES ESOFÁGICAS</i>	<b>8,1 % (7)</b>	21,7 % (36)	23,9 % (17)	8,61 *	,014	,027
<i>ESTEATOSIS HEPÁTICA</i>	33,7 % (29)	38,0 % (63)	32,4 % (23)	0,85 <sup>NS</sup>	,653	,003
<i>HIPERTENSION PORTAL</i>	24,4 % (21)	38,0 % (63)	33,8 % (24)	4,67 <sup>NS</sup>	,097	,014
<i>ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA</i>	1,2 % (1)	4,2 % (7)	2,8 % (2)	1,78 <sup>NS</sup>	,410	,005
<i>HEMORRAGIA VE</i>	1,2 % (1)	4,2 % (7)	4,2 % (3)	1,79 <sup>NS</sup>	,408	,005
<i>HEPATOCARCINOMA</i>	2,3 % (2)	1,8 % (3)	<b>8,5 % (6)</b>	7,09 *	,029	,022
<i>MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS</i>	9,3 % (8)	9,0 % (15)	7,0 % (5)	0,31 <sup>NS</sup>	,857	,001

NS = No significativo (p>,05) \* = Significativo al 5% (p<,05)

En **negrita**, las categorías donde se aprecia significación (residuo≥2)

Tabla 38. Variables clínicas categóricas en estado basal en función de la edad. Análisis inferencial (n=323)

La variable carga viral se distribuía muy asimétricamente, con alta concentración en valores bajos, oscilando entre 290 UI/ml y 20,4 millones de UI/ml, con mediana de 20 millones de UI/ml. Esta alta asimetría (As=2,20) contribuyó al desajuste de la variable con la normalidad estadística (p<0,001 en el Test KS). El valor medio fue de 3024434,1 UI/ml (IC95%: 2682643,3 – 3366224,9; con desviación estándar de 3122324,9).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y DE EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

En cuanto a los tratamientos previos, 148 (45,8%; IC95% 40,3% - 51,4%) pacientes eran naive y 175 (54,2%; IC95% 48,6% - 59,7%) habían recibido algún tratamiento previo (Tabla 39).

De los pacientes pretratados, exactamente 175 (54,2%) habían recibido biterapia previa con Peg-IFN+RBV, siendo 111 (63,4%) respondedores nulos, 47 (26,9%) recidivantes y 17 (9,7%) respondedores parciales.

28 (8,7%) pacientes habían recibido tratamiento previo con algún IP: 15 (4,6%) pacientes habían sido tratados con TVR y 13 (4,0%) con BOC. De ellos. 11 (39,3%) pacientes

fueron respondedores nulos, 6 pacientes con TVR y 5 con BOC; 10 (35,7%) pacientes respondieron parcialmente, 6 estaban en tratamiento con BOC y 4 con TVR y 7 (25,0%) pacientes experimentaron recidiva, 5 con TVR y 2 con BOC.

En tratamiento previo con AAD habían estado 4 (1,2%) pacientes: 2 (50,0%) habían recibido el esquema OBV/PTV/Rtv +/- RBV, siendo respondedores nulos, 1 (25,0%) paciente había recibido SMV y 1 (25,0%) paciente SOF + SMV, siendo ambos recidivantes.

Tipos de pacientes	Núm. de casos	%	I.C. 95%		
			Lim. Inf.	Lim. Sup.	
<b>PACIENTES NAIVE</b>	148	45,8	40,3 %	51,4 %	
<b>PRETRATADOS BITERAPIA</b>	175	54,2	48,6 %	59,7 %	
<b>RESPUESTA BITERAPIA</b>					
	<i>Resp. nula</i>	111	63,4	55,8 %	70,6 %
	<i>Resp. parcial</i>	17	9,7	5,8 %	15,1 %
	<i>Recidiva</i>	47	26,9	20,4 %	34,1 %
<b>PRETRATADOS IP</b>	28	8,7	5,8 %	12,3 %	
<b>TVR</b>	15	4,6	2,6 %	7,5 %	
<b>BOC</b>	13	4,0	2,2 %	6,8 %	
<b>RESPUESTA IP</b>					
	<i>Resp. nula</i>	11	39,3	21,5 %	59,4 %
	<i>Resp. parcial</i>	10	35,7	18,6 %	55,9 %
	<i>Recidiva</i>	7	25,0	10,7 %	44,9 %
<b>PRETRATADOS AAD</b>	4	1,2	0,3 %	3,1 %	
<b>OBV/PTV/Rtv ± RBV</b>	2	50,0	--	--	
<b>SMV</b>	1	25,0	--	--	
<b>SOF + SMV</b>	1	25,0	--	--	
<b>RESPUESTA AAD</b>					
	<i>Resp. nula</i>	2	50,0	--	--
	<i>Resp. parcial</i>	0	0,0	--	--
	<i>Recidiva</i>	2	50,0	--	--

Tabla 39. Pacientes naive y previamente tratados. Análisis descriptivo (n=323)

En cuanto al tratamiento con AAD, se observó que 165 (51,1%; IC95% 45,5% – 56,7%) pacientes iniciaron tratamiento con el esquema SOF/LDV ± RBV; 121 (37,5%; IC95% 32,2% - 43,0%) pacientes con el esquema OBV/PTV/Rtv + DSV ± RBV; 19 (5,9%) pacientes fueron tratados con el esquema SOF + DCV ± RBV; 7 (2,2%) pacientes con SOF + SMV ± RBV; 7 (2,2%) con SOF + RBV; 2 (0,6%) pacientes con SMV + Peg-IFN + RBV, otros 2 (0,6%) pacientes con OBV/PTV/Rtv ± RBV y 1 (0,3%) paciente fue tratado con SOF + Peg-IFN + RBV (Figura 46).

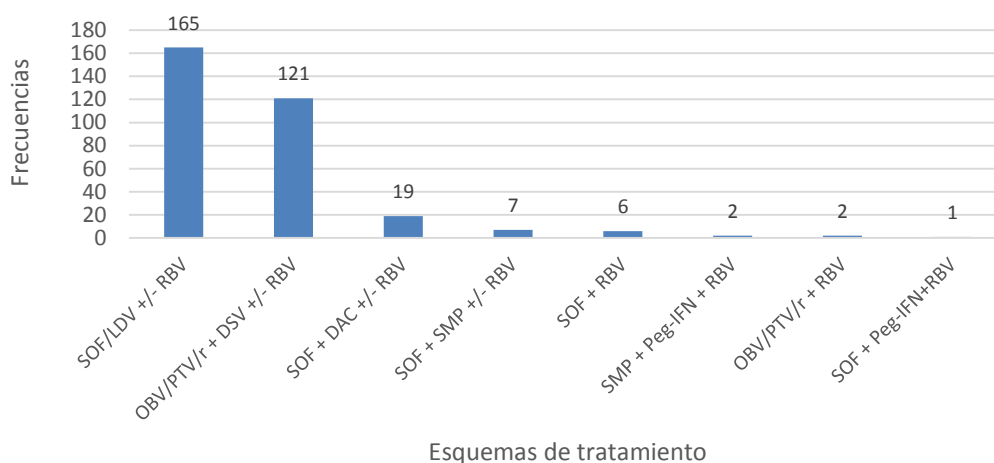


Figura 46. Esquemas de tratamiento prescritos (n=323)

La duración prevista para estos tratamientos osciló en el rango entre 8 y 24 semanas, con mediana en 12 semanas. El tiempo medio previsto de tratamiento fue de 15,1 semanas (IC95% 14,5 – 15,7, con desviación estándar de 5,5 semanas). Lo más habitual fue prescribir duraciones de tratamiento de 12 semanas, en un total de 219 (67,8%; IC95% 62,4% - 72,9%) pacientes, seguido de duraciones de 24 semanas en 88 (27,2%; IC95% 22,5% - 32,4%). El tiempo real de duración de tratamiento varió en el rango entre 4 y 24 semanas, con mediana en 12 semanas. El tiempo medio real de tratamiento fue de 15 semanas (IC95% 14,4 – 15,6, con desviación estándar de 5,51 semanas). La duración real de tratamiento más frecuente estuvo en las 12 semanas, concretamente en 219 (67,9%; IC95% 62,4% - 72,9%) pacientes, seguido de duraciones reales de 24 semanas en 85 (26,3%; IC95% 21,6% - 31,5%) pacientes. En consecuencia de lo anterior, 318 (98,5%; IC95% 96,4% - 99,5%) pacientes completaron el tratamiento. Solo 5 (1,5%; IC95% 0,5% - 3,6%) no llegaron a completarlo.

En la Tabla 40 se resumen los resultados obtenidos en cuanto a la efectividad del tratamiento. 1 (0,3%) paciente fue éxito; en concreto un varón de más de 70 años que falleció por muerte súbita de causas extrahepáticas, no atribuible al tratamiento con AAD. A las 4 semanas desde el inicio de tratamiento presentaban carga viral indetectable el 70% (IC95% 64,6% - 74,9%) de los pacientes, definido como RVR. La tasa de RVS fue del 96,6% (IC95 94,0% - 98,3%). Se evidenció fracaso terapéutico en 9 (2,8%; IC95%

1,3% - 5,2%) pacientes: 6 (1,9%; IC95% 0,7% - 4,0%) sufrieron recaída (breakthrough) y 3 (0,9%; IC95% 0,2 - 2,7%) recidivaron.

<i>Respuesta al tratamiento con AAD</i>	Núm. de casos	%	I.C. 95%	
			Lim. Inf.	Lim. Sup.
<i>RVR</i>	226	70,0	64,6 %	74,9 %
<i>RVS</i>	313	96,9	94,4 %	98,5 %
<i>Fracaso terapéutico</i>	9	2,8	1,3 %	5,2 %
<i>Recaída (breakthrough)</i>	6	1,9	0,7 %	4,0 %
<i>Recidiva</i>	3	0,9	0,2 %	2,7 %
<i>Exitus</i>	1	0,3	0,0 %	1,7 %

Tabla 40. Tasas de RVS obtenidas con AAD. Análisis descriptivo (n=323)

#### 4. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

En este apartado se analiza la respuesta viral en función del sexo, de la edad, del genotipo, del grado de fibrosis hepática, del tipo de paciente (naive o pretratado), del esquema de tratamiento prescrito, de la presencia o ausencia de cirrosis y de la existencia o no de antecedentes oncológicos.

##### 4.1. Efectividad según sexo

En la Tabla 41 se exponen los resultados en función del sexo de los pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) y el tamaño del efecto fue prácticamente nulo tanto en el total de la muestra como en el subgrupo de genotipo 1. En el análisis del subgrupo de genotipos no-1, aunque tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ), el tamaño del efecto moderado-bajo del 3,8% podría sugerir, a la vista de los datos, que el tratamiento con AAD sería menos eficaz en mujeres que en hombres (tasas de RVS del 86,7% vs 96,9%). Sin embargo, este resultado se debe tomar con mucha precaución dado el reducido número de casos sin éxito terapéutico (2 mujeres y 1 hombre; n muy reducida).

GRUPO / SEXO	Porcentaje (frecuencia)		Test Chi-cuadrado		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>
	RVS (n=313)	No RVS (n=9)	Valor	P valor	
<i>Total</i> / <i>Hombres</i>	97,1 % (168)	2,9 % (5)	0,01 <sup>NS</sup>	,911	,000
	97,3 % (145)	2,7 % (4)			
<i>Gen. 1</i> / <i>Hombres</i>	97,2 % (137)	2,8 % (4)	0,58 <sup>NS</sup>	,446	,002
	98,5 % (132)	1,5 % (2)			
<i>Gen. no-1</i> / <i>Hombres</i>	96,9 % (31)	3,1 % (1)	1,78 <sup>NS</sup>	,195	,038
	86,7 % (13)	13,3 % (2)			

NS = No significativo (p&gt;,05)

Tabla 41. Efectividad según sexo. Análisis inferencial (n=322)

#### 4.2. Efectividad según edad

En la tabla 42 se resumen los datos obtenidos en función de la edad, considerando los grupos anteriormente establecidos. Se pudo observar que la respuesta al tratamiento era menor en los pacientes más jóvenes, es decir,  $\geq 55$  años (93,0% vs 98,2 % en el grupo de pacientes entre 56-70 años, y 100,0% en el grupo de  $\geq 71$  años), diferencia que sí alcanzó la significación estadística ( $p < 0,05$ ), aunque con un tamaño del efecto pequeño del 2,5%. Sin embargo, al segmentar por genotipo, se perdió la significación, pero en el caso del subgrupo de genotipos no-1 se estimó un tamaño del efecto moderado del 6,6% que se pudo tomar como indicio de relación. Aunque no se tuvo el suficiente apoyo estadístico para afirmarlo, los datos encontrados sugirieron que los pacientes con genotipo no-1 respondían mejor al tratamiento con AAD a medida que avanzaban en edad.

GRUPO / EDAD	Porcentaje (frecuencia)		Test Chi-cuadrado		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>	
	RVS (n=313)	No RVS (n=9)	Valor	P valor		
<b>Total</b> /	<b>≤55 años</b>	93,0 % (80)	<b>7,0 % (6)</b>	8,14 *	,017	,025
	<b>56-70 años</b>	<b>98,2 % (163)</b>	1,8 % (3)			
	<b>≥70 años</b>	<b>100,0 % (70)</b>	--			
<b>Gen. 1</b> /	<b>≤55 años</b>	95,2 % (59)	4,8 % (3)	3,52 NS	,172	,013
	<b>56-70 años</b>	98,0 % (145)	2,0 % (3)			
	<b>≥70 años</b>	100,0 % (65)	--			
<b>Gen. no-1</b> /	<b>≤55 años</b>	87,5 % (21)	12,5 % (3)	3,07 NS	,215	,066
	<b>56-70 años</b>	100,0 % (18)	--			
	<b>≥70 años</b>	100,0 % (5)	--			

NS = No significativo (p>,05) \* = Significativo al 5% (p<,05)

En **negrita** las categorías donde se aprecia significación (residuo ≥2)

Tabla 42. Efectividad según la edad. Análisis inferencial (n=322)

De hecho, si se comparan las edades medias, mientras que en los pacientes que alcanzaron RVS la edad media era de 61,9, con desviación estándar de 10,2, en los pacientes que no alcanzaron RVS la edad media era de 53,8, con desviación estándar de 8,4, diferencia que alcanzaba la significación estadística (p<0,05 (Student, t=2,3; p=0,020; efecto R<sup>2</sup>=0,017). Al seleccionar solo los pacientes con genotipo no-1, la media de edad de los pacientes que no lograron alcanzar RVS fue de 51,3 años, con desviación estándar de 3,2, que fue menor que la media de edad de aquellos pacientes que alcanzaron RVS (58,2, con desviación estándar de 10), diferencia que, aunque no llegó a la significación estadística, con p>0,05 (Student: t=1,18; p=0,246), equivalía a un tamaño del efecto del 3,0% que apoyaría el comentario anterior.

#### 4.3. Efectividad según genotipo

En primer lugar se contrastó la efectividad del tratamiento con AAD comparando todos los genotipos. La tasa de RVS fue del 100,0% en pacientes con genotipos 2, 4 y 5; la tasa de RVS fue del 98,2% en genotipos 1b, del 95,8% en genotipo 1a, y del 89,7% en pacientes con genotipo 3. Con los datos así dispuestos no se logró probar una significación estadística (p>0,05), pero el pequeño tamaño del efecto, del 2,4%, hizo sospechar de alguna relación en el sentido indicado. Para tratar de probarlo

estadísticamente, se optó por contrastar el genotipo 3 con todos los demás genotipos agrupados como genotipos no-3 y, de esta forma, sí que se obtuvo significación estadística ( $p=0,01$ ), permitiendo afirmar que el genotipo 3 responde peor al tratamiento con AAD que cualquier otro genotipo (89,7% vs 98,0%, con un tamaño del efecto leve del 2,1%).

En segundo lugar se procedió a comparar los pacientes con genotipo 1 con aquellos que presentaban genotipos no-1 (genotipos 2, 3, 4 y 5). Se encontró una ligera reducción de la tasa de RVS en pacientes con genotipos no-1 (93,6% vs 97,8%). Esta diferencia no llegó a alcanzar la significación estadística ( $p>0,05$ ) y el tamaño del efecto ( $<1,0\%$ ) tampoco sugería existencia de relación.

Posteriormente se compararon los genotipos 1a y 1b entre sí. Se observó que la tasa de RVS obtenida en pacientes con genotipo 1a fue inferior a la obtenida en pacientes con genotipo 1b (95,8% vs 98,2%). Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ) y el tamaño del efecto no sugirió relación alguna. Todos estos resultados se describen en la Tabla 43.

GENOTIPO	Porcentaje (frecuencia)		Test Chi-cuadrado		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>
	RVS (n=313)	No RVS (n=9)	Valor	P valor	
<b>1</b>	97,8 % (269)	2,2 % (6)	2,60 NS	,106	,008
<b>no-1</b>	93,6 % (44)	6,4 % (3)			
<b>1a</b>	95,8 % (46)	4,2 % (2)	1,45 NS	,300	,004
<b>1b</b>	98,2 % (223)	1,8 % (4)			
<b>1a</b>	95,8 % (45)	4,2 % (2)	7,82 NS	,166	,024
<b>1b</b>	98,2 % (223)	1,8 % (4)			
<b>2</b>	100,0 % (5)	--			
<b>3</b>	89,7 % (26)	10,3 % (3)			
<b>4</b>	100,0 % (12)	--			
<b>5</b>	100,0 % (1)	--			
<b>3</b>	89,7 % (26)	<b>10,3 % (3)</b>	6,69**	,010	,021
<b>no-3</b>	<b>98,0 % (287)</b>	2,0 % (6)			

NS = No significativo ( $p>0,05$ )    \*\* = Altamente significativo al 1% ( $p<0,01$ )

En **negrita**, las categorías donde se aprecia significación (residuo= $>2$ )

Tabla 43. Genotipo como factor predictor del éxito terapéutico. Análisis inferencial (n=322)

#### 4.4. Efectividad según grado de fibrosis hepática

Se estudió la relación existente entre el grado de fibrosis hepática y la efectividad del tratamiento analizando la muestra completa (n=323) y segmentando entre genotipos 1 (n=275) y no-1 (n=47).

En la muestra completa se observó que la tasa de RVS disminuía a medida que aumentaba el grado de fibrosis hepática, pero las diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p>0,05$ , con un tamaño del efecto  $<1\%$ , que no pudo ser considerado).

Resultados similares se encontraron en el grupo de pacientes con genotipo 1, pero las diferencias tampoco llegaron a la significación estadística ( $p>0,05$ , y tamaño del efecto  $<1,0\%$ , prácticamente nulo).

En el subgrupo de pacientes con genotipo no-1 se observaron tasas de RVS del 100,0% para los grados F0-1, F2 y F3, y del 90,0% para el grado de fibrosis F4. Aunque no se logró probar una significación estadística ( $p>0,05$ ), el tamaño del efecto moderado-leve del 3,9% pudo ser considerado como un indicio de relación en el que apoyarse para admitir que en los pacientes con genotipo no-1 cirróticos la tasa de RVS obtenida con AAD es menor (Tabla 44).

GRUPO / FIBROSIS	Porcentaje (frecuencia)		Test Chi-cuadrado		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>
	RVS (n=313)	No RVS (n=9)	Valor	P valor	
<b>Total</b> / <b>F0-1</b>	100,0 % (17)	--	1,92 <sup>NS</sup>	,590	,006
	98,7 % (75)	1,3 % (1)			
	97,9 % (6)	2,1 % (1)			
	96,2 % (175)	3,8 % (7)			
<b>Gen. 1</b> / <b>F0-1</b>	100,0 % (15)	--	0,61 <sup>NS</sup>	,894	,002
	98,5 % (64)	1,5 % (1)			
	97,7 % (42)	2,3 % (1)			
	97,4 % (148)	2,6 % (4)			
<b>Gen. no-1</b> / <b>F0-1</b>	100,0 % (2)	--	1,82 <sup>NS</sup>	,611	,039
	100,0 % (11)	--			
	100,0 % (4)	--			
	90,0 % (27)	10,0 % (3)			

NS = No significativo ( $p>0,05$ )

Tabla 44. Grado de fibrosis hepática como factor predictor del éxito terapéutico.  
Análisis inferencial (n=322)

#### 4.5. Efectividad según tipo de paciente (naive o pretratado)

Los resultados que se obtuvieron indicaban que la respuesta al tratamiento con AAD era muy similar tanto en pacientes naive como en los tratados previamente. En los pacientes naive con genotipos no-1 se pudo apreciar una cierta reducción de la tasa de RVS (92,6%) pero en ninguno de los contrastes realizados se alcanzaba la significación estadística ( $p > 0,05$ ) ni se encontró un efecto (casi nulos) que hiciera sospechar de la existencia de relación (Tabla 45).

GRUPO / TIPO DE PACIENTE	Porcentaje (frecuencia)		Test Chi-cuadrado		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>
	RVS (n=313)	No RVS (n=9)	Valor	P valor	
<b>Total</b> / <b>Naive</b>	97,3 % (144)	2,7 % (4)	0,01 <sup>NS</sup>	,926	,000
	97,1 % (169)	2,9 % (5)			
<b>Gen. 1</b> / <b>Naive</b>	98,3 % (119)	1,7 % (2)	0,28 <sup>NS</sup>	,595	,001
	97,4 % (150)	2,6 % (4)			
<b>Gen. no-1</b> / <b>Naive</b>	92,6 % (25)	7,4 % (2)	0,11 <sup>NS</sup>	,739	,002
	95,0 % (19)	5,0 % (1)			

NS = No significativo ( $p > 0,05$ )    \*\* = Altamente significativo al 1% ( $p < 0,01$ )

Tabla 45. Tipo de paciente (naive o pretratado) como factor predictivo del éxito terapéutico. Análisis inferencial (n=322)

#### 4.6. Efectividad según esquema de tratamiento prescrito

En primer lugar se analizó la tasa de RVS obtenida con cada esquema de tratamiento prescrito. No se pudo realizar un estudio inferencial debido a que 5 de los 8 esquemas de tratamiento objeto de nuestro estudio se prescribieron a 7 o menos pacientes (<2,2%) (Tabla 46).

GRUPO / ESQUEMA DE TTO	Porcentaje (frecuencia)			
	RVS (n=313)	No RVS (n=9)		
<b>Total</b> / <b>SOF/LDV ± RBV</b>	99,4 % (163)	0,6 % (1)		
	<b>OBV/PTV/rtv + DSV ± RBV</b>	96,7 % (117)	3,3 % (4)	
		<b>SOF+DCV ± RBV</b>	94,7 % (18)	5,3 % (1)
		<b>SOF+SMV ± RBV</b>	85,7 % (6)	14,3 % (1)
		<b>SOF+RBV</b>	83,3 % (5)	16,7 % (1)
		<b>OBV/PTV/rtv + RBV</b>	100,0 % (2)	--
		<b>SMV+Peg-IFN+RBV</b>	100,0 % (2)	--
		<b>SOF+Peg-IFN+RBV</b>	--	100,0 % (1)
<b>Gen. 1</b> / <b>SOF/LDV ± RBV</b>	99,3 % (143)	0,7 % (1)		
	<b>OBV/PTV/rtv + DSV ± RBV</b>	96,7 % (117)	3,3 % (4)	
		<b>SOF+DCV ± RBV</b>	100,0 % (1)	--
		<b>SOF+SMV ± RBV</b>	85,7 % (6)	14,3 % (1)
		<b>SOF+RBV</b>	--	--
		<b>OBV/PTV/rtv + RBV</b>	--	--
		<b>SMV+Peg-IFN+RBV</b>	100,0 % (2)	--
		<b>SOF+Peg-IFN+RBV</b>	--	--
<b>Gen. no-1</b> / <b>SOF/LDV ± RBV</b>	100,0 % (20)	--		
	<b>OBV/PTV/rtv + DSV ± RBV</b>	--	--	
		<b>SOF+DCV ± RBV</b>	94,4 % (17)	5,6 % (1)
		<b>SOF+SMV ± RBV</b>	--	--
		<b>SOF+RBV</b>	83,3 % (5)	16,7 % (1)
		<b>OBV/PTV/rtv + RBV</b>	100,0 % (2)	--
		<b>SMV+Peg-IFN+RBV</b>	--	--
		<b>SOF+Peg-IFN+RBV</b>	--	100,0 % (1)

Tabla 46. Análisis descriptivo de los esquemas de tratamiento y éxito terapéutico.

