



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Tesis doctoral

**Nuevos horizontes en la epidemiología,
clínica, tratamiento y cribado de la
infección por el virus de la hepatitis C
en la era de los antivirales
de acción directa**

Doctorando:
Jordi Llaneras Artigues

Directoras de la tesis:
Dra. Maria Buti Ferret
Dra. María del Mar Riveiro-Barciela

Tutora de la tesis:
Dra. Maria Buti Ferret

Departament de Medicina
Programa de Doctorat de Medicina, Facultat de Medicina.
Universitat Autònoma de Barcelona 2022

A tu, Mariona
A voltros, Catalina i Toni

AGRAÏMENTS

Una carrera de fons. Això és el que ha estat escriure aquesta tesis doctoral, encara que vist en retrospectiva, una carrera gratificant. Parlo d'una carrera de fons ja que combinar una tasca investigadora amb una assistència completa a urgències no ha resultat fàcil. Però aquí és on ha estat clau el suport i caliu de molta gent a qui considero que sense ells i elles no seria qui soc, ni estaria on soc. Gràcies per haver-hi estat i per seguir essent-hi.

En primer lloc, i sense cap dubte, el meu agraïment va cap a la meva mentora sènior. Na Maria Buti, independentment de la seva més que reconeguda professionalitat dintre del món de la hepatologia, li he de reconèixer que ha sigut capaç de despertar la meua faceta d'investigador i, el més important, que aquesta no defallís. I probablement, aquest sigui el fet que fa que més la veneri, la capacitat per fer-me continuar fins al final amb la motivació suficient per acabar la tesis doctoral i fer-me sentir orgullós del meu treball. Això és per mi, l'essència d'una gran tutora i directora de tesis.

El meu segon agraïment, va per una gran amiga i a la vegada mentora, admirada des dels meus primers anys, essent, inicialment, un referent dintre la residència i actualment una de les meves grans amigues i confidents. Na Mar Riveiro, que sempre, ja siguin treballs d'investigació, projectes de docència, rutes de muntanya, escaperooms, camins gallecs o plans indecents, ha estat capaç de guiar-me i assegurar-me que no em rendís, mantenint aquella tenacitat i il·lusió per tot, pròpia d'una gallega amb arrels de Caravanchel. Gracias xefa.

En gran part, aquesta tesi no deixa de ser un viatge per tot la història natural de la hepatitis C i per tant, no puc deixar de citar, dintre aquest món un gran mestre i professor que m'ha agafat sota la seva ala i m'ha contagiats aquesta passió per l'estudi de les hepatitis virals, gràcies Dr. Rafael Esteban.

Agrair la gran implicació que ha tingut n'Ariadna Rando a tots els projectes que li hem anat plantejant, i la facilitat, sempre amb un gran somriure, de fer-los possibles. Estenc l'agraïment i respecte a en Francisco Rodríguez-Frías i tot el seu equip així com a en Josep Quer que han imprès el toc de qualitat de laboratori que demanava aquesta tesi.

Gràcies Lluís Viladomium, Lluís Castells, Bea i Meritxell per fer-me entendre el malalt cirròtic d'una forma professional i humana i gràcies Nyanyo per obrir-me una porta al fantàstic imaginari de la ciència pura. Així mateix a tota la resta del servei d'hepatologia per les ensenyances, motivació i recolzament durant la meua època de resident.

Em plau poder presumir d'haver fet una tesi transversal que permet la interrelació de dues de les meves passions professionals; l'hepatologia i les urgències. I probablement, aquí a urgències, és on he trobat els majors professors, referents, companys i sobretot amics. Ells i elles m'han transmes el que és un metge complet, a lluitar amb il·lusió per una cosa en la que creus malgrat les adversitats, a estar orgullós del que fas i del perquè ho fas. Un especial agraïment als grans professors que em van acollir de R1 i que passarien a ser grans amics, recolzant-me en cada moment complicat. Gràcies Francesc Sanpedro, Eva Domingo, Javier Sarrapio, Santi Aranda, Pablo Rodríguez de Vera, Clàudia Casellas, Lluís Jubany, entre molts altres, que espero que em disculpeu que no us citi. Una especial menció a les meves nenes que durant anys hem viscut grans batalles a urgències; Sheila, Ada, Irene,

Pérez i Soler part del Jordi que escriu aquestes línies es culpa vostra. Així mateix dir que la darrera empenta que demanava aquesta tesi, no hagués estat possible sense els consells, suports, reflexions i cerveses a mans de n'Ana Barreira, Cris Marcos i Paula Suanzes, qui m'ho diria!

No puc deixar de parlar de l'hospital sense agrair a tots i cada un dels residents que durant aquests 12 anys m'han suportat i tant m'han ensenyat. Gràcies als "Malignos" per ser la meua guàrdia natal on vaig créixer i sobretot, gràcies a tots i cadascun dels "Flanders" que m'han agafat com a adjunt referent, havent suportat obsessions, manies i exigències. Això també inclou la meua "troupe" de MAUS Flanders, un plaer créixer amb vosaltres.

Durant la elaboració de la tesi he necessitat molts consells i sempre he sabut on trobar els més encertats, valents i útils. Maribel, Jordi, Aleix i en especial a tu Aneta, gràcies per ser els "Consellers", crec que encara seguiré necessitant molts més consells. Sense oblidar aquells amb qui vaig començar aquest període de la medicina i que encara estan aquí, alguns en certa manera, passin els anys que passin, per vosaltres Roser, Naina, Gerard, Piti, Vir, Gina i per tu Toni.

Agraïment majúscul als meus CoRs, probablement sense ells mai hagués iniciat la tesi. Gràcies pel suport mutu per vèncer adversitats, fer màsters d'estadística, escapades fantàstiques, viatges de ensomni i sopars mallorquins amb grans reflexions. Probablement la medicina interna que he viscut no tindria ni una minúscula part de lo fantàstic que ha estat sense vosaltres. No vull posar un punt i apart perquè aquí no acaba res, encara em queda guanyar moltes més partides al Catan.

I per acabar gràcies família, gràcies Randuscos. Quica, Marruca, Joan, Carme, Aina, Toni Nostro, Coloma i Mercadal, gràcies per fer que malgrat dugui quasi 20 anys

a Barcelona tornar a sa roqueta sigui significat de família, caliu, riures i festa. Perquè tothom ho sap, ser Randa és “brutal”. Seguiré exigint dinars familiars cada vegada que torni, evidentment amb tots es cans i moixos que toquin. Ben conegut era es bon humor i sa broma des padrí Toni, sempre compensat per sa serietat i honestetat de sa padrina Catalina, un combinació perfecte que ha fet que sa família sigui un referent de respecte, estima i festa. Esper ser capaç de mantenir sa feina feta pes padrins.

Una de les persones més important a la meva vida ha estat amb jo des dels meus 3 anys, i malgrat som totalment oposats, a ell, li dec una infància fantàstica plena de bons moments i records genials que molts cops no n’he estat prou conscient. Probablement això ha fet que s’arribada de na Mariona hagi regirat tot es meu món, gràcies Toni per ser-hi quan érem petits, gràcies per quedar-te quan ho he necessitat i gràcies a tu i a n’Agnès per regalar-nos na Mariona.

Finalment, i potser la part més difícil, gràcies mumare i munpare. Gràcies per fer-me sentir orgullós des meus principis i valors, tot això és cosa vostra. També per fer-nos entendre que fer sa feina ben feta, ser pacient, meticulós i ambició te fa orgullós de lo que aconseguixes. I gràcies per entendre’m, encara que a vegades és molt complicat, i per animar-me a seguir els meus projectes i en certa manera somnis. Com ho heu fet tant bé?

A tots i a totes, salut i a viure!

ABREVIATURAS

AAD:	Antivirales de acción directa	EIA:	Enzima inmunoanálisis
ADN:	Ácido desoxirribonucleico	EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
ADNccc:	Ácido desoxirribonucleico circular covalentemente cerrado	ET:	Elastografía de transición
AEEH:	Asociación Española para el Estudio del Hígado	FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
ALT:	Alanina aminotransferasa	GLE:	Glecaprevir
Anti-HBc:	Anticuerpos contra el core de la hepatitis B	GT:	Genotipo del VHC
Anti-HBs:	Anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B	GZR:	Grazoprevir
Anti-VHC:	Anticuerpos contra el virus de la hepatitis C	HBeAg:	Antígeno e de la hepatitis B
Anti-VHD:	Anticuerpos frente al VHD	HBsAg:	Antígeno de superficie de la hepatitis B
APRI:	Índice de la relación entre AST y plaquetas	HEPA-C:	Registro Nacional de Hepatitis C
ARN:	Ácido ribonucleico	HSH:	Hombres que tienen sexo con hombres
AST:	Aspartato aminotransferasa	IgG:	Inmunoglobulina G
AVAC:	Años de vida ganados ajustados por calidad	IgM:	Inmunoglobulina M
AVG:	Años de vida ganados	IL-18B:	Interleucina 28B
CDC:	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>	INNs:	Inhibidores no nucleósidos
CIBEREHD:	Centro de Investigación Biomédica en Red para el Estudio del Hígado y las Enfermedades Digestivas en España	INR:	cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina
CTP:	Child-Turcotte-Pugh.	INs:	Inhibidores nucleó(s)ticos
CHC:	Carcinoma hepatocelular	IPs:	Inhibidores de la proteasa
DAC:	Daclatasvir	kPa:	Kilopascales
DSV:	Dasabuvir	LDV:	Ledipasvir
EASL:	<i>European Association for the Study of the Liver</i>	LID:	Límite inferior de detección de carga viral
EBR:	Elbasvir	MELD:	Model for End-stage Liver Disease
eGFR:	Tasa de filtrado glomerular estimado	mg:	Miligramos
		mL:	Mililitro
		OBV:	Ombitasvir
		OMS:	Organización Mundial de la Salud
		PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa
		PIB:	Pibrentasvir

PTV:	Paritaprevir
RCUI:	Relación coste-utilidad incremental
RCUM:	Relación coste-utilidad media
RVS:	Respuesta virológica sostenida
SARS-Cov2:	Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo
SMV:	Simeprevir
SOF:	Sofosbuvir
SU:	Servicios de Urgencias
UDVP:	Usuarios de drogas por vía parenteral
UI:	Unidades internacionales
VEL:	Velpatasvir
VHA:	Virus de la hepatitis A
VHB:	Virus de la hepatitis B
VHC:	Virus de la hepatitis C
VHD:	Virus de la hepatitis D
VHE:	Virus de la hepatitis E
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana
VOX:	Voxilaprevir

ÍNDICE

Resumen	16		
Abstract	19		
1. Introducción	23		
1.1. Hepatitis agudas virales	25		
1.1.1 Definición de las hepatitis agudas virales	25		
1.1.1.1 Virus de la hepatitis A (VHA)	26		
1.1.1.2 Virus de la hepatitis E (VHE)	27		
1.1.1.3 Virus de la hepatitis B (VHB)	28		
1.1.1.4 Virus de la hepatitis D (VHD)	30		
1.1.1.5 Virus de la hepatitis C (VHC)	31		
1.1.2. Relevancia y epidemiología de las hepatitis agudas	35		
1.2. Hepatitis C crónica	36		
1.2.1. Epidemiología de la hepatitis crónica C	36		
1.2.2. Diagnóstico de la hepatitis crónica C	37		
1.2.3. Tratamiento de la infección crónica por VHC	39		
1.2.3.1. Inicios en el tratamiento de la infección por VHC	40		
1.2.3.2. Tratamientos con antivirales de acción directa (AAD)	41		
1.2.3.3. Tratamiento de los pacientes que fracasan a AAD	47		
1.3. Cribado del virus de la hepatitis C	48		
1.3.1. Estrategias de cribado del VHC	49		
1.3.2. Indicaciones actuales del cribado del VHC en España	50		
1.3.3. Nuevos escenarios para el cribado del VHC	52		
2. Hipótesis del estudio de la tesis doctoral	57		
3. Objetivo principal y secundarios	61		
4. Material y métodos	65		
4.1. Etiología de las hepatitis agudas virales en urgencias	67		
4.2. Eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en pacientes con VHC crónica previamente tratados con AAD	69		
4.3. Estrategia de cribado del VHC en el servicio de Urgencias	72		
4.4. Análisis estadístico de los tres trabajos	76		
5. Resultados	79		
5.1. Etiología de las hepatitis agudas virales en urgencias	81		
5.2. Eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en pacientes con VHC crónica previamente tratados con AAD	88		
5.3. Estrategia de cribado del VHC en el servicio de Urgencias	94		
6. Discusión	107		
6.1. Discusión global	109		
6.2. Limitaciones	123		
7. Conclusiones	127		
8. Líneas de futuro	131		
9. Referencias bibliográficas	137		
10. Anexos	163		
10.1. Consentimiento informado y aprobación institucional	165		
10.2. Financiación y apoyo económico	165		

RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis C ha sufrido un cambio radical por la aparición de los nuevos antivirales de acción directa, hecho que ha permitido el plantearse estrategias de erradicación de la infección.

El objetivo de esta tesis pretende establecer nuevos horizontes hacia la identificación, cribado y manejo de la hepatitis C desde tres ángulos diferentes como son la epidemiología, el tratamiento y el cribado.

El primer trabajo de esta tesis doctoral tiene la intención de describir la etiología de las hepatitis agudas virales en una cohorte de adultos atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Vall d'Hebron durante un período de 4 años. De los 100 casos que se registraron, la hepatitis B sigue siendo la etiología más frecuente con un 28% de los casos, predominando en pacientes emigrantes de zonas sin programas de vacunación universal. Como segunda etiología se describió el virus de la hepatitis E con un 18% de los casos, probablemente asociado a la mejoría de las técnicas diagnósticas actuales. Finalmente, el virus de la hepatitis C ocupa la tercera causa siendo la etiología que más impacto sanitario generó, ingresando hasta en un 76% de los casos. El factor de riesgo más frecuente asociado a la infección por VHC fueron las conductas sexuales de riesgo. La evolución a cronicidad se observó en un 41% de los pacientes, alcanzando todos ellos la curación con antivirales de acción directa.

Pese a las altas tasas de curación con antivirales de acción directa contra la infección por el virus de la hepatitis C, existe un 5% de pacientes que fracasan a

estos. El segundo trabajo que compone esta tesis doctoral evaluó en una cohorte multicéntrica española, la eficacia y seguridad de la combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en pacientes con hepatitis C crónica. Se incluyeron 137 pacientes que habían fracasado previamente a un tratamiento con antivirales de acción directa. Se reportó una respuesta virológica sostenida del 95% viéndose que el grado de fibrosis hepática o la presencia de sustituciones asociadas a resistencias no impactaron sobre la respuesta. Los pacientes no respondedores fueron mayoritariamente genotipo 3 con fibrosis hepática avanzada o cirrosis y que previamente habían recibido la combinación de sofosbuvir/daclatasvir. El tratamiento resultó ser seguro, no se reportaron efectos secundarios relevantes que condicionaron la suspensión de este.

En línea con las recomendaciones de la OMS sobre la eliminación del virus de la hepatitis C en el año 2030 y dada la posibilidad de realizar un diagnóstico en urgencias de las principales etiologías virales de la hepatitis se planteó el tercer trabajo que compone esta tesis doctoral. Se diseñó un estudio poblacional a través de una estrategia de salud de cribado de la infección por el virus de la hepatitis C en las urgencias del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Se cribó un total de 17.560 adultos en urgencias durante dos años. La prevalencia de anticuerpos frente al VHC fue de 3,8% y de infección activa del 0,7% (ARN del VHC detectable), siendo dichas tasas de prevalencia tres veces superiores que en la población general. Esta estrategia permitió la vinculación con las consultas de hepatología del 54% de los pacientes con hepatitis C activa. Asimismo, se realizó un estudio coste-efectividad de la estrategia de cribado del VHC frente a no cribar, mostrando que el cribado en urgencias es coste-efectivo de forma similar a otras estrategias de cribado bien establecidas.

Así pues, esta tesis doctoral permite concluir que la infección de la hepatitis C sigue siendo de elevada relevancia como agente etiológico de hepatitis aguda

habiéndose descrito un cambio de paradigma en los pacientes y factores de riesgo asociados a dicha infección. Pese a la alta eficacia de los antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C siguen existiendo un reducido número de fallos terapéuticos que pueden rescatarse de forma segura y efectiva mediante la combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. La erradicación del VHC debe encaminarse a incrementar el diagnóstico a través de programas de cribado poblacional. Los servicios de urgencias pueden ser un escenario en donde estrategias de cribado y vinculación pueden ser altamente coste-efectivas.

ABSTRACT

Hepatitis C virus infection has undergone a radical change in recent years. The emergence of new direct-acting antivirals has made possible to consider strategies for eradicating the infection.

The aim of this thesis is to establish new horizons towards the identification, screening, and management of hepatitis C from three different angles such as epidemiology, treatment, and screening.