## Análisis descriptivo (n=322)

Para realizar el estudio inferencial solamente se tuvieron en cuenta los 3 esquemas más frecuentemente prescritos (>5,0%). Los resultados se describen en la Tabla 47. Se puede observar que las tasas de RVS oscilan entre 94,4% y 100,0%, sin que las diferencias observadas lleguen a la significación estadística ( $p > 0,05$ ). El tamaño del efecto leve del 3,0% en el grupo de pacientes con genotipos no-1 podría ser un cierto indicio de relación, que podría implicar que el esquema SOF + DCV ± RBV, en este tipo de pacientes, sea menos eficaz que en pacientes con genotipo 1.

GRUPO / ESQUEMA DE TRATAMIENTO	Porcentaje (frecuencia)		Test Chi-cuadrado		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>	
	RVS (n=313)	No RVS (n=9)	Valor	P valor		
<b>Total</b> / <b>SOF/LDV ± RBV</b>	99,4 % (163)	0,6 % (1)	3,75 <sup>NS</sup>	,153	,012	
	<b>OBV/PTV/rtv + DSV ± RBV</b>	96,7 % (117)				3,3 % (4)
	<b>SOF+DCV ± RBV</b>	94,7 % (18)				5,3 % (1)
<b>Gen. 1</b> / <b>SOF/LDV ± RBV</b>	99,3 % (143)	0,7 % (1)	2,45 <sup>NS</sup>	,294	,009	
	<b>OBV/PTV/rtv + DSV ± RBV</b>	96,7 % (117)				3,3 % (4)
	<b>SOF+DCV ± RBV</b>	100,0 % (1)				--
<b>Gen. no-1</b> / <b>SOF/LDV ± RBV</b>	100,0 % (20)	--	1,14 <sup>NS</sup>	,285	,030	
	<b>OBV/PTV/rtv + DSV ± RBV</b>	--				--
	<b>SOF+DCV ± RBV</b>	94,4 % (17)				5,6 % (1)

NS = No significativo (p&gt;,05)

Tabla 47. Esquema de tratamiento utilizado como factor predictivo de éxito terapéutico.

Análisis inferencial (n=322)

#### 4.7. Efectividad según presencia o ausencia de cirrosis

No se encontraron significaciones estadísticas (p>0,05) pero los datos parecían indicar que la respuesta al tratamiento con AAD fue menor en pacientes cirróticos que en no cirróticos. Concretamente en el subgrupo de pacientes con genotipos no-1 la diferencia de efectividad entre cirróticos y no cirróticos fue de un 10% (90,0% vs 100,0%), que se correspondía con un tamaño del efecto moderado-bajo del 3,9%, pero que se podría considerar como un indicio de la relación comentada (Tabla 48).

GRUPO / CIRROSIS	Porcentaje (frecuencia)		Test Chi-cuadrado		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>
	RVS (n=313)	No RVS (n=9)	Valor	P valor	
<b>Total</b> / <b>No cirrosis</b>	98,6 % (138)	1,4 % (2)	1,70 <sup>NS</sup>	,192	,005
	<b>Cirrosis</b>	96,2 % (175)			
<b>Gen. 1</b> / <b>No cirrosis</b>	98,4 % (121)	1,6 % (2)	0,32 <sup>NS</sup>	,570	,001
	<b>Cirrosis</b>	97,4 % (148)			
<b>Gen. no-1</b> / <b>No cirrosis</b>	100,0 % (17)	--	1,82 <sup>NS</sup>	,178	,039
	<b>Cirrosis</b>	90,0 % (27)			

NS = No significativo (p&gt;,05)

Tabla 48. Presencia o ausencia de cirrosis como factor predictor de éxito terapéutico.

Análisis inferencial (n=322)

#### 4.8. Efectividad según existencia o no de antecedentes oncológicos

Según el análisis realizado, se observó que los pacientes que presentaban antecedentes oncológicos obtenían tasas de RVS inferiores, aunque no se encontró significación estadística ( $p > 0,05$ ) ni tamaño del efecto suficiente (prácticamente nulo), tanto en el total de la muestra como en la subpoblación de pacientes con genotipo 1. Sin embargo, en la subpoblación de pacientes con genotipo no-1 sí apareció significación estadística ( $p < 0,05$ ) y estuvo acompañada de un tamaño del efecto moderado del 8,4%, por lo que hubo evidencias estadísticas suficientes para apoyar que la existencia de antecedentes oncológicos en pacientes con genotipos no-1 provocaba disminución en la tasa de RVS (80,0%). No obstante, esta conclusión debe ser tomada con precaución, ya que solo hubo 2 pacientes que no alcanzaron RVS (Tabla 49).

GRUPO / ANTECEDENTES ONCOLÓGICOS	Porcentaje (frecuencia)		Test Chi-cuadrado		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>
	RVS (n=313)	No RVS (n=9)	Valor	P valor	
<b>Total</b> / <b>Existencia</b>	94,1 % (48)	5,9 % (3)	2,13 NS	,145	,007
/ <b>Ausencia</b>	97,8 % (265)	2,2 % (6)			
<b>Gen. 1</b> / <b>Existencia</b>	97,6 % (40)	2,4 % (1)	0,02 NS	,903	,000
/ <b>Ausencia</b>	97,9 % (229)	2,1 % (5)			
<b>Gen. no-1</b> / <b>Existencia</b>	80,0 % (8)	<b>20,0 % (2)</b>	3,94 *	,047	,084
/ <b>Ausencia</b>	<b>97,3 % (36)</b>	2,7 % (1)			

NS = No significativo ( $p > 0,05$ ) \* = Significativo al 5% ( $p < 0,05$ )

En **negrita**, las categorías donde se aprecia significación (residuo  $\geq 2$ )

Tabla 49. Existencia o no de antecedentes oncológicos como factor predictor de éxito terapéutico. Análisis inferencial (n=322)

#### 5. COMPARACIÓN ENTRE VARIABLES EN ESTADO BASAL, AL FINALIZAR TRATAMIENTO Y AL AÑO DE FINALIZAR EL MISMO

Posteriormente se procedió a comparar los valores de las variables clínicas en estado basal con los recogidos al finalizar el tratamiento y al año de finalizar el mismo, con el fin de determinar si el hecho de haber estado en tratamiento con AAD supuso alteración de

algún parámetro clínico. Puesto que se trataba de un diseño longitudinal de medias repetidas, se emplearon los test Student MR si las variables se distribuían normalmente o al menos tendían a la normalidad estadística o el test de Wilcoxon, alternativa no paramétrica, cuando las variables no se distribuían normalmente. Estos test se acompañaron de la estimación  $R^2$ , como indicador de fortaleza de los cambios.

### 5.1. Valores de fibroscan

En la muestra completa (n=314) se observó un descenso desde 17,9 Kpa hasta 11,0 Kpa, diferencia que alcanzó la significación estadística con  $p < 0,001$  y que se correspondía con un tamaño del efecto moderado-alto del 11,5%. Por tanto, se tuvieron evidencias estadísticas suficientes para poder afirmar que los valores de esta variable disminuían tras finalizar tratamiento con AAD.

Segmentando los grupos según el genotipo, en genotipo 1 se observó un descenso de 6,3 Kpa, altamente significativo y equivalente a un tamaño del efecto moderado del 9,3%; mientras que en el grupo de genotipos no-1 el descenso fue mayor, de 10,1 Kpa, con un tamaño del efecto muy grande del 26,6%. Así, existían evidencias estadísticas para afirmar que habiendo una reducción de los valores en el fibroscan, ésta fue mayor en el grupo de pacientes con genotipo no-1 (Tabla 50).

VALORES FIBROSCAN (Kpa)	Media (Desviac. Estándar)		Test Wilcoxon		Tamaño del efecto: $R^2$
	Basal	Post-tto	Valor	P valor	
<b>TOTAL (n=314)</b>	17,9 (12,7)	11,0 (9,5)	13,4**	,000	,115
<b>Gen. 1 (n=269)</b>	17,8 (12,7)	11,5 (9,9)	12,1**	,000	,093
<b>Gen. no-1 (n=45)</b>	18,5 (12,8)	8,4 (6,4)	5,7**	,000	,266

\*\* = Altamente significativo al 1% ( $p < 0,01$ )

Tabla 50. Diferencias en los valores de fibroscan en estado basal y al año de finalizar tratamiento. Análisis inferencial

## 5.2. Grado de fibrosis hepática

Así mismo, se compararon las distribuciones de los grados de fibrosis hepática en estado basal y al finalizar el tratamiento. Puesto que se trataba de una variable con categorías ordenadas (y medias repetidas) se empleó el Test de los Signos. Según el mismo, en la muestra completa se encontró una variación altamente significativa con  $p < 0,001$  (valor  $Z = 13,3$ ;  $p = 0,000$ ), que se correspondía con un tamaño del efecto grande del 17,0%. Los resultados obtenidos se describen en el Figura 47.

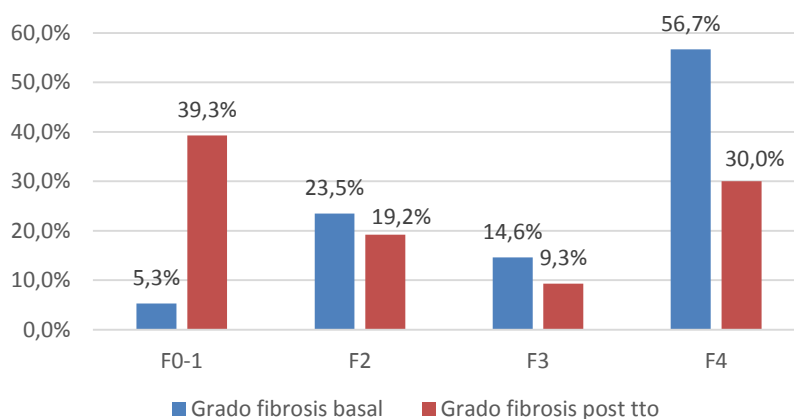


Figura 47. Grado de fibrosis hepática basal y postratamiento con AAD

Por tanto, existían suficientes evidencias estadísticas como para sostener que, como consecuencia del tratamiento con AAD, mejora el grado de fibrosis hepática de los pacientes.

### 5.3. Variables analíticas

#### Muestra completa

En la Tabla 51 se muestran las diferencias existentes entre las variables analíticas en estado basal y al finalizar el tratamiento en la muestra completa.

<i>Variables cuantitativas</i>	<i>Media (Desviac. Estándar)</i>		<i>Test de contraste</i>		<i>Tamaño del efecto: R<sup>2</sup></i>
	<i>Basal</i>	<i>Post-tto</i>	<i>/ Valor /</i>	<i>P</i>	
<i>INR</i>	1,1 (0,4)	1,1 (0,3)	Z <sub>w</sub> =5,5**	,000	,006
<i>Bilirrubina (mg/dL)</i>	1,1 (0,3)	0,9 (0,6)	Z <sub>w</sub> =9,00**	,000	,027
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	1,0 (0,2)	0,8 (0,3)	Z <sub>w</sub> =13,4**	,000	,069
<i>MELD</i>	7,5 (2,8)	7,7 (2,7)	Z <sub>w</sub> =3,8**	,000	,002
<i>Albúmina (g/dL)</i>	4,3 (0,4)	4,4 (0,4)	Z <sub>w</sub> =2,9**	,003	,004
<i>Plaquetas (miles/mm<sup>3</sup>)</i>	170087,0 (75314,4)	182372,7 (81819,1)	t=6,8**	,000	,006
<i>Hemoglobina</i>	14,7 (1,7)	13,9 (1,8)	t=9,5**	,000	,051
<i>Leucocitos (miles/mm<sup>3</sup>)</i>	6178,8 (2008,4)	6514,6 (2465,9)	t=3,6**	,000	,005
<i>Linfocitos (miles/mm<sup>3</sup>)</i>	2202,0 (1026,1)	2159,0 (1191,6)	Z <sub>w</sub> =1,6 NS	,105	,000
<i>Neutrófilos (miles/mm<sup>3</sup>)</i>	3167,1 (1256,1)	3587,3 (1648,2)	t=5,5**	,000	,016
<i>GOT (U/L)</i>	78,3 (61,4)	25,4 (14,2)	Z <sub>w</sub> =15,3**	,000	,776
<i>GPT (U/L)</i>	87,0 (67,6)	22,7 (17,4)	Z <sub>w</sub> =15,3**	,000	,773
<i>GGT (U/L)</i>	86,3 (85,5)	29,2 (23,8)	Z <sub>w</sub> =15,0**	,000	,590

NS = No significativo (p>,05)    \*\* = Altamente significativo al 1% (p<,01)

Tabla 51. Diferencias entre las variables analíticas en estado basal y postratamiento en la muestra completa (n=322). Análisis inferencial

En las variables INR, MELD, albúmina, plaquetas, leucocitos y neutrófilos los cambios observados fueron estadísticamente significativos, al menos con p<0,01 y frecuentemente con p<0,001, pero los tamaños del efecto fueron tan bajos (<2,0%, e incluso <1,0% prácticamente nulos) que parecía que estas significaciones estaban más vinculadas al tamaño muestral que a un efecto real del tratamiento.

Se observó otro grupo de variables en el que, además de la alta significación estadística (p<0,001) encontrada, los tamaños de efecto sugirieron un cambio real motivado por el tratamiento. En concreto estas variables eran: creatinina, que disminuyó desde 1,0 hasta 0,9 (tamaño del efecto moderado del 6,9%); hemoglobina, que disminuyó desde 14,7 a

13,9 (tamaño del efecto moderado del 5,1%) y, en menor medida la bilirrubina, donde se observó una reducción desde 1,1 hasta 0,9 (tamaño del efecto pequeño del 2,7%).

Y finalmente se observó un bloque de variables en el que la alta significación observada ( $p < 0,001$ ) iba acompañada de tamaños de efecto muy grandes que permitieron afirmar que estos cambios sí que eran debidos al tratamiento. Eran las transaminasas: GOT, con una reducción desde 78,3 a 25,4 (tamaño del efecto del 77,6%); GPT, con una reducción desde 87,0 hasta 22,7 (tamaño del efecto del 77,3%, similar al anterior) y GGT, en la que la reducción iba desde 86,3 hasta 29,2 (tamaño del efecto del 59,0%).

### **Subgrupo genotipos 1**

En la Tabla 52 se muestran las diferencias entre las variables analíticas en estado basal y al finalizar el tratamiento en pacientes con genotipo 1 (n=275).

<i>Variables cuantitativas</i>	<i>Media (Desviac. Estándar)</i>		<i>Test de contraste</i>		<i>Tamaño del efecto: R<sup>2</sup></i>
	<b>Basal</b>	<b>Post-tto</b>	<b>/ Valor /</b>	<b>P</b>	
<b>INR</b>	1,1 (0,4)	1,0 (0,2)	Z <sub>w</sub> =4,2**	,000	,008
<b>Bilirrubina (mg/dL)</b>	1,1 (0,3)	0,9 (0,6)	Z <sub>w</sub> =8,6**	,000	,028
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1,0 (0,2)	0,8 (0,3)	Z <sub>w</sub> =12,6**	,000	,069
<b>MELD</b>	7,5 (3,0)	7,7 (2,7)	Z <sub>w</sub> =3,0**	,002	,002
<b>Albúmina (g/dL)</b>	4,3 (0,5)	4,4 (0,4)	Z <sub>w</sub> =2,7**	,006	,004
<b>Plaquetas (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	172494,5 (76980,5)	183592,7 (82886,6)	t=5,7**	,000	,004
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	14,7 (1,7)	13,9 (1,8)	t=8,7**	,000	,050
<b>Leucocitos (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	6183,6 (1999,9)	6514,6 (2445,4)	t=3,3**	,001	,005
<b>Linfocitos (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	2216,5 (1046,3)	2177,7 (1233,0)	Z <sub>w</sub> =1,3 <sup>NS</sup>	,189	,000
<b>Neutrófilos (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	3156,9 (1242,9)	3551,2 (1644,6)	t=4,7**	,000	,014
<b>GOT (U/L)</b>	78,5 (62,8)	25,2 (14,5)	Z <sub>w</sub> =14,2**	,000	,771
<b>GPT (U/L)</b>	86,3 (65,9)	22,4 (18,3)	Z <sub>w</sub> =14,2**	,000	,752
<b>GGT (U/L)</b>	86,6 (87,8)	27,8 (23,0)	Z <sub>w</sub> =14,0**	,000	,620

NS = No significativo ( $p > ,05$ )    \*\* = Altamente significativo al 1% ( $p < ,01$ )

Tabla 52. Diferencias entre las variables analíticas en estado basal y postratamiento en pacientes con genotipo 1 (n=275). Análisis inferencial

-Variables INR, MELD, albúmina, plaquetas, leucocitos y neutrófilos, en las que los cambios observados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,01$  y  $p < 0,001$ ), pero con

tamaños del efecto bajos ( $<1,5\%$  y  $<1,0\%$ , casi nulos), por lo que se pudo considerar que estas significaciones aparecían seguramente por el elevado tamaño muestral.

-Variables con alta significación estadística ( $p<0,001$ ) y tamaños de efecto ya notables que sugirieron que el cambio en ellas era debido al tratamiento: creatinina, cuyo valor disminuyó desde 1,0 hasta 0,9 (efecto moderado del 6,9%, igual al de la muestra completa); hemoglobina, cuyo valor disminuyó desde 14,7 a 13,9 (tamaño del efecto moderado del 5,0%) y bilirrubina, con una reducción desde 1,1 hasta 0,9 (tamaño del efecto del 2,8%).

-Variables con alta significación ( $p<0,001$ ) y con tamaños de efecto muy grandes, por lo que se dedujo que estos cambios eran debidos al tratamiento: GOT, con una reducción desde 78,5 a 25,2 (tamaño del efecto del 77,1); GPT, con un descenso desde 86,3 hasta 22,4 (tamaño del efecto del 75,2%) y GGT, con una reducción desde 86,6 hasta 27,8 (efecto del 62,0%).

**Subgrupo genotipos no-1**

En la Tabla 53 se muestran las diferencias entre las variables analíticas en estado basal y al finalizar el tratamiento en pacientes con genotipos no-1 (n=47).

<b>Variables cuantitativas</b>	<b>Media (Desviac. Estándar)</b>		<b>Test de contraste</b>		<b>Tamaño del efecto: R<sup>2</sup></b>
	<b>Basal</b>	<b>Post-tto</b>	<b>/ Valor /</b>	<b>P</b>	
<b>INR</b>	1,1 (0,2)	1,1 (0,4)	Z <sub>w</sub> =1,8 <sup>NS</sup>	,068	,000
<b>Bilirrubina (mg/dL)</b>	1,1 (0,2)	0,9 (0,5)	Z <sub>w</sub> =2,8**	,005	,033
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1,0 (0,1)	0,9 (0,2)	Z <sub>w</sub> =4,5**	,000	,123
<b>MELD</b>	7,5 (2,1)	8,0 (2,8)	Z <sub>w</sub> =2,2 *	,025	,009
<b>Albúmina (g/dL)</b>	4,3 (0,4)	4,4 (0,4)	Z <sub>w</sub> =1,2 <sup>NS</sup>	,218	,004
<b>Plaquetas (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	156000,0 (63614,0)	175234,0 (75707,4)	t=4,0**	,000	,016
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	14,9 (1,8)	14,0 (1,8)	t=3,8**	,000	,061
<b>Leucocitos (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	6150,4 (2078,8)	6514,2 (2610,0)	t=1,4 <sup>NS</sup>	,159	,005
<b>Linfocitos (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	2117,0 (904,4)	2049,7 (915,6)	Z <sub>w</sub> =1,0 <sup>NS</sup>	,332	,001
<b>Neutrófilos (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	3226,8 (1342,8)	3798,5 (1671,5)	t=2,9**	,005	,028
<b>GOT (U/L)</b>	76,7 (52,7)	26,9 (12,2)	Z <sub>w</sub> =5,9**	,000	,806
<b>GPT (U/L)</b>	91,0 (77,4)	24,3 (10,8)	Z <sub>w</sub> =5,8**	,000	,905
<b>GGT (U/L)</b>	84,5 (70,6)	37,2 (27,0)	Z <sub>w</sub> =5,4**	,000	,435

NS = No significativo (p&gt;05)

\* = Significativo al 5% (p&lt;,05)

\*\* = Altamente significativo al 1% (p&lt;,01)

Tabla 53. Diferencias entre las variables analíticas en estado basal y postratamiento en pacientes con genotipos no-1 (n=47). Análisis inferencial

-Las diferencias observadas en los valores de las plaquetas (p<0,001; R<sup>2</sup>=1,6%) y MELD (p<0,05; R<sup>2</sup>=0,9%) alcanzaron la significación estadística pero con tamaño del efecto muy pequeño (<2,0%).

-Las diferencias entre las siguientes variables también presentaron significación, pero ya con tamaños del efecto a tener en cuenta: hemoglobina, que se redujo de 14,9 a 14,0 g/dL (p<0,001; tamaño del efecto moderado del 6,1%), bilirrubina, que disminuyó de 1,1 a 0,9 mg/dL (p<0,01 y efecto del 3,3%, moderado-bajo) y neutrófilos, que aumentaron de 32226,8 hasta 3798,5 (p<0,01, y efecto leve del 2,8%).

-Variables con significación estadística y tamaño del efecto muy grande: GOT, que disminuyó de 75,7 a 26,9 U/L (p<0,001; efecto del 80,6%; GPT, que se redujo desde 91,0 hasta 24,3 U/L (p<0,001 y efecto del 90,5% y GGT, que descendió desde 84,5 hasta 37,2 U/L (p<0,001 y efecto del 43,5%).

A continuación se procedió a hacer la misma comparación que en el caso anterior, esta vez entre las variables analíticas que presentaban los pacientes al finalizar el tratamiento con AAD y los valores de esas variables transcurrido un año desde el fin del tratamiento (Tabla 54):

Variables cuantitativas	Media (Desviac. Estándar)		Test de contraste		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>
	Fin tto	1 año post tto	/ Valor /	P	
<b>INR</b>	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	Z <sub>w</sub> =6,1**	,000	,003
<b>Bilirrubina (mg/dL)</b>	0,9 (0,6)	0,7 (0,4)	Z <sub>w</sub> =6,8**	,000	,056
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,8 (0,3)	0,9 (0,6)	Z <sub>w</sub> =7,1**	,000	,003
<b>MELD</b>	7,7 (2,7)	7,8 (2,7)	Z <sub>w</sub> =1,1 <sup>NS</sup>	,272	,000
<b>Albúmina (g/dL)</b>	4,4 (0,4)	4,50 (0,5)	Z <sub>w</sub> =7,7**	,000	,009
<b>Plaquetas (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	182372,7 (81819,1)	176872,7 (73729,9)	t=2,6**	,009	,001
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	13,9 (1,8)	14,6 (1,7)	t=7,9**	,000	,046
<b>Leucocitos (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	6514,6 (2465,9)	6746,34 (2477,9)	t=2,2 *	,027	,002
<b>Linfocitos (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	2159,0 (1191,6)	2270,5 (1277,8)	Z <sub>w</sub> =3,1**	,002	,002
<b>Neutrófilos (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	3587,3 (1648,2)	3703,5 (1620,1)	Z <sub>w</sub> =2,5 *	,012	,001
<b>GOT (U/L)</b>	25,4 (14,2)	23,5 (9,6)	Z <sub>w</sub> =3,5**	,000	,011
<b>GPT (U/L)</b>	22,7 (17,4)	20,2 (11,0)	Z <sub>w</sub> =3,1**	,002	,012
<b>GGT (U/L)</b>	29,2 (23,8)	33,0 (34,3)	Z <sub>w</sub> =0,7 <sup>NS</sup>	,507	,003

NS = No significativo (p&gt;,05)

\* = Significativo al 5% (p&lt;,05)

\*\* = Altamente significativo al 1% (p&lt;,01)

Tabla 54. Diferencias entre las variables analíticas al finalizar tratamiento y al año de finalizar el mismo en la muestra completa (n=322). Análisis inferencial

-Solamente se encontró significación estadística acompañada por un tamaño del efecto considerable en dos variables: los valores de bilirrubina (p<0,001), que descendieron de 0,9 a 0,7 mg/dL, equivalente a un efecto moderado del 5,6%, y en los valores de hemoglobina (p<0,001), que aumentaron desde 13,9 hasta 14,6 g/dL, equivalente a un efecto también moderado del 4,6%.

Al realizar el análisis según genotipos 1 y no-1 no hubo evidencias estadísticamente significativas en los valores de estas variables al finalizar el tratamiento y al año de finalizar el mismo, por lo que se puede afirmar que tras 1 año de seguimiento los valores de estas variables se mantuvieron similares a los obtenidos al finalizar el tratamiento.

Posteriormente se procedió a comparar la variación de los valores de GOT, GPT y GGT en estado basal, al finalizar tratamiento y al año de finalizar el mismo, teniendo en cuenta la muestra completa y estratificando según genotipo (Figuras 48, 49, 50, 51, 52 y 53).

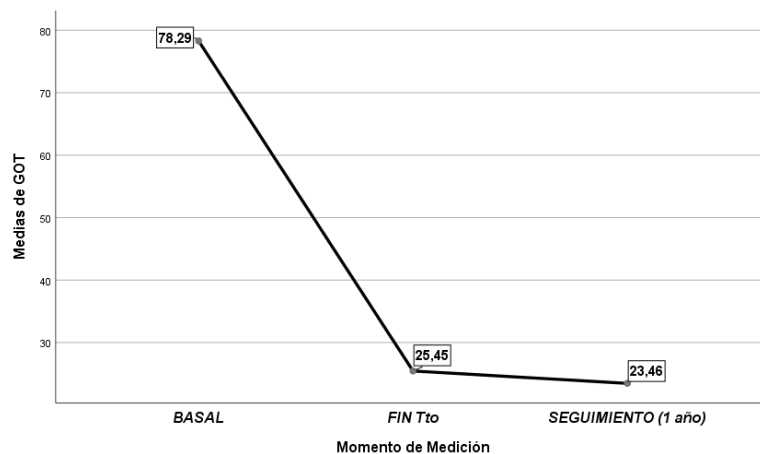


Figura 48. Variación de los valores de GOT en estado basal, al finalizar tratamiento y al año de finalizar el mismo (n=322). Diagrama de medias

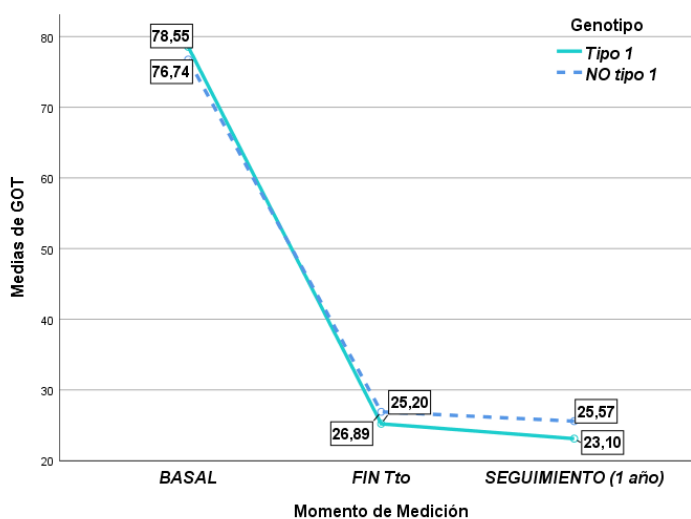


Figura 49. Variación de los valores de GOT en estado basal, al finalizar tratamiento y al año de finalizar el mismo, según genotipo. Diagrama de medias

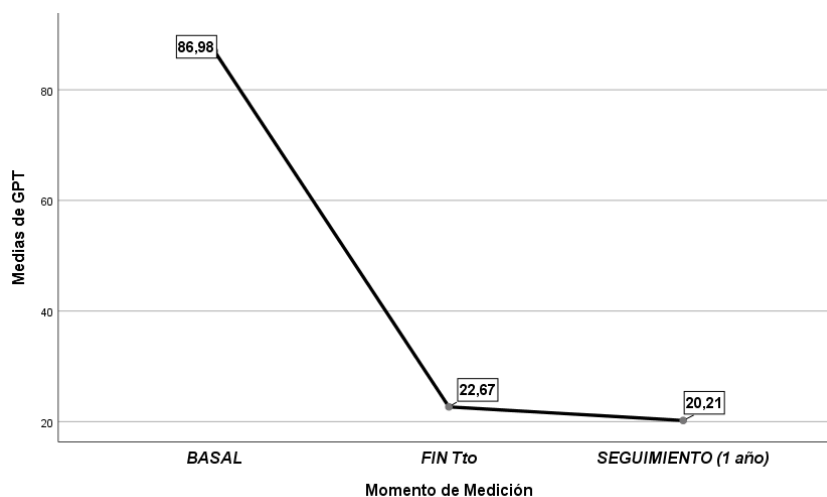


Figura 50. Variación de los valores de GPT en estado basal, al finalizar tratamiento y al año de finalizar el mismo (n=322). Diagrama de medias

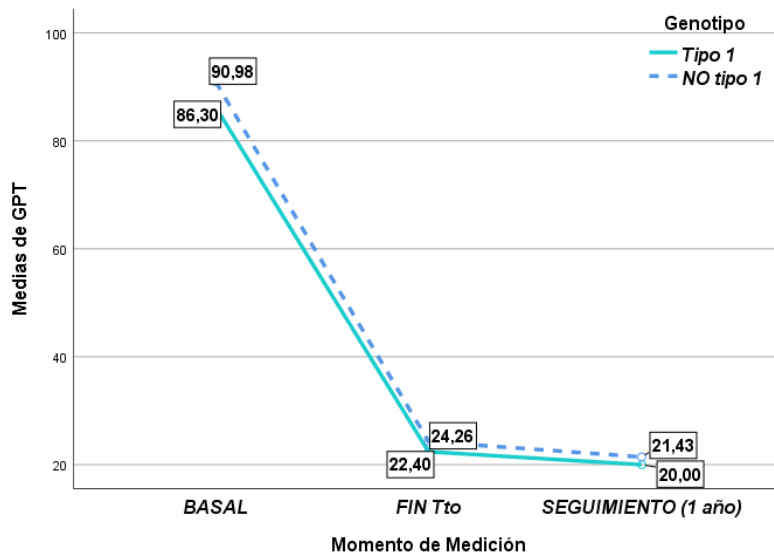


Figura 51. Variación de los valores de GPT en estado basal, al finalizar tratamiento y al año de finalizar el mismo, según genotipo. Diagrama de medias

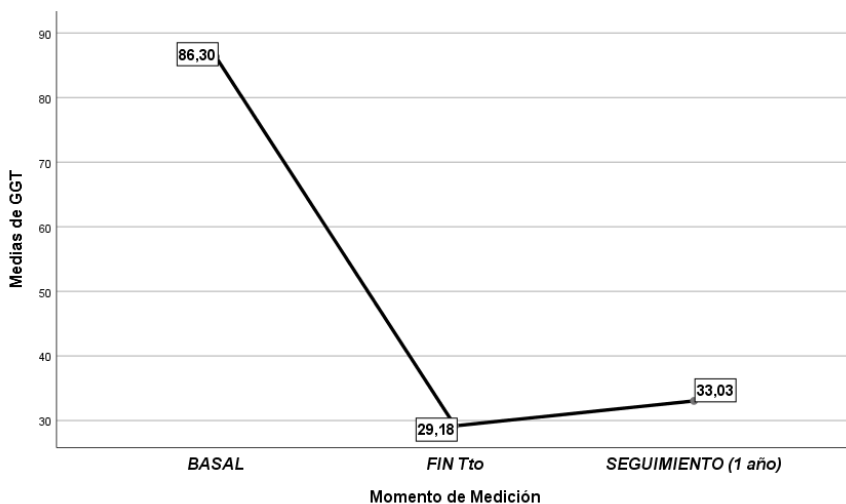


Figura 52. Variación de los niveles de GGT en estado basal, al finalizar tratamiento y al año de finalizar el mismo (n=322). Diagrama de medias

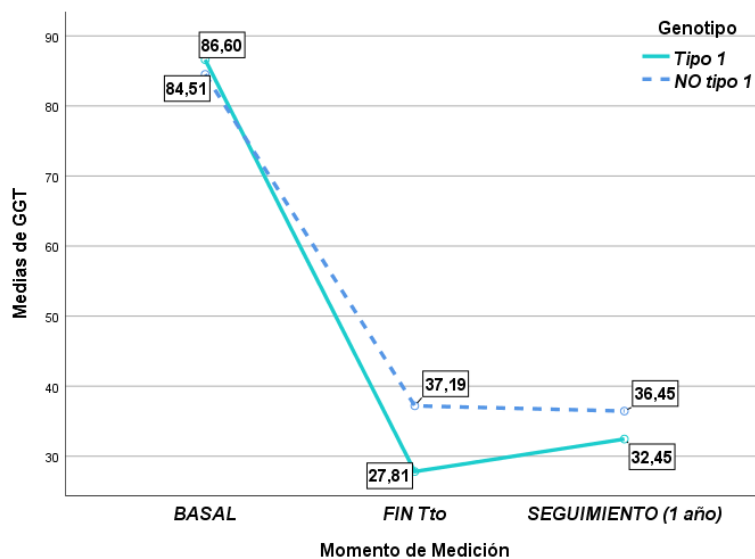


Figura 53. Variación de los niveles de GGT en estado basal, al finalizar tratamiento y al año de finalizar el mismo, según genotipo. Diagrama de medias

## 6. PERFIL DE SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO

### 6.1. Efectos adversos al tratamiento

En la tabla 55 se resumen los efectos adversos más frecuentes que presentaron los pacientes durante el tratamiento con AAD, ordenados de mayor a menor incidencia. Un paciente falleció durante el tratamiento por muerte súbita y causa extrahepática, no atribuible al tratamiento con AAD.

<i>Efectos adversos</i>	Núm. de casos	%	I.C. 95%	
			Lim. Inf.	Lim. Sup.
<i>ASTENIA</i>	170	52,6	47,0 %	58,2 %
<i>CEFALEA</i>	92	28,5	23,6 %	33,7 %
<i>MOLESTIAS GASTROINTESTINALES</i>	63	19,5	15,3 %	24,3 %
<i>DOLORES MUSCULARES</i>	56	17,3	13,4 %	21,9 %
<i>PRURITO</i>	56	17,3	13,4 %	21,9 %
<i>INSOMNIO</i>	56	17,3	13,4 %	21,9 %
<i>DISPEPSIA</i>	49	15,2	11,4 %	19,6 %
<i>SEQUEDAD CUTANEA</i>	28	8,7	5,8 %	12,3 %
<i>SÍNDROME PSEUDOGRIPIAL</i>	26	8,0	5,3 %	11,6 %
<i>PÉRDIDA DE PESO</i>	23	7,1	4,6 %	10,5 %
<i>SEQUEDAD DE MUCOSAS</i>	15	4,6	2,6 %	7,5 %
<i>SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS</i>	15	4,6	2,6 %	7,5 %
<i>DISNEA</i>	10	3,1	1,5 %	5,6 %
<i>PALPITACIONES</i>	7	2,2	0,9 %	4,4 %
<i>FOTOSENSIBILIDAD</i>	4	1,2	0,3 %	3,1 %
<i>MUCOSIDAD</i>	2	0,6	0,1 %	2,2 %
<i>FRACASO RENAL AGUDO</i>	1	0,3	0,0 %	1,7 %
<i>EXITUS LETALIS (durante el tratamiento)</i>	1	0,3	0,0 %	1,7 %

Tabla 55. Principales efectos adversos ordenados según incidencia. Análisis descriptivo (N=323)

#### 6.1.1. Según genotipo

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en pacientes con genotipos 1 y no-1. Solo en el caso de las cefaleas se observó mayor incidencia en pacientes con genotipos no-1 (40,4% vs 26,5%), rozando la significación estadística ( $p < 0,1$ ) pero que,

a la vista del pequeño tamaño del efecto del 1,2%, se podría concluir que realmente no hay evidencias suficientes para admitir una relación (Tabla 56).

<i>Efectos adversos</i>	<i>Porcentaje (frecuencia)</i>		<i>Test Chi-cuadrado</i>		<i>Tamaño del efecto: R<sup>2</sup></i>
	<i>Genotipo 1 (n=275)</i>	<i>Genotipos no-1 (n=47)</i>	<i>Valor</i>	<i>P valor</i>	
<b>ASTENIA</b>	52,4 % (144)	55,3 % (26)	0,14 <sup>NS</sup>	,708	,000
<b>CEFALEA</b>	26,5 % (73)	40,4 % (19)	3,79 <sup>NS</sup>	,052	,012
<b>MOLESTIAS GASTROINTESTINALES</b>	20,4 % (56)	14,9 % (7)	0,76 <sup>NS</sup>	,382	,002
<b>DOLORES MUSCULARES</b>	18,2 % (50)	12,8 % (6)	0,82 <sup>NS</sup>	,365	,002
<b>PRURITO</b>	18,2 % (50)	12,8 % (6)	0,82 <sup>NS</sup>	,365	,002
<b>INSOMNIO</b>	17,5 % (48)	17,0 % (8)	0,01 <sup>NS</sup>	,942	,000
<b>DISPEPSIA</b>	14,5 % (40)	19,1 % (9)	0,66 <sup>NS</sup>	,417	,002
<b>SÍNDROME PSEUDOGRIPAL</b>	9,1 % (25)	2,1 % (1)	1,15 <sup>NS</sup>	,284	,004
<b>SEQUEDAD CUTÁNEA</b>	8,0 % (22)	12,8 % (6)	2,62 <sup>NS</sup>	,105	,008
<b>PÉRDIDA DE PESO</b>	6,2 % (17)	12,8 % (6)	2,62 <sup>NS</sup>	,105	,008
<b>SEQUEDAD DE MUCOSAS</b>	4,7 % (13)	4,3 % (2)	0,02 <sup>NS</sup>	,887	,000
<b>SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS</b>	4,7 % (13)	4,3 % (2)	0,02 <sup>NS</sup>	,887	,000
<b>DISNEA</b>	3,3 % (9)	2,1 % (1)	0,18 <sup>NS</sup>	,676	,001

NS = No significativo (p>,05)

Tabla 56. Incidencia de los principales efectos adversos según genotipo. Análisis inferencial (n=322)

### 6.1.2. Según el grado de fibrosis hepática

Se pudo apreciar un incremento en la incidencia de la astenia a medida que aumentaba el grado de fibrosis hepática, desde 29,4% en pacientes con grado F0-F1 hasta 63,7% en los F4, siendo precisamente esta última categoría la principal causa de la significación hallada (p<0.001). Se observó un tamaño del efecto moderado del 7,2%, de manera que se encontraron evidencias estadísticas suficientes para poder afirmar la existencia de esta relación.

También apareció una alta significación (p<0,001) con efecto moderado del 4,7% en las molestias gastrointestinales, que fueron más habituales en pacientes con grado de fibrosis F4 (26,4%).

La sequedad cutánea (p<0,05; tamaño del efecto leve del 2,6%) tuvo mayor frecuencia de aparición en pacientes con grado de fibrosis F4 (12,6%).

La pérdida de peso ( $p < 0,05$ ; tamaño del efecto leve del 2,6%) fue más frecuente entre los F4 (10,4%).

Es interesante comentar que, aunque sin alcanzar la significación estadística pero muy próxima a la misma, la dispepsia se distribuyó de tal forma que parecía estar relacionada de forma inversa con el grado de fibrosis. Se observó mayor incidencia de este efecto adverso en pacientes con grado de fibrosis F0-1 (35,3%), que se fue reduciendo hasta llegar al 12,6% en F4. El tamaño del efecto de esta posible relación fue leve, del 2,0%.

La aparición de dolores musculares fue más frecuente en pacientes con grado de fibrosis avanzado, F3 (25,5%) y F4 (19,2%), con una  $p < 0,10$ , próxima a la significación estadística, y tamaño del efecto pequeño del 2,0%.

La sequedad de mucosas solo apareció en pacientes con grado de fibrosis F3 (4,3%) y F4 (7,1%), próximo a la significación estadística, con un tamaño del efecto leve del 2,2% (Tabla 57).

Efectos adversos	Porcentaje (frecuencia)				Test Chi-cuadrado		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>
	F0-F1 (n=17)	F2 (n=76)	F3 (n=47)	F4 (n=182)	Valor	P valor	
<b>ASTENIA</b>	29,4 % (5)	34,2 % (26)	48,9 % (23)	<b>63,7 % (116)</b>	23,28**	,000	,072
<b>CEFALEA</b>	29,4 % (5)	32,9 % (25)	29,8 % (14)	26,4 % (48)	1,17 NS	,761	,004
<b>MOLESTIAS GASTROINTESTINALES</b>	23,5 % (4)	<b>6,6 % (5)</b>	12,8 % (6)	<b>26,4 % (48)</b>	15,06**	,002	,047
<b>DOLORES MUSCULARES</b>	11,8 % (2)	9,2 % (7)	25,5 % (12)	19,2 % (35)	6,51 NS	,089	,020
<b>PRURITO</b>	5,9 % (1)	14,5 % (11)	10,6 % (5)	21,4 % (39)	5,57 NS	,134	,017
<b>INSOMNIO</b>	29,4 % (5)	10,5 % (8)	12,8 % (6)	20,3 % (37)	6,00 NS	,112	,018
<b>DISPEPSIA</b>	35,3 % (6)	17,1 % (13)	14,9 % (7)	12,6 % (23)	6,46 NS	,091	,020
<b>SEQUEDAD CUTANEA</b>	--	2,6 % (2)	6,4 % (3)	<b>12,6 % (23)</b>	9,02 *	,029	,028
<b>SÍNDROME PSEUDOGRIPAL</b>	5,9 % (1)	7,9 % (6)	10,6 % (5)	7,7 % (14)	0,56 NS	,904	,000
<b>PÉRDIDA DE PESO</b>	--	1,3 % (1)	6,4 % (3)	<b>10,4 % (19)</b>	8,22 *	,042	,026
<b>SEQUEDAD DE MUCOSAS</b>	--	--	4,3 % (2)	7,1 % (13)	7,09 NS	,069	,022
<b>SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS</b>	--	5,3 % (4)	8,5 % (4)	3,8 % (7)	2,73 NS	,434	,008
<b>DISNEA</b>	--	1,3 % (1)	--	4,9 % (9)	4,90 NS	,179	,015

NS = No significativo ( $p > ,05$ ) \* = Significativo al 5% ( $p < ,05$ ) \*\* = Altamente significativo al 1% ( $p < ,01$ )

En **negrita**, las categorías donde se aprecia significación (residuo  $\geq 2$ )

Tabla 57. Efectos adversos en función del grado de fibrosis. Análisis inferencial  
(n=322)

### 6.1.3. Según el tipo de paciente (naive o pretratado)

No se encontró evidencia estadística ( $p > 0,05$  y tamaños del efecto prácticamente nulos) de mayor o menor frecuencia de aparición de efectos adversos en función de si el paciente era naive o previamente tratado (Tabla 58).

Efectos adversos	Porcentaje (frecuencia)		Test Chi-cuadrado		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>
	Naive (n=148)	Pretratados (n=174)	Valor	P valor	
ASTENIA	48,6 % (72)	56,3 % (98)	1,89 <sup>NS</sup>	,169	,006
CEFALEA	29,1 % (43)	28,2 % (49)	0,03 <sup>NS</sup>	,860	,000
MOLESTIAS GASTROINTESTINALES	20,3 % (30)	19,0 % (33)	0,09 <sup>NS</sup>	,769	,000
DOLORES MUSCULARES	16,2 % (24)	18,4 % (32)	0,26 <sup>NS</sup>	,608	,001
PRURITO	20,3 % (30)	14,9 % (26)	1,58 <sup>NS</sup>	,209	,005
INSOMNIO	16,2 % (24)	18,4 % (32)	0,26 <sup>NS</sup>	,608	,001
DISPEPSIA	13,5 % (20)	16,7 % (29)	0,62 <sup>NS</sup>	,432	,002
SEQUEDAD CUTANEA	6,8 % (10)	10,3 % (18)	1,30 <sup>NS</sup>	,255	,004
SÍNDROME PSEUDOGRIPIAL	8,8 % (13)	7,5 % (13)	0,19 <sup>NS</sup>	,667	,001
PÉRDIDA DE PESO	6,8 % (10)	7,5 % (13)	0,06 <sup>NS</sup>	,804	,000
SEQUEDAD DE MUCOSAS	2,7 % (4)	6,3 % (11)	2,36 <sup>NS</sup>	,125	,007
SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS	2,7 % (4)	6,3 % (11)	2,36 <sup>NS</sup>	,125	,007
DISNEA	2,7 % (4)	3,4 % (6)	0,15 <sup>NS</sup>	,701	,000

NS = No significativo ( $p > 0,05$ )

Tabla 58. Efectos adversos en función del tipo de paciente (naive o pretratado). Análisis inferencial (n=322)

### 6.1.4. Según el esquema de tratamiento

Se encontró alta significación estadística ( $p < 0,01$ ), con un tamaño del efecto moderado-alto del 9,1%, en la aparición de cefaleas, más frecuentemente provocadas por el esquema SOF/LDV  $\pm$  RBV (42,1%) y por SOF+DCV  $\pm$  RBV (31,6%) que por OBV/PTV/r+DSV  $\pm$  RBV (13,2%). Los pacientes tratados con OBV/PTV/r+DSV  $\pm$  RBV sufrieron más prurito que los tratados con otros esquemas de tratamiento, datos estadísticamente significativos con tamaño del efecto moderado del 5%. Las molestias gastrointestinales también fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con OBV/PTV/r+DSV  $\pm$  RBV, obteniendo significación estadística con tamaño del efecto leve del 3,2%.