The first work of this doctoral thesis aims to describe the aetiology of acute viral hepatitis in a cohort of adults treated in the emergency department of the Hospital Vall d'Hebron over a period of 4 years. Of the 100 cases recorded, hepatitis B remains the most frequent aetiology with 28% of cases, predominantly in migrant patients from areas without universal vaccination programmes. Hepatitis E virus was described as the second most frequent aetiology with 18% of cases, probably associated with the improvement of current diagnostic techniques. Finally, hepatitis C virus was the third cause, being the aetiology with the highest health impact, accounting for 76% of cases. The most frequent risk factor associated with HCV infection was risky sexual behaviour. Chronic disease progression was observed in 41% of patients, all of whom were cured with direct-acting antivirals.

Despite the high cure rates with direct-acting antivirals against hepatitis C virus infection, there are 5% of patients who fail these antivirals. The second study in this dissertation evaluated the efficacy and safety of the combination sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C in a Spanish

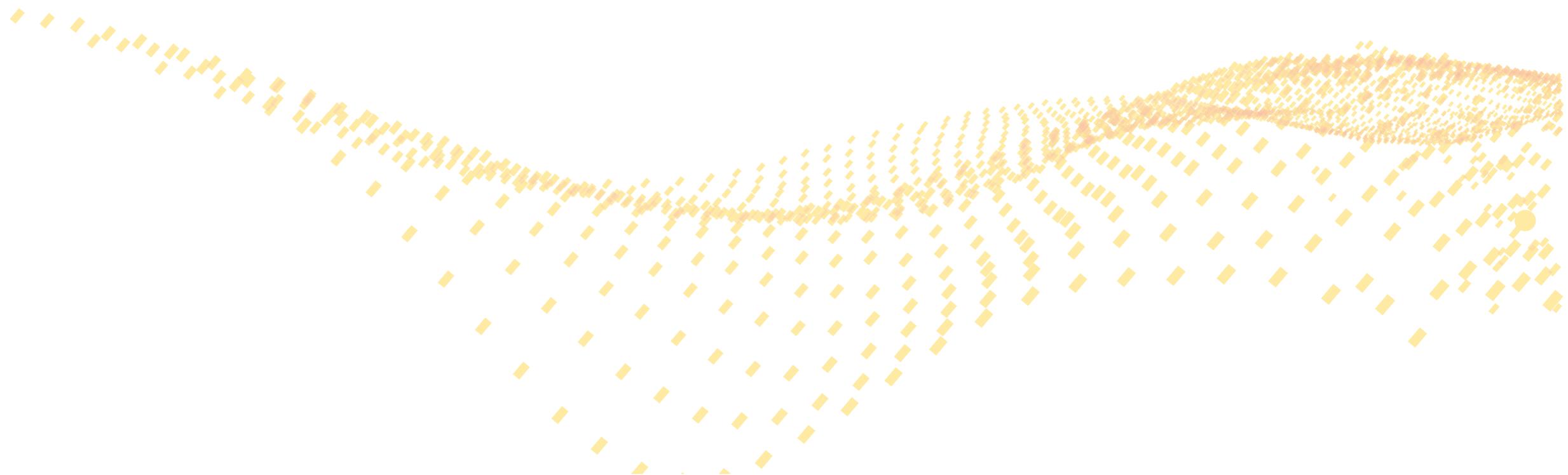
multicentre cohort. A total of 137 patients who had previously failed treatment with direct-acting antivirals were included. A 95% sustained virologic response was reported, showing that the degree of liver fibrosis or the presence of resistance-associated substitutions did not impact response. Non-responders were mostly genotype 3 patients with advanced liver fibrosis or cirrhosis who had previously received the sofosbuvir/daclatasvir combination. Treatment was safe, with no relevant side-effects reported that led to discontinuation of treatment.

The third and final work of this doctoral thesis was proposed in line with the WHO recommendations on the elimination of the hepatitis C virus by 2030 and given the possibility of making a diagnosis of viral hepatitis in the emergency department. A population-based study was designed through a health strategy of screening for hepatitis C virus infection in the emergency department of the Hospital Universitari Vall d'Hebron. A total of 17,560 adults were screened in the emergency department over two years. The prevalence of HCV antibodies was 3.8% and of active infection 0.7% (detectable HCV RNA), these prevalence rates being three times higher than previously described. This strategy allowed 54% of patients with active hepatitis C to be linked to hepatology consultations. In addition, a cost-effectiveness study of HCV screening strategy versus no screening was performed, showing that ED screening is cost-effective in a similar way to other well-established screening strategies.

In conclusion, this doctoral thesis concludes that hepatitis C infection remains highly relevant as an etiological agent of acute hepatitis. Despite the high efficacy of direct-acting antivirals against hepatitis C virus, there are still a small number of therapeutic failures that can be safely and effectively rescued by the sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir combination. HCV eradication should be aimed at increasing diagnosis through population-based screening programs.

HCV eradication should aim to increase diagnosis through population-based screening programmes. Emergency departments can be settings where screening and linkage strategies can be highly cost-effective.

INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

1.1. Hepatitis agudas virales

1.1.1. Definición de las hepatitis agudas virales

La hepatitis aguda es un síndrome que describe la inflamación aguda del parénquima hepático secundaria a una lesión de los hepatocitos que da como resultado un aumento de los niveles de transaminasas hepáticas y por lo tanto un deterioro de la función hepática (1, 2). Analíticamente la hepatitis aguda se define como la elevación de los niveles de transaminasas 10 veces por encima del límite superior de la normalidad (2–5). La clínica puede oscilar desde pacientes asintomáticos a un amplio abanico de síntomas inespecíficos como malestar general, astenia, anorexia, náuseas, febrícula, cefalea etc., hasta más específicos como dolor abdominal ictericia o incluso ascitis y encefalopatía hepática en situaciones de insuficiencia hepática (6).

Se define como hepatitis aguda aquella en la que el periodo de elevación de transaminasas (traducción bioquímica de daño inflamatorio hepatocelular) es menor a seis meses, presentando posteriormente una normalización de las pruebas de función hepática. En cambio, si dicha inflamación se prolonga más allá de seis meses, se establece que la hepatitis aguda ha cronicado denominándose hepatitis crónica (7, 8). Asimismo, la hepatitis aguda puede presentar un curso tórpido con deterioro grave de la función hepática desarrollando una insuficiencia hepática grave o fulminante que asocia un fallo multiorgánico, situación clínica de elevada mortalidad (9).

La etiología de la hepatitis aguda es muy heterogénea pudiendo tener desde un origen tóxico-farmacológico, autoinmunitario, patología biliar, enfermedades

hepáticas específicas del embarazo/puerperio, origen isquémico, metabólico o incluso afectación por enfermedades infiltrativas, incluyendo las neoplasias, entre muchas otras causas (4, 5, 7, 10). Pero la etiología más frecuente de las hepatitis agudas, a nivel global, es infecciosa. Dentro de los virus hepatotropos los más prevalentes son, el virus de la hepatitis A, B, C, D y E. El virus de la hepatitis A (VHA) y el virus de la hepatitis E (VHE) se relacionan principalmente con mecanismo de transmisión fecal-oral, y los virus de la hepatitis B (VHB), la hepatitis D (VHD) y la hepatitis C (VHC) se transmiten fundamentalmente por vía parenteral (11). Además, existen varios virus no hepatotropos que pueden causar hepatitis aguda, siendo la afectación hepática parte de la infección diseminada. Los más comunes son la familia de los herpes virus como son el citomegalovirus (CMV) o el virus de Epstein Barr (VEB) y más recientemente el SARS-CoV-2, entre otros (8, 12–14).

El virus de la hepatitis A (VHA) es un ARN virus de la familia Picornaviridae cuya vía de transmisión es principalmente fecal-oral (15). La hepatitis A cursa en brotes relacionados con un saneamiento deficiente, el hacinamiento o la contaminación de los alimentos y el agua (16). Su prevalencia a nivel mundial es heterogénea siendo endémico en algunas áreas de África subsahariana y del Sudeste asiático. La prevalencia del VHA es proporcionalmente inversa a las rentas de los países, siendo la prevalencia en Europa Occidental y Norte América mucho menor (17). En los países de rentas altas los factores de riesgo más asociados a la transmisión del VHA son los viajeros a zonas endémicas, hombres que practican sexo con hombres (HSH) y los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) (18, 19). La presentación clínica puede ser desde asintomática, principalmente en niños, hasta cuadro de ictericia grave, dolor abdominal, con náuseas y vómitos asociado a alteración de las pruebas de función hepática que en casos muy aislados puede conducir a la insuficiencia hepática aguda, siendo anecdótico la necesidad de trasplante hepático o la muerte (20, 21). El diagnóstico se realiza a través de la sospecha

clínica y mediante estudios serológicos basándose en la detección de anticuerpos IgM contra el VHA (22). No existe un tratamiento específico siendo el tratamiento en los casos moderados-graves, básicamente, las medidas de soporte generales. En la gran mayoría de los casos presenta una correcta evolución con resolución del cuadro en varias semanas sin secuelas. Las medidas preventivas higiénico-dietéticas y la vacunación son el pilar fundamental para la prevención de la infección (15).

El virus de la hepatitis E (VHE) es el otro agente viral de transmisión fecal-oral. Se trata de un virus con una cadena simple de ARN englobado en la familia *Hepeviridae* (23). Pese a una probable infraestimación, el VHE tiene una prevalencia global muy elevada, siendo de hecho la causa más frecuente a nivel mundial de hepatitis aguda, debido al elevado número de casos en países de bajos ingresos con un sistema deficiente en el saneamiento de las aguas (genotipos 1 y 2) (24). En países de altos ingresos, la hepatitis E es una zoonosis siendo la vía de transmisión más frecuente la ingesta o manipulación de carne de cerdo o carne de caza (genotipos 3 y 4) (25, 26). La infección por el VHE es generalmente asintomática y autolimitada. Se estima que tan sólo aproximadamente el 2% de los pacientes con infección aguda por el VHE desarrollan sintomatología con una presentación similar al de otras hepatitis agudas (27). En las personas inmunocompetentes y sin patologías previas suelen tener un curso benigno. Un grupo de alto riesgo para la infección del VHE son los pacientes con una enfermedad hepática crónica avanzada, en los que se puede inducir el desarrollo de una insuficiencia hepática aguda sobre su lesión crónica (*acute-on-chronic liver failure*), situación asociada a una alta mortalidad (23, 25). Los pacientes inmunodeprimidos, como por ejemplo los receptores de trasplantes de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos, o los sujetos infectados por el VIH, tienen un mayor riesgo de presentar una hepatitis aguda grave (28). Además, estos sujetos inmunosuprimidos, sobre todo

trasplantados, existe el riesgo de cronificación de la hepatitis E, entidad asociada a una rápida progresión de la fibrosis hepática y finalmente cirrosis (29). Otro grupo con alto riesgo de morbilidad y mortalidad por la infección aguda por VHE son las gestantes, habiéndose reportado tasas de fallo hepático agudo y muerte del 25-30% en países de ingresos bajos (25, 30). Por norma general, la hepatitis aguda E no requiere de terapia específica, siendo suficiente el tratamiento sintomático de soporte. En casos graves puede plantearse el tratamiento con ribavirina para intentar reducir la viremia del VHE (23).

El virus de la hepatitis B (VHB) constituye un importante problema de salud a nivel mundial, con gran impacto a nivel de morbimortalidad. El VHB pertenece a la familia *Hepadnaviridae* y está formado por una doble cadena de ADN (31). La infección aguda por el VHB genera la expresión de grandes cantidades de una proteína viral, el antígeno de superficie del VHB (HBsAg), siendo considerado éste el marcador de infección por el VHB (32). Asimismo, en las fases iniciales se observa la aparición de del ADN viral y del antígeno e (HBeAg), definidos los dos como marcadores de replicación viral. A los pocos días de la infección aguda (aproximadamente 15 días), aparecen los anticuerpos de tipo IgM específicos contra el core del virus B (anti-HBc IgM), que incluso preceden a la aparición del HBsAg (32). Si el paciente presenta una correcta situación inmunológica se producirá un aclaramiento del HBsAg y desaparición del ADN del VHB, quedando el anti-HBc, como único marcador detectable tras la resolución de la infección. En algunos pacientes tras el aclaramiento del HBsAg expresan anticuerpos anti-HBs definido como un marcador de inmunidad en contra del VHB. Este marcador, anti-HBs, es el único marcador expresado en los pacientes vacunados, pero sin infección previa por el VHB (32). Además, puede existir la situación de hepatitis B oculta que se define por la presencia de ADN-VHB en el suero del paciente o bien en los hepatocitos en forma de ADNccc (ADN circular covalentemente cerrado), en ausencia de expresión del HBsAg, pero con gran relevancia

la detección de dicha situación, sobre todo, en aquellos pacientes que van a recibir tratamiento inmunosupresor por el elevado riesgo a reactivación del VHB (33).

La cronificación de la hepatitis B se define como la persistencia durante más de 6 meses del HBsAg. Más del 95% de los casos de hepatitis aguda en los adultos se resuelve espontáneamente sin requerir tratamiento específico (32). La cronificación de la infección se asocia principalmente a la edad de la infección por VHB siendo las tasas de cronificación en torno al 90% en la infección infantil y perinatal. Se estima una prevalencia a nivel mundial de aproximadamente 292 millones de personas HBsAg positivas, siendo las áreas de mayor prevalencia de la infección África subsahariana y Sudeste asiático (34). El principal medio de transmisión en los países de alta prevalencia es la transmisión vertical (principalmente perinatal) de madres HBsAg positivas a los recién nacidos. Las transmisiones horizontales se producen principalmente por vía parenteral (iatrogenia o drogas por vía parenteral) aunque ciertas conductas sexuales (HSH) están siendo una fuente emergente de contagios (35). La hepatitis B aguda puede presentar un abanico amplio de síntomas, desde ser totalmente asintomática a presentar un curso típico de hepatitis aguda o bien una hepatitis fulminante (<1% de adultos) con una elevada mortalidad. La hepatitis B crónica presenta varias fases clínicas y serológicas en función de su evolución (TABLA 1), presentando como estadio final la cirrosis hepática que se observa en entre un 8-20% a los 5 años de evolución en pacientes no tratados y la eventual aparición de un carcinoma hepatocelular (CHC) (36). Además del daño hepático propio de la hepatitis crónica, se han descrito un gran número de manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección por VHB, principalmente en niños.

	HBeAg positivo		HBeAg negativo	
	Infección crónica	Hepatitis crónica	Infección crónica	Hepatitis crónica
HBsAg	Alto	Alto/Intermedio	Bajo	Intermedio
ADN VHB	>10 ⁷ IU/mL	10 ⁴ -10 ⁷ IU/mL	< 2,000 IU/mL*	> 2,000 IU/mL
Niveles ALT	Normales	Elevados	Normales	Elevados
Enfermedad hepática	No / Mínima	Moderada / Grave	No	Moderada / Grave

*En los pacientes sin signos de hepatitis crónica los niveles de ADN del VHB pueden oscilar entre 2,000 – 20,000 UI/mL.

TABLA 1. Clasificación de los pacientes con infección crónica por el VHB según marcadores virales del VHB y de enfermedad hepática. Adaptación Guía de manejo del VHB de la EASL, Journal of Hepatology 2017(36).

Actualmente se dispone de un amplio arsenal de fármacos contra la hepatitis por VHB siendo la piedra angular los análogos de nucleós(t)idos (37). La indicación de tratamiento viene condicionada por la situación clínica, virológica y serológica del paciente (36). Asimismo, la existencia de una vacunación efectiva frente al VHB ha condicionado una disminución drástica la prevalencia en aquellos países que la ha incorporado en el calendario vacunal (38).

El virus de la hepatitis Delta (VHD) es un virus ARN defectivo perteneciente a la familia de los *Deltaviridae*. El VHD requiere la infección concomitante del VHB ya que requiere la presencia del HBsAg para ser infeccioso (38). La infección por VHD puede ocurrir en dos contextos: la coinfección VHB/VHD o la superinfección por VHD (39). La coinfección resulta de la infección simultánea del VHB y VHD, situación clínica compatible con una hepatitis B aguda, asociándose a un bajo riesgo (aproximadamente del 5%) de cronificación. La superinfección consiste en la infección por VHD en una persona previamente infectada por el VHB, incrementándose en esta situación la probabilidad de hepatitis fulminante y la de cronificación hasta en un 90%. La infección crónica por VHD presenta una evolución más rápida a cirrosis y mayor riesgo de desarrollo de CHC que la mono infección

por VHB (40, 41). El diagnóstico se basa en determinación de anticuerpos frente al VHD (anti-VHD) y del ARN del VHD (39). En la actualidad existe un único tratamiento aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para la hepatitis D, la bulevirtide un inhibidor de la entrada del VHB y VHD en el interior de los hepatocitos (42). Existe amplia experiencia con interferón, que pese a tratarse de un fármaco no aprobado para la hepatitis D, hasta ahora ha sido el único tratamiento disponible, aunque asociado a una baja tasa de respuesta virológica sostenida y mala adherencia. Actualmente existen varias líneas terapéuticas en proceso de investigación hecho que justifica un cribado del VHD a todos los pacientes diagnosticados de infección por VHB (43).