También se observó significación estadística ( $p < 0,05$ ) y tamaño del efecto bajo del 2,0% en la astenia, más frecuente con el esquema SOF+DCV ± RBV (73,7%) y en la sequedad de mucosas, que apareció con más asiduidad en los tratados con OBV/PTV/r+DSV ± RBV (Tabla 59).

Efectos adversos	Porcentaje (frecuencia)			Test Chi-cuadrado		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>
	SOF/LDV±RBV (n=164)	OBV/PTV/r+DSV±RBV (n=121)	SOF+DCV±RBV (n=19)	Valor	P valor	
<b>ASTENIA</b>	47,0 % (77)	56,2 % (68)	<b>73,7 % (14)</b>	6,10 *	,047	,020
<b>CEFALEA</b>	42,1 % (69)	<b>13,2 % (16)</b>	31,6 % (6)	27,66**	,000	,091
<b>MOLESTIAS GASTROINTESTINALES</b>	12,8 % (21)	<b>27,3 % (33)</b>	15,8 % (3)	6,98**	,008	,032
<b>DOLORES MUSCULARES</b>	20,7 % (34)	12,4 % (15)	31,6 % (6)	5,75 NS	,056	,019
<b>PRURITO</b>	9,8 % (16)	<b>27,3 % (33)</b>	15,8 % (3)	15,09**	,001	,050
<b>INSOMNIO</b>	16,5 % (27)	19,8 % (24)	211 % (4)	0,65 NS	,721	,002
<b>DISPEPSIA</b>	15,2 % (25)	15,7 % (19)	15,8 % (3)	0,01 NS	,994	,000
<b>SEQUEDAZ CUTANEA</b>	7,3 % (12)	10,7 % (13)	--	2,90 NS	,235	,010
<b>SÍNDROME PSEUDOGRIPIAL</b>	7,9 % (13)	9,1 % (11)	5,3 % (1)	0,36 NS	,835	,001
<b>PÉRDIDA DE PESO</b>	6,1 % (10)	5,8 % (7)	--	1,21 NS	,545	,004
<b>SEQUEDAZ DE MUCOSAS</b>	2,4 % (4)	<b>8,3 % (10)</b>	--	6,36 *	,042	,021
<b>SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS</b>	5,5 % (9)	4,1 % (5)	5,3 % (1)	0,28 NS	,870	,000
<b>DISNEA</b>	3,0 % (5)	3,3 % (4)	5,3 % (1)	0,26 NS	,877	,000

NS = No significativo ( $p > ,05$ ) \* = Significativo al 5% ( $p < ,05$ ) \*\* = Altamente significativo al 1% ( $p < ,01$ )

En **negrita**, las categorías donde se aprecia significación (residuo  $\geq 2$ )

Tabla 59. Efectos adversos en función del esquema de tratamiento prescrito. Análisis inferencial (n=322)

## 6.2. Desarrollo de neoplasias

Se estudió la posible relación entre haber recibido tratamiento con AAD y el desarrollo de tumores.

Se analizó, en primer lugar, si los pacientes de la población a estudio presentaban antecedentes oncológicos previos al inicio de tratamiento con AAD y, en caso de existir, su influencia en el desarrollo de tumores postratamiento (Tabla 60).

<b>ANTECEDENTES ONCOLÓGICOS</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<i>HEPATOCARCINOMA</i>	12	3,7
<i>CÁNCER DE MAMA</i>	6	1,9
<i>CÁNCER DE PRÓSTATA</i>	5	1,5
<i>CÁNCER DE VEJIGA</i>	4	1,2
<i>LLA (Leucemia linfoide aguda)</i>	4	1,2
<i>CÁNCER DE COLON</i>	3	0,9
<i>CÁNCER DE CÉRVIX</i>	2	0,6
<i>CÁNCER DE ENDOMETRIO</i>	2	0,6
<i>LNH</i>	2	0,6
<i>CÁNCER DE LARINGE</i>	1	0,3
<i>CÁNCER DE PÁNCREAS</i>	1	0,3
<i>CÁNCER DE PULMÓN</i>	1	0,3
<i>CÁNCER DE RECTO</i>	1	0,3
<i>CARCINOMA BASOCELULAR EN PABELLÓN AURICULAR</i>	1	0,3
<i>GMSI (Gammapatía monoclonal de significado incierto)</i>	1	0,3
<i>LLC (Leucemia linfoide crónica)</i>	1	0,3
<i>LMA (Leucemia mieloide aguda)</i>	1	0,3
<i>LMC (Leucemia mieloide crónica)</i>	1	0,3
<i>SÍNDROME MIELODISPLÁSICO</i>	1	0,3
<i>SIN ANTECEDENTES ONCOLÓGICOS</i>	271	83,9
<b>TOTAL</b>	<b>323</b>	<b>100</b>

Tabla 60. Antecedentes oncológicos

Como se observa en la tabla 60, un total de 271 (83,9%; IC95% 79,4% - 87,7%) no presentaron antecedentes oncológicos.

52 (16,1%; IC95% 12,3% - 20,6%) pacientes sí tuvieron algún tumor previo, siendo el hepatocarcinoma el más frecuente (12 pacientes; 3,7%; IC95% 1,9% - 6,4%), seguido del cáncer de mama (6 de 149 mujeres; 4,0%; IC95% 1,5% - 8,6%) y del de próstata (5 de 174 hombres; 2,9%; IC95% 0,9% - 6,6%).

Un 27,5% de los pacientes que presentaban antecedentes oncológicos (14 de 51) desarrollaron algún tumor en el periodo de seguimiento de un año postratamiento; un 5,9% de pacientes desarrollaron tumores sin tener antes algún antecedente.

Según estos datos, se puede concluir que existe una correlación altamente significativa con  $p < 0,001$  (valor  $\text{Chi}^2 = 23,6$ ;  $p = 0,000$ ) y de magnitud moderada (0,271) equivalente a un efecto del 7,3%, según la cual el haber tenido algún antecedente oncológico era un factor que favorecía el desarrollo de cáncer en el post tratamiento (OR=5,9; IC95% 2,7-13,3).

Se pudo observar que 30 (9,3%; IC95% 6,4% - 13,0%) pacientes desarrollaron algún tipo de tumor en el periodo de seguimiento de un año tras finalizar el tratamiento con AAD. El 90,0% de ellos eran tumores sólidos: 12/311 (3,8%) pacientes desarrollaron hepatocarcinoma de novo; 3/12 (25,0%) pacientes sufrieron recidiva de un hepatocarcinoma previo al inicio de tratamiento, que ya estaba en remisión completa; 3 (0,9%) pacientes desarrollaron cáncer colorrectal; 2 (0,6%) cáncer de mama; 2 (0,6%) pacientes desarrollaron cáncer de pulmón; 2 (0,6%) pacientes desarrollaron tumores de la cavidad oral y faringe; 1 (0,3%) paciente desarrolló melanoma; 1 (0,3%) paciente experimentó carcinoma de células renales y 1 (0,3%) desarrolló cáncer de vejiga. El 10,0% restante desarrolló tumores de tipo hematológico: 1 (0,3%) paciente desarrolló LNH-B y 2 (0,6%) pacientes fueron diagnosticados de mieloma múltiple.

#### **6.2.1. Según genotipo**

Se encontró que los porcentajes de incidencia de cáncer eran prácticamente los mismos en pacientes con genotipo 1 y en aquellos con genotipos no-1 (10,6% vs 9,1%), de manera que ni la diferencia alcanzaba la significación estadística ( $p > 0,05$ ) ni el tamaño del efecto, muy pequeño, del 0,04%, indicaban una posible relación. En consecuencia, se observó que el desarrollo de tumores era independiente del genotipo.

Para el resto de los factores que se estudiaron se analizó la muestra completa sin que fuera necesario segmentar por genotipo (Tabla 61).

#### **6.2.2. Presencia o ausencia de cirrosis**

Se encontró una alta significación estadística ( $p < 0,001$ ) al relacionar el desarrollo de tumores con la presencia o ausencia de cirrosis (tamaño del efecto moderado-leve del 3,8%) debido a una mayor incidencia de aparición de tumores dentro del grupo de pacientes cirróticos: 14,3% vs 2,9% (OR=5,7; IC95% 1,9 – 16,6) (Tabla 61).

### 6.2.3 Según edad

Se observó una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre el desarrollo de tumores y la edad, que se correspondía con un tamaño del efecto leve del 2,7%. Los datos indicaban que la incidencia de cáncer aumentaba a medida que aumentaba la edad de los pacientes. Así, el grupo más joven, con hasta 55 años, presentaba la menor incidencia (solo un 2,3%). Los pacientes con edades comprendidas entre 56-70 años presentaban una incidencia significativamente mayor (10,2%; OR=4,8; IC95% 1,08 – 21,2), mientras que los de más de 71 años presentaron la mayor incidencia de aparición de tumores en el postratamiento con AAD (15,7%; OR=7,83; IC95% 1,7 – 36,6) (Tabla 61).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función del tipo de paciente (naive o pretratado), sexo y esquema de tratamiento prescrito (Tabla 61).

Factor Predictor		Porcentaje (frecuencia)		Test Chi-cuadrado		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>
		Desarrollo tumores (n=30)	No tumores (n=292)	Valor	P valor	
GENOTIPO	1	9,1 % (25)	90,9 % (250)	0,11 NS	,736	,000
	no-1	10,6 % (5)	89,4 % (42)			
CIRROSIS	Ausencia	2,9 % (4)	97,1 % (136)	12,23**	,000	,038
	Presencia	<b>14,3 % (26)</b>	85,7 % (156)			
PACIENTE	Naive	8,1 % (12)	91,9 % (136)	0,47 NS	,491	,001
	Pretratados	10,3 % (18)	89,7 % (156)			
TRATAMIENTO	SOF/LDV ± RBV	10,4 % (17)	89,6 % (147)	1,06 NS	,587	,003
	OMB/PTV/rtv + DSV ± RBV	7,4 % (9)	92,6 % (112)			
	SOF + DCV ± RBV	5,3 % (1)	94,7 % (18)			
SEXO	Hombre	8,7 % (15)	91,3 % (158)	0,18 NS	,667	,001
	Mujer	10,1 % (15)	89,9 % (134)			
EDAD	≤55 años	2,3 % (2)	<b>97,7 % (84)</b>	8,53 *	,014	,027
	56-70 años	10,2 % (17)	89,8 % (149)			
	≥71 años	<b>15,7 % (11)</b>	84,3 % (59)			

NS = No significativo ( $p > ,05$ ) \* = Significativo al 5% ( $p < ,05$ ) \*\* = Altamente significativo al 1% ( $p < ,01$ )  
En **negrita**, las categorías donde se aprecia significación (residuo  $\geq 2$ )

Tabla 61. Factores predictores de la aparición de tumores en el post tratamiento.  
Análisis inferencial (n=322)

A la vista de los resultados anteriores se trató de averiguar si estos factores que aparecieron como predictores significativos (edad y presencia de cirrosis) se relacionaban con la aparición de algún tipo específico de tumor, aunque la existencia de bastantes tipos de tumores con un solo paciente supuso una dificultad estadística para llevar a cabo este intento. Por este motivo no se logró probar una significación (Test Chi-cuadrado: valor=16,3; p=0,233). Sin embargo, el tamaño del efecto fue muy grande (54,3%), lo que permitió sostener que sí que había relación entre la existencia de cirrosis y el desarrollo de un tumor en concreto, el hepatocarcinoma, que fue desarrollado por 11 pacientes diagnosticados de infección por VHC en estado de cirrosis (42,3% del total de los casos con cáncer en este grupo). Se pudo observar, además, que los 3 pacientes que experimentaron recidiva de hepatocarcinoma también eran cirróticos. El resto de tumores tuvo una frecuencia de aparición tan baja (1 o 2 pacientes) que era muy arriesgado afirmar que su desarrollo estaba asociado a la presencia o ausencia de cirrosis, pero sí que se pudo comprobar que 3 de los 4 pacientes que desarrollaron tumores hematológicos eran cirróticos (Tabla 62).

<i>Tipo de tumor</i>	<i>Porcentaje (frecuencia)</i>	
	<i>Ausencia cirrosis (n=4)</i>	<i>Presencia Cirrosis (n=26)</i>
<b>HEPATOCARCINOMA DE NOVO</b>	25,0 % (1)	42,3 % (11)
<b>RECIDIVA DE HEPATOCARCINOMA</b>	--	11,5 % (3)
<b>MAMA</b>	--	7,7 % (2)
<b>CARCINOMA DE NASOFARINGE</b>	--	3,8 % (1)
<b>COLON</b>	25,0 % (1)	7,7 % (2)
<b>EPIDERMOIDE DE ENCÍA</b>	25,0 % (1)	--
<b>PULMÓN</b>	25,0 % (1)	--
<b>GMSI</b>	--	3,8 % (1)
<b>LNH</b>	--	3,8 % (1)
<b>MELANOMA</b>	--	3,8 % (1)
<b>MIELOMA MÚLTIPLE</b>	--	3,8 % (1)
<b>NEOPLASIA DE RIÑÓN</b>	--	3,8 % (1)
<b>RECIDIVA CÁNCER DE VEJIGA</b>	--	3,8 % (1)
<b>TUMOR EN MEDIASTINO ANTERIOR</b>	--	3,8 % (1)

Tabla 62. Distribución de los diferentes tumores en función de la presencia o ausencia de cirrosis

### 6.3. Hepatocarcinoma

En la Tabla 63 se muestran los resultados obtenidos al analizar la relación existente entre el desarrollo de hepatocarcinoma y factores como sexo, edad, presencia o ausencia de cirrosis y genotipo.

Factor Predictor		Porcentaje (frecuencia)		Test Chi-cuadrado		Tamaño del efecto: R <sup>2</sup>
		CHC (n=15)	No CHC (n=292)	Valor	P valor	
SEXO	Hombre	4,8 % (8)	95,2 % (158)	0,00 <sup>NS</sup>	,953	,000
	Mujer	5,0 % (7)	95,0 % (134)			
EDAD	≤55 años	2,3 % (2)	97,7 % (84)	3,91 <sup>NS</sup>	,142	,013
	56-70 años	4,5 % (7)	95,5 % (149)			
	≥71 años	9,2 % (6)	90,8 % (59)			
CIRROSIS	Ausencia	0,7 % (1)	<b>99,3 % (136)</b>	9,20**	,002	,030
	Presencia	<b>8,2 % (14)</b>	91,8 % (156)			
GENOTIPO	1	4,9 % (13)	95,1 % (250)	0,01 <sup>NS</sup>	,910	,000
	no-1	4,5 % (2)	95,5 % (42)			
	Subtipo 1a	2,1 % (1)	97,9 % (47)	1,02 <sup>NS</sup>	,312	,004
	Subtipo 1b	5,6 % (12)	94,4 % (203)			

NS = No significativo ( $p > ,05$ )    \*\* = Altamente significativo al 1% ( $p < ,01$ )  
En **negrita**, las categorías donde se aprecia significación (residuo  $\geq 2$ )

Tabla 63. Factores predictores de la aparición de hepatocarcinoma en el post tratamiento

#### 6.3.1. Según sexo

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo.

#### 6.3.2. Según edad

No hubo diferencias en cuanto a la edad, aunque sí se observó un ligero aumento en el desarrollo de hepatocarcinoma entre los pacientes de mayor edad, especialmente en el grupo de edad  $\geq 71$  años.

### **6.3.3. Según presencia o ausencia de cirrosis**

Se pudo apreciar una alta significación ( $p < 0,01$ ) en la aparición de hepatocarcinoma en pacientes cirróticos (efecto moderado del 3,0%) frente a los no cirróticos: 8,2 vs 0,7% (OR: 11,2; IC95% 1,5-83,3).

### **6.3.4. Según genotipo**

No se apreció asociación significativa ( $p > 0,05$ ) entre la aparición de hepatocarcinoma y el genotipo, aunque sí se observó que 13 de los 15 pacientes que desarrollaron hepatocarcinoma presentaban genotipo 1 y, concretamente, subtipo 1b (12 de los 13 pacientes). Estos datos se achacaron a que los pacientes con genotipo 1 son mayoritarios en la población de estudio.



## ***V. DISCUSIÓN***



## V.- DISCUSIÓN

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

### 1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

#### Sexo

Respecto a las características sociodemográficas de la población, los hombres representaban una ligera mayoría (53,9%), coincidiendo con los datos existentes en la bibliografía publicada, poniendo de manifiesto un mayor aclaramiento del virus por parte del sexo femenino (65,267,268). Di Martino *et al.* llevaron a cabo un estudio en el que incluyeron mujeres con HCC. Observaron que los estrógenos pueden tener cierto efecto protector a largo plazo sobre el daño hepático provocado por el VHC (269).

#### Edad

La media de edad de la población fue de 61,7 años (IC95% 60,6 - 62,9, con una desviación estándar de 10,4 años). Según datos obtenidos en diversos estudios epidemiológicos, la distribución de la infección por VHC podría estar relacionada con la edad, observándose una curva con dos picos: personas mayores de 65 años, atribuible al hecho de haber recibido transfusiones con hemoderivados antes de 1990 o al uso de jeringuillas no esterilizadas, y personas con edades comprendidas entre los 30 y los 45 años, atribuible al uso de drogas por vía parenteral (64,270). Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en el que se puede observar que más de la mitad de la muestra (51,4%) eran pacientes con edades comprendidas entre los 56 y 70 años y un 26,6% eran pacientes con edad menor o igual a 55 años.

## 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

### Genotipo

La distribución porcentual por genotipo en nuestro estudio muestra un predominio muy acentuado del genotipo 1 (85,4%); el segundo en frecuencia fue el genotipo 3 (9,0%), seguido del genotipo 4 (3,7%), del genotipo 2 (1,5%) y del genotipo 5 (0,5%). Estos resultados se ajustan a lo publicado hasta ahora en nuestro país, donde el genotipo 1 representaría más del 70% de todos los casos, el genotipo 3 sería el segundo en cuanto a frecuencia, representando entre el 9 y el 15% de los casos, los genotipos 2 y 4, que se dan con una frecuencia menor que oscila entre el 1 y el 7%, y el genotipo 5, que sería el menos frecuente, provocando menos del 1% de las infecciones (271).

La mayoría de los pacientes con genotipo 1 presentaban subtipo 1b (70,6%), el más prevalente en nuestro medio, vinculado a vías de transfusión de derivados hemáticos, al igual que se observa en el estudio de Juanbeltz *et al.* (267).

Teniendo en cuenta el género, se pudo apreciar en nuestro estudio un mayor número de mujeres con genotipo 1b, un 76,5%, frente a un 65,5% de hombres. Este dato es totalmente equiparable a lo observado en el estudio de Navarro *et al.*, en el que el porcentaje de mujeres con genotipo 1b fue del 41,6% frente a un 26,0% de hombres (272). Haciendo el cruce según la edad de los pacientes se vio que el genotipo 1b era más frecuente entre los pacientes de mayor edad: 87,3% en  $\geq 71$  años, 75,9% en el grupo de 56-70 años y 46,5% en los más jóvenes,  $\leq 55$  años. Estos datos también son muy similares a los obtenidos en el estudio de Navarro *et al.*, en el que se observó mayor frecuencia de subtipo 1b entre los pacientes más longevos: 79,7% en  $> 70$  años, 32,8% en los del grupo de 50-70 años y 17,9% en los  $< 50$  años (272). Lo mismo ocurre en el estudio de Conti *et al.* (273).

### Grado de fibrosis

Más de la mitad de los pacientes de la muestra (56,7%) eran cirróticos, dato que no es de extrañar ya que en el momento de realización del estudio los protocolos de actuación

indicaban como prioridad el tratamiento con los AAD a los pacientes con grado de fibrosis avanzado F3 o F4 (140).

### Variables analíticas

En cuanto a las variables analíticas, los valores basales de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas de todos los pacientes de la muestra estaban dentro de los niveles aceptables para iniciar el tratamiento.

La trombocitopenia es una complicación común que ocurre en pacientes con HCC, aunque su patogenia no está clara. Generalmente es atribuida al hiperesplenismo, especialmente en pacientes cirróticos; no obstante, otros factores como la aparición de Ac antiplaquetarios y la disminución de la producción de trombopoyetina también podrían estar implicados. Según estudios publicados, la trombocitopenia asociada a infección por VHC se relacionaba con la edad avanzada, el sexo masculino y la coinfección por VIH y VHB, al igual que en nuestro estudio, donde se pudo observar un recuento plaquetario menor en hombres que en mujeres (167,0 miles/mm<sup>3</sup> vs 174,0 miles/mm<sup>3</sup>, respectivamente), y menor a medida que aumentaba la edad de los pacientes (193,0 miles/mm<sup>3</sup> en  $\leq 55$  años, 164,5 miles/mm<sup>3</sup> en el grupo de 56-70 años y 154,5 miles/mm<sup>3</sup> en los  $\geq 71$  años) (274). En nuestro estudio hemos considerado el recuento de plaquetas como una variable cuantitativa, que proporciona mayor potencia estadística al mismo.

Las complicaciones relacionadas con el hígado, tales como varices esofágicas y antecedentes de CHC, fueron más frecuentes en pacientes de mayor edad (23,9% en  $\geq 71$  años vs 8,1% en  $\leq 55$  años y 8,5%  $\geq 71$  años vs 2,3% en  $\leq 55$  años, respectivamente), tal y como se observa también en el estudio de Dultz *et al.* (270).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y DE EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

Más de la mitad de la muestra (54,2%) eran pacientes previamente tratados, en su mayoría con biterapia compuesta por Peg-IFN + RBV, siendo principalmente respondedores nulos o recidivantes.

El esquema de tratamiento mayoritariamente prescrito fue SOF/LDV +/- RBV (51,1%), debido probablemente al elevado porcentaje de pacientes cirróticos que iniciaron tratamiento, el mejor perfil de interacciones con el resto de medicación concomitante de los pacientes y al hecho de que, al ser un régimen basado en un comprimido único diario, impacta favorablemente en la adherencia al tratamiento. Además, este esquema es el recomendado por las Guías Clínicas AEEH/Seimc de manejo de la hepatitis C de 2016 para los pacientes con genotipo 1, mayoritarios en nuestro estudio (188).

La duración del tratamiento fue variable; la mayoría, el 67,9%, completó pautas de 12 semanas y el 26,3% siguió pautas más prolongadas de 24 semanas, datos muy similares a los obtenidos en el estudio de Rial *et al.* (275). En el caso de pacientes con genotipo 1 se permite acortar la duración de tratamiento a 8 semanas con el esquema SOF/LDV en aquellos pacientes con ausencia de severidad histológica, no tratados previamente con peg-IFN+RBV y viremia basal inferior a 6 millones de UI/ml (188). En nuestro estudio se incluyeron 15 pacientes con estas características, y las tasas de RVS obtenidas fueron equiparables a las de 12 semanas (100% vs 98,9%).

El porcentaje de abandono del tratamiento fue bajo, del 1,5%, que se ajusta a lo publicado en diversos estudios, ya que los AAD son fármacos muy bien tolerados y con posologías sencillas que rara vez tienen que ser interrumpidos (276,277).