El virus de la hepatitis C (VHC) fue identificado en 1989, a raíz de la documentación de varios casos de hepatitis crónica supuestamente transmitida por sangre con estudios microbiológicos que la definían como hepatitis “no A” y “no B”. Michael Houghton y su equipo identificó el ARN de un virus de una única cadena englobado en la familia de los *Flaviviridae*, descubrimiento por el que fueron reconocidos con el Premio Nobel de Medicina en el año 2020 (37, 44). Se han descrito un total de al menos 8 genotipos diferentes del VHC (y a su vez un gran número de subtipos de estos genotipos) con características virológicas y epidemiológicas distintivas (45). En 2020 se estimó que 58 millones de personas estaban infectadas por el VHC a nivel mundial, y que un porcentaje importante de ellas desconocían que estaban infectadas (46). Este hecho es debido a que la mayoría de los casos la hepatitis C cursa de forma asintomática, dificultando la posibilidad de establecer una incidencia real sobre la magnitud de la infección por VHC en un territorio determinado. Entre las 2-8 semanas del contagio, hasta en el 30% de los casos pueden desarrollar clínica, que incluyen síntomas inespecíficos como astenia, pérdida de peso o anorexia, asociados a elevación de transaminasas, que suele ocurrir entre la semana 6 a 8 del contagio. La ictericia sólo suele aparecer

en el 30% de los pacientes, pero el desarrollo de insuficiencia hepática aguda es infrecuente (45, 47, 48). Sin embargo, aproximadamente el 70% de los pacientes infectados por VHC evoluciona a hepatitis crónica C estimándose, dado la historia natural de la enfermedad, que un 20% de ellos desarrollarán cirrosis a los 25 años de infección, y de estos, aproximadamente el 25% desarrollarán un carcinoma hepatocelular (49).

En general la vía principal de transmisión del VHC es a través de sangre, derivados sanguíneos u objetos contaminados con sangre. En los países con bajos ingresos se relaciona la vía de transmisión con la realización de procedimientos médicos o invasivos poco saneados o controlados (transfusiones, material médico, piercing, tatuajes, etc.). En cambio, en los países de rentas altas se atribuyó al uso de drogas por vía parenteral ya que, tras la implementación de correctas medidas de seguridad y control hacia procedimientos invasivos, se redujo notablemente su incidencia. En los inicios del 2000 gracias a los programas de control de daños en usuarios de drogas intravenosas y la mejoría del control en procesos sanitarios se observó una disminución de la incidencia de hepatitis C aguda, pero en los últimos años, se ha registrado un nuevo repunte de los casos, en gran parte causado por el nuevo incremento de drogas por vía endovenosa asociada a la epidemia de consumo de opioides, así como un incremento relevante de transmisión por vía sexual, principalmente en HSH (48, 50). La transmisión vertical tiene poca relevancia en la vía de transmisión del VHC.

El diagnóstico de hepatitis aguda se establece a través de la detección del ARN del VHC mediante un método molecular sensible (límite inferior de detección 15UI/ml), o bien con la presencia de anticuerpos anti-VHC y/o la presencia del antígeno del núcleo del VHC, siendo estos indetectables previamente al episodio agudo de hepatitis. Dada la gran proporción de pacientes asintomáticos que no presentan

clínica de hepatitis aguda, se ha considerado actualmente el cambio de nomenclatura a “hepatitis C de reciente adquisición” reservándose el término “hepatitis C aguda” a aquellos casos con signos y síntomas clínicos compatibles con una hepatitis aguda (nivel de ALT >10 veces el límite superior de la normalidad y/o ictericia), en ausencia de antecedentes de enfermedad hepática crónica u otras causas de hepatitis aguda, y/o si se puede identificar una fuente de transmisión reciente (51–53). La seroconversión de los anticuerpos anti-VHC puede tener un período ventana entre 2 a 6 meses en la mayoría de los casos, hecho que hace que las pruebas serológicas ante la sospecha de una adquisición reciente o hepatitis aguda C sean poco fiables recomendándose la determinación del ARN-VHC (53). La reinfección por el VHC tras una respuesta virológica sostenida al tratamiento antiviral o tras un aclaramiento viral espontáneo sigue los mismos criterios de diagnósticos que los de la hepatitis C de adquisición reciente (51).

Aproximadamente el 30% de los pacientes con una hepatitis aguda C eliminarán espontáneamente el virus en los primeros 6 meses tras la infección, pero el 60-70% restante permanecerán con un ARN viral detectable tras 6 meses de la infección clasificándose como una hepatitis crónica C (51, 53, 54). Actualmente puede resultar complejo definir aquellos pacientes que van a resolver la infección por VHC durante la fase aguda o van a cronificar. Este hecho posee cierta relevancia clínica de cara a valorar la realización del tratamiento antiviral en la hepatitis aguda para aquellos pacientes con poca probabilidad de curación espontánea, dado que la fase aguda de la infección el tratamiento ha demostrado altas tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) y, por tanto, alta tasa de curación (55). A pesar de ello, ciertas variables clínicas han demostrado asociarse a mayor curación espontánea del VHC en la fase aguda. Se han descrito como factores favorecedores de eliminación espontánea del VHC: el sexo femenino, polimorfismos específicos de un solo nucleótido del gen IL-28B, la presencia de ictericia, los bajos niveles de viremia y

elevación precoz de la ALT (56–59). Los factores asociados a menor probabilidad de curación espontánea son aquellos relacionados con situaciones de inmunodeficiencia, entre ellos, el VIH (55). Excepcionalmente, y asociado a pacientes con una situación de inmunosupresión grave, principalmente trasplantados recientes, pueden desarrollar una progresión rápida a fibrosis e insuficiencia hepáticas aguda con ictericia grave, entidad conocida como “hepatitis colestásica fibrosante” (60).

La evolución de los tratamientos contra el VHC basados en antivirales de acción directa (AAD), fármacos orales, libres de interferón, ha supuesto actualmente una estrategia eficaz en la hepatitis aguda, pese a una probable autorresolución del propio cuadro agudo de infección. Esta estrategia se considera rentable en ciertos grupos de pacientes en los que posponer el tratamiento hasta cumplir indicaciones por infección crónica incrementa el riesgo de transmisión (61). La mayor rentabilidad del tratamiento se establece en aquellas poblaciones de riesgo elevada para hepatitis aguda C, principalmente HSH coinfectados con VIH, convivientes con pacientes con VIH y usuarios de drogas por vía parenteral, tanto de cara a disminuir la progresión de la enfermedad hepática como disminuir la transmisibilidad del VHC en estas poblaciones. A pesar de ello, el escaso contacto de estos grupos con el medio sanitario, la dificultad en el acceso del tratamiento (tanto a nivel individual como por políticas sanitarias), la dificultad de diagnóstico o la ausencia de una estrategia estandarizada para estos casos dificulta mucho un tratamiento en la fase aguda (62). Se han documentado tasas elevadas de RVS, superiores al 90%, en grupos de pacientes con adquisición reciente de la infección por VHC, incluyéndose pacientes coinfectados por VIH, HSH coinfectados por VIH y UDVP, que han recibido tratamiento con pautas de AAD (63–66). Actualmente no existen un acuerdo sobre la duración del tratamiento con AAD en pacientes con reciente adquisición del VHC, pero sí se recomienda una pauta mínima con AAD de 8 semanas, basándose en regímenes de tratamientos en hepatitis crónica C (62).

Virus	Familia	Vía de transmisión	Período de incubación	Marcador serológico	Cronificación	Vacuna	Relevancia
VHA	Picornaviridae	Feco-oral	15-50 días	IgM-anti-VHA	No	Si	Brotos epidémicos
VHB	Hepadnaviridae	Sangre, sexual, vertical	4-10 semanas	HBsAg IgM anti-HBc	Si	Si	Riesgo de CHC Reactivación en inmunosupresión
VHC	Flaviviridae	Sangre, sexual, vertical	6-12 semanas	Anti-VHC ARN-VHC	Si	No	Cirrosis y riesgo de CHC
VHD	Deltavirus	Sangre, sexual, vertical		Anti-VHD	Si	Indirectamente vacuna VHB	Virus defectivo, requiere infección VHB
VHE	Hepeviridae	Feco-oral	4-5 semanas	IgM anti-VHE ARN-VHE	Poco frecuente	No	Complicaciones graves en inmunodeprimidos y gestantes

TABLA 2. Resumen de las principales características de las hepatitis virales.

1.1.2. Relevancia y epidemiología de las hepatitis agudas virales.

Históricamente se ha documentado que los principales patógenos asociados a las hepatitis agudas virales en todo el mundo son el VHA y el VHB, pero actualmente existen numerosas evidencias documentadas que el VHE podría ser la causa más frecuente, dado la afectación a países de bajos ingresos resulta complejo determinar una clara incidencia mundial de dicha infección (24, 67, 68). Así pues, los agentes etiológicos de las hepatitis virales varían en función de factores geográficos y socioeconómicos (12, 69). Los virus de la hepatitis entérica transmitidos por vía oral (VHE y VHA) predominan en los países de bajos ingresos y se asocian a una higiene alimentaria deficiente, mientras que el VHB y el VHC predominan en los países de altos ingresos y se relacionan con conductas sexuales de riesgo y el consumo de drogas intravenosas (13). No obstante, la etiología de las hepatitis agudas virales en los países de ingresos altos puede estar cambiando debido a la implantación de programas de vacunación, los movimientos migratorios desde

países menos favorecidos económicamente, las condiciones de inmunosupresión y los cambios en el estilo de vida.

Existen pocos estudios descriptivos disponibles sobre la prevalencia de las hepatitis agudas virales en los hospitales terciarios de los países de ingresos altos, y los resultados de los que existen muestran diferencias significativas entre regiones y períodos de estudio (70–73). En España se dispone de un estudio de prevalencia realizado hace 25 años en nuestro centro, en el que el VHA y el VHC fueron las principales causas de hepatitis aguda, seguidas del VHB, mientras que no se diagnosticó ningún caso de VHE en dicha cohorte (74). Los cambios en los hábitos de vida, la aparición de programas de vacunación universal, la mejoría en las pruebas diagnósticas, entre otros factores podrían haber provocado cambios en la epidemiología de estas infecciones. Un mayor conocimiento de los patógenos y el desarrollo de tratamientos más eficaces podrían haber impactado positivamente en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con hepatitis virales. Por todo ello, datos actualizados sobre la etiología, movilidad y mortalidad de las hepatitis agudas, podrían facilitar las estrategias preventivas y los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos para controlar estas enfermedades.

1.2. Hepatitis crónica C

1.2.1. Epidemiología de la hepatitis crónica C

La infección crónica por VHC sigue una distribución heterogénea a nivel mundial presentando una mayor prevalencia en China, Pakistán, Nigeria, Egipto, India y Rusia, concentrando estos países más de la mitad de las infecciones mundiales. El 80% de los 30 países con prevalencia más alta para el VHC pertenecen al grupo de países con ingresos medios o bajos, hecho probablemente condicionado por la debilidad del sistema sanitario de dichas regiones para mantener políticas de control de la infección por VHC. Existe una distribución diferenciada en función de

los genotipos del VHC, siendo el genotipo 1 (GT 1) el más prevalente, responsable del 46% de todas las infecciones, seguido del GT 3 en un 22% y el GT 2 y GT 4 en un 13% cada genotipo. Existe importante variabilidad geográfica entre los genotipos y subtipos, así pues, por ejemplo, el GT 1 predomina en América del Norte, América Latina y Europa con una prevalencia entre el 62-71% de las infecciones por VHC en dicho territorio (GT1b representa el 50% de todos los casos en Europa). En el norte de África y Oriente Medio predomina el GT 4 en un 71%. El GT 3 predomina en Asia seguido del GT 1 (75). Actualmente la prevalencia del VHC en los países de altos ingresos viene condicionada por aquellos grupos con conductas de riesgo elevado para la infección (coinfectados por VIH, HSH y usuarios de drogas por vía parenteral) y por dificultad en el contacto con el medio sanitario o en el acceso a tratamientos específicos (presos, trabajadores sexuales, inmigrantes, trastornos psiquiátricos, etc.), siendo en estos grupos donde el VHC sobrevive (76–78).

1.2.2. Diagnóstico de la hepatitis crónica C

Dado que en un gran porcentaje la infección crónica por VHC cursa de forma silente hasta que el daño hepático resulta evidente, el cribado del VHC como estrategia de salud es fundamental, sobre todo en aquellos pacientes con factores de riesgo para la infección o que presentan una elevación aislada de los valores de las transaminasas. El cribado se basa en la determinación de los anticuerpos anti-VHC mediante enzima inmunoanálisis (EIA) o pruebas de detección rápida utilizándose plasma, sangre capilar o saliva (teniendo estas últimas una elevada sensibilidad y especificidad similar al EIA) (51, 79–81). En los casos con anti-VHC positivo se debe determinar la carga viral (ARN-VHC) mediante la reacción en cadena de la polimerasa para confirmar la presencia de infección activa. Asimismo, pese a que actualmente los regímenes de tratamiento para la erradicación del VHC son pangenotípicos, pudiéndose administrar sin requerir un estudio del genotipo ni subtipo, se recomienda la realización de estos de cara a futuras recidivas o

fracasos terapéuticos en aquellas poblaciones con alto riesgo de reinfección. Pese a ello, actualmente, no se recomienda la realización de estudio de resistencia para iniciar el tratamiento de primera línea con AAD contra el VHC (51).

Una vez confirmada la infección por hepatitis C se requiere la realización de una valoración del daño hepático dado que éste condicionará el pronóstico del paciente con infección crónica por el VHC, así como la duración del tratamiento antiviral. Paralelamente se realizará un despistaje de otras causas asociadas al daño hepático, ya sean causas tóxicas como el consumo de alcohol, otras infecciones (VHB, etc.) o patología metabólica, entre otras, que pudieran asociarse a un deterioro de la función hepática.

La biopsia hepática se considera el *gold standard* para valorar la lesión hepática (82). Métodos de estadiaje como el METAVIR permiten establecer diferentes grados de fibrosis y necroinflamación hepática correlacionándose con la enfermedad hepática, desde la ausencia de fibrosis (F0) hasta la fibrosis avanzada (F3) o la cirrosis (F4) (83). Dado que se trata de una prueba invasiva no exenta de riesgo y, actualmente, existen numerosos métodos no invasivos como la elastografía de transición o biomarcadores de fibrosis, la biopsia hepática queda relegada a casos particulares como la sospecha de etiologías mixtas de daño hepático (51, 84). La elastografía de transición (ET) (Fibroscan®, Echosens, París, Francia) se trata de un método no invasivo que, mediante el uso de ultrasonidos y ondas de baja frecuencia, estima el grado de fibrosis hepática y cirrosis. En la hepatitis C crónica se correlaciona con una sensibilidad superior al 80% con la biopsia hepática (85). Así pues, valores superiores a 10 kPa y de 13 kPa en ET presentan una alta sensibilidad para el diagnóstico de fibrosis avanzada (F3) y cirrosis (F4), respectivamente (86, 87). Asimismo, han sido descritos mediante biomarcadores, índices que permiten una aproximación diagnóstica de la fibrosis hepática. Índices como el APRI o el

FIB-4, entre otros, permiten, de una forma fácil, a través de un simple análisis sanguíneo la determinación de fibrosis avanzada o cirrosis en un paciente sin requerir métodos más invasivos (88, 89). Actualmente, la combinación de métodos no invasivos, como escalas basadas en biomarcadores y la ET, se consideran suficientes para la evaluación de la fibrosis hepática o cirrosis de un paciente con hepatitis C crónica, relegando a un segundo lugar a la biopsia hepática (51, 85, 90). En aquellos pacientes con sospecha de fibrosis avanzada o cirrosis la realización de una ecografía abdominal permite, en primer lugar, valorar el grado de desestructuración hepática, así como los signos de hipertensión portal y el cribado de hepatocarcinoma asociado a la enfermedad hepática evolucionada (88).

La coinfección con el VHB o el VIH se asocia a un peor pronóstico que la mono-infección por VHC. Los tres virus comparten los mismos factores de riesgo y por lo tanto se recomienda el cribado de dichas coinfecciones durante la evaluación inicial de un paciente con VHC. Además, si el paciente no presentara inmunización contra el VHB o el VHA se recomienda la vacunación (53).

1.2.3. Tratamiento del virus de la Hepatitis C

En los pacientes con hepatitis C, la ausencia de un reservorio latente en el huésped y la existencia del ARN viral integrado en las células infectadas permite, a diferencia de otros virus, la eliminación completa de éste, y por ende la curación de la infección. Todo paciente con infección activa por el virus de la hepatitis C debe ser tratado, independientemente del grado de fibrosis, comorbilidades o tratamiento previo, con la única excepción de aquellos con una baja expectativa de vida (51, 53). El tratamiento es prioritario en aquellos pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis hepática, incluida cirrosis descompensada, o bien aquellos pacientes con manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes como podrían ser vasculitis por crioglobulinemia, nefropatía por inmunocomplejos del VHC etc.

Los pacientes con recidiva del VHC tras trasplante hepático o pacientes con riesgo a presentar una evolución rápida de la enfermedad hepática (pacientes inmunosuprimidos, coinfectados por VIH y/o VHB) también formarían parte de las indicaciones de tratamiento preferente (51). En los casos de infección recientemente adquirida, se considera tributario el tratamiento precoz en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo de alta transmisibilidad del VHC (trabajadores sexuales, UDVP, hemodiálisis, personas encarceladas, etc.) (61). Las recomendaciones del tratamiento quedan limitadas a personas con una esperanza de vida limitada por comorbilidades no relacionadas con la enfermedad hepática.

El objetivo del tratamiento antiviral es erradicar el VHC frenando así el daño hepático asociado a la infección. La curación de la infección por el VHC se define por la ausencia de ARN del VHC a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento antiviral, lo que se conoce como respuesta virológica sostenida (RVS) (51, 53). Alcanzar una RVS en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis supone una disminución del riesgo de descompensaciones, así como de aparición de CHC, aunque sin eliminarlo completamente, hecho que obliga a mantener una vigilancia mediante ecografía semestral (91, 92).

1.2.3.1. Inicios del tratamiento de la infección por VHC

En 1991 el interferón alfa subcutáneo se aprobó como primer tratamiento para la infección por el VHC, aunque las tasas de RVS eran bajas, en torno al 16%, y el tratamiento presentaba múltiples efectos secundarios (93). La terapia combinada con interferón y ribavirina fue aprobada en 1998 incrementando las tasas de RVS en torno al 30%, pero añadiendo a los efectos secundarios del interferón los de la ribavirina mermando la aceptación de dicha combinación (94, 95). Tres años más tarde se introdujo el interferón pegilado, lo que permitió su administración semanal, e incremento al combinarlo con ribavirina de las tasas de RVS en

genotipo 1a un poco más de un 40% pero a expensas de efectos adversos graves, principalmente hematológicos, psiquiátricos y gastrointestinales (96). Durante la década del 2000 ésta fue la única opción posible para el tratamiento del VHC siendo poco aceptado por pacientes y médicos lo que hizo que un importante número de pacientes no recibiesen tratamiento con la consecuente progresión de la enfermedad hepática.

1.2.3.2. Tratamiento con antivirales de acción directa (AAD)

La secuenciación del virus de la hepatitis C y la identificación de las estructuras enzimáticas que constituyen toda su maquinaria replicativa (proteasa y polimerasa) permitió el desarrollo de fármacos con una diana terapéutica específica, destinados a la inhibición de dichas enzimas (97). A partir del 2002 todos los esfuerzos fueron encaminados a identificar toda la maquinaria replicativa del VHC identificándose como potenciales dianas terapéuticas: las proteasas NS2/3, NS3/4A, NS5A, la helicasa NS3 y la polimerasa NS5B. Todas ellas son esenciales para la replicación viral por lo que la inhibición de una o varias de ellas impide la replicación viral y la consecuente eliminación de la infección. Por ello se han desarrollado antivirales de acción directa (AAD) de la región de las proteasas NS3 y NS5A y los análogos de núcleo(t)idos y los inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B (98, 99). La combinación de varios AAD permite una mayor sinergia de efecto con una mayor eficacia permitiendo una menor duración de tratamiento y una mayor barrera genética.

La aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicine Agency* (EMA) de múltiples combinaciones de AAD libres de interferón, ha supuesto la revolución del tratamiento del virus de la hepatitis C consiguiendo actualmente pautas de tratamiento cortas, orales, pangenotípicas, sin efectos secundarios y con tasas curación superiores al 97% (100).

Inhibidores de la proteasa NS3

Los inhibidores de la proteasa (IP) NS3 y su cofactor NS4A, bloquean la escisión de las proteínas virales no estructurales bloqueando así su replicación. Los primeros inhibidores de la proteasa fueron telaprevir y boceprevir, quienes requerían la combinación con interferón pegilado para incrementar su eficacia, seguidos del Simeprevir (SMV), presentando una baja barrera genética, altos efectos secundarios y limitación de uso a genotipo 1 (101). Posteriormente han aparecido nuevos IP más eficaces, con una mayor barrera genética y menores efectos secundarios como el paritaprevir (PTV), grazoprevir (GZR), glecaprevir (GLE), y voxilaprevir (VOX).

Inhibidores de la proteína NS5B

Los inhibidores de la NS5B se dividen en inhibidores nucleó(s)ticos (INs) inhibiendo zonas catalíticas de la proteína NS5B y los inhibidores no nucleósidos (INNs) que bloquean zonas no catalíticas de la proteína NS5B. El sofosbuvir (SOF) fue el primer INs aprobado para el tratamiento del VHC y actualmente sigue siendo uno de los AAD más utilizados en combinación con otros AAD por su alta barrera genética y acción pangenotípica (102). Los INNs interactúan sobre la proteína NS5B inhibiendo los cambios conformacionales que son necesarios para la actividad de la polimerasa. Estos AAD presentan una menor barrera genética y menor actividad siendo usados en combinación con otros AAD para reducir tiempos de tratamiento. Únicamente se ha aprobado un INN, el dasabuvir limitado a pacientes con genotipo 1 (103).

Inhibidores de la fosfoproteína NS5A

El daclatasvir (DAC), ledipasvir (LDV) y ombitasvir (OBV) formaban parte de la primera generación de inhibidores de la NS5A. Dicha proteína participa en el ensamblaje viral y la movilización del genoma a los sitios de ensamblaje por lo que la inhibición de dicha proteína bloquea el ciclo replicativo del VHC.

Los inhibidores de la NS5A de segunda generación como elbasvir (EBR), velpatasvir (VEL) y pibrentasvir (PIB) son pangenotípicos y con menores efectos secundarios que sus antecesores (104, 105).

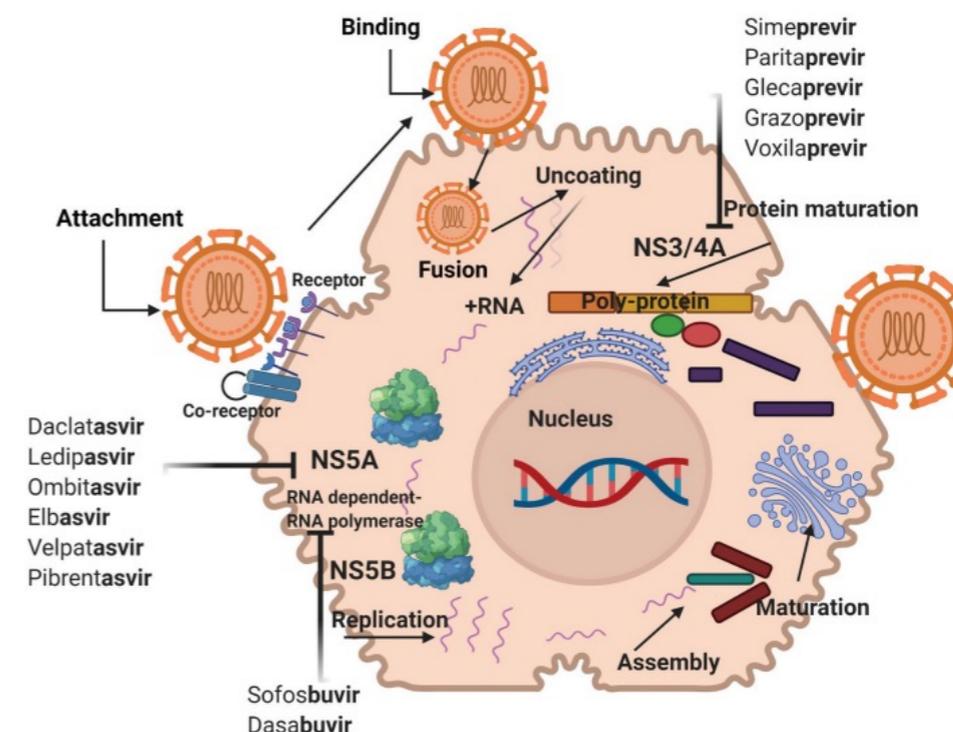


FIGURA 1. Ciclo de replicación del VHC y dianas terapéuticas de los AAD. Imagen extraída de Stanciu et. al. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2021.

Una de las causas que se ha asociado al fracaso del tratamiento con AAD es la presencia de sustituciones del genoma del VHC asociadas a la resistencia (RAS) que le confieren una mayor resistencia a los AAD, pudiendo además generar resistencia cruzada con otros inhibidores de la misma clase (106–108). Esto hace que las estrategias de retratamiento sean complejas dado los casos de multiresistencia que se van generando ante los fallos al tratamiento, dificultando la elección de

la terapia más idónea para cada paciente. Ante un fallo de tratamiento, pueden generarse RAS que afectan a la codificación de la proteína NS3 o bien de la NS5A generando dificultades a la hora de un retratamiento con una pauta de rescate. Las RAS asociadas a NS3 suelen desaparecer en el tiempo por lo que a los meses posteriores al finalizar una terapia ya son indetectables, este hecho hace que su impacto en el condicionamiento de la terapia es menor. No es el caso de las RAS de la proteína NS5A que pueden persistir durante años impactando directamente en el retratamiento (106). Por ello, la realización de un estudio de resistencias para guiar el retratamiento de los pacientes que han fracasado a AAD de primera línea es de gran utilidad para establecer estrategias futuras individualizadas (51, 53). Actualmente, las guías internacionales como las de la EASL del 2021 recomiendan como tratamiento de primera línea del VHC dos combinaciones pangénóticas: sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) y glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) (51).

Sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL)

Los resultados en los estudios pivotaes fase III (ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3 y ASTRAL-4), con la combinación de dosis fija de sofosbuvir y velpatasvir durante 12 semanas, evidenciaron tasas de RVS en pacientes sin cirrosis y con cirrosis compensada, incluyéndose pacientes previamente tratados, superiores al 98% en pacientes GT 1 y del 100% en GT 2, GT 4, GT 5 y GT 6 (105,109). En el ASTRAL-3 se incluyeron pacientes con GT 3 (29% con cirrosis compensada, 74% sin tratamiento, 26% previamente tratados) recibiendo la combinación de sofosbuvir y velpatasvir durante 12 semanas. La tasa de RVS fue del 98% en los pacientes sin tratamiento previo y sin cirrosis. Los pacientes previamente tratados o con cirrosis compensada presentaron una tasa global de RVS del 90%. La combinación de SOF/VEL también mostró, en el estudio pivotal ASTRAL-4, lograr tasas de RVS elevada en aquellos pacientes con cirrosis descompensada, siendo una combinación segura y efectiva para estos pacientes con mayor limitación al tratamiento (110). Los pacientes sin

RAS presentaron una RVS del 97% frente al 88% de los pacientes que presentaban RAS de la NS5A al inicio del tratamiento. Al agrupar los resultados de varios estudios pivotaes se observó que las tasas de RVS tras sofosbuvir/velpatasvir sin ribavirina fueron del 90% en pacientes con cualquier RAS del NS5A, pero sólo 82% en pacientes con la RAS específica del Y93H. En estudios de vida real se confirma la elevada eficacia de la pauta a dosis fija de SOF/VEL durante 12 semanas con tasas en torno al 98% para todos los genotipos del VHC sin constatarse diferencias en relación con el grado de fibrosis o presencia de cirrosis (111). Asimismo, se han documentado altas tasas de RVS en poblaciones “difíciles de tratar” logrando un 98% de curación en los pacientes UDVP, un 96% en pacientes coinfectados por VIH, así como un 96% en aquellos pacientes con genotipo 3 y cirrosis compensada (111). Pese a la alta eficacia del tratamiento con SOF/VEL en la población de pacientes con GT 3 y cirrosis descompensada el estudio en vida real “English HCV Treatment Registry” mostró tasas de RVS significativamente mayores, en aquellos pacientes que se añadió ribavirina en la pauta estándar a aquellos sin ribavirina (98% frente al 92%) (112).

Glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB)

La combinación GLE/PIB durante 12 semanas en los estudios de registro, mostró una la tasa de RVS entre el 97-100% de los infectados por el GT 1, GT 2, GT 4, GT 5 y GT 6 a 8 semanas, incluyendo pacientes previamente tratados y coinfectados por el VIH. En el GT 3 la combinación de GLE/PIB a 8 semanas mostró tasas de RVS del 95% en aquellos pacientes previamente tratados sin fibrosis avanzada o cirrosis (113–115). Se evaluó la RVS en los pacientes infectados por los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6 con cirrosis compensada (Child-Pugh A) que recibieron GLE/PIB durante 12 semanas, siendo las tasas de respuesta en torno al 98-100% (116). Las tasas de RVS en pacientes cirróticos compensados y GT 3 tratados a 12 semanas con GLE/PIB se sitúa por encima del 95% (117). En los pacientes cirróticos compensados

sin haber estado expuestos a tratamientos previos, la reducción a 8 semanas del tratamiento con GLE/PIB no impactó en la efectividad, mostrando tasas de RVS del 94% en pacientes con GT 3 y tasas superiores al 98% en el resto de los genotipos (118). La elevada eficacia de GLE/PIB en los estudios de registro se ha confirmado en las cohortes de vida real manteniéndose tasas globales de RVS superiores al 97% (119). Las altas tasas de respuesta también se mantuvieron en aquellas poblaciones “difíciles de tratar” consiguiendo RVS en el subgrupo de pacientes con enfermedad renal estadio 4-5 del 96%, UDVP del 97% y pacientes con trastornos psiquiátricos del 98% (119).

		Genotipos	Fibrosis	Experiencia en tratamiento previo	Glecaprevir / Pibrentasvir	Sofosbuvir / Velpatasvir		
Tratamientos de primera línea *	Todos los genotipos	Sin cirrosis	Sin tratamiento previo	8 semanas (A1)	12 semanas	Tratamiento a fallos de primera línea con AAD	12 semanas	
			Tratamiento previo					
		Cirrosis compensada (Child-Pugh A)	Sin tratamiento previo	12 semanas				
			Tratamiento previo					

*Sin requerirse determinación del genotipo o subtipo.

TABLA 3. Simplificación de las recomendaciones de la EASL 2020 para el tratamiento y retratamiento de adultos infectados por el VHC.

Además de las pautas pangénóticas, las guías del 2020 de la EASL mantienen la recomendación de la combinación con grazoprevir/elbasvir a 12 semanas únicamente en genotipo 1b, habiéndose documentado en estudios clínicos y de vida real, tasas de RVS 98-100%, tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes previamente tratados, cirróticos y no cirróticos (120, 121).

1.2.3.3. Tratamiento de los pacientes que fracasan a AAD

A pesar de la alta eficacia de las nuevas combinaciones, sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir, las opciones para los pacientes que no logran una respuesta virológica sostenida son limitadas (122). El último régimen de retratamiento aprobado es la terapia combinada con sofosbuvir más el inhibidor del NS5A, velpatasvir, y el inhibidor de la proteasa NS3/4, voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) (123). Combinación que se recomienda en las directrices de la AASLD y la EASL para el retratamiento de los pacientes a los que les han fallado previamente los regímenes de AAD (51, 53). La combinación SOF/VEL/VOX, fue evaluada en dos ensayos de fase 2 que incluían a pacientes con tratamiento previo con AAD, objetivándose tasas de RVS muy elevadas (124, 125). Posteriormente, la combinación de SOF/VEL/VOX, en un régimen de 12 semanas, se evaluó en dos ensayos de fase 3 (POLARIS-1 y POLARIS-4) con pacientes tratados previamente con un combinación de AAD (126). En POLARIS-1, 300 pacientes con infección por el genotipo GT 1, que previamente habían recibido un régimen que contenía un inhibidor del NS5A fueron asignados aleatoriamente a recibir SOF/VEL/VOX (150 pacientes) o placebo (150 pacientes) una vez al día durante 12 semanas. Incluyéndose, además, en el grupo de SOF/VEL/VOX, 114 pacientes infectados por el VHC que no eran GT 1. En otro estudio, POLARIS-4, se incluyeron pacientes con GT 1 a GT 4 que habían fracasado previamente a un régimen de AAD (sin un inhibidor del NS5A). Estos fueron asignados aleatoriamente a recibir SOF/VEL/VOX (182 pacientes) o sofosbuvir/velpatasvir (151 pacientes) durante 12 semanas. Adicionalmente se realizó un subestudio que incluyó a los 147 pacientes que en el POLARIS-1 habían recibido placebo y no alcanzaron la RVS12 (127). A estos pacientes se les administró 12 semanas de SOF/VEL/VOX alcanzándose una RVS12 del 97%. Cuatro pacientes sufrieron una recaída virológica; todos estaban infectados por el GT 1a, pero sólo uno tenía cirrosis hepática. En total, el 96% de los pacientes de POLARIS-1, el 98% de los de POLARIS-4 y el 97% de los del subestudio POLARIS-1 lograron la RVS, lo que sugiere una gran

eficacia de SOF/VEL/VOX como régimen de retratamiento. En estos ensayos, todos los pacientes se sometieron básicamente a una secuenciación profunda de las regiones codificantes NS3, NS5A y NS5B del VHC para detectar cambios genéticos asociados a la resistencia al tratamiento recibido. Las sustituciones asociadas a la resistencia se notificaron cuando se detectaron en más del 15% de las lecturas de la secuencia. No obstante, la presencia de RAS no tuvo un impacto significativo en las tasas de respuesta virológica sostenida. Pese a ello ciertos estudios avalan la realización del estudio de las RAS, si es posible, para poder ayudar a la optimización de las opciones de retratamiento (128). Aún así, no existen algoritmos o guías basadas en la detección de las RAS para establecer un retratamiento específico. Los ensayos POLARIS-1 y POLARIS-4 demostraron que el tratamiento con SOF/VEL/VOX durante 12 semanas es una opción eficaz y segura para el tratamiento de los pacientes con fallo al tratamiento previo a AAD contra el VHC, aunque los datos sobre su uso en la práctica clínica son muy limitados y aislados.