En nuestro estudio en vida real la tasa global de RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento fue elevada, del 96,9%. Esta cifra de efectividad global es igual a la obtenida en el estudio de Juanbeltz *et al.*, y superior a la obtenida en algunos ensayos clínicos (267). Este aspecto no parece atribuible a la existencia de factores favorables de respuesta al tratamiento en nuestra población de estudio, ya que el 54,2% era pretratada y el 56,7%

tenía cirrosis (subgrupo que no llega a suponer el 20% de la población en la mayoría de ensayos clínicos y que obtenía peores tasas de RVS) (148,164,268).

Al igual que en diversos ensayos clínicos publicados, pudimos evidenciar una tasa de fracaso virológico muy baja, del 2,8% (IC95% 1,3% - 5,2%), asociándose a factores como la presencia de cirrosis (77,8%) y el haber recibido tratamiento previo convencional (55,5%) (267). Tras revisar los registros de dispensación no se detectó la falta de adherencia en ningún paciente, por lo que no se pudo considerar como un motivo de fracaso.

#### Efectividad de los AAD según sexo

Según estudios publicados, un factor predictivo de buena respuesta al tratamiento con AAD es el sexo masculino (268). Sin embargo, Fox *et al.* demostraron que era el sexo femenino el factor predictivo de buena respuesta al tratamiento con AAD (278). De acuerdo con nuestros datos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo de los pacientes en la muestra completa, pero sí hubo significación estadística al segmentar la muestra por genotipos 1 y no-1, observándose mayor tasa de respuesta en hombres que en mujeres en el grupo de genotipos no-1 (96,9% vs 86,7%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo en el grupo de pacientes con genotipo 1. En el momento actual existen pocos estudios al respecto y se ha postulado que, debido a las altas tasas globales de RVS obtenidas, podría no haber tanto impacto del sexo en la efectividad del tratamiento (279).

#### Efectividad de los AAD según edad

Se observó que a medida que avanzaba la edad de los pacientes se alcanzaban tasas de RVS más altas, siendo del 93,0% en los pacientes  $\leq 55$  años, del 98,2% en los de edad comprendida entre 56 y 70 años y del 100,0% en los pacientes con  $\geq 71$  años, diferencias estadísticamente significativas. Estos datos coinciden con la bibliografía publicada y demuestran que los esquemas de tratamiento con AAD son muy efectivos también en pacientes de edad avanzada, y no solo en aquellos más jóvenes (270,280–282).

### Efectividad según genotipo

También es sabido que el genotipo del virus es uno de los factores predictores de respuesta al tratamiento con AAD. En nuestro caso, los pacientes con genotipo 1 son los que experimentaron mayor tasa de RVS en comparación con los no-1 (97,8% vs 93,6%) y, dentro del genotipo 1, aquellos con subtipo 1b alcanzaron tasas de RVS superiores que los que tenían subtipo 1a (98,2% vs 95,8%), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estos datos concuerdan totalmente con los obtenidos en los estudios de Juanbeltz *et al.* y Flisiak *et al.* (267,268).

Según los estudios ALLY-3 y ALLY-3+, ya comentados en el apartado 1.5 de tratamiento del VHC, el genotipo 3 es el que presenta peores tasas de curación (tasas de RVS 86-88%), al igual que se puede observar en nuestro estudio (tasas de RVS del 89,7%) (147,174). Según nuestros datos, los regímenes con mejores tasas de respuesta en genotipos no-1, siendo el mayoritario el genotipo 3, fueron aquellos que incluyeron SOF y un inhibidor de NS5A (DCV o LDV).

Entre los pacientes con genotipo 3, 18 recibieron tratamiento con SOF + DCV ± RBV y 9 con SOF/LDV ± RBV. En ficha técnica, SOF/LDV se recomienda, para este genotipo, asociado siempre a RBV debido al incremento significativo que se produce en las tasas de RVS (64% vs 100%) (283). En nuestra cohorte se añadió RBV a todos los pacientes debido a su papel fundamental para evitar la recidiva. A pesar de ser el segundo genotipo más prevalente en el mundo, con 54 millones de personas infectadas, se han realizado pocos ensayos clínicos con AAD en estos pacientes, y las alternativas terapéuticas existentes han sido escasas hasta la incorporación de velpatasvir en combinación con sofosbuvir que, aunque no está presente en nuestra cohorte es, actualmente, el régimen de elección en genotipo 3, incluso en cirróticos (284).

### Efectividad según el grado de fibrosis hepática

Otro de los factores clásicos predictores de la respuesta al tratamiento con AAD es el grado de fibrosis hepática de los pacientes, siendo mayor la probabilidad de respuesta en pacientes con fibrosis menos avanzada. Este hecho se puede observar en nuestro estudio: los pacientes con fibrosis hepática leve F0-1 alcanzaron una tasa de RVS del 100%, que

fue disminuyendo a medida que aumentaba el grado de fibrosis, hasta 96,2% en pacientes F4, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística. Así, los resultados obtenidos muestran una alta efectividad de los AAD incluso en poblaciones consideradas difíciles de tratar, como los pacientes cirróticos, cifras similares a las observadas en otras cohortes en práctica real (268,276).

Los pacientes pertenecientes a las clases B o C de Child-Pugh presentan alteración en el metabolismo hepático y no es recomendable usar en ellos IP como el SMV. En nuestro estudio también se utilizó SMV en pacientes con cirrosis descompensada; sin embargo, en ensayos clínicos estos pacientes han sido tratados mayoritariamente con inhibidores de NS5A como DCV, LDV y VEL (151).

#### Efectividad según tipo de paciente (naive o pretratado)

Según algunos estudios publicados, los pacientes previamente tratados responden ligeramente peor al tratamiento con AAD que los naive (268,273,281). Este hecho no se corresponde con lo observado en nuestro estudio, obteniendo tasas de RVS muy similares tanto en los pretratados como en los pacientes que nunca antes habían recibido tratamiento para la HCC (97,1% vs 97,3%), datos que concuerdan con los obtenidos en el estudio de Juanbeltz *et al.*, en el que los pacientes naive obtuvieron tasas de RVS del 96,6% y los pretratados del 97,9% (267). Según nuestros datos, el hecho de haber recibido tratamiento previo no se considera un factor potencialmente asociado a una evolución desfavorable.

#### Efectividad según esquema de tratamiento prescrito

Las tres combinaciones de fármacos más efectivas considerando la muestra completa fueron SOF/LDV  $\pm$  RBV (tasa de RVS del 99,4%), OBV/PTV/Rtv + DSV  $\pm$  RBV (tasa de RVS del 96,7%) y SOF/DCV  $\pm$  RBV (tasa de RVS del 94,7%), resultados muy similares a los observados en diversos estudios publicados (268,275,281).

Las pautas basadas en SMV (uno de los AAD a los que se obtuvo acceso más temprano en pacientes con condiciones basales deficitarias) alcanzaron los peores resultados de efectividad.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes esquemas de tratamiento al segmentar la muestra por genotipos 1 y no-1.

#### Efectividad según antecedentes oncológicos

Se vio que los pacientes que habían padecido alguna enfermedad oncológica previa respondían peor al tratamiento con AAD, aunque este resultado no fue estadísticamente significativo. Estos datos no son equiparables a los obtenidos en el estudio de Persico *et al.*, según los cuales la existencia de antecedentes de CHC no afecta a la efectividad de los AAD (285).

#### Evolución de variables analíticas y clínicas tras recibir tratamiento con AAD

Al comparar los valores de las variables clínicas basales con los valores de las mismas al finalizar el tratamiento, se evidenció un cambio real, posiblemente motivado por el tratamiento con AAD, en los valores de **creatinina** (1,03 mg/dL basal vs 0,85 mg/dL fin de tratamiento), de **hemoglobina** (14,7 g/dL basal vs 13,9 g/dL fin de tratamiento) y de **bilirrubina** (1,1 mg/dL basal vs 0,9 mg/dL fin de tratamiento), que disminuyeron de forma estadísticamente significativa, tal y como se observa en el estudio de Deterding *et al.* (286).

Además, se observó alta significación estadística en la rápida disminución de los valores de **transaminasas** GOT (78,3 U/L basal vs 25, 4 U/L fin de tratamiento), GPT (87,0 U/L basal vs 22,7 U/L fin de tratamiento) y GGT (86,3 U/L basal vs 29,2 U/L fin de tratamiento), que indicaba reducción de la inflamación hepática, y que permitió afirmar que esta reducción era debida al tratamiento, tal y como se evidencia en los estudios de Hsu *et al.* y Deterding *et al.* (286,287).

También se pudo ver cómo el recuento de **plaquetas** aumentó levemente al finalizar el tratamiento con AAD de forma estadísticamente significativa (170 miles/mm<sup>3</sup> basal vs, 182 miles/mm<sup>3</sup> fin de tratamiento), como resultado de la reducción de la inflamación intrahepática, contribuyendo directamente al aumento de la capacidad sintética del

hígado, comparable a lo observado en los estudios de Deterding *et al.*, Hsu *et al.* y Karasu *et al.* (286–288). Además, según Deterding *et al.*, el recuento de plaquetas se relaciona de forma inversamente proporcional con el grado de fibrosis hepática, de tal forma que al finalizar el tratamiento con AAD mejora la función hepática, disminuye el grado de fibrosis y se produce aumento en los niveles plaquetarios (286).

Al igual que se observa en el anteriormente citado estudio de Deterding *et al.*, los niveles de **albúmina** incrementaron ligeramente durante el tratamiento (4,3 g/dL basal vs 4,4 g/dL fin de tratamiento) y se mantuvieron más altos en el periodo de seguimiento post tratamiento (4,5 g/dL) (286).

En cuanto a la puntuación **MELD** y al igual que ocurre en el estudio de Deterding *et al.*, se evidenció un aumento al finalizar el tratamiento, incluso después de alcanzar la RVS (7,5 basal vs 7,7 fin de tratamiento vs 7,8 post tratamiento), cuando lo esperado era observar una disminución indicativa de mejora de la función hepática (286). En futuros estudios será necesario definir las causas de este evento.

Se observó un descenso estadísticamente significativo al finalizar el tratamiento con AAD en los **valores de fibroscan**, desde 17,9 (12,7) Kpa hasta 11,0 (9,5) Kpa, siendo la media de disminución de 6,9 (3,2) Kpa. En consecuencia, el número de pacientes cirróticos F4 disminuyó de 183 (56,7%) en estado basal a 97 (30%) al finalizar el tratamiento con AAD. Estos datos concuerdan con lo publicado por Van der Meer *et al.* (289).

En el seguimiento de un año tras finalizar el tratamiento se observó que los valores de bilirrubina disminuyeron más, hasta 0,7 mg/dL, y los valores de hemoglobina aumentaron hasta 14,6 g/dL, datos comparables con estudios publicados (286). El resto de variables se mantuvieron en el mismo nivel que al finalizar el tratamiento.

#### 4. PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AAD

Del total de pacientes incluidos en nuestro estudio 274 (84,8%) experimentaron al menos un efecto adverso, datos que coinciden con los descritos en la literatura, en la que algunas

cohortes presentan el 90% de pacientes con algún efecto adverso durante el tratamiento con AAD (290,291). Los efectos adversos más frecuentemente observados en nuestro estudio fueron astenia (52,6%), cefaleas (28,5%), molestias gastrointestinales (19,5%), dolores musculares (17,3%), prurito (17,3%) y dispepsia (17,3%), al igual que en el estudio de Varón *et al.*, en el que la astenia y el dolor de cabeza fueron los más reportados, aunque en porcentajes muy inferiores a los obtenidos en nuestra cohorte y en otros ensayos, que ellos achacaron a la pérdida de información generada por el poco tiempo que tenían para entrevistar a los pacientes (292). Los efectos adversos más comunes observados por Medeiros *et al.* fueron astenia (43%) y dolor de cabeza (42%), en porcentajes similares a nuestros resultados (290). En el estudio de Werner *et al.* los efectos adversos mayormente reportados también fueron astenia (39,2%) y cefalea (21,9%) (291).

No encontramos diferencias en la frecuencia de aparición de efectos adversos entre pacientes naive y pretratados, excepto en los síntomas neurológicos (ansiedad, depresión y cambios en el estado de ánimo) que, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, sí que fueron más frecuentes en pacientes tratados previamente con peg-IFN+RBV (6,3% vs 2,7%). Es bien conocido que los síntomas neuropsiquiátricos se producen frecuentemente en pacientes con terapias basadas en IFN; estudios recientes afirman que la depresión y/o ansiedad son efectos adversos mucho menos frecuentemente observados en la terapia basada en AAD, descritos solo en 0-3% de los pacientes, datos que se asemejan a los obtenidos en nuestro estudio (4,6%) (291,293,294).

El grado de fibrosis hepática de los pacientes podría ser un factor determinante para los tipos y frecuencia de aparición de efectos adversos durante el tratamiento con AAD. De acuerdo con nuestros resultados se pudo apreciar un incremento en la frecuencia de aparición de la astenia a medida que aumentaba el grado de fibrosis, siendo mayor en pacientes cirróticos que en no cirróticos. Así mismo, los dolores musculares y la pérdida de peso también fueron más frecuentes en pacientes con cirrosis. Es bien sabido que la cirrosis hepática se caracteriza por anormalidades hormonales y metabólicas que interfieren con la deposición, movilización y utilización de micro y macronutrientes. Como consecuencia de estos eventos los pacientes cirróticos en tratamiento con AAD muestran signos de descompensación, malnutrición, pérdida de peso y astenia; también

se ha reportado aumento en la frecuencia de aparición de fatiga, que puede ser debido a la atrofia muscular progresiva (295).

En cuanto al esquema de tratamiento prescrito, se observó que los pacientes con OMB/PTV/r + DSV ± RBV experimentaron mayor frecuencia de aparición de molestias gastrointestinales, prurito y sequedad de piel y mucosas, y menor frecuencia de aparición de cefalea, similar a lo que se describe en el estudio de Smith *et al.* (296).

#### **4.1. Aparición de tumores tras finalizar el tratamiento con AAD**

La infección por VHC es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de enfermedades malignas, siendo la más prevalente el CHC, especialmente en pacientes con cirrosis hepática. Los resultados de determinados estudios realizados en el pasado revelan que el tratamiento de la infección por VHC y el logro de RVS provoca reversibilidad de la enfermedad hepática, reduce el riesgo de desarrollo de CHC y mejora el pronóstico de los pacientes con CHC o linfoma. Se supone, por tanto, que el tratamiento con AAD disminuiría de forma drástica el riesgo de desarrollo de neoplasias malignas relacionadas con el VHC, ya que las tasas de RVS alcanzadas con estos nuevos fármacos son muy altas (297). No obstante, estudios recientes han sugerido una posible relación entre el tratamiento con AAD y el desarrollo de tumores hepáticos y extrahepáticos:

##### **4.1.1. Hepatocarcinoma**

Del total de pacientes incluidos en nuestro estudio, fueron 15 (4,7%) los que desarrollaron CHC: 3/12 (25,0%) recidiva agresiva de CHC y 12/311 (3,8%) CHC de novo. De los pacientes con CHC de novo, un 91,7% presentaba cirrosis hepática establecida y de los pacientes con recurrencia todos (100%) eran cirróticos. La media de tiempo de aparición de CHC fue de 9,6 meses tras finalizar el tratamiento con AAD. La incidencia observada en nuestro estudio es muy superior a la tasa de incidencia de cáncer de hígado en la población general española, que es de 13,8:100.000 habitantes (0,01%). Nuestros resultados se aproximan a los obtenidos en el estudio de Conti *et al.*, en el que 26 (7,6%) pacientes desarrollaron CHC tras finalizar tratamiento con AAD: 17 (28,8%) pacientes experimentaron recidiva y 9 (3,2%) CHC de novo (232). Además, la recurrencia de CHC

encontrada por Conti *et al.* es similar a la encontrada en nuestro estudio y a la observada por Pompili *et al.*, en el que la recurrencia de CHC después de 1 año desde la resección quirúrgica del tumor es del 20% (298). Los autores consideraron que la tasa de desarrollo de CHC de novo era similar a la esperada en los ensayos de registro; sin embargo, consideraron que el riesgo de recidiva de CHC era mucho mayor de lo previsto.

Después de tratar con AAD a 58 pacientes con historia previa de CHC, Reig *et al.* observaron que el 27,6% de ellos experimentaron recidiva de CHC, con una media de tiempo de aparición de 5,7 meses tras finalizar el tratamiento, y con un patrón de recurrencia más agresivo (231). Estos autores también consideraron que la tasa de recidiva de CHC era mucho más alta de lo esperado (231).

Cardoso *et al.* notificaron la aparición de CHC en 7,4% de pacientes, con una media de aparición de 7,6 meses tras finalizar el tratamiento con AAD, resultados similares a los obtenidos en nuestra cohorte (238).

En el estudio de Ramadori *et al.* se describe el caso de un paciente de 75 años que, 8 meses después de finalizar tratamiento con SOF/LDV + RBV, fue diagnosticado de CHC de novo (299).

Por el contrario, la Agencia de Investigación Francesa ANRS, tras examinar 3 grandes estudios franceses prospectivos y multicéntricos, llegó a la conclusión de que el tratamiento con AAD no incrementaría el riesgo de recidiva de CHC en pacientes con historia previa de este tumor (233).

En el estudio de Cheung *et al.* un 5% de los pacientes tratados con AAD desarrollaron CHC de novo. Al comparar este grupo de pacientes con los no tratados se observó que la incidencia de CHC fue similar en ambos grupos, por lo que concluyeron que el tratamiento con AAD supondría una mejora en la función hepática de los pacientes con cirrosis descompensada pero no incrementaría el riesgo de aparición de CHC (234).

En el análisis univariante de las variables asociadas al desarrollo de CHC se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la presencia de cirrosis; no así con el sexo, la edad y el genotipo.

Según estudios publicados, el riesgo de desarrollo de CHC en personas con infección por VHC es mayor en pacientes con presencia de cirrosis que en ausencia de ésta (88,300,301).

Lok *et al.* publicaron un ensayo clínico en el que se observó que la incidencia de CHC en pacientes con cirrosis fue del 7% vs 4,1% en aquellos pacientes no cirróticos con puentes de fibrosis (aparecen cuando se forman nuevos vasos sanguíneos conductivos en un intento de reestablecer la circulación, extendiendo el tejido fibroso más allá de una zona del hígado) (302).

La edad avanzada y el sexo masculino han sido encontrados en diferentes estudios longitudinales asociados al desarrollo de CHC en pacientes cirróticos. El mayor riesgo de CHC en hombres cirróticos podría estar asociado a la mayor prevalencia de otros factores de riesgo, tales como el papel cancerígeno que jugarían los andrógenos o el abuso del alcohol (303). En nuestro caso, si bien las diferencias no fueron significativas, sí se observó mayor porcentaje de hombres (53,3%) que de mujeres (46,7%) con desarrollo de CHC. En cuanto a la edad, aunque no se observó una diferencia estadísticamente significativa, los pacientes que desarrollaron CHC tenían una media de edad superior (66 años) que los que no (61,5 años).

En la mayoría de estudios longitudinales no se ha encontrado ninguna asociación entre el genotipo del VHC y el riesgo de desarrollar CHC en pacientes cirróticos (304,305). En nuestro caso concreto observamos que, de los 15 pacientes que desarrollaron CHC, 13 (86,7%) presentaban genotipo 1b, resultados totalmente equiparables a los reportados por Raimondi *et al.* en su metaanálisis, según los cuales el genotipo 1b está asociado con alto riesgo de desarrollar CHC (306). Estudios llevados a cabo por autores como Bruno *et al.* y Akuta *et al.* también propusieron al genotipo 1b como principal factor de riesgo de desarrollo de CHC, pero hay que tener en cuenta que el primero es un estudio realizado en Europa donde el genotipo 1 era el más prevalente y en el segundo solo se incluyeron pacientes japoneses con genotipo 1b, excluyendo a aquellos con genotipo 1a (88,307). Kobayasi *et al.* y Tanaka *et al.* también señalaron al genotipo 1b como posible factor de riesgo de CHC pero hay que tener en cuenta que los individuos de mayor edad se

infectaron cuando el genotipo 1 era el más prevalente, por lo que podría haberse producido un efecto cohorte (308,309).

#### 4.1.2. Tumores extrahepáticos

Aunque el hígado es la principal diana del VHC, este patógeno también puede provocar enfermedades malignas extrahepáticas. Varios estudios han demostrado que el VHC puede infectar órganos y tejidos diferentes del hígado. Concretamente, antígenos, genoma y secuencias replicativas del VHC han sido detectadas en distintas localizaciones extrahepáticas, tales como células de sangre periférica (linfocitos B y T y neutrófilos), riñón, piel, mucosa oral, glándulas salivares y tejidos pancreáticos. También han sido localizados, aunque con menor frecuencia, en corazón, vesícula biliar, intestino y glándulas suprarrenales.

De acuerdo con el estudio llevado a cabo por Fiorino *et al.*, ya mencionado anteriormente, la infección por VHC ha sido asociada con alta incidencia de algunos tipos de LNH-B, colangiocarcinoma intra y extrahepático, cáncer de vejiga, cáncer de células renales, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, carcinoma colorrectal y aumento en la prevalencia de tumores pancreáticos (243). Estos resultados son muy similares a los obtenidos en nuestra cohorte, con tasas de incidencia de cáncer colorrectal del 0,9%, 0,6% cáncer de mama, 0,3% cáncer de pulmón, 0,3% tumor de la cavidad oral y faringe, 0,3% melanoma, 0,3% carcinoma de células renales y 0,3% cáncer de vejiga. En cuanto a tumores hematológicos, las tasas de incidencia fueron del 0,3% para LNH-B, 0,3% mieloma múltiple y 0,3% gammapatía monoclonal de significado incierto.

En el estudio de Iwane *et al.* también se observó recurrencia de linfoma maligno inmediatamente después de finalizar el tratamiento con AAD (310).

La relación causal entre la toma de AAD y el desarrollo de tumores es cuestionable. La incidencia observada en nuestro estudio para estos tumores extrahepáticos fue mayor de lo esperado para la población general (Tabla 64) (311):

- La tasa de incidencia de cáncer colorrectal en varones en la población general española es de 116,2:100.000 (0,12%) y en nuestro estudio fue del 0,9%.
- La tasa de incidencia de cáncer de mama en mujeres en la población general española es de 135,8:100.000 (0,13%) y en nuestro estudio fue del 0,6%.
- La tasa de incidencia de cáncer de pulmón en hombres en la población general española es de 96,0:100.000 (0,10%) y en nuestro estudio fue del 0,6%.
- La tasa de incidencia de los tumores de la cavidad oral y faringe en mujeres en la población general española es de 10,2:100.000 (0,01%) y en nuestro estudio fue del 0,6%.
- La tasa de incidencia de melanoma en mujeres en la población general española es de 15,4:100.000 (0,01%) y en nuestro estudio fue del 0,3%.
- La tasa de incidencia de carcinoma de células renales en mujeres en la población general española es de 9,5:100.000 (0,01) y en nuestro estudio fue del 0,3%.
- La tasa de incidencia de cáncer de vejiga en hombres en la población general española es de 84,6:100.000 (0,08%) y en nuestro estudio fue del 0,3%.
- La tasa de incidencia de mieloma múltiple en varones en la población general española es de 8,0:100.000 (0,01%) y en nuestro estudio fue del 0,6%.
- La tasa de incidencia de LNH-B en hombres en la población general española es de 21,0:100.000 (0,02%) y en nuestro estudio fue de 0,3%.