1.3. Cribado del virus de la hepatitis C

En los últimos 10 años el tratamiento de la infección por el VHC ha experimentado un cambio completo de paradigma, transformando una infección asumida como crónica, de difícil curación y con elevada morbimortalidad, a una infección con tasas de curabilidad de más del 97% y sin efectos secundarios relevantes. Este hecho ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a establecer objetivos encaminados a la eliminación del virus de la hepatitis C con fecha límite en 2030 (129). El objetivo propuesto de la OMS es reducir la incidencia de la hepatitis de 6 a 10 millones de casos a 0,9 millones, y reducir las muertes anuales por hepatitis de 1,4 millones a 0,5 millones, para el año 2030.

A pesar de las elevadas tasas de curación con los nuevos tratamientos, el problema reside actualmente en la detección de aquellos pacientes con una infección silente

que desconocen su condición de infectados (130). Existe un gran porcentaje de población en el mundo que desconoce su estado de infección, lo que conduce a una progresión que pasa desapercibida hacia una enfermedad hepática avanzada en el momento del diagnóstico (131). Además, se han identificado ciertos factores de riesgo asociados a la prevalencia de infecciones silenciosas por el VHC en grupos de población de países de rentas altas (132). Los usuarios de drogas vía parenteral, los hombres que mantienen sexo otros hombres, las personas coinfectadas por el VIH o los inmigrantes procedentes de países altamente endémicos son algunos de los principales factores de riesgo asociados a una mayor prevalencia de la infección por VHC (133–135).

1.3.1. Estrategias de cribado del VHC

En países de altos ingresos se han establecido diferentes estrategias para aumentar la detección de pacientes con infección por VHC, pudiéndose diferenciar en dos esquemas de actuación diferentes: las estrategias de cribado por factores de riesgo o bien las estrategias por cribado universal poblacional (132). Las estrategias de cribado por factores de riesgo se basan en identificar como candidatos a cribar a las personas que presentan alguna condición asociada a mayor riesgo de infección por el VHC (136). Actualmente, las estrategias de cribado basadas en factores de riesgo parecen ser insuficientes para erradicar la infección en los países de altos ingresos, dado que la persistencia de la población no diagnosticada se mantiene estable. Estas políticas de cribado se basan en los conocimientos previos de la epidemiología del VHC y la estabilidad de ésta a lo largo del tiempo, siendo específicos y distintos por cada territorio, hecho que obliga a conocer las particularidades geográficas en donde aplicar dichos programas.

Por otro lado, las estrategias de cribado universal, sin limitación por factores de riesgo, suponen la realización de cribado indiscriminado a la población

independientemente del riesgo de infección por VHC. Este hecho implica un gran volumen de testeo, requiriendo un esfuerzo activo del sistema sanitario con una sobrecarga de éste con una consecuente dificultad para vinculación a la atención. Además de generar un elevado coste económico, asumiendo a su vez que llegar a toda la población resulta imposible para un sistema sanitario específico.

Cribado basado en factores de riesgo VHC	Cribado universal del VHC
<ul style="list-style-type: none"> - Estrategia más usada actualmente - Requiere conocimientos de la epidemiología y factores de riesgo de la población diana. - Estrategias coste-efectivas - Implicaciones éticas - Resultados dispares 	<ul style="list-style-type: none"> - Estrategia más comprensiva epidemiológicamente - No se requieren conocimientos previos de la situación epidemiológica - Menores implicaciones éticas - Mayor costes y recursos - Requiere la existencia de amplios circuitos para vincular a los pacientes.

TABLA 4. Características principales de las estrategias más establecidas para el cribado del VHC.

1.3.2. Indicaciones actuales del cribado del VHC en España

El Ministerio de Sanidad de España, a través del estudio de seroprevalencia del VHC realizado por el Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en 2019, estimó la prevalencia de anticuerpos frente al VHC en un 0,85% (IC 95%: 0,64%-1,08%) y con una detectabilidad del ARN del VHC (infección activa por VHC) del 0,22% (IC 95%: 0,12%-0,32%) (137). A señalar que se trata de un estudio realizado en centros de atención primaria en donde los pacientes acudían de forma voluntaria a realizarse una extracción sanguínea siendo limitado el grupo de edad entre 2 a 80 años. No se detectó ningún individuo con anticuerpos frente al VHC menor a 20 años, por lo que se consideró la población de estudio entre 20 a 80 años.

Tras los resultados de prevalencia descritos por el Ministerio de Sanidad,

actualmente en España las últimas recomendaciones para el cribado del VHC, publicadas en el 2020, aconsejan el cribado en aquellos individuos con factores de riesgo o clínica sugestiva de hepatitis C (138). Dichas recomendaciones se basan en estudios descriptivos en donde se identificó que más de un 80% de los pacientes con anti-VHC positivo presentaban algún factor de riesgo para la infección (139, 140). Si bien se trataban de estudios poblacionales realizados sobre voluntarios que se ofrecieron a la realización de la serología del VHC, por lo que y en cierto modo, quedaron excluidas aquellas poblaciones más vulnerables que no suelen formar parte del voluntariado para dichos estudios.

Exposiciones y situaciones de riesgo para la infección por el VHC en las que está indicado el cribado del VHC
Exposiciones de riesgo para la infección por el VHC
Consumo de drogas por vía inyectada y/o inhalada
Relación sexual de riesgo*
Pareja sexual con infección activa por el VHC o con consumo de drogas inyectadas
Co-infección por el VIH y/o VHB
Tatuajes y/o procedimientos estéticos y similares realizados con instrumental punzante sin las debidas precauciones de seguridad
Exposición laboral al VHC
Ingresos en unidades de hemodiálisis crónica
Intervenciones sanitarias invasivas realizadas en lugares sin las medidas de seguridad adecuadas, como intervenciones quirúrgicas con material no esterilizado antes del 1975 o la recepción de productos sanguíneos o hemoderivados antes de 1990.
Recién nacidos/as de madres con infección por VHC
Situaciones de riesgo para la infección por el VHC
Ingreso en centros penitenciarios
Procedencia de países con prevalencia por el VHC media o alta

*Prácticas sexuales con riesgo de sangrado como el fisting, chemsex, presencia de ITS con ulceraciones genitales o proctitis.

TABLA 5. Factores de riesgo o situaciones para el cribado del VHC. Tabla modificada del documento "Guía de cribado de la infección por el VHC, 2020" del Ministerio de Sanidad (138)

La Organización Mundial de la Salud en la *“Guidelines on Hepatitis B and C Testing”* publicada en 2017 evalúa el cribado del VHC por diferentes estrategias, incluyendo: por factores de riesgo, por cohorte de nacimiento o estrategias de cribado poblacional general (141). A pesar de los múltiples estudios, dada la falta de estandarización no se aboga por una recomendación global para la realización de una estrategia de cribado específica. Argumentando, por un lado, la elevada prevalencia en aquellas poblaciones con factores de riesgo, tributarias a un cribado por factores de riesgo. Pero a su vez, la dificultad de determinar si un individuo ha presentado una conducta de riesgo a lo largo de su vida o bien si una población específica presenta una elevada prevalencia de infección hecho que, por lo tanto, justificaría un cribado poblacional. Ante todo, establecen que la realización del cribado se debe basar en una combinación estratégica óptima de los diferentes enfoques de cribado VHC, con el objetivo de aumentar la tasa de diagnóstico, siempre condicionado por el perfil epidémico del VHC propio de cada territorio. Ante esta disyuntiva, se recomienda mantener activa la investigación hacia la creación o detección de nuevos escenarios para incrementar el cribado del VHC en la población general, y sobre todo en aquellas poblaciones con difícil acceso o vinculación con el medio sanitario.

1.3.3. Nuevos escenarios para el cribado del VHC

En los últimos años, el interés por incrementar el diagnóstico de los virus transmitidos por vía hematogena ha generado la aparición de múltiples programas de cribado buscando la simplificación del diagnóstico y la fácil vinculación de los pacientes para el cuidado. Uno de los programas pioneros en ofrecer un enfoque integrador del cribado como una práctica de rutina en el ámbito clínico fue el programa *HIV on the Frontlines of Communities in the United States* (FOCUS) creado en 2010 por Gilead Science en Estados Unidos (142). El programa FOCUS, inicialmente pretendía, a través de la optimización de los sistemas de información

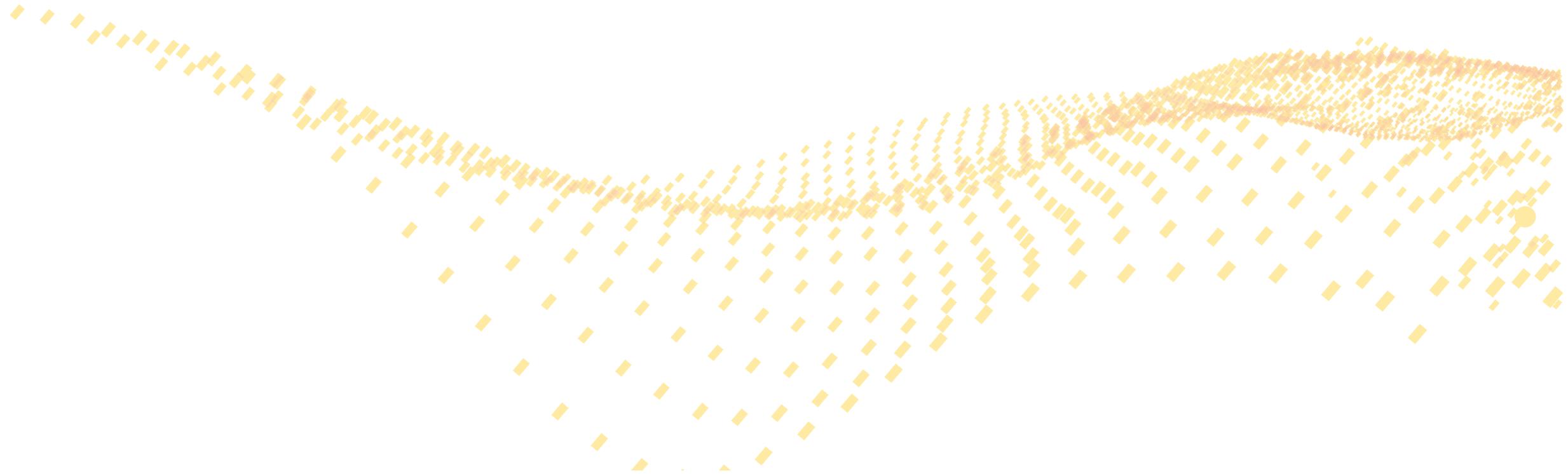
y las tecnologías emergentes en el ámbito sanitario, integrar el cribado del VIH en la práctica clínica habitual. Posteriormente, la estrategia FOCUS se extendió hacia el cribado del VHC y la vinculación y seguimiento de los pacientes diagnosticados. La estrategia FOCUS intenta fomentar el cribado del VHC en los centros sanitarios como estrategia de salud, planteada como una iniciativa de salud pública estando en consonancia con las recomendaciones del Centros de Control de Enfermedades (CDC) (76). La alta aceptación de dicha estrategia catapultó el programa FOCUS fuera de Estados Unidos permitiendo la utilización de escenarios de práctica clínica habitual como puntos de interés para la realización del cribado del VHC. En ciertos casos, estos escenarios son el único punto de contacto con el medio sanitario para ciertas poblaciones vulnerables o marginadas que presentan elevada prevalencia del VHC, como pueden ser centros penitenciarios, centros de reducción de daños o centros de recepción de migrantes (143). Uno de estos escenarios planteados son los servicios de urgencias (SU), siendo en muchos casos, el único contacto de estos pacientes con el sistema sanitario, por lo que se alzan como una oportunidad para el cribado del VHC. Una solución factible para incrementar el cribado y vinculación de estos pacientes desde urgencias sería integrarlo en la práctica clínica diaria, realizándose el cribado cuando el paciente tenga contacto con el sistema sanitario, independientemente del motivo.

En el 2015 se publicaron los primeros sobre el cribado en urgencias del VHC en Estados Unidos bajo la estrategia de cribado por edad basándose en la cohorte de *“baby boomers”* (generación poblacional nacida entre 1957 y 1977) (144). Posteriormente se publicaron otros estudios de cribado bien por cohorte de edad o bien por factor de riesgo en urgencias, evidenciándose ser un escenario válido y eficaz para el cribado y vinculación de los pacientes con infección del VHC (145–154). Asimismo, se han evaluado estrategias de cribado universal en urgencias, siendo a su vez estrategias eficaces para los mismos objetivos (152, 155–158). Pese a las

controversias del coste-efectividad del programa de cribado universal del VHC en urgencias, existen dos trabajos que, a pesar de la limitación de la muestra y las particularidades del programa propio de cribado, se alzan como estrategias coste-efectivas (159, 160).

Pese a que algunas recomendaciones de instituciones sanitarias abogan por el cribado de las hepatitis virales (VHB y VHC) y el VIH en ámbitos no habituales para ello, como podría ser los SU, actualmente, no existe una cultura bien establecida de la oportunidad que brindan los servicios de urgencias como escenarios en las estrategias de salud pública como son el cribado de las hepatitis virales o el VIH, entre muchas otras posibilidades.

HIPÓTESIS DEL ESTUDIO DE LA TESIS DOCTORAL



2. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO DE LA TESIS DOCTORAL

El conocimiento epidemiológico actual de la infección por VHC, la aparición de nuevos tratamientos de alta eficacia y elevada seguridad y la existencia de programas de cribado poblacional posibilitan el cambio del paradigma de la infección de la hepatitis C, de una infección crónica con alta morbimortalidad, a la posibilidad de la curación y la erradicación de la infección del VHC.

OBJETIVO PRINCIPAL Y SECUNDARIOS



3. OBJETIVO PRINCIPAL Y SECUNDARIOS

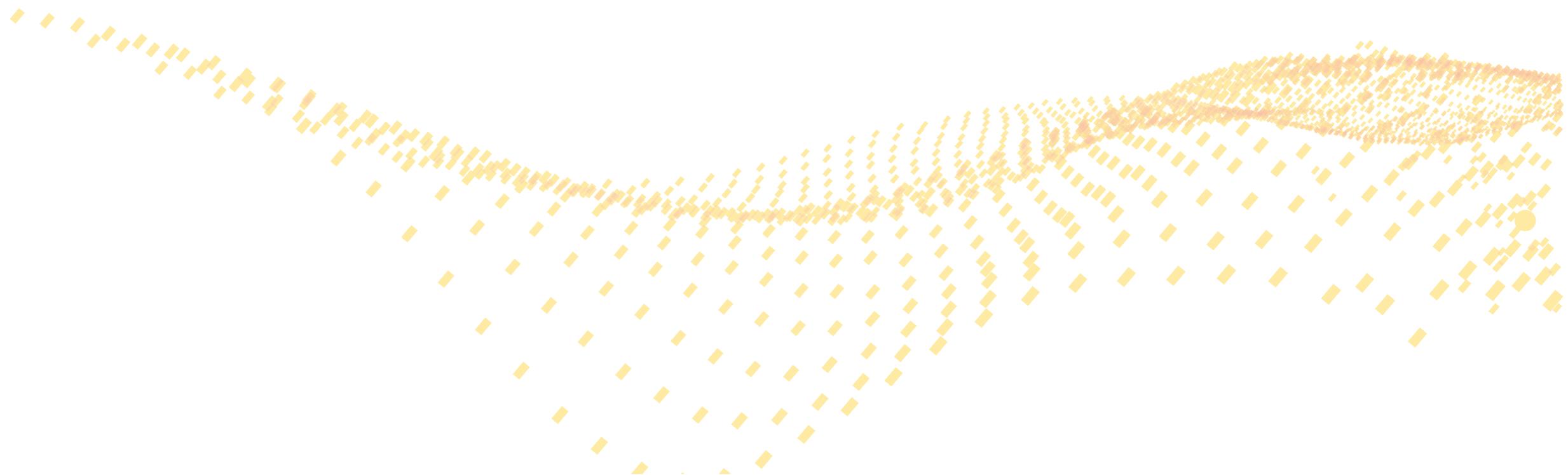
Objetivo principal

- Estudiar la epidemiología actual, estrategias de tratamiento de rescate y programas de cribado de la infección por VHC en la era de los antivirales de acción directa con el fin de mejorar el manejo de los pacientes con hepatitis C y plantear la posibilidad de erradicación de la infección por el VHC en un territorio concreto.