Tipo de cáncer	Grupo	Incidencia población general española		% Incidencia en nuestro estudio
		Tasa	%	
<b>Colorrectal</b>	Hombres	116,2:100.000	0,12	0,9
<b>Mama</b>	Mujeres	135,8:100.000	0,13	0,6
<b>Pulmón</b>	Hombres	96,0:100.000	0,1	0,6
<b>Cavidad oral y faringe</b>	Mujeres	10,2:100.000	0,01	0,6
<b>Melanoma</b>	Mujeres	15,4:100.000	0,01	0,3
<b>Células renales</b>	Mujeres	9,5:100.000	0,01	0,3
<b>Vejiga</b>	Hombres	84,6:100.000	0,08	0,3
<b>Mieloma múltiple</b>	Hombres	8,0:100.000	0,01	0,6
<b>LNH-B</b>	Hombres	21,0:100.000	0,02	0,3

Tabla 64. Incidencia de tumores en la población general española y en nuestro estudio.

Además, antes del tratamiento estos pacientes no presentaban ningún síntoma ni signo clínico relevante y, tanto las pruebas de laboratorio como las pruebas de imagen estaban dentro de la normalidad, por lo que no había evidencias ecográficas de presencia de tumor. La alta incidencia de estos tumores comparada con la de la población general, la rapidez con la que se desarrollaron y la agresividad de aparición de algunos de ellos hacen sospechar sobre su relación directa con la toma de AAD; sin embargo, el desarrollo de tumores malignos es un proceso que requiere mucho tiempo, por lo que no es posible que el tratamiento con AAD sea la razón principal de su aparición. Es más razonable pensar en la existencia previa de tumores de bajo grado en estado silente, y que el tratamiento con AAD haya contribuido a la rápida progresión de dichos tumores. Es posible que los AAD modifiquen el equilibrio del sistema inmunológico a favor de la progresión tumoral o que ejerzan un efecto directo sobre las células displásicas y malignas, potenciando así la agresividad de los tumores.

La disminución de la carga viral inducida por el tratamiento con AAD provoca una reducción en los niveles séricos de células NK estimulantes de citoquinas, que a su vez ocasiona una disminución en la inmunovigilancia de células tumorales (312,313).

En los tumores que surgen en el contexto de la inflamación crónica, el efecto neto del sistema inmunológico parece estimular el crecimiento y la progresión del tumor.

## **5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

-Se trata de un estudio observacional descriptivo, por lo que no se puede establecer de forma clara una relación causa-efecto como en un ensayo clínico aleatorizado.

-Al estar ante una cohorte clínica es imposible evitar cierto grado de heterogenicidad en los fármacos prescritos a los pacientes al ser tratados por diferentes facultativos, lo que puede provocar sesgos de selección y/o confusión.

-El bajo número de pacientes presentes en ciertos subgrupos ha impedido establecer comparaciones de efectividad entre los diferentes regímenes terapéuticos empleados o llegar a conclusiones sobre resultados según genotipos del VHC.

-Al ser un estudio retrospectivo, la recogida de datos se ha realizado según las historias clínicas informatizadas de los pacientes, lo que ha podido suponer pérdidas de información. Este problema es inherente a todos los registros clínicos hospitalarios, pudiendo comprometer los resultados obtenidos en las diferentes técnicas estadísticas aplicadas.

-No contamos con datos estrictos de adherencia, aunque en todos los casos se comprobó la puntualidad en la recogida de medicación según los registros de dispensación a pacientes externos.

-Se han analizado esquemas de tratamiento poco utilizados a día de hoy, tales como SOF + RBV o pautas con SMV, debido a que en el momento de realización del estudio eran esquemas disponibles para el tratamiento de la infección por VHC.

-No se han podido incluir los últimos fármacos comercializados (SOF/VEL; GZV/EBV) ya que no estaban disponibles en el momento de realización de nuestro estudio.

## **6. FORTALEZAS**

-Se trata de una población muy homogénea, en la que se han excluido pacientes coinfectados por otros virus distintos al VHC, como VHB y VIH.

-Este estudio destaca por el elevado número de pacientes incluidos (n=323) y el amplio seguimiento longitudinal a largo plazo llevado a cabo para la recogida de todos los eventos clínicos acontecidos durante y tras finalizar el tratamiento con AAD.

-La elevada proporción de pacientes incluidos con factores de mal pronóstico, tales como cirróticos (n=183; 56,7%) y pretratados (n=175; 54,2%) nos ha permitido analizar la efectividad y seguridad de los esquemas de AAD prescritos durante el periodo de estudio en situación de vida real.

-Se trata de un estudio que muestra la práctica clínica habitual fuera del contexto sobreprotegido de los ensayos clínicos.

## ***VI. CONCLUSIONES***



## VI.- CONCLUSIONES

Primera.- La cohorte de pacientes de este estudio tratada con AAD de segunda generación es similar a la publicada en la literatura científica, salvo que más de la mitad de los pacientes (56,7%) estaban diagnosticados de cirrosis hepática, y más de la mitad (54,2%) habían sido tratados previamente, por lo que se puede afirmar que eran pacientes “difíciles de tratar”.

Segunda.- La efectividad del tratamiento con AAD de segunda generación a largo plazo es muy elevada, con tasas de RVS y curación de la infección por VHC del 96,9%, similares o mejores a las obtenidas en los ensayos clínicos de registro.

Tercera.- Las variables clínicas y analíticas mejoran o se normalizan a largo plazo en los pacientes que presentan curación de la infección por VHC tras recibir tratamiento con AAD de segunda generación.

Cuarta.- La fibrosis hepática valorada por Fibroscan® regresa de forma significativa tras el tratamiento con AAD, con un descenso desde 17,9 kPa hasta 11 kPa. La regresión de la fibrosis fue mayor en pacientes infectados con genotipo no-1, pasando de 18,5 kPa a 8,4 kPa.

Quinta.- La edad avanzada, el genotipo 1 y, concretamente el subtipo 1b, la ausencia de cirrosis y el grado de fibrosis leve o poco avanzado son factores predictivos de buena respuesta así como de regresión de la enfermedad hepática tras el tratamiento con AAD de segunda generación.

Sexta.- Los efectos adversos más frecuentes durante el tratamiento son astenia, cefalea y molestias gastrointestinales inespecíficas. Un paciente falleció por muerte súbita no relacionada con la enfermedad hepática ni con el tratamiento; por tanto, la ausencia de reacciones adversas graves y de suspensión de tratamiento demuestran la seguridad y el buen perfil de tolerabilidad de los AAD de segunda generación.

Séptima.- El 9,3% de los pacientes desarrollan algún tipo de tumor hepático o extrahepático en el periodo de seguimiento de un año tras finalizar el tratamiento, aunque no parece existir una relación directa entre el tratamiento con AAD y el desarrollo de tumores puesto que algunos pacientes ya presentaban antecedentes oncológicos.

Octava.- La presencia de cirrosis y la edad más avanzada son los factores que se relacionan de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de neoplasias en el postratamiento con AAD.

Novena.- Del total de pacientes, 15 (4,7%) desarrollan CHC: 3/12 (25%) pacientes recidivan de forma agresiva y 12/311 (3,8%) experimentan CHC de novo, con una media de tiempo de aparición de 9,6 meses tras finalizar el tratamiento con AAD.

Décima.- Del total, 15 (4,7%) pacientes desarrollan neoplasias extrahepáticas postratamiento con AAD. Surgen dudas sobre si los tratamientos con AAD pueden favorecer la evolución o desarrollo de los tumores hepáticos y extrahepáticos, por lo que puede ser importante definir factores de riesgo y establecer protocolos de pautas de tratamiento y de detección precoz de tumores.

En conclusión, después de la realización de este trabajo de tesis doctoral podemos afirmar que los AAD de segunda generación presentan efectividad y seguridad a largo plazo en práctica clínica real en una cohorte de pacientes considerados “difíciles de tratar” y que la aparición de tumores hepáticos y extrahepáticos podrían estar relacionados de forma indirecta con la toma de AAD.

## ***VII. BIBLIOGRAFÍA***



## VII.- BIBLIOGRAFIA

1. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic Hepatitis C Virus Infection Increases Mortality From Hepatic and Extrahepatic Diseases: A Community-Based Long-Term Prospective Study. *J Infect Dis.* 2012;206(4):469–77.
2. World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017 [acceso 28 de Noviembre de 2018]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>.
3. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus ALH, Moreno C, Brandão-Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat.* 2014;21 Suppl 1:5–33.
4. Younossi ZM, Singer ME, Mir HM, Henry L, Hunt S. Impact of interferon free regimens on clinical and cost outcomes for chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Hepatol.* 2014;60(3):530–7.
5. Cheng EY, Saab S, Holt CD, Busuttill RW. Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(18):2835–48.
6. Chacko S, Samanta S. Hepatocellular carcinoma: A life-threatening disease. *Biomed Pharmacother.* 2016;84:1679–88.
7. Balogh J, Victor D, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma.* 2016;3:41–53.
8. Elia G, Fallahi P. Hepatocellular carcinoma and CXCR3 chemokines: a narrative review. *Clin Ter.* 2017;168(1):e37–41.
9. Turnes J, Domínguez-Hernández R, Casado MÁ. Análisis coste-efectividad de dos estrategias de tratamiento para la hepatitis C crónica: antes y después del acceso a los agentes antivirales de acción directa en España. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40(7):433–46.
10. Li G, De Clercq E. Current therapy for chronic hepatitis C: The role of direct-acting antivirals. *Antiviral Res.* 2017;142:83–122.
11. Choo Q, Kuo G, Weiner A, Overby L, Bradley D, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989;244(4902):359–62.
12. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, Hyland RH, Stamm LM, Brainard DM, et al. Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes. *J Infect Dis.* 2018;218(11):1722–9.
13. Nawaz R, Zahid S, Idrees M, Rafique S, Shahid M, Ahad A, et al. HCV-induced regulatory alterations of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  operative, leading liver en-route to non-alcoholic steatohepatitis. *Inflamm Res.* 2017;66(6):477–86.
14. Muñoz G. Diagnóstico serológico y virológico de hepatitis C y B. *Medwave.* 2007;7(4):e3330.

15. Joyce MA, Tyrrell DLJ. The cell biology of hepatitis C virus. *Microbes Infect.* 2010;12(4):263–71.
16. 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;16(6):277–86.
17. Koutsoudakis G, Fornis X, Pérez-del-Pulgar S. Biología molecular aplicada del virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(4):280–93.
18. Jopling CL, Yi MK, Lancaster AM, Lemon SM, Sarnow P. Molecular biology: Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. *Science.* 2005;309(5740):1577–81.
19. Merz A, Long G, Hiet M-S, Brügger B, Chlanda P, Andre P, et al. Biochemical and Morphological Properties of Hepatitis C Virus Particles and Determination of Their Lipidome. *J Biol Chem.* 2011;286(4):3018–32.
20. Scarselli E, Ansuini H, Cerino R, Roccasecca RM, Acali S, Filocamo G, et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *EMBO J.* 2002;21(19):5017–25.
21. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, et al. 1: Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science.* 1998;282(5390):938–41.
22. Benedicto I, Molina-Jimenez F, Bartosch B, Cosset F-L, Lavillette D, Prieto J, et al. The Tight Junction-Associated Protein Occludin Is Required for a Postbinding Step in Hepatitis C Virus Entry and Infection. *J Virol.* 2009;83(16):8012–20.
23. Evans MJ, Von Hahn T, Tscherne DM, Syder AJ, Panis M, Wölk B, et al. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature.* 2007;446(7137):801–5.
24. Blanchard E, Belouzard S, Goueslain L, Wakita T, Dubuisson J, Wychowski C, et al. Hepatitis C Virus Entry Depends on Clathrin-Mediated Endocytosis. *J Virol.* 2006;80(14):6964–72.
25. Lupberger J, Zeisel MB, Xiao F, Thumann C, Fofana I, Zona L, et al. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. *Nat Med.* 2011;17(5):589–95.
26. Sainz B, Barretto N, Martin DN, Hiraga N, Imamura M, Hussain S, et al. Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor. *Nat Med.* 2012;18(2):281–5.
27. Ploss A, Dubuisson J. New advances in the molecular biology of hepatitis C virus infection: Towards the identification of new treatment targets. *Gut.* 2012;61(Suppl. 1):i25-i35.
28. Harboring H-C, Replicons S, Gosert R, Egger D, Lohmann V, Bartenschlager R, et al. Identification of the Hepatitis C Virus RNA Replication Complex in. *Society.* 2003;77(9):5487–92.
29. Miyanari Y, Hijikata M, Yamaji M, Hosaka M, Takahashi H, Shimotohno K. Hepatitis C Virus Non-structural Proteins in the Probable Membranous Compartment Function in Viral Genome Replication. *J Biol Chem.* 2003;278(50):50301–8.
30. Andre P, Perlemuter G, Budkowska A, Bréchet C, Lotteau V. Hepatitis C virus

- particles and lipoprotein metabolism. *Semin Liver Dis.* 2005;25(1):93–104.
31. Nielsen SU, Bassendine MF, Burt AD, Martin C, Pumeechockchai W, Geoffrey L, et al. Association between Hepatitis C Virus and Very-Low-Density Lipoprotein (VLDL)/ LDL Analyzed in Iodixanol Density Gradients Association between Hepatitis C Virus and Very-Low-Density Lipoprotein (VLDL)/ LDL Analyzed in Iodixanol Density Gradients. *J Virol.* 2006;80(5):2418–2428.
  32. Miyanari Y, Atsuzawa K, Usuda N, Watashi K, Hishiki T, Zayas M, et al. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol.* 2007;9(9):1089–97.
  33. Counihan NA, Rawlinson SM, Lindenbach BD. Trafficking of hepatitis C virus core protein during virus particle assembly. *PLoS Pathog.* 2011;7(10).
  34. Jiang J, Luo G. Apolipoprotein E but Not B Is Required for the Formation of Infectious Hepatitis C Virus Particles. *J Virol.* 2009;83(24):12680–91.
  35. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, et al. Hepatitis C Viral Dynamics in Vivo and the Antiviral Efficacy of Interferon- $\alpha$  Therapy. *Science.* 1998;282(5386):103–7.
  36. Cuevas JM, Gonzalez-Candelas F, Moya A, Sanjuan R. Effect of Ribavirin on the Mutation Rate and Spectrum of Hepatitis C Virus In Vivo. *J Virol.* 2009;83(11):5760–4.
  37. Martell M, Esteban JI, Quer J, Genescà J, Weiner A, Esteban R, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol.* 1992;66(5):3225–9.
  38. González-Candelas F, López-Labrador FX. Clinical relevance of genetic heterogeneity in HCV. *Future Virol.* 2010;5(1):33–49.
  39. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, Bonino F, Bradley DW, Brechot C, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology.* 1994;19(5):1321–4.
  40. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014;59(1):318–27.
  41. Graells Ferrer M. Hepatitis C e interleukina 28B (IL28B). Estudio de coste/beneficio de su determinación y frecuencia de polimorfismos en nuestro entorno. *Gest y Eval Cost Sanit.* 2013;14(1):71-99.
  42. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol.* 2008;48(1):148–62.
  43. Sy T, Jamal MM. Epidemiology of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci.* 2006;3(2):41–6.
  44. PetruzzIELLO A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. *Infect Agent Cancer.* 2016;11(1):53.
  45. 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;31(Suppl. 2):30–60.

46. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(2):223–35.
47. Majid AM, Gretch DR. Current and future hepatitis C virus diagnostic testing: problems and advancements. *Microbes Infect.* 2002;4(12):1227–36.
48. Horner SM, Gale M. Intracellular Innate Immune Cascades and Interferon Defenses That Control Hepatitis C Virus. *J Interf Cytokine Res.* 2009;29(9):489–98.
49. López M, Soriano V, Benito JM. Escape mutations in HIV infection and its impact on CD8+ T cell responses. *Curr Mol Med.* 2007;7:446–58.
50. Yang OO, Walker BD. CD8+ cells in human immunodeficiency virus type 1 pathogenesis: cytolytic and noncytolytic inhibition of viral replication. *Adv Immunol.* 1997;66:273–311.
51. Gale M Jr, Foy EM. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature.* 2005;436(7053):939-45.
52. Erickson AL, Kimura Y, Igarashi S, Eichelberger J, Houghton M, Sidney J, et al. The outcome of hepatitis C virus infection is predicted by escape mutations in epitopes targeted by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity.* 2001;15(6):883–95.
53. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(3):215–29.
54. Racanelli V, Rehermann B. Hepatitis C virus infection: When silence is deception. *Trends Immunol.* 2003;24(8):456–64.
55. Rallón NI, Soriano V, Benito JM. Respuesta inmunitaria celular adaptativa frente a la infección por el virus de la hepatitis C. *Med Clin.* 2007;129(12):469–76.
56. Gutiérrez RG, Kershenovich D. Inmunopatogénesis de la hepatitis C. *Medicina Universitaria.* 2008;10(41):225–9.
57. Abozeid M, Alsebaey A, Abdelsameea E, Othman W, Elhelbawy M, Rgab A, et al. High efficacy of generic and brand direct acting antivirals in treatment of chronic hepatitis C. *Int J Infect Dis.* 2018;75:109–114.
58. Organización Mundial de la Salud. Los datos más recientes ponen de relieve la necesidad de actuar urgentemente a nivel mundial contra las hepatitis. Comunicado de prensa. Ginebra (Ámsterdam): OMS; 2017 [acceso 25 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/detail/21-04-2017-new-hepatitis-data-highlight-need-for-urgent-global-response>
59. Deuffic-Burban S, Mohamed MK, Larouze B, Carrat F, Valleron AJ. Expected increase in hepatitis C-related mortality in Egypt due to pre-2000 infections. *J Hepatol.* 2006;44(3):455–61.
60. World Health Organization. Hepatitis C. 2019 [acceso 25 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
61. Razavi H, Robbins S, Zeuzem S, Negro F, Buti M, Duberg A-S, et al. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(5):325–36.
62. Ministerio del Interior. Prevalencia de las infecciones VIH y VHC en instituciones penitenciarias 2017. Subdirección General de Coordinación de Sanidad

- Penitenciaria. Área de Salud Pública. 2018 [acceso 25 de septiembre de 2018 ]. Disponible en: [http://www.institucionpenitenciaria.es/web/export/sites/default/datos/descargables/saludpublica/Prevalencia\\_VIH\\_y\\_VHC\\_en\\_IIPP\\_2017.pdf](http://www.institucionpenitenciaria.es/web/export/sites/default/datos/descargables/saludpublica/Prevalencia_VIH_y_VHC_en_IIPP_2017.pdf)
63. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. 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;54(4):1433–44.
  64. Riestra S, Fernández E, Leiva P, García S, Ocio G RL. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. *Euro J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(5):477–81.
  65. Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S30–4.
  66. Williams I. Epidemiology of hepatitis C in the United States. *Am J Med*. 1999;107(6B):2S-9S.
  67. Dwyre DM, Fernando LP, Holland P V. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century. *Vox Sang*. 2011;100(1):92–8.
  68. Hahn JA, Page-Shafer K, Lum PJ, Ochoa K, Moss AR. Hepatitis C virus infection and needle exchange use among young injection drug users in San Francisco. *Hepatology*. 2001;34(1):180–7.
  69. Hutchinson SJ, Taylor A, Goldberg DJ, Gruer L. Factors associated with injecting risk behaviour among serial community- wide samples of injecting drug users in Glasgow 1990-94: Implications for control and prevention of blood-borne viruses. *Addiction*. 2000;95(6):931–40.
  70. Aceijas C, Friedman SR, Cooper HLF, Wiessing L, Stimson GV, Hickman M. Estimates of injecting drug users at the national and local level in developing and transitional countries, and gender and age distribution. *Sex Transm Infect*. 2006;82(Suppl 3):iii10-iii17.
  71. Götz HM, van Doornum G, Niesters HG, den Hollander JG, Thio HB, de Zwart O. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men- results from contact tracing and public health implications. *AIDS*. 2005;19(9):969–74.
  72. Browne R, Asboe D, Gilleece Y, Atkins M, Mandalia S, Gazzard B et al. Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men; is sexual transmission feeding the increase? *Sex Transm Infect*. 2004;80(4):326.
  73. Martins T, Narciso-Schiavon JL, de Lucca L. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(1):105–10.
  74. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2002; 36(5 Suppl 1):106-13.
  75. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Naitan OV, Wurtzel H et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis*. 2005;192:1880-9.
  76. Thaler MM, Park CK, Landers DV, Wara DW, Houghton M, Veereman-Wauters

- G et al. Vertical transmission of hepatitis C. *Lancet*. 1991;338(8758):17-8.
77. Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *Int J STD AIDS*. 2004;15(1):7-16.
  78. Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strihou C. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study. The UCL Collaborative Group. *Kidney Int*. 1993;44(6):1322-6.
  79. Zampieron A, Jayasekera H, Elseviers M, Lindley E, De Vos JY, Visser R, et al. European study on epidemiology and the management of HCV in the haemodialysis population--Part 1: centre policy. *EDTNA ERCA J*. 2004;30(2):84-90.
  80. Lanphear BP, Linnemann CC Jr, Cannon CG, DeRonde MM, Pandy L, Kerley LM. Hepatitis C virus infection in healthcare workers: risk of exposure and infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15(12):745-50.
  81. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, Yamazaki C, Okamoto H, Tsuda F, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology*. 1992;16(5):1109-14.
  82. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: Its impact on clinical management. *Hepatology*. 2000;31(4):1014-8.
  83. Uriz J, Briz R. Historia natural de la infección por el VHC. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27 Suppl 2:51-8.
  84. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2005;9(3):383-98.
  85. Heller T, Seeff LB. Viral load as a predictor of progression of chronic hepatitis C? *Hepatology*. 2005;42(6):1261-3.
  86. Chen SL MT. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006;3:3(2):47-52.
  87. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(4):401-12.
  88. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, Rossi S, Silini E, Mondelli MU. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology*. 2007;46(5):1350-6.
  89. Pawlotsky JM. Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. *Trends Microbiol*. 2004;12(2):96-102.
  90. Alberti A. Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. *Liver Int*. 2011;31(Suppl. 1):18-22.
  91. Medina J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Hepatitis C virus-related extra-hepatic disease--aetiopathogenesis and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(2):129-41.
  92. Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: Some current issues. *J Hepatol*. 2004;40(2):341-52.
  93. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis*. 1990;162(2):569-70.