Objetivos secundarios

- Describir las etiologías virales de una cohorte contemporánea de pacientes con hepatitis aguda en un país de altos ingresos, como España, y analizar las características demográficas, clínicas y de laboratorio, así como los resultados clínicos de los pacientes afectados en especial relevancia en la infección por VHC.
- Evaluar en vida real, la eficacia y seguridad de la combinación de dosis fijas de SOF/VEL/VOX en pacientes con infección crónica por VHC, que han fracasado previamente al tratamiento con antivirales de acción directa en una cohorte multicéntrica en España.
- Analizar los resultados epidemiológicos, clínicos y de coste – efectividad de un programa de cribado del VHC realizado en un servicio de urgencias de un hospital de un hospital público español.

MATERIAL Y MÉTODOS



4. MATERIAL Y MÉTODOS

A continuación, se presentan los materiales y métodos de los tres trabajos que componen esta tesis doctoral con la intención de responder a la hipótesis planteada.

4.1. Etiología de las hepatitis virales agudas en urgencias

Este primer trabajo se trata de un estudio prospectivo realizado en el servicio de urgencias de adultos del Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona, España (enero 2014-diciembre 2018), incluyéndose todos los casos diagnosticados de hepatitis viral aguda. Los criterios de inclusión fueron todos aquellos pacientes adultos (≥ 16 años) con evidencia analítica de hepatitis aguda; es decir, alanina aminotransferasa (ALT) 10 veces por encima del límite superior de la normalidad y marcadores serológicos o virológicos de una etiología viral aguda. En todos los casos se llevó a cabo un examen exhaustivo para descartar la obstrucción biliar (ecografía abdominal o tomografía axial computarizada), la lesión hepática inducida por fármacos a través de la anamnesis (exclusión de fármacos potencialmente tóxicos en los 3 meses anteriores), la hepatitis autoinmune (cuantificación de la inmunoglobulina G y análisis de anticuerpos antitejidos, incluyendo anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimitocondriales), y enfermedades hepáticas hereditarias (ceruloplasmina, concentración sérica de cobre, concentración sérica de hierro, nivel de saturación de transferrina y nivel de ferritina sérica). En todos los casos se recogieron en urgencias datos sobre el sexo, la edad, la raza, el consumo de drogas y alcohol, el comportamiento sexual y el estilo de vida. También se registraron las características clínicas, como la ictericia, la ascitis, la hepatomegalia y la encefalopatía, y se calcularon las puntuaciones del *Model For End-Stage Liver Disease* (MELD) y del MELD-NA (Sodio) para cada paciente (161–163).

Se realizaron análisis sanguíneos completos (hemograma, bioquímica y estudio de la coagulación), serologías virales y marcadores virológicos. Las muestras de suero se analizaron mediante inmunoensayos enzimáticos comerciales para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el anticuerpo IgM contra el antígeno del núcleo de la hepatitis B (IgM anti-HBc), el anticuerpo IgM contra el VHA (IgM anti-VHA), los anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) y el anticuerpo IgM contra el VHE (IgM anti-VHE). Se analizó, además, el ARN del VHC y el ARN del VHE. El HBsAg, el IgM anti-HBc, el IgM anti-VHA y el anti-VHC se analizaron mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (analizadores Elecsys y cobas e, Roche Diagnostics, Suiza). La IgM anti-VHA se analizó mediante el ensayo Mikrogen (recomWell, Mikrogen, Alemania), que tiene una sensibilidad del 93,3% y una especificidad del 96,9%. El ARN del VHC se determinó mediante RT-PCR en tiempo real (cobas VHC) y el ARN del VHE mediante PCR en tiempo real (cobas VHE) en un sistema 6800 (Roche Diagnostics, Suiza), con un límite inferior de detección de 12 UI/mL y 18.6 UI/mL, respectivamente.

Crterios para establecer la etiología de la hepatitis viral aguda

La hepatitis A aguda se diagnosticó a partir de la detección de IgM anti-VHA (164). La hepatitis B aguda se estableció a partir de la detección de IgM anti-HBc con o sin HBsAg (36, 165, 166). La diferenciación entre la hepatitis aguda B y la exacerbación aguda de la hepatitis B crónica se basó en la presencia de IgM anti-HBc y de la presencia de HBsAg o ausencia en estudios previos registrados en la historia clínica del paciente (167). La hepatitis C de reciente adquisición se diagnosticó por seroconversión a anti-VHC en casos previamente negativos o por ARN del VHC detectable en pacientes previamente positivos a anti-VHC, pero con ARN del VHC previamente indetectable (51). La hepatitis E aguda se estableció por detección de IgM anti-VHE con o sin ARN del VHE (67, 168). Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta la resolución de la infección. La persistencia de ALT y marcadores

virales elevados obligó a un seguimiento del caso hasta cumplir criterios de hepatitis crónica. La resolución de la hepatitis aguda por VHB, VHC y VHE se definió como la pérdida de HBsAg, o la indetectabilidad del ARN del VHC o del ARN del VHE, respectivamente, más la normalización de los niveles de ALT en los primeros 6 meses tras la infección aguda. En la hepatitis aguda por VHA o por otros virus no hepatotropos, la resolución se definió como la normalización de los niveles de transaminasas. El diagnóstico de hepatitis crónica B o C se estableció por la persistencia del HBsAg o del ARN del VHC 6 meses después de la infección aguda (36, 51). La hepatitis E crónica se estableció por la presencia de ARN del VHE 3 meses después del diagnóstico de hepatitis E aguda (67). Se registraron los ingresos hospitalarios, la insuficiencia hepática aguda, la necesidad de trasplante hepático y las muertes relacionadas con el evento agudo.

4.2. Eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en pacientes con hepatitis C crónica previamente tratados con AAD

Este segundo trabajo se trata de un estudio prospectivo, nacional y multicéntrico que evalúa la eficacia y seguridad del retratamiento con la combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) en pacientes con infección crónica por VHC que fracasaron a un tratamiento de primera línea con antivirales de acción directa. Se incluyeron pacientes de un total de 28 centros hospitalarios de todo el territorio español, permitiendo evaluar resultados en términos de eficacia y seguridad en la práctica clínica real. Los criterios de inclusión se definieron como pacientes adultos con hepatitis C crónica, incluidos aquellos con cirrosis compensada, que habían fracasado previamente a la terapia combinada de AAD recibida durante enero del 2014 hasta diciembre del 2017. Se incluyeron pacientes coinfectados por el VIH y pacientes con carcinoma hepatocelular. Fueron incluidos todos los pacientes que recibieron una combinación a dosis fija de 400mg de sofosbuvir, 100mg de velpatasvir y 100mg de voxilaprevir, sin ribavirina, una vez al día durante

12 semanas entre marzo del 2017 hasta septiembre de 2018. El objetivo primario se valoró a través del porcentaje de pacientes con una respuesta virológica sostenida, definida como la persistencia de la indetectabilidad del ARN del VHC en la semana 12 después de finalizar el tratamiento. Como objetivo secundario se valoraron los efectos adversos asociados al tratamiento y la tolerancia de este. Los datos se recogieron a través del Registro Nacional de Hepatitis C (HEPA-C) bajo los auspicios de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y el Centro de Investigación Biomédica en Red para el Estudio del Hígado y las Enfermedades Digestivas en España (CIBEREHD).

Variables del estudio

Se recogieron datos sobre variables demográficas, clínicas, variables relacionadas con la infección del VHC, el tratamiento previo y el tipo de respuesta. El grado de fibrosis hepática se evaluó mediante elastografía transitoria (FibroScan; Echosens, París, Francia), y se registró la puntuación de Child-Turcotte-Pugh (CTP) al inicio del tratamiento. Las pruebas de laboratorio incluyeron: creatinina, albúmina, bilirrubina total, alanina y aspartato aminotransferasa, INR, hemoglobina, recuento de plaquetas, tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) mediante la fórmula de la Colaboración de Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica, genotipo y subgenotipo del VHC y carga viral del ARN del VHC. Durante el periodo de tratamiento y durante un seguimiento de 12 semanas tras finalizar el tratamiento, se registraron los síntomas clínicos, las determinaciones virológicas y de laboratorio, así como los acontecimientos adversos. Se recogieron, además, las variables clásicamente asociadas a la respuesta virológica como la edad, el sexo, la elastografía hepática, el recuento de plaquetas, el nivel de ARN del VHC y el tratamiento previo recibido contra el VHC. La cirrosis (F4) se estableció a partir de una puntuación de ET >14 kPa, o de una biopsia hepática que mostrara un grado de fibrosis Metavir 4, o de una evidencia clínica de cirrosis hepática. El fracaso virológico se definió como la

presencia de concentraciones de ARN del VHC ≥ 15 UI/mL. El ARN del VHC se determinó mediante la PCR en tiempo real COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, EE.UU.; límite inferior de detección (LID) 15 UI/ml) o m2000SP/m2000RT (Abbott Molecular, Des Moines, IL, EE.UU.; LID 12 UI/ml). Los niveles de ARN del VHC se determinaron al inicio del tratamiento, en la semana 12 (fin del tratamiento) y 12 semanas después de finalizar el tratamiento. Se utilizó el kit de Abbott RealTime HCV genotype II® para determinar el genotipo del VHC en el momento del retratamiento (169). Se registraron los efectos adversos relevantes durante todo el periodo de tratamiento y durante las 12 semanas de seguimiento. Se prestó especial atención a los efectos adversos graves que provocaron el ingreso en el hospital o la muerte, y a las afecciones graves, como la aparición de un carcinoma hepatocelular o la progresión de la disfunción hepática con necesidad de trasplante hepático. Las interrupciones del tratamiento relacionadas con los efectos adversos se incluyeron en el análisis de seguridad. En aquellos pacientes que no alcanzaron la RVS y fue técnicamente posible, se realizó el estudio de las substituciones asociadas a resistencia, mediante la secuenciación profunda de las regiones codificantes de NS3, NS5A y NS5B. Dicho estudio se realizó en el momento del fracaso a través de muestras serológicas obtenidas de los pacientes. Las secuencias de ARN del VHC obtenidas en ese momento se compararon con las de referencia en los casos disponibles para detectar las RAS que habían surgido asociadas al tratamiento. Se identificaron aquellas RAS presentes en más del 15% de las de las lecturas de secuencias (106, 170, 171). El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices de buenas prácticas clínicas y fue aprobado por la junta de revisión o el comité de ética independiente de cada centro. Todos los datos fueron anónimos y codificados. Los participantes dieron su consentimiento para contribuir con sus datos a los registros.

4.3. Estrategia de cribado del VHC en el servicio de urgencias

Este tercer trabajo se trata de un estudio prospectivo, unicéntrico, realizado en el Hospital Universitari Vall d'Hebron que atiende al área sanitaria de Barcelona norte con una área de influencia aproximada de 450.000 habitantes. El estudio evalúa la eficacia y rentabilidad del cribado poblacional, sin limitación por factores de riesgo o edad, del VHC en el servicio de urgencias hospitalarias de adultos. Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos (mayores de 16 años) admitidos en el servicio de urgencias que por el motivo urgente de consulta requerían una flebotomía. Tras informar del proceso de cribado al paciente a través de iconografía y del personal del servicio de urgencias, se procedió al cribado serológico mediante la determinación de anticuerpos contra el VHC en la propia extracción de urgencias. Los criterios de exclusión se limitaban a la no necesidad de flebotomía en urgencias o al rechazo del paciente a la realización del cribado. Los pacientes fueron incluidos desde el 1 de febrero del 2020 hasta el 1 de febrero del 2022 siendo el total del tiempo de cribado de 2 años. La realización del cribado requería que el médico de urgencias que atendía al paciente solicitara, asociado a la analítica correspondientemente necesaria para la valoración de la patología urgente, la analítica específica con cribado de anticuerpos anti-VHC. Si esta serología resultaba positiva, la determinación del ARN del VHC se realizaba automáticamente en la misma analítica de urgencias de forma refleja (diagnóstico en un solo paso). Para agilizar el circuito de urgencias y no interferir en la asistencia del médico de urgencias, internamente en el laboratorio se estableció que a los pacientes multifrecuentadores sólo se les repetiría el cribado con determinación de anti-VHC si la anterior se había realizado en un período superior a 3 meses. Asimismo, en aquellos pacientes que ya eran conocidos anti-VHC positivos, se les realizaba automáticamente el ARN-VHC reflejo de cara al diagnóstico de reinfección o recaídas repitiéndose en los multifrecuentadores si no se disponía de una determinación previa en más de tres meses. La determinación de los anticuerpos frente al VHC

se realizó mediante inmunoensayos enzimáticos comerciales (Elecys® Anti-HCV II [Roche]) y el ARN del VHC se determinó, como en el segundo trabajo, mediante la PCR en tiempo real COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, EE. UU.). Con una periodicidad de 15 días, todos los resultados obtenidos en el cribado de urgencia eran enviados desde el laboratorio de forma encriptada siendo validados y revisados por un médico especialista en hepatología asignado como coordinador del estudio. Los pacientes con ARN del VHC detectable fueron evaluados individualmente considerándose las esferas clínicas, sociales y funcionales de cara a la vinculación con la consulta específica de hepatología y la valoración del seguimiento. Asimismo, la afectación hepática era evaluada a través de escalas basadas en biomarcadores como la puntuación FIB-4, la puntuación MELD-Na y la puntuación APRI. Aquellos pacientes con criterios de tratamiento y sin contraindicaciones fueron remitidos a la consulta externa de hepatología para iniciar el tratamiento en la primera visita minimizando la posibilidad de pérdida de seguimiento.

El objetivo primario del estudio fue establecer la prevalencia de pacientes con serología positiva para el VHC y ARN del VHC detectable a través de un programa de cribado sin criterios por edad o factor de riesgo en un servicio de urgencias hospitalario. Los objetivos secundarios fueron valorar el grado de vinculación y tratamiento de los pacientes virémicos a la consulta de hepatología. Y, por otro lado, la realización de un estudio de coste-efectividad de dicha estrategia de cribado, vinculación y tratamiento de cara a ser valorada como estrategia rentable para aumentar el número de diagnósticos de la infección del VHC oculta.

Variables del estudio

De todos aquellos pacientes cribados con anti-VHC positivos se registraron los datos basales, recogiendo la edad, el sexo, la raza y las conductas de riesgo para la

infección por VHC (conductas sexuales de riesgo, uso de drogas por vía parenteral, transfusiones de sangre y coinfección por VIH o VHB). También se recogieron los antecedentes médicos pertinentes, como los factores de riesgo cardiovascular, los antecedentes de enfermedad hepática previa y la presencia de patología psiquiátrica, definiéndose como la presencia de un diagnóstico psiquiátrico previo referenciado en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5a edición) (172). Se realizó una evaluación previa del estado serológico del paciente con respecto al VHC, revisando las serologías anteriores, los tratamientos recibidos frente al VHC y el seguimiento o el reporte en historia clínica y/o conocimiento previo de la infección por VHC. Las determinaciones de laboratorio incluyeron la hemoglobina, plaquetas, el cociente internacional normalizado (INR), la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST), la glucemia, la bilirrubina, la creatinina y la detectabilidad del ARN del VHC. Se calcularon, a través de datos analíticos, las puntuaciones del MELD-NA, APRI y FIB-4. Se estableció la fibrosis hepática avanzada en aquellos pacientes con una puntuación de FIB-4 superior a 3,25. En aquellos pacientes con ARN del VHC detectable se procedió a una valoración individualizada a nivel clínico, analítico y social siendo remitidos a las consultas de hepatología aquellos pacientes tributarios a iniciar tratamiento frente al VHC. Aquellos pacientes con un grado de fibrosis elevada determinado por FIB-4 eran remitidos a la realización de un estudio de imagen (ecografía y/o TAC abdominal) y una elastografía antes de la primera visita a la consulta externa de hepatología. Se registraron los motivos de no derivación a las consultas de los especialistas de aquellos pacientes virémicos, clasificados como pacientes con problemática social grave, baja esperanza de vida (estimada en menos de 6 meses) por edad avanzada o situación clínica grave y pacientes perdidos en el seguimiento por otras causas. De aquellos pacientes que fueron derivados para tratamiento, se registró la evolución y la RVS.

Estudio coste-efectividad

Para la realización del estudio coste-efectividad de la cohorte se adaptó un modelo de Markov publicado previamente por Turnes et al., en 2017, para simular la progresión de la enfermedad de los pacientes con hepatitis C crónica entre los diferentes estados de salud (173). Se trata de un modelo en donde los pacientes transitan por él en ciclos anuales hasta la muerte. Las probabilidades de transición, los valores de utilidad y los costes del manejo de los estados de salud fueron los considerados en el modelo publicado previamente. Se estableció un horizonte temporal que abarcaba toda la vida de los pacientes desde su entrada al modelo en función de la edad media utilizada para cada análisis siendo la perspectiva del análisis el Sistema Nacional de Salud. Los costes incluidos en el modelo fueron los costes directos sanitarios asociados al manejo de los pacientes y su enfermedad hepática (cribado, diagnóstico, tratamiento con AAD y manejo de la enfermedad hepática en los diferentes estados de salud) aplicándose una tasa de descuento anual por coste y resultados en salud del 3%. Se consideró, para la realización del estudio coste-efectividad un coste de tratamiento del paciente con VHC de 17.126€ basándose en el trabajo de García-Herola, et al., del 2021 a partir de los datos extraídos del Ministerio de Hacienda 2021 (174).

Los resultados se mostraron como el número de complicaciones hepáticas evitadas y su coste asociado, mortalidad hepática, años de vida ganados (AVG), años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC), costes desagregados y costes totales, además de la relación coste-utilidad media (RCUM) y la relación coste-utilidad incremental (RCUI) comparándose la estrategia del cribado con la no realización de esta.

Para valorar las variaciones del coste del tratamiento asociado con antivirales de acción directa se realizaron variaciones en la sensibilidad del precio del tratamiento realizándose dos nuevos escenarios con una reducción del precio del

30% y del 60%, considerándose como coste total del tratamiento 15.513€ y del 12.006€, respectivamente.

4.4. Análisis estadístico de los tres trabajos

Las variables fueron categorizadas como cualitativas dicotómicas o ordinales y como cuantitativas según sus características. Se estudió la normalidad de las variables con una prueba de Shapiro-Wilk. Aquellas variables con distribución normal se compararon mediante la prueba t de Student y se expresaron como media \pm desviación estándar (DE). Las variables con una distribución no normal se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney y se expresaron como mediana y rango intercuartil. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de la Chi-Cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando las frecuencias eran inferiores al 5% y se expresaron como frecuencias y porcentajes.

En el primer trabajo se realizó un análisis de regresión logística para el estudio multivariante de las variables cualitativas. Los valores $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

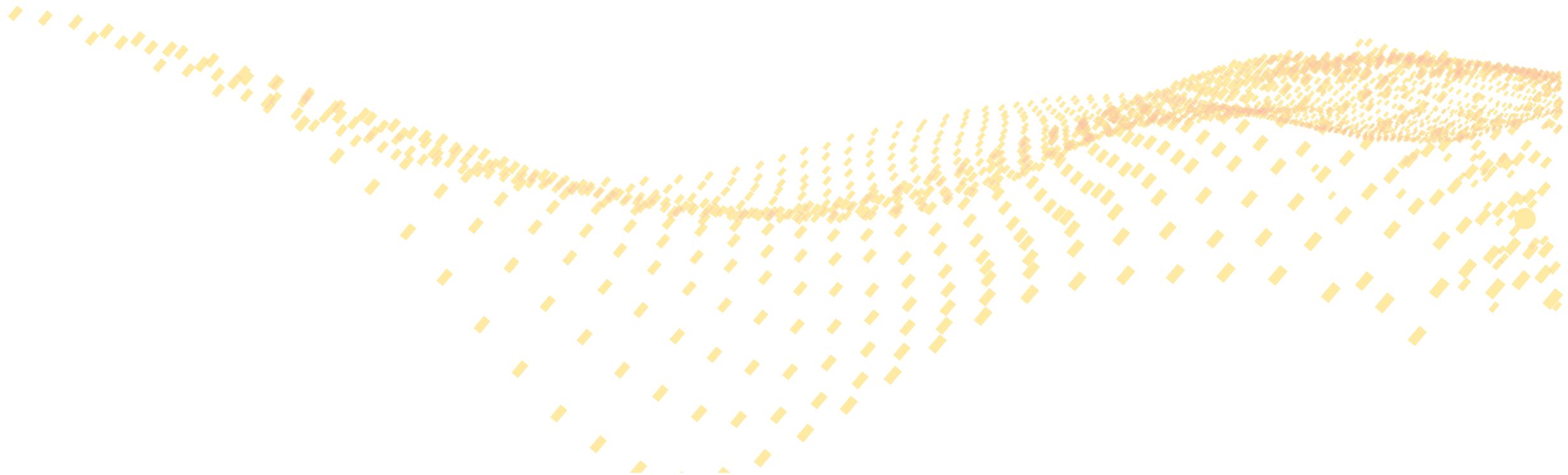
En el segundo trabajo las variables que mostraron $p < 0.10$ en el modelo univariante se analizaron en un modelo de regresión logística multivariante. Se calcularon las odds ratio (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% para los factores predictivos independientes de la respuesta virológica sostenida. Sólo se incluyeron en el análisis de regresión logística multivariante los pacientes con datos completos para todas las variables. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

En el tercer trabajo se realizó un análisis de regresión logística para el estudio univariante con relación a la asociación entre presentar una viremia del VHC

detectable o no. Se elaboró un modelo para el estudio multivariante mediante una regresión logística incluyendo aquellas variables clínicas sociodemográficas de interés clínico para la valoración de la viremia independientemente de la significación en el estudio univariado. Se optó por el modelo más completo y parsimonioso. Se calcularon las odds ratio (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% para los factores predictivos independientes de carga viral detectable del VHC. Asimismo, de cara al estudio coste-efectividad se realizó mediante un modelo de Markov ya referido previamente.

Todos los análisis se realizaron utilizando StataCorp, 2015 (Stata Statistical Software, Release 14, College Station, TX: StataCorp LP).

RESULTADOS



5. RESULTADOS

A continuación, se expone un resumen global de los resultados de los tres trabajos que componen esta tesis doctoral.

5.1. Etiología de las hepatitis virales agudas en urgencias

Este primer estudio analiza la epidemiología y características clínicas de los pacientes diagnosticados de hepatitis agudas virales en un servicio de urgencias de un hospital universitario de Cataluña como es el Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Se incluyeron un total de 100 casos registrados consecutivamente que cumplían criterios de hepatitis viral aguda. De ellos, 28 pacientes (28%) tenían infección por VHB, 18 (18%) por VHE, 17 (17%) por VHC y 14 (14%) por VHA. Un paciente, portador conocido del HBsAg, fue diagnosticado de sobreinfección por el VHD. Además, catorce (14%) pacientes tenían hepatitis aguda por el virus de Epstein Barr (VEB) y 8 (8%) tenían otras etiologías virales, como el virus de la gripe y el citomegalovirus. Las características epidemiológicas y clínicas se muestran resumidas a continuación en la **TABLA 6**.

Los valores se expresan como N (%) o mediana (IQR). ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; MELD; Modelo para la Enfermedad Hepática Terminal; MELD-Na Modelo para la Enfermedad Hepática Terminal-Sodio; HSH, hombres que tienen sexo con hombres.

	Total N=100	VHB n=28	VHD n=1	VHC n=17	VHE n=18	VHA n=14	VEB n=14	Otros n=8	Valor p
Características basales									
Masculino	71 (71%)	22 (79%)	1 (100%)	9 (53%)	12 (67%)	12 (86%)	8 (57%)	7 (88%)	p=0,26
Edad, años	42 (31-55)	48 (37-56)	77	45 (35-51)	53 (45-61)	38 (26-45)	20 (18-26)	32 (26-40)	p<0,001
Lugar de nacimiento									
España	72 (72%)	20 (71%)	1 (100%)	10 (58%)	14 (78%)	10 (71%)	9 (64%)	8 (100%)	p=0,48
Sudamérica	17 (17%)	5 (18%)	0	2 (12%)	2 (10%)	3 (21%)	5 (36%)	0	
Norte de África	5 (5%)	3 (11%)	0	2 (12%)	0	0	0	0	
Este Europa	3 (3%)	0	0	2 (12%)	1 (6%)	0	0	0	
Asia	3 (3%)	0	0	1 (6%)	1 (6%)	1 (8%)	0	0	
Conductas sexuales									
HSH	18 (18%)	6 (21%)	0	1 (6%)	0	11 (79%)	0	0	p<0,001
Heterosexual	7 (7%)	5 (18%)	0	2 (12%)	0	0	0	0	
Usuarios de drogas por vía parenteral	6 (6%)	0	0	5 (29%)	1 (6%)	0	0	0	p<0,001
Causa nosocomial	5 (5%)	0	1 (100%)	4 (24%)	0	0	0	0	p<0,001
Características clínicas									
Ictericia	61 (61%)	22 (79%)	1 (100%)	11 (65%)	10 (59%)	12 (86%)	3 (21%)	2 (25%)	p<0,001
Hepatomegalia	22 (22%)	8 (29%)	0	4 (24%)	6 (35%)	0	4 (29%)	0	p=0,16
Encefalopatía	2 (2%)	1 (4%)	1 (100%)	0	0	0	0	0	p=0,03
Tiempo de protombina, %	86 (74-95)	87 (75-98)	13	86 (82-95)	87 (73-100)	81 (65-88)	89 (76-94)	82 (76-92)	p=0,46
ALT, IU/L	1455 (611-2156)	1877 (746-2302)	3359	1562 (1040-2106)	1166 (533-2149)	2026 (1657-2959)	630 (558-849)	615 (414-1378)	p=0,002
AST, IU/L	865 (481-1518)	1273 (481-1507)	2553	873 (662-1609)	687 (524-1201)	1407 (592-2086)	503 (392-643)	416 (242-774)	p=0,01
Bilirrubina total, mg/dL	4.6 (1.5-8.5)	6.6 (2-10.8)	5	5.7 (1.6-8.5)	2.5 (1.7-4.6)	6.9 (5-11.2)	1.7 (1-2.5)	1 (0.7-3.4)	p=0,002
Bilirrubina directa, mg/dL	3 (0.8-6.6)	5.4 (0.7-7.3)	3	4.7 (2.5-7.1)	1.7 (0.9-3)	5.6 (4.5-9.2)	1.2 (0.4-2)	1.3 (0.4-2.4)	p=0,005
Puntuación MELD	13 (9-17)	16 (9-19)	24	15 (12-17)	12 (8-12)	15 (13-18)	11 (9-14)	11 (9-15)	p=0,01
Puntuación MELD-Na	16 (13-19)	17 (13-22)	20	16 (14-18)	14 (10-17)	18 (17-20)	15 (11-17)	14 (13-17)	p=0,16

TABLA 6. Características basales y hallazgos de laboratorio, por etiologías virales, de todos los sujetos incluidos.

Características epidemiológicas y clínicas

La mayoría de los pacientes eran varones (71%) y la edad mediana era de 42 años (IQR: 31- 55). Los pacientes con hepatitis aguda por virus hepatotropos eran de mayor edad que los que tenían una hepatitis aguda por virus no hepatotropos (47 frente a 30 años, p<0,001). Además, los pacientes con hepatitis aguda por VHA eran más jóvenes que aquellos con otros virus hepatotropos (36 vs 50 años, p=0,003). No hubo diferencias según el sexo entre las distintas etiologías virales (p=0,25).

La mayoría de los pacientes con hepatitis viral aguda (72%) habían nacido en España. Veintinueve (29%) de las infecciones agudas por VHA y el mismo porcentaje de infecciones agudas por VHB se produjeron en inmigrantes, principalmente procedentes de Sudamérica y del norte de África, probablemente debido a la falta o baja cobertura de los programas de vacunación contra la hepatitis A y B en sus países de origen. Cuatro de los 18 (22%) pacientes infectados por VHE eran inmigrantes. En general, el principal factor de riesgo de infección, independiente de la etiología, fue la transmisión sexual, seguido del uso de drogas por vía intravenosa (TABLA 6). Los once casos (79%) de VHA aguda que estaban relacionados con conductas sexuales de riesgo era en relaciones de hombre que tienen sexo con hombres.

La ictericia estaba presente en 61 (61%) pacientes: 56 de los 61 casos (92%) fueron causados por virus hepatotropos y sólo 5 de 22 (23%) por virus no hepatotropos (p<0,001). Las hepatitis agudas A y B fueron las etiologías más frecuentemente asociadas a la ictericia, presentes en el 86% y 79% de los casos, respectivamente (p=0,4). Los niveles de ALT fueron más elevados en los pacientes infectados por virus hepatotropos que en los no hepatotropos (1711 vs 630 UI/L, p<0,001). Los casos de hepatitis A aguda mostraron los niveles medios de ALT más altos (2026 UI/L) y los de hepatitis E aguda los más bajos (1166 UI/L), pero la diferencia no fue

estadísticamente significativa ($p=0,14$). Los niveles de bilirrubina eran superiores a >6 mg/dL más a menudo en los pacientes con hepatitis aguda A y B, pero las diferencias en relación con los pacientes con otros virus hepatotropos no fueron significativas. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones MELD o MELD-Na entre las distintas etiologías virales en el momento del diagnóstico.

Evolución clínica

Cincuenta y cuatro (54%) pacientes fueron hospitalizados: 13 (76%) con hepatitis C aguda, 11 (61%) con hepatitis E aguda y 12 (43%) con hepatitis B aguda. En el análisis multivariante, los factores asociados de forma independiente al ingreso hospitalario fueron: la infección por el VHC (OR: 6,7; IC 95%: 1,4-31) y la presencia de ictericia (OR: 4,5; IC 95%: 1,2-16). Los resultados clínicos se resumen en la

TABLA 7.

	Total N=100	VHB n=28	VHD n=1	VHC n=17	VHE n=18	VHA n=14	Valor p
Ingreso hospitalario	54 (54%)	12 (43%)	1 (100%)	13 (76%)	11 (61%)	5 (36%)	$p=0,09$
Fallo hepático agudo	2 (2%)	1 (4%)	1 (100%)	0	0	0	
Muerte	3 (3%)	1 (4%)	1 (100%)	0	1 (6%)	0	$p=0,05$
Cronificación	13 (20%) de 64*	6 (21%)	0	7 (41%)	0	0	
Trasplante hepático	1 (1%)	1 (4%)	0	0	0	0	

N (%). * Sólo en relación con las etiologías virales crónicas.

TABLA 7. Evolución clínica de las hepatitis agudas virales por virus hepatotropos.

Dos (2%) pacientes desarrollaron insuficiencia hepática aguda y presentaron encefalopatía hepática al ingreso: uno con una hepatitis B aguda y el otro con

sobreinfección por VHB más VHD. El paciente con sobreinfección por VHD falleció al poco del ingreso, y el otro paciente con insuficiencia hepática aguda, fue sometido a un trasplante hepático teniendo una correcta evolución posterior. Un tercer paciente, que presentaba una elevada comorbilidad, falleció por complicaciones asociadas a la infección aguda por VHE, pero sin signos de insuficiencia hepática.

A lo largo de 6 meses de seguimiento, 12 de 64 pacientes (19%) con hepatitis viral aguda y potencial cronificación (es decir, VHB, VHC o VHE) desarrollaron infección crónica: 5 (18%) de 28 casos agudos por VHB y 7 (41%) de 17 casos agudos por VHC. No cronificó ningún paciente por VHE. En los casos de hepatitis B, la diferenciación entre la hepatitis aguda B y la exacerbación aguda de la hepatitis B crónica se basó en la presencia de un factor de riesgo para la adquisición de novo del VHB, el estado previo de HBsAg negativo, la ausencia de enfermedad hepática y los anticuerpos IgM detectables contra el HBc. Dos de los 5 pacientes con infección por VHB que cronificaron tenían evidencia histológica de cirrosis un año después de la infección aguda y otros 2 tenían una fibrosis significativa. El HBsAg siguió siendo detectable durante más de 15 meses en todos los casos. Un seguimiento más largo mostró que en 3 casos el HBsAg se volvió indetectable a los meses 19, 25 y 36, respectivamente. Los 2 casos restantes siguen siendo positivos al HBsAg. Al ingreso de la infección aguda, ni la presencia de ictericia ($p=0,28$), ni los niveles de ALT ($p=0,24$), ni los niveles de bilirrubina ($p=0,09$), ni el tiempo de protrombina ($p=0,53$) mostraron una asociación con la cronificación posterior. Las características de los pacientes que cronificaron tras la hepatitis B aguda se muestran en detalle en la **TABLA 8.**

Todos los pacientes que progresaron a la hepatitis C crónica fueron tratados posteriormente con antivirales de acción directa (AAD) y lograron una respuesta virológica sostenida. La edad avanzada fue la única variable significativa relacionada con la cronificación de la infección (OR: 1,1; IC del 95%: 1,01-1,12).