94. Mehta S, Levey JM, Bonkovsky HL. Extrahepatic manifestations of infection with hepatitis C virus. *Clin Liver Dis.* 2001;5(4):979–1008.
95. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat.* 2001;8(2):87–95.
96. Miyakawa Y, Okamoto H, Mayumi M. Classifying hepatitis C virus genotypes. *Mol Med Today.* 1995;1(1):20–5.
97. Cao C, Shi C, Li P, Tong Y, Ma Q. Diagnostic Virology Diagnosis of hepatitis C Virus (HCV) infection by antigen-capturing ELISA. *Clin Diagn Virol.* 1996;6(2-3):137–45.
98. Chevaliez S, Pawlotsky J. Virological techniques for the diagnosis and monitoring of hepatitis B and C. *Ann Hepatol.* 2009;8(1):7-12.
99. Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *Am J Med.* 1996;100(1):98–109.
100. Hellström UB, Sylvan SP, Decker RH, Sönnernborg A. Immunoglobulin M reactivity towards the immunologically active region sp75 of the core protein of hepatitis C virus (HCV) in chronic HCV infection. *J Med Virol.* 1993;39(4):325–32.
101. Negro F, Troonen H, Michel G, Giostra E, Albrecht M, Perrin L, et al. Lack of monomeric IgM anti-hepatitis C virus (HCV) core antibodies in patients with chronic HCV infection. *J Virol Methods.* 1996;60(2):179–82.
102. Sagnelli E, Coppola N, Marrocco C, Coviello G, Battaglia M, Messina V, et al. Diagnosis of hepatitis C virus related acute hepatitis by serial determination of IgM anti-HCV titres. *J Hepatol.* 2005;42(5):646–51.
103. Sagnelli E, Tonziello G, Pisaturo M, Sagnelli C, Coppola N. Clinical applications of antibody avidity and immunoglobulin M testing in acute HCV infection. *Antivir Ther.* 2012;17(7 Pt B):1453–8.
104. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Use of virologic assays in the diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis.* 2005;9(3):371–82.
105. Gadano A, Galdame O, Marciano S. Diagnosis of patients with suspected chronic hepatitis C infection. *Ann Hepatol.* 2010;9 Suppl:34–8.
106. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2001;345:41–52.
107. Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, Mizokami M, Iwasaki M, Tsugane S. Impact of viral load of hepatitis C on the incidence of hepatocellular carcinoma: A population-based cohort study (JPHC Study). *Cancer Lett.* 2011;300(2):173–9.
108. Firdaus R. Current molecular methods for the detection of hepatitis C virus in high risk group population: A systematic review. *World J Virol.* 2015;4(1):25.
109. Alter HJ, Sanchez-Pescador R, Urdea MS, Wilber JC, Lagier RJ, Di Bisceglie AM, et al. Evaluation of branched DNA signal amplification for the detection of hepatitis C virus RNA. *J Viral Hepat.* 1995;2(3):121–32.
110. Dienstag JL, Alter HJ. Non-A, Non-B Hepatitis: Evolving Epidemiologic and Clinical Perspective. *Semin Liver Dis.* 1986;6(1):67–81.
111. Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: A

- European collaborative study. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):973–7.
112. Tassopoulos NC. Treatment of patients with chronic hepatitis C and normal ALT levels. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:193–6.
  113. Loomba R, Rivera MM, McBurney R, Park Y, Haynes-Williams V, Rehermann B, et al. The natural history of acute hepatitis C: Clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(5):559–65.
  114. Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001;33(1):196–200.
  115. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289–93.
  116. Knodell R, Ishak K, Black W, Chen T, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):1: 431-5.
  117. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696–9.
  118. Cequera A, García León MC. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79(3):187–99.
  119. Gilmore I, Burroughs A, Murray-Lyon I, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut*. 1995;36(3):437–41.
  120. Mendoza J, Gómez-Domínguez E, Moreno-Otero R. Elastografía de transición (Fibroscan®), un nuevo método no invasivo en la valoración de la fibrosis hepática. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(6):220–2.
  121. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705–13.
  122. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343–50.
  123. 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.
  124. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008;48(5):835–47.
  125. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2007;56(7):968–73.
  126. Fernández-Varo G. Marcadores serológicos de fibrosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(Suppl. 2):10–6.
  127. Crespo G, Forns X, Navasa M. Marcadores séricos de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C. Valor pronóstico de los marcadores no invasivos de fibrosis en el trasplante de hígado. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(Suppl. 2):17–22.

128. 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;35(1):92–104.
129. Limketkai BN, Sutcliffe CG, Torbenson MS, Brinkley SC, Moore RD, Thomas DL, et al. Relationship of Liver Disease Stage and Antiviral Therapy With Liver-Related Events and Death in Adults Coinfected With HIV/HCV. *JAMA.* 2012;308(4):370-378.
130. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, et al. Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. *JAMA.* 2012;308(24):2584-93.
131. Swain MG, Lai M-Y, Shiffman ML, Cooksley WGE, Zeuzem S, Dieterich DT et al. A Sustained Virologic Response Is Durable in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin. *Gastroenterology.* 2010;139(5):1593–601.
132. 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 Ter.* 2010;31(4):502-8.
133. Calvaruso V, Craxì A. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int.* 2012;32 Suppl. 1:2–8.
134. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomised trial. *Lancet.* 2001;358(9286): 958-65.
135. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347(13):975–82.
136. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT et al. Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med.* 2011;365(11):1014–24.
137. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy R, Bzowej NH et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2405–16.
138. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1195–206.
139. 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;364(13):1207–17.
140. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Madrid. Comunidad de Madrid, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. Disponible en: [http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan\\_es\\_trategico\\_hepatitis\\_C.pdf](http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_es_trategico_hepatitis_C.pdf)

141. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet*. 2015;385(9973):1124–35.
142. Manns MP, Foster GR, Rockstroh JK, Zeuzem S, Zoulim F, Houghton M. The way forward in HCV treatment-finding the right path. *Nat Rev D*. 2007;6:991-1000.
143. 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;384(9956):1756–65.
144. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1604–14.
145. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): A randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2502–9.
146. 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;370(3):211–21.
147. 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;61(4):1127–35.
148. 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;370(16):1483–93.
149. Kamal SM. Advances in Treatment of Hepatitis C. En: Naglaa Allam, editor. *Advances in Treatment of Hepatitis C and B*. 1ª ed: InTech; 2017. p.13-48. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/advances-in-treatment-of-hepatitis-c-and-b/advances-in-treatment-of-hepatitis-c>
150. Vivancos MJ, Moreno A, Quereda C. Tratamiento del virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa: Aspectos prácticos y situación actual. *Rev Clínica Española*. 2018;218(1):29–37. A
151. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(3):649–59.
152. 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;370(20):1889–98.
153. 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;370(20):1879–88.

154. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology*. 2015;62(1):79–86.
155. Afdhal NH, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Flamm S, Guest L, et al. Failure With All-Oral DAA Regimens: Real-World Experience From the TRIO Network. *Gastroenterology*. 2016;150(4):S1097-S1097.
156. Terrault N, Shrestha R, Satapathy SK, O'Leary, Campsen J, Rosenau J et al. Novel approach for the prevention of recurrent hepatitis C in liver transplant recipients: Preliminary results from ongoing phase III trial with civacir. *Hepatology*. 2015;62:S271-S272.
157. Buggisch P, Wursthorn K, Stoehr A, Gauthier A, Atanasov PK, Petersen J. Real-World Effectiveness of Ledipasvir/Sofosbuvir 8 Weeks Chronic Hepatitis C Treatment. *Hepatology*. 2016;64(2):S811.
158. Wyles D, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology*. 2015;61(6):1793–7.
159. Bourlière M, Bronowicki J-P, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis*. 2015;15(4):397–404.
160. 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;370(17):1594–603.
161. Jacobson IM, Zeuzem S, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. SAPPHERE II: Phase 3 Placebo-Controlled Study of Interferon-Free, 12-Week Regimen of ABT-450/r/ABT-267, ABT-333, and Ribavirin in 394 Treatment-Experienced Adults With Hepatitis C Virus Genotype 1. *Gastroenterology*. 2014;146(5):S-904.
162. Welzel TM, Asselah T, Dumas EO, Zeuzem S, Shaw D, Hazzan R, et al. Ombitasvir , paritaprevir , and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis ( GARNET ): a single-arm , open-label , phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(7):494–500.
163. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1983–92.
164. 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;370(21):1973–82.
165. Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J*

- Hepatol. 2017;66(1):39-47.
166. Dieterich D, Bacon B, Flamm S, Kowdley K, Milligan S, Tsai N et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network - Academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. 2014. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. From the 2014 Liver Meeting November 7-11, 2014. Gastroenterol Hepatol (NY). 2014;10(12 Suppl 6):1-19.
  167. Jensen DM, O'Leary J, Pockros P, Sherman K, Kwo P, Mailliard M et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort. HCV-TARGET Study Group. 2014; 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston. From the 2014 Liver Meeting November 7-11, 2014.
  168. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etzkorn K, Rojter S, et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 and 8 Weeks) in Hepatitis C Virus Genotype 1-Infected Patients Without Cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase 3, Randomized Study. Hepatology. 2016;64(2):370-80.
  169. Lawitz E, Matusow G, Dejesus E, Yoshida EM, Felizarta F, Ghalib R, et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Cirrhosis: A Phase 3 Study (OPTIMIST-2). Hepatology. 2016;64(2):360-9.
  170. 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;368(20):1878-87.
  171. 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;368(20):1867-77.
  172. 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;370(21):1993-2001.
  173. Welzel TM, Nelson DR, Morelli G, Bisceglie A Di, Reddy RK, Kuo A, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 2 infection : results of the real-world, clinical practice HCV-TARGET study. Gut. 2017;66(10):1844-1852.
  174. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). Hepatology. 2016;63(5):1430-41.
  175. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2016;64(6):1224-31.
  176. Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver

- disease in a real-world cohort. *Gut*. 2016;65(11):1861–70.
177. Hézode C, Lebray P, De Ledinghen V, Zoulim F, Di Martino V, Boyer N, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme. *Liver Int*. 2017;37(9):1314–24.
  178. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(9):1049-1054.
  179. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373(8):705–13.
  180. Esmat GE, Shiha G, Abergel A, Asselah T, Kohli A, Kottitil S, et al. Integrated Analysis of SOF + RBV or LDV/SOF for the Treatment of Genotype 4 Chronic HCV Infection. *J Hepatol*. 2016;64(2):S769.
  181. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection ( PEARL-I ): a randomised , open-label trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2502-9.
  182. Asselah T, Hezode C, Qaqish RB, Elkhasbab M, Hassanein TI, Papatheodoridis G, et al. High SVR rates in patients with genotype 4 chronic hepatitis C infection and compensated cirrhosis with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir co-administered with ribavirin (AGATE-I). *Gastroenterol*. 2016;150(4):S1037-S1037.
  183. Waked I, Shiha G, Qaqish RB, Esmat G, Yosry A, Hassany M, et al. Ombitasvir , paritaprevir , and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):36–44.
  184. Hézode C, Abergel A, Chas J, Conti F, Cotte L, Tateo M, et al. Sustained Virologic Response to Daclatasvir and Sofosbuvir, with or without Ribavirin, among Patients in the French Daclatasvir ATU Programme Infected with HCV Genotypes 4, 5 and 6. *J Hepatol*. 2016;64(2):S755-S755.
  185. Buti M, Calleja JL, Forns X, Diago M, Ortega E, Crespo J, et al. Simeprevir plus Sofosbuvir for Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection: A Phase 3, Open-Label Study. *J Hepatol*. 2016;64(2):S220–1.
  186. Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(4):459–64.
  187. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, et al. Efficacy of Ledipasvir and Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, for 12 Weeks in Patients With HCV Genotype 3 or 6 Infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1454-1461.e1.
  188. Asociación española para el Estudio del Hígado. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2016 [acceso 12 de diciembre de 2018]. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Disponible en:

- [https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicasclinicas-2016-Manejo\\_HepatitisC.pdf](https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicasclinicas-2016-Manejo_HepatitisC.pdf)
189. Organización Mundial de la salud. Informe Mundial sobre las Hepatitis, 2017. Resumen de Orientación. OMS; 2017 [acceso 12 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255897/WHO-HIV-2017.06-spa.pdf;jsessionid=3151B7E74FA6D9E7D1EA1E7E959DD1FA?sequence=1>
  191. Liu Y, Wu F. Global Burden of Aflatoxin-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Risk Assessment. *Environ Health Perspect*. 2010;118(6):818–24.
  192. Shachaf CM, Kopelman AM, Arvanitis C, Karlsson Å, Beer S, Mandl S, et al. MYC inactivation uncovers pluripotent differentiation and tumour dormancy in hepatocellular cancer. *Nature*. 2004;431(7012):1112–7.
  193. Wong CM, Fan ST, Ng IO.  $\beta$ -catenin mutation and overexpression in hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2001;92(1):136–45.
  194. Merle P, de la Monte S, Kim M, Herrmann M, Tanaka S, Von Dem Bussche A, et al. Functional consequences of frizzled-7 receptor overexpression in human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1110–22.
  195. Calvisi DF, Ladu S, Conner EA, Factor VM, Thorgeirsson SS. Disregulation of E-cadherin in transgenic mouse models of liver cancer. *Lab Investig*. 2004;84(9):1137–47.
  196. Dihlmann S, von Knebel Doeberitz M. Wnt/ $\beta$ -catenin-pathway as a molecular target for future anti-cancer therapeutics. *Int J Cancer*. 2005;113(4):515–24.
  197. Vinyoles M, Del Valle-Pérez B, Curto J, Viñas-Castells R, Alba-Castellón L, García de Herreros A, et al. Multivesicular GSK3 Sequestration upon Wnt Signaling Is Controlled by p120-Catenin/Cadherin Interaction with LRP5/6. *Mol Cell*. 2014;53(3):444–57.
  198. Osada S, Kanematsu M, Imai H, Goshima S, Sugiyama Y. Evaluation of Extracellular Signal Regulated Kinase Expression and Its Relation to Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2005;201(3):405–11.
  199. Calvisi DF, Ladu S, Gorden A, Farina M, Conner EA, Lee J, et al. Ubiquitous Activation of Ras and Jak/Stat Pathways in Human HCC. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1117–28.
  200. Wiesenauer CA, Yip-Schneider MT, Wang Y, Schmidt CM. Multiple anticancer effects of blocking MEK-ERK signaling in hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2004;198(3):410–21.
  201. Sridhar SS, Hedley D, Siu LL. Raf kinase as a target for anticancer therapeutics. *Mol Cancer Ther*. 2005;4(4):677–85.
  202. Berasain C, García-Trevijano ER, Castillo J, Erroba E, Lee DC, Prieto J, et al. Amphiregulin: An early trigger of liver regeneration in mice. *Gastroenterology*. 2005;128(2):424–32.
  203. Berasain C, García-Trevijano ER, Castillo J, Erroba E, Santamaría M, Lee DC, et al. Novel Role for Amphiregulin in Protection from Liver Injury. *J Biol Chem*. 2005;280(19):19012–20.
  204. Castillo J, Erroba E, Perugorri MJ, Santamaría M, Lee DC, Prieto J, et al.

- Amphiregulin Contributes to the Transformed Phenotype of Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Cancer Res.* 2006;66(12):6129–38.
205. Schiffer E, Housset C, Cacheux W, Wendum D, Desbois-Mouthon C, Rey C, et al. Gefitinib, an EGFR inhibitor, prevents hepatocellular carcinoma development in the rat liver with cirrhosis. *Hepatology.* 2005;41(2):307–14.
206. Alexia C, Fallot G, Lasfer M, Schweizer-Groyer G, Groyer A. An evaluation of the role of insulin-like growth factors (IGF) and of type-I IGF receptor signalling in hepatocarcinogenesis and in the resistance of hepatocarcinoma cells against drug-induced apoptosis. *Biochem Pharmacol.* 2004;68(6):1003–15.
207. Satyanarayana A, Manns MP, Rudolph KL. Telomeres and telomerase: A dual role in hepatocarcinogenesis. *Hepatology.* 2004;40(2):276–83.
208. Amaravadi R, Thompson CB. The survival kinases Akt and Pim as potential pharmacological targets. *J Clin Invest.* 2005;115(10):2618–24.
209. Owonikoko TK, Khuri FR. Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway: Biomarkers of Success and Tribulation. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2013;33:e395–401.
210. Horie Y, Suzuki A, Kataoka E, Sasaki T, Hamada K, Sasaki J, et al. Hepatocyte-specific Pten deficiency results in steatohepatitis and hepatocellular carcinomas. *J Clin Invest.* 2004;113(12):1774–83.
211. Teufel A, Staib F, Kanzler S, Weinmann A, Schulze-Bergkamen H, Galle PR. Genetics of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007;13(16):2271–82.
212. Lozano G, Zambetti GP. Gankyrin: an intriguing name for a novel regulator of p53 and RB. *Cancer Cell.* 2005;8(1):3–4.
213. Higashitsuji H, Higashitsuji H, Itoh K, Sakurai T, Nagao T, Sumitomo H, et al. The oncoprotein gankyrin binds to MDM2/HDM2, enhancing ubiquitylation and degradation of p53. *Cancer Cell.* 2005;8(1):75–87.
214. Vegna S, Gregoire D, Moreau M, Lassus P, Durantel D, Assenat E, et al. NOD1 Participates in the Innate Immune Response Triggered by Hepatitis C Virus Polymerase. *J Virol.* 2016;90(13):6022–35.
215. Horner SM, Gale M. Regulation of hepatic innate immunity by hepatitis C virus. *Nat Med.* 2013;19(7):879–88.
216. Buonaguro L, Petrizzo A, Tornesello ML, Buonaguro FM. Innate immunity and hepatitis C virus infection: a microarray's view. *Infect Agent Cancer.* 2012;7(1):7.
217. Lopes JA, Borges-Canha M, Pimentel-Nunes P. Innate immunity and hepatocarcinoma: Can toll-like receptors open the door to oncogenesis? *World J Hepatol.* 2016;8(3):162-82.
218. Kinowaki K, Soejima Y, Kumagai A, Kondo F, Sano K, Fujii T, et al. Clinical and pathological significance of myeloid differentiation factor 88 expression in human hepatocellular carcinoma tissues. *Pathol Int.* 2017;67(5):256–63.
219. Liang B, Chen R, Wang T, Cao L, Liu Y, Yin F, et al. Myeloid Differentiation Factor 88 Promotes Growth and Metastasis of Human Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(11):2905–16.
220. Jia RJ, Cao L, Zhang L, Jing W, Chen R, Zhu MH, et al. Enhanced myeloid differentiation factor 88 promotes tumor metastasis via induction of epithelial–

- mesenchymal transition in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2014;5(3):e1103–e1103.
221. Wang EL, Qian ZR, Nakasono M, Tanahashi T, Yoshimoto K, Bando Y, et al. High expression of Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88 signals correlates with poor prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2010;102(5):908–15.
222. Wang Y, Jiang Y, Zhou J, Song W, Li J, Wang M, et al. Hepatitis C virus promotes hepatocellular carcinogenesis by targeting TIPE2, a new regulator of DNA damage response. *Tumor Biol.* 2016;37(11):15265–74.
223. Zhang X, Zhu C, Wang T, Jiang H, Ren Y, Zhang Q, et al. GP73 represses host innate immune response to promote virus replication by facilitating MAVS and TRAF6 degradation. *PLOS Pathog.* 2017;13(4):e1006321.
224. Cariani E, Pilli M, Barili V, Porro E, Biasini E, Olivani A, et al. Natural killer cells phenotypic characterization as an outcome predictor of HCV-linked HCC after curative treatments. *Oncoimmunology.* 2016;5(8):e1154249.
225. Selimovic D, El-Khattouti A, Ghozlan H, Haikel Y, Abdelkader O, Hassan M. Hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: An insight into molecular mechanisms and therapeutic strategies. *World J Hepatol.* 2012;4(12):342-55.
226. Maass T, Sfakianakis I, Staib F, Krupp M, R. Galle P, Teufel A. Microarray-Based Gene Expression Analysis of Hepatocellular Carcinoma. *Curr Genomics.* 2010;11(4):261–8.
227. He L, Tian DA, Li PY, He XX. Mouse models of liver cancer: Progress and recommendations. *Oncotarget.* 2015;6(27):23306-22.
228. Kannan RP, Hensley LL, Evers LE, Lemon SM, McGivern DR. Hepatitis C Virus Infection Causes Cell Cycle Arrest at the Level of Initiation of Mitosis. *J Virol.* 2011;85(16):7989–8001.
229. Park CY, Choi SH, Kang SM, Kang JI, Ahn BY, Kim H, et al. Nonstructural 5A protein activates  $\beta$ -catenin signaling cascades: Implication of hepatitis C virus-induced liver pathogenesis. *J Hepatol.* 2009;51(5):853–64.
230. Lin XJ, Chong Y, Guo ZW, Xie C, Yang XJ, Zhang Q, et al. A serum microRNA classifier for early detection of hepatocellular carcinoma: a multicentre, retrospective, longitudinal biomarker identification study with a nested case-control study. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):804–15.
231. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol.* 2016;65(4):719–26.
232. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2016;65(4):727–33.
233. Pol S. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol.* 2016;65(4):734–40.
234. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with

- chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2016;65(4):741–7.
235. Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, Laferl H, Al-Zoairy R, Stauber R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment. *J Hepatol.* 2016;65(4):856–8.
  236. Toyoda H, Kumada T, Tada T. Changes in patient backgrounds may increase the incidence of HCC after SVR in the era of IFN-free therapy for HCV. *Hepatology.* 2016;64(5):1818–9.
  237. Zavaglia C, Okolicsanyi S, Cesarini L, Mazzarelli C, Pontecorvi V, Ciaccio A, et al. Is the risk of neoplastic recurrence increased after prescribing direct-acting antivirals for HCV patients whose HCC was previously cured? *J Hepatol.* 2017;66(1):236–7.
  238. Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S, Gonçalves R, Albuquerque A, Pereira P, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *J Hepatol.* 2016;65(5):1070–1.
  239. Serti E, Park H, Keane M, O’Keefe AC, Rivera E, Liang TJ, et al. Rapid decrease in hepatitis C viremia by direct acting antivirals improves the natural killer cell response to IFN $\alpha$ . *Gut.* 2017;66(4):724–35.
  240. Nault JC, Colombo M. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: Controversy after the revolution. *J Hepatol.* 2016;65(4):663–5.
  241. Villani R, Facciorusso A, Bellanti F, Tamborra R, Piscazzi A, Landriscina M, et al. DAAs Rapidly Reduce Inflammation but Increase Serum VEGF Level: A Rationale for Tumor Risk during Anti-HCV Treatment. Kanda T, editor. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167934.
  242. Zhu AX, Duda DG, Sahani DV, Jain RK. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(5):292–301.
  243. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, de Biase D, Fornelli A, Masetti M, Tura A, et al. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(45):12896-953.
  244. Pozzato G, Mazzaro C, Dal Maso L, Mauro E, Zorat F, Moratelli G, et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin’s lymphomas: Meta-analysis of epidemiology data and therapy options. *World J Hepatol.* 2016;8(2):107-16.
  245. Mahale P, Sturgis EM, Tweardy DJ, Ariza-Heredia EJ, Torres HA. Association Between Hepatitis C Virus and Head and Neck Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(8).
  246. De Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, Engels EA, Morton LM, Bracci PM, et al. Hepatitis C and Non-Hodgkin Lymphoma Among 4784 Cases and 6269 Controls From the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(4):451–8.
  247. Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, Li B, Shao WY, Xu F, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol.* 2008;14(4):632–5.

248. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2012;57(1):69-76.
249. Fiorino S, Chili E, Bacchi-Reggiani L, Masetti M, Deleonardi G, Grondona AG, et al. Association between hepatitis B or hepatitis C virus infection and risk of pancreatic adenocarcinoma development: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2013;13(2):147-60.
250. Xu JH, Fu JJ, Wang XL, Zhu JY, Ye XH, Chen SD. Hepatitis B or C viral infection and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol*. 2013;19(26):4234-41.
251. Xing S, Li ZW, Tian YF, Zhang LM, Li MQ, Zhou P. Chronic hepatitis virus infection increases the risk of pancreatic cancer: A meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2013;12(6):575-83.
252. Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, Bertenthal D, Inadomi J, Rodriguez RA, et al. Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease. *Arch Intern Med*. 2007;167(12):1271.
253. Gordon SC, Moonka D, Brown KA, Rogers C, Huang MA, Bhatt N, et al. Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(4):1066-73.
254. Malaguarnera M, Gargante MP, Risino C, Ranno S, Berretta M, Cannizzaro MA, et al. Hepatitis C virus in elderly cancer patients. *Eur J Intern Med*. 2006;17(5):325-9.
255. Gonzalez HC, Lamerato L, Rogers CG, Gordon SC. Chronic Hepatitis C Infection as a Risk Factor for Renal Cell Carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2015;60(6):1820-4.
256. Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol*. 2013;190(5):1657-61.
257. Nagao Y, Sata M, Itoh K, Chiba I, Komiyama K, Yanoma S, et al. High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Hepatol Res*. 1997;7(3):206-12.
258. Birkenfeld S, Dreiherr J, Weitzman D, Cohen AD. A study on the association with hepatitis B and hepatitis C in 1557 patients with lichen planus. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011;25(4):436-40.
259. Lodi G, Olsen I, Piattelli A, D'Amico E, Artese L, Porter SR. Antibodies to epithelial components in oral lichen planus (OLP) associated with hepatitis C virus (HCV) infection. *J Oral Pathol Med*. 1997;26(1):36-9.
260. Petti S, Rabiei M, De Luca M, Scully C. The magnitude of the association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus: meta-analysis and case control study. *Odontology*. 2011;99(2):168-78.
261. Shengyuan L, Songpo Y, Wen W, Wenjing T, Haitao Z, Binyou W. Hepatitis C Virus and Lichen Planus. *Arch Dermatol*. 2009;145(9).
262. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P. Thyroid cancer in patients with hepatitis C infection. *JAMA*. 1999;281(17):1588.
263. Amin J, Dore GJ, O'Connell DL, Bartlett M, Tracey E, Kaldor JM, et al. Cancer

- incidence in people with hepatitis B or C infection: A large community-based linkage study. *J Hepatol.* 2006;45(2):197–203.
264. Swart A, Burns L, Mao L, Grulich AE, Amin J, O’Connell DL, et al. The importance of blood-borne viruses in elevated cancer risk among opioid-dependent people: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2012;2(5). pii:e001755.
  265. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1–85.
  266. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124(1):91–6.
  267. Juanbeltz R, Zozaya JM, Reparaz J, Castilla J, Sarobe MT, Úriz Otano JI, Ruiz de Alda MG SMR. Efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica. *An Sist Sanit Navar.* 2017;40(1):57-66.
  268. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Nazzal K, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(9):946–56.
  269. Di Martino V, Lebray P, Myers RP, Pannier E, Paradis V, Charlotte F, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: Long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology.* 2004;40(6):1426–33.
  270. Dultz G, Müller T, Petersen J, Mauss S, Zimmermann T, Muche M, et al. Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Combination Therapies for Treatment of Hepatitis C Virus in Elderly Patients: Results from the German Hepatitis C Registry. *Drugs and Aging.* 2018;35(9):843–57.
  271. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin.* 2006;127(3):113–7.
  272. Navarro D, Pérez S, Trigo M, Aguilera A. Prevalence and distribution of hepatitis C virus genotypes in Galicia during the period 2000-2015. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(4):256–9.
  273. Conti F, Brillanti S, Buonfiglioli F, Vukotic R, Morelli MC, Lalanne C, et al. Safety and efficacy of direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in a real-world population aged 65 years and older. *J Viral Hepat.* 2017;24(6):454–63.
  274. Louie KS, Micallef JM, Pimenta JM, Forssen UM. Prevalence of thrombocytopenia among patients with chronic hepatitis C: A systematic review. *J Viral Hepat.* 2011;18(1):1–7.
  275. Rial-Crestelo D, Rodríguez-Cola M, González-Gasca FJ, Geijo-Martínez P, Belinchón-Moya O, Martínez-Alfaro E, et al. Effectiveness of direct-acting antiviral therapy in patients with a HCV/HIV coinfection. A multicenter cohort study. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2018;110(1):35–42.
  276. Younossi ZM, Park H, Gordon SC, Ferguson JR, Ahmed A, Dieterich D, et al. Real-world outcomes of ledipasvir/sofosbuvir in treatment-naive patients with hepatitis C. *Am J Manag Care.* 2016;22(6 Spec No.):SP205-11.
  277. Curry MP, Bacon B, Dieterich D, Flamm SL, Guest L, Kowdley KV, et al.

- Effectiveness of 8 or 12 week LDV/SOF in Treatment-Naïve Patients With Non-Cirrhotic, Genotype 1 Hepatitis C: Real-World Experience From the TRIO Network. 2016. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston. From the 2015 Liver Meeting November 13-17, 2015.
278. Fox DS, McGinnis JJ, Tonnu-Mihara IQ, McCombs JS. Comparative treatment effectiveness of direct acting antiviral regimens for hepatitis C: Data from the Veterans administration. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 ;32(6):1136–42.
279. Baden R, Rockstroh JK, Buti M. Natural history and management of hepatitis C: Does sex play a role? *J Infect Dis.* 2014;209(Suppl. 3):81–5.
280. Vermehren J, Peiffer KH, Welsch C, Grammatikos G, Welker MW, Weiler N, et al. The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of drug–drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(8):856–65.
281. Lens S, Fernández I, Rodríguez-Tajes S, Hontangas V, Vergara M, Forné M, et al. Interferon-Free Therapy in Elderly Patients with Advanced Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1400–9.
282. Pariante A, Arpurt JP, Remy AJ, Rosa-Hézode I, Causse X, Heluwaert F, et al. Effects of age on treatment of chronic hepatitis C with direct acting antivirals. *Ann Hepatol.* 2019;18(1):193–202.
283. Ficha Técnica Harvoni® [Internet]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114958001/FT\\_114958001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114958001/FT_114958001.pdf)
284. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608–17.
285. Persico M, Aglitti A, Aghemo A, Rendina M, Lleo A, Ciancio A, et al. High efficacy of direct-acting anti-viral agents in hepatitis C virus-infected cirrhotic patients with successfully treated hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(12):1705–12.
286. Deterding K, Höner zu Siederdisen C, Port K, Solbach P, Sollik L, Kirschner J, et al. Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):889–901.
287. Hsu WF, Lai HC, Su WP, Lin CH, Chuang PH, Chen SH, et al. Rapid decline of noninvasive fibrosis index values in patients with hepatitis C receiving treatment with direct-acting antiviral agents. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):63.
288. Karasu Z, Tekin F, Ersoz G, Gunsar F, Batur Y, Ilter T, et al. Liver fibrosis is associated with decreased peripheral platelet count in patients with chronic hepatitis B and C. *Dig Dis Sci.* 2007;52(6):1535–9.
289. Van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol.* 2016;65(1 Suppl):S95–S108.
290. Medeiros T, Salviato CM, do Rosário NF, Saraiva GDN, Esberard EBC, Almeida JR, et al. Adverse effects of direct acting antiviral-based regimens in chronic hepatitis C patients: a Brazilian experience. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(6):1304–11.

291. Werner CR, Schwarz JM, Egetemeyr DP, Beck R, Malek NP, Lauer UM, et al. Second-generation direct-acting-antiviral hepatitis C virus treatment: Efficacy, safety, and predictors of SVR12. *World J Gastroenterol*. 2016;22(35):8050–9.
292. Varón A, Santos L, Tapias M, Cález C, Marín JI, Santos O, et al. Colombian experience in the treatment of hepatitis C with direct-acting antiviral agents. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(1):29–36.
293. Masip M, Tuneu L, Pagès N, Torras X, Gallego A, Guardiola JM, et al. Prevalence and detection of neuropsychiatric adverse effects during hepatitis C treatment. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(6):1143–51.
294. Sulkowski MS, Flamm S, Kayali Z, Lawitz EJ, Kwo P, McPhee F, et al. Short-duration treatment for chronic hepatitis C virus with daclatasvir, asunaprevir, beclabuvir and sofosbuvir (FOURward study). *Liver Int*. 2017;37(6):836–42.
295. Pesce V, Cormio A, Marangi LC, Guglielmi FW, Lezza AM, Francavilla A, et al. Depletion of mitochondrial DNA in the skeletal muscle of two cirrhotic patients with severe asthenia. *Gene*. 2002;286(1):143–8.
296. Smith M, Lim A. Profile of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6083-94.
297. Peveling-Oberhag J, Arcaini L, Bankov K, Zeuzem S, Herrmann E. The anti-lymphoma activity of antiviral therapy in HCV-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas: a meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2016;23(7):536–44.
298. Pompili M, Saviano A, De Matthaeis N, Cucchetti A, Ardito F, Federico B, et al. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma  $\leq 3$  cm. Results of a multicenter Italian survey. *J Hepatol*. 2013;59(1):89–97.
299. Ramadori G, Bosio P, Moriconi F, Malik IA. Case report: 8 years after liver transplantation: De novo hepatocellular carcinoma 8 months after HCV clearance through IFN-free antiviral therapy. *BMC Cancer*. 2018;18(1):2–7.
300. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 1997;26(2):485-490.
301. Aziz B, Nazar T, Akhlaq S. The frequency of occurrence of Hepatocellular Carcinoma after direct antiviral therapy in Hepatitis C virus patients. *Pakistan J Med Sci*. 2019 Jan 12;35(1):101-105.
302. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, Bisceglie AM Di, Richard K, Curto TM, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma and Associated Risk Factors in Hepatitis C-Related. *Gastroenterology*. 2013;136(1):138–48.
303. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5):S35–50.
304. Benvegnù L, Fattovich G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer*. 1994;74(9):2442–8.
305. Fattovich G, Ribero ML, Pantalena M, Diodati G, Almasio P, Nevens F, et al.

- Hepatitis C virus genotypes: Distribution and clinical significance in patients with cirrhosis type C seen at tertiary referral centres in Europe. *J Viral Hepat.* 2001;8(3):206–16.
306. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2009;50(6):1142–54.
307. Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Kobayashi M, Fujiyama S, Kawamura Y, et al. Complex association of virus- and host-related factors with hepatocellular carcinoma rate following hepatitis C virus clearance. *J Clin Microbiol.* 2019;57(1). pii:e01463-18.
308. Kobayashi M, Tanaka E, Sodeyama T, Urushihara A, Matsumoto A, Kiyosawa K. The Natural Course of Chronic Hepatitis C: A Comparison Between Patients With Genotypes 1 and 2 Hepatitis C Viruses. *Hepatology.* 1996;696–9.
309. Tanaka K, Ikematsu H, Hirohata T, Kashiwagi S. Hepatitis C Virus Infection and Risk of Hepatocellular Carcinoma Among Japanese: Possible Role of Type 1b (II) Infection. *JNCI.* 1996;88(11):742-746.
310. Iwane K, Kayahara T, Takabatake H, Morimoto Y, Iseki A, Mizuno M, et al. Recurrence of malignant lymphoma immediately after treatment for hepatitis C virus using direct-acting antivirals. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2019;116(2):177–83.
311. Red española de registros de cancer. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. *Redecan.* 2019;19:1–14. Disponible en: <http://redcan.org/es/page.cfm?id=210&title=estimaciones-de-la-incidencia-del-cancer-en-espana,-2019>.
312. Spaan M, van Oord G, Kreeft K, Hou J, Hansen BE, Janssen HL, et al. Immunological Analysis During Interferon-Free Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection Reveals Modulation of the Natural Killer Cell Compartment. *J Infect Dis.* 2016;213(2):216–23.
313. Serti E, Chepa-Lotrea X, Kim YJ, Keane M, Fryzek N, Liang TJ, et al. Successful Interferon-Free Therapy of Chronic Hepatitis C Virus Infection Normalizes Natural Killer Cell Function. *Gastroenterology.* 2015;149(1):190-200.e2.

## ***VIII. ANEXOS***



## VIII. ANEXOS

### 1. APROBACIÓN CEIm



#### COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Madrid, a 13 de Junio de 2017

El Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de la Princesa en su reunión del día 08-06-2017 (acta 11/17) evaluó el siguiente estudio de investigación:

**TITULO:** Aparición tardía de efectos adversos y descompensaciones tras la finalización del tratamiento con antivirales directos (AAD) de segunda generación en pacientes diagnosticados de hepatitis C crónica; versión 1: 10-04-17.

**TIPO:** Clasificado por la AEMPS como EPA-OD

**CODIGO:** MOR-AAD-2017-01

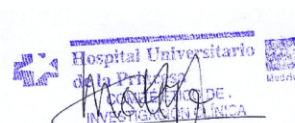
**Nº de Registro:** 3116\*

**Investigador Principal:** María Pérez Abánades (Servicio de Farmacia)

**Promotor:** Alberto Morell Baladrón (Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Princesa)

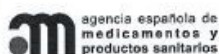
**Decisión tomada:** Aprobación (8-06-17)

Este Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos considera que el estudio de investigación es **ética y metodológicamente aceptable**. Asimismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto que está enmarcado dentro de las líneas de investigación prioritarias del Hospital Universitario de La Princesa.



Fdo: **Dra. M<sup>a</sup> de Mar Ortega Gómez**  
Secretaria del C.E.I.m.

## 2. APROBACIÓN AEMPS



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

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

**DESTINATARIO:** D<sup>a</sup> MARÍA PEREZ ABANADES

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **25 de mayo de 2017**, por D<sup>a</sup> **MARÍA PÉREZ ABANADES**, para la clasificación del estudio titulado "**Aparición tardía de efectos adversos y descompensaciones tras la finalización del tratamiento con antivirales directos (AAD) de segunda generación en pacientes diagnosticados de hepatitis C crónica**", con código **MOR-AAD-2017-01** y cuyo promotor es **ALBERTO MORELL BALADRÓN**, se emite resolución.

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

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

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

## ***IX. PUBLICACIONES***

## IX. PUBLICACIONES

### 1. PUBLICACIONES EN REVISTAS

Cidoncha Muñoz I, Pérez Abánades M, García Buey LC, Ortega Hernández-Agero T, Morell Baladrón A. Efectividad y seguridad a largo plazo de los antivirales de acción directa en pacientes con Hepatitis C crónica genotipos no-1. Rev. OFIL.ILAPHAR

Rev. OFIL.ILAPHAR 2019 [first on line] / ORIGINAL / 1

## Efectividad y seguridad a largo plazo de los antivirales de acción directa en pacientes con hepatitis C crónica genotipos no-1

CIDONCHA MUÑOZ I<sup>1</sup>, PÉREZ ABÁNADES M<sup>1</sup>, GARCÍA BUEY LC<sup>1</sup>, ORTEGA HERNÁNDEZ-AGERO T<sup>2</sup>, MORELL BALADRÓN A<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario de La Princesa, Madrid (España)

<sup>2</sup> Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid (España)

Fecha de recepción: 10/04/2019 - Fecha de aceptación: 02/05/2019

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar efectividad y seguridad de antivirales de acción directa (AADs) en el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes genotipos no-1, y mejora clínica al año postratamiento.

**Pacientes y métodos:** Estudio observacional retrospectivo en pacientes con HCC genotipos no-1 no co-infectados con VIH que iniciaron AADs entre abril-diciembre 2015. Variables recogidas: demográficas, diagnósticas, terapéuticas y clínicas. Se evaluó la efectividad según respuesta viral sostenida (RVS) en semana 12 postratamiento. Se registraron efectos adversos (EA), y complicaciones al año postratamiento.

**Resultados:** 46 pacientes. Edad media: 58 (9,9) años. 28 (60,9%) genotipo 3, 12 (26,1%) genotipo 4, 5 (10,9%) genotipo 2 y 1 (2,2%) genotipo 5. Pacientes naïve 27 (57,4%), 19 (41,3%) recibieron biterapia previa y 1 (2%) AADs pre-

vios. Al iniciar tratamiento 29 (63%) presentaban F4. Mediana GOT 62,5 U/L (IQR 41,7-96,5) y GPT 79 U/L (IQR 46-108,2). Mediana fibroScan: 18 (12,5) kPa. RVS: 91,5%. 38 (80,8%) pacientes presentaron algún EA: astenia (56,5%), cefaleas (41,3%), molestias gastrointestinales (32,6%), e insomnio (17,4%). Al año postratamiento 10 (21,7%) presentaban F4. Mediana GOT 21 U/L (IQR 18-26,2) y GPT 19 U/L (IQR 16-25,7). Fibroscan: 8,08 kPa. 5 (10,9%) desarrollaron tumores malignos: 1 reactivación de cáncer de vejiga, 2 hepatocarcinoma de novo, 1 cáncer colorrectal de novo y 1 cáncer de mama.

**Conclusiones:** Los AADs presentan efectividad y seguridad muy elevadas en la práctica clínica, que ha supuesto mejora clínica en los pacientes. Según nuestros resultados, podría existir relación entre AADs y desarrollo de tumores; son necesarios más datos a largo plazo para confirmarlo.

**Palabras clave:** Antivirales, hepatitis, complicaciones.

### Long-term effectiveness and safety of direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection non-1 genotypes

#### SUMMARY

**Objectives:** To analyze the effectiveness and safety of direct-acting antivirals (DAAs) for the treatment of hepatitis C virus (HCV) infection non-1 genotypes.

**Patients and methods:** Retrospective observational study of patients with HCV non-1 genotypes non-coinfected who initiated DAAs since April 2015 to December 2015. Demographic, diagnostic, therapeutic and clinical variables were collected. The effectiveness was evaluated according to sustained viral response (SVR) at week 12 after treatment. All side effects (SE) secondary to treatment, and long-term complications were reported.

**Results:** 46 patients were included, with a median age of 58 (9.9) years. 28 (60.9%) patients with genotype 3, 12 (26.1%) with genotype 4, 5 (10.9%) with genotype 2 and 1 (2.2%) with genotype 5. 27 (57.4%) patients were naïve, 19 (41.3%) patients received previous bitherapy and 1 (2.2%) received previous DAAs. At the start of therapy, 29 (63%) patients were cirrhotics (F4). The median GOT was 62.5 U/L (IQR 41.7-96.5) and GPT was 79 U/L (IQR 46-108.2). The median liver stiffness values using fibroScan was 18 (12.5) kPa. The sustained viral response (SVR) was 91.5%. 38 (80.8%) patients have experienced at least one SE: asthenia (56.5%),

headache (41.3%), gastrointestinal complaints (32.6%), e insomnia (17.4%). A year after treatment 10 (21.7%) patients were cirrhotics (F4). The median GOT was 21 U/L (IQR 18-26.2) and GPT was 19 U/L (IQR 16-25.7). The median liver stiffness values using fibroScan was 8.08 kPa. 5 (10.6%) patients developed malignant tumors: 1 patients developed reactivation of bladder cancer, 2 patients developed de novo hepatocellular carcinoma, 1 patient developed de novo colorectal carcinoma and 1 patient developed breast cancer.

**Conclusions:** Second generation of direct-acting antivirals is effective and safe in clinical practice, marked a clinical improvement in the patients. According to our preliminary results, there might be a link between DAAs and development of tumors; more long-term data are required for confirm it.

**Key Words:** Antivirals, hepatitis, complications.

✉ Isabel Cidoncha Muñoz • Hospital Universitario de La Princesa • C/Drago de León, 62 • 28006 Madrid (España)  
✉ isabel.cidoncha@salud.madrid.org

## 2. COMUNICACIONES A CONGRESOS

Cidoncha Muñoz I, Pérez Abánades M, Ortega Hernández-Agero T, García Buey LC, Morell Baladrón A. Efectividad y seguridad a largo plazo de los antivirales de acción directa en pacientes con Hepatitis C crónica genotipos no-1. Formato póster. En 63 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2018, Palma de Mallorca.

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA GENOTIPOS NO-1**  
 AUTORES: Cidoncha Muñoz I, Pérez Abánades M, Ortega Hernández-Agero T, García Buey ML, Morell Baladrón A

**OBJETIVO**

Evaluar efectividad y seguridad de los antivirales de acción directa (AADs) en el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes con genotipos no-1, y mejoría clínica al año de finalizar tratamiento.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

- Estudio observacional retrospectivo de pacientes con HCC genotipos no-1 no co-infectados con VIH que iniciaron tratamiento con AADs entre abril-diciembre 2015, seguidos durante 1 año.
- Variables recogidas: edad, sexo, fibrosis hepática (F0-F4), puntuación Child-Pugh, puntuación MELD, bilirrubina total, albúmina, transaminasas, genotipo, carga viral, AADs empleados, efectos adversos y complicaciones/descompensaciones postratamiento.
- Datos obtenidos del sistema de información clínica "Hygeia" y programa informático de dispensación a pacientes externos (Dominion®).
- El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica. Análisis estadístico realizado mediante el programa informático SPSS versión 15.0.

**RESULTADOS**

**Pacientes: 46 (67,4% hombres y 32,6% mujeres). Edad media: 58 (9,9) años.**  
 Tratamientos previos: Naive 27 (57,4%); Biterapia 19 (41,3%); AADs 1 (2,2%).  
**RVS: 91,5% ★**

**Genotipo**

Genotipo	% pacientes
Genotipo 2	10,9%
Genotipo 3	60,9%
Genotipo 4	26,1%
Genotipo 5	2,2%

**Tratamiento**

Tratamiento	% pacientes
DVC/SOF/ASBV	39,1%
LOV/SOF/ASBV	43,5%
OAAV/PTV/RTV	4,3%
SOF/ASBV	13%

Variable clínica	Basal	Año postratamiento
Fibroscan (media kPa-DS)	18 (12,5)	8,08
<b>Fibrosis hepática n (%)</b>		
F0-1	2 (4,3)	14 (40,0)
F2	4 (8,7)	6 (17,1)
F3	11 (23,9)	6 (17,1)
F4	29 (63,0)	10 (21,7)
<b>Child-Pugh n (%)</b>		
A	43 (93,5)	36 (78,3)
B	3 (6,5)	1 (2,2)
<b>Bilirrubina total (media mg/dL-desviación)</b>	1,1 (0,3)	0,7 (0,5)
<b>MELD (media-desviación)</b>	7,5 (2,1)	8,2 (3)
<b>Albúmina (media g/dL-desviación)</b>	4,3 (0,4)	4,5 (0,5)
<b>GOT (mediana U/L-IQR)</b>	62,5 (41,7-96,5)	21,0 (18,0-26,2)
<b>GPT (mediana U/L-IQR)</b>	79,0 (46,0-108,2)	19,0 (16,0-25,7)
<b>GGT (mediana U/L-IQR)</b>	62,0 (45,5-102,0)	29,0 (21,0-40,0)

**5 (10,9%) pacientes desarrollaron TUMORES MALIGNOS:**

- 1 paciente reactivación cáncer de vejiga
- 2 pacientes hepatocarcinoma de novo
- 1 paciente cáncer de colon de novo
- 1 paciente cáncer de mama, teniendo como antecedente cáncer de pulmón en RC

**CONCLUSIONES**

Los AADs para la HCC genotipo no 1 presentan una efectividad y seguridad muy elevadas en la práctica clínica, lo que ha supuesto mejoría clínica en los pacientes. Según nuestros resultados, podría existir relación entre AADs y desarrollo de nuevos tumores, pero son necesarios más datos a largo plazo para confirmarlo.

e-mail: isabel.cidoncha@salud.madrid.org

FIB Hospital Universitario de la Princesa

HOSPITAL SIN HUMO

63 Congreso SEFH. Palma de Mallorca