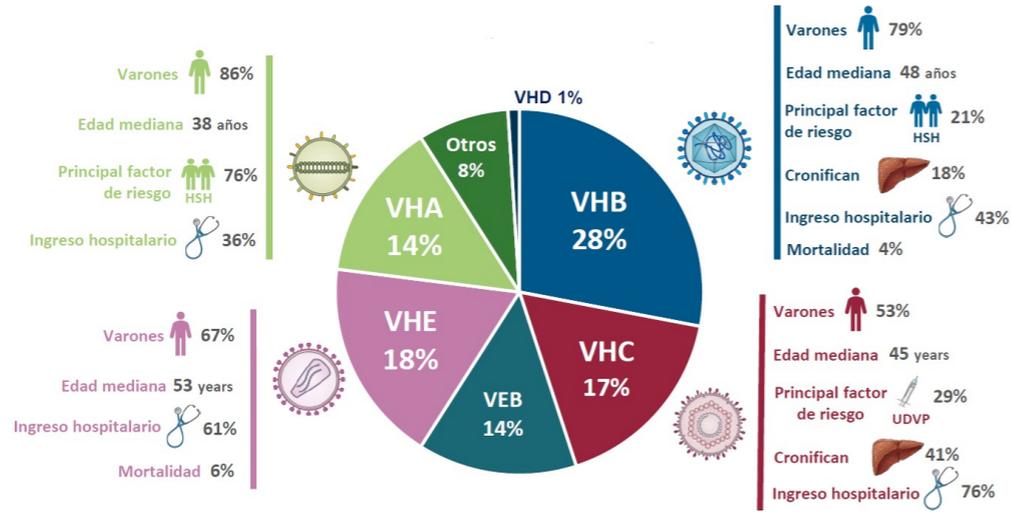


FIGURA 2. Resumen de las principales características de las hepatitis agudas virales (N=100).

Sexo, edad (años)	Factor de riesgo	HBsAg previo (año de determinación)	Enfermedad hepática previa	Fecha del diagnóstico de la HAB	HBsAg / IgM Anti-HBc	HBeAg	Plaquetas (x10E ⁹ /L)	ALT (IU/L)	Bilirrubina total (mg/dL)	Biopsia hepática* (meses después de la HAB)	Tratamiento	Última determinación del HBsAg positivo en el seguimiento	Último control del HBsAg
Varón 37	Pinchazo accidental con paciente VHB positivo	Negativo (2016)	Normal US (2016)	Junio 2017	Positivo / Positivo	Positivo	284	479	2,2	F2 (+7 meses)	No	15 meses	Negativo a los 19 meses de seguimiento
Varón 49	HSH / UDVP	Negativo (2016)	No	Marzo 2017	Positivo / Positivo	Positivo	192	403	1,3	F4 (+8 meses)	Tenofovir (noviembre 2017)	20 meses	Negativo a los 25 meses de seguimiento
Varón 42	HSH	Negativo (2010)	Esteatosis hepática	Mayo 2017	Positivo / Positivo	Positivo	266	371	2,1	F0 (+10 meses)	No	Persiste positivo (36 meses de seguimiento)	
Mujer 61	Pinchazo accidental con paciente VHB positivo	No disponible	Esteatosis hepática	Mayo 2016	Positivo / Positivo	Positivo	222	485	1,3	F2 (+13 meses)	No	29 meses	Negativo a los 36 meses de seguimiento
Varón 54	Heterosexual	Negativo (2013)	No	Febrero 2016	Positivo / Positivo	Positivo	263	1431	1,9	F4 (+12 meses)	Tenofovir (enero 2017)	Persiste positivo (48 meses de seguimiento)	

HSH: Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres; UDVP: usuario de drogas por vía parenteral; HAB: hepatitis B aguda; ALT: alanina aminotransferasa; US: ultrasonografía. *Biopsia del estadio de fibrosis de Metavir.

TABLA 8. Características de los pacientes con hepatitis B aguda que cronificaron.

5.2. Eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en pacientes con hepatitis C crónica previamente tratados con AAD

En este segundo trabajo se pretende describir, a través de una cohorte multicéntrica de 28 centros españoles, la eficacia y seguridad de la combinación de rescate de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para pacientes con infección por VHC que han fracasado a una primera línea de AAD.

Se incluyeron un total de 137 pacientes de los cuales 75% eran varones, siendo la edad mediana de 56 años. Cuarenta y seis (34%) pacientes tenían cirrosis hepática compensada y 6 (4%) estaban coinfectados por el VIH. La mayoría tenía una infección por VHC GT 1 (1b 39%, 1a 22%, y 2% sin subtipar), mientras que el 22% tenía GT 3, 10% GT 4, y 5% GT 2. Nueve (7%) pacientes tenían antecedentes de CHC y 8 (6%) habían recibido un trasplante de hígado. Todos los pacientes habían recibido previamente un régimen sin interferón basado en AAD con las siguientes combinaciones: régimen basado en SOF más un inhibidor de NS5A o NS3/4A en 88 pacientes (64%), régimen basado en un inhibidor de NS3/4A más un inhibidor de NS5A en 15 (11%), NS5B no nucleósido más NS5A más inhibidor de NS3/4A en 28 (20%) y otras combinaciones de AAD dentro de los ensayos clínicos en 6 (4%). Las principales combinaciones en los 88 pacientes que habían recibido previamente regímenes basados en SOF fueron las siguientes: 52 (60%) combinados con LDV, 25 (28%) con DAC, 8 (9%) con VEL y sólo 3 (3%) con SMV(175–177). Los 15 pacientes que fracasaron a combinaciones de inhibidores de NS5A más inhibidores de NS3/4 incluyeron; 9 (60%) pacientes que recibieron EBR/GZR, 4 (27%) con OBV/PTV/r, 1 (7%) con GLE/PIB y 1 (7%) con SMV más DAC(178–180). Por último, en los 28 pacientes que recibieron combinaciones de 3 inhibidores, todos recibieron DSV más OBV/PTV/r(181). Con respecto a los últimos regímenes de AAD propuestos como primera línea según la guía de la EASL vigente en el momento del tratamiento (SOF/VEL y GLE/PIB), sólo 8 (6%) pacientes habían fracasado previamente con SOF/VEL (3 [38%] GT 3 con cirrosis) y 1

(1%) había fracasado con GLE/PIB (GT 1a, sin cirrosis) (51). Además, 9 (7%) pacientes habían fracasado a EBR/GZR (3 [33%] con cirrosis). En los 46 pacientes con cirrosis hepática, SOF/LDV había sido la combinación anterior más utilizada en el GT 1b (10 pacientes, 59%) y en el GT 1a (7 pacientes, 70%). SOF más DAC fue la combinación más utilizada en los pacientes cirróticos del GT 3: en 7/13 (54%), seguida de SOF/LDV (3 pacientes) y SOF/VEL (3 pacientes). Los fracasos terapéuticos previos se evaluaron en función de si el régimen estaba recomendado en las guías clínicas de la EASL del 2014 dado el momento de la prescripción del tratamiento (182). La mayoría de los pacientes (111 de 137 [81%]) habían recibido un régimen de tratamiento óptimo en función de sus características clínicas y virológicas, según las recomendaciones de la EASL. En la **TABLA 9** se muestran las combinaciones de tratamientos con AAD que recibieron y fracasaron clasificados según el genotipo del VHC.

	TOTAL (n=137)	GT 1a (n=30)	GT 1b (n=54)	GT 2 (n=7)	GT 3 (n=30)	GT 4 (n=14)
Regímenes basados en sofosbuvir						
Sofosbuvir más Simeprevir	3 (2)	1 (3)	1 (2)	--	--	1 (7)
Sofosbuvir más Daclatasvir	25 (18)	--	2 (4)	1 (14)	22 (73)	--
Sofosbuvir/Ledipasvir	52 (38)*	20 (67)	20 (37)	--	3 (10)	7 (50)
Sofosbuvir/Velpatasvir	8 (6)	--	--	3 (43)	4 (14)	1 (7)
NS5A más NS3/4A						
Simeprevir más Daclatasvir	1 (1)	--	1 (2)	--	--	--
Ombitasvir/Paritaprevir/r	4 (3)	2 (7)	1 (2)	--	--	1 (7)
Elbasvir/Grazoprevir	9 (7)	1 (3)	5 (9)	--	--	3 (21)
Glecaprevir/Pibrentasvir	1 (1)	1 (3)	--	--	--	--
NS5A más NS5B más NS3/4A						
Dasabuvir más Ombitasvir/Paritaprevir/r	28 (20)	4 (13)	24 (44)	--	--	--
Experimental combination	6 (4)	1 (3)	--	3 (43)	1 (3)	1 (7)

no. (%); GT, genotipo. *Dos pacientes, previamente tratados con la combinación de sofosbuvir/Ledipasvir, fueron genotipo 1 no subtipables.

TABLA 9. Combinaciones de tratamientos con AAD, según genotipo, a los que fracasaron los 137 pacientes del estudio.

Análisis de eficacia

Todos los pacientes completaron el tratamiento y 135 fueron seguidos durante 12 semanas adicionales. Dos se perdieron durante el seguimiento: 1 paciente falleció y el otro no acudió al control. Al final del tratamiento, 136 de 137 pacientes presentaban ARN del VHC indetectable. El único paciente con viremia al finalizar el tratamiento fue un varón de 62 años con infección por VHC GT 3 y fibrosis hepática leve que había fracasado previamente en el tratamiento con SOF más DAC. El paciente refirió una correcta adherencia durante todo el tratamiento.

La tasa global del estudio de RVS fue del 95% (128/135). Las tasas de RVS por genotipo del VHC fueron del 100% (29/29) en pacientes con GT 1a, 100% (53/53) en GT 1b, 80% (24/30) en GT 3, 100% (7/7) en GT 2 y 93% (13/14) en GT 4. La tasa de RVS fue del 89% (41/46) en los pacientes cirróticos y del 98% (87/89) en los no cirróticos ($p=0,05$). Las tasas de RVS combinando el genotipo del VHC y la cirrosis hepática se muestran en la **FIGURA 3**.

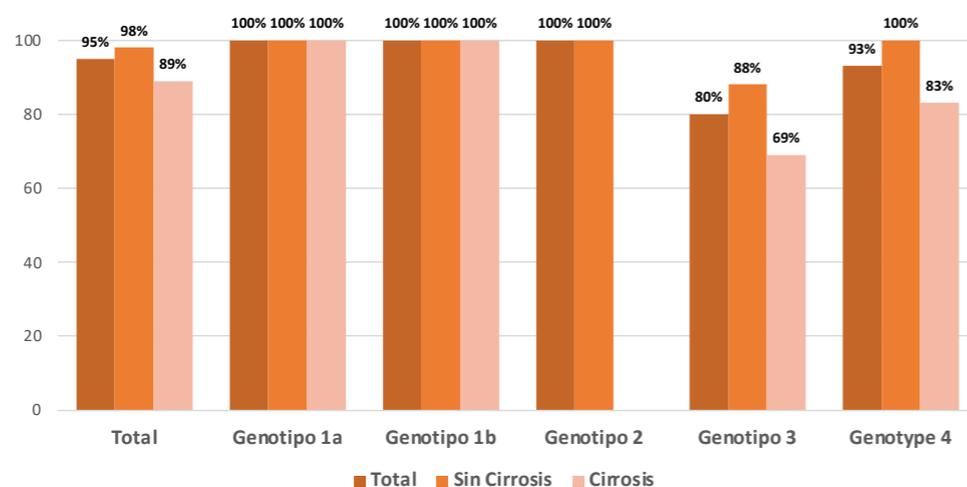


FIGURA 3. RVS12 (%) total, por genotipo del VHC y presencia o no de cirrosis.

En general, las tasas de RVS12 fueron mayores en los genotipos no 3 (99%) que en los GT 3 (80%) (OR 26; IC 95% 3-226). Los pacientes GT 3 con cirrosis mostraron las tasas de RVS más bajas, 69% en comparación con el 97% en los pacientes cirróticos no GT 3 (OR 24; IC del 95%: 2,7-213). Las tasas de RVS con respecto al régimen de tratamiento anterior fueron las siguientes 93% (81/87) en los pacientes que habían recibido un régimen basado en SOF, 93% (14/15) en aquellos tratados previamente con un régimen basado en NS3/4A más NS5A, y el 100% (27/27) en los pacientes que habían recibido la terapia combinada con 3 inhibidores, sin diferencias significativas entre los grupos ($p=0,62$). No hubo diferencias significativas en las tasas de RVS según la puntuación del CTP ($p=0,19$), la presencia de CHC ($p=0,07$), la coinfección con el VIH ($p=0,72$) o la presencia de un trasplante hepático ($p=0,66$). Las tasas de RVS12 fueron similares en los pacientes cuya terapia previa había seguido las recomendaciones de la EASL en comparación con los que no se siguieron ($p=0,26$) (182). Las comparaciones en función de la RVS se resumen en la **TABLA 10**.

	Tasas de RVS	Análisis univariado Valor p	Análisis multivariado OR (IC 95%) Valor p	
Género				
Masculino	95/101 (94)	0,44		
Femenino	33/34 (97)			
Edad (años)	56 (52-64)	0,45		
Coinfección por VIH	6/6 (100)	0,72		
Antecedente de CHC	7/9 (78)	0,07		
Trasplante hepático	8/8 (100)	0,66		
Niveles ALT (IU/L)	52 (37-84)	0,014		0,12
Puntuación CTP				
A (5-6)	125/131 (95)	0,19		
B (7-8)	3/4 (75)			
Cirrosis	41/46 (89)	0,05		0,21
Genotipo				
Non-GT 3	104/105 (99)	<0,001	16 (1,7-152)	0,02
GT 3	24/30 (80)			
Combinación previa de ADD				
Regímenes con sofosbuvir	81/87 (93)			
NS5A + NS3/4A	14/15 (93)	0,62		
NS5A + NS5B + NS3/4A	27/27 (100)			
Recomendaciones de las guías de la EASL 2014 (182)	102/109 (96)	0,26		

Nº de pacientes / Nº total (%), Mediana (Rango). Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; CTP, puntuación de Child-Turcotte-Pugh; AAD, antiviral de acción directa; EASL, Asociación Europea para el Estudio del Hígado; CHC, carcinoma hepatocelular; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana

TABLA 10. Análisis univariante y multivariante de los factores asociados a la RVS12 (n=135).

Características de los pacientes que no alcanzaron la RVS

Ocho pacientes mantenían ARN del VHC detectable a las 12 semanas de la finalización del tratamiento con SOF/VEL/VOX. Seis pacientes presentaron una recaída, 1 paciente ya tenía una carga viral detectable al finalizar el tratamiento y el último

paciente presentó una reinfección tras finalizar el tratamiento. Seis (75%) de los pacientes estaban infectados por el genotipo 3 y además 4 (67%) de ellos tenían una fibrosis hepática evolucionada a cirrosis. Los 6 pacientes que recidivaron habían recibido previamente una combinación que incluía SOF más un inhibidor del NS5A (5 recibieron DAC y uno VEL). El paciente con carga viral detectable tras finalizar el tratamiento con SOF/VEL/VOX tenía VHC GT 4 y cirrosis hepática y había fracasado previamente al tratamiento con EBR/GZR. El paciente con reinfección por el VHC era un consumidor activo de drogas intravenosas que inicialmente tenía una infección GT 1 y tras la nueva detección de la viremia, se descubrió que el genotipo del VHC había cambiado a GT 3, confirmando la hipótesis de reinfección. Todos los fracasos terapéuticos habían sido tratados previamente de acuerdo con las recomendaciones de la EASL. Las características clínicas y virológicas de los pacientes que no alcanzaron la RVS se muestran en la **TABLA 11**.

Genero	Edad (años)	Genotipo	Fibrosis	CTP*	Tratamiento previo con AAD	RAS**
Varón	55	3	F4	5	Sofosbuvir+Daclatasvir +Ribavirina /24s	L28S, M31L, D168G
Varón	47	3	F4	5	Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirina/24s	No disponible
Varón	62	3	F2	--	Sofosbuvir+Daclatasvir/12s	Y93H
Varón	54	3	F0-F1	--	Sofosbuvir+Daclatasvir/12s	No detectadas
Varón	63	3	F4	7	Sofosbuvir+Daclatasvir/12s	No detectadas
Varón	53	3	F4	5	Sofosbuvir/Velpatasvir/12s	No disponible
Mujer	50	4	F4	5	Elbasvir/Grazoprevir /12s	Y93H

*CTP, puntuación de Child-Turcotte-Pugh

**RAS: Resistencias asociadas a sustituciones (Análisis realizado antes de recibir el tratamiento con SOF/VEL/VOX). 8s, 12s o 24s: Tratamiento durante 8, 12 o 24 semanas

TABLA 11. Características de los pacientes que fracasaron al retratamiento con SOF/VEL/VOX Sustituciones asociadas a la resistencia

En los pacientes que habían fracasado a una primera línea de AAD, previo al inicio del rescate con SOF/VEL/VOX, se les detectaron RAS en 49 (52%) de los 94 pacientes en los que se realizó el estudio de RAS. Del total de pacientes se detectaron un 25% de RAS a inhibidores del NS3, 87% a inhibidores del NS5A y sólo el 7% a inhibidores del NS5B. No obstante, no hubo diferencias significativas en las tasas de RVS entre los pacientes con RAS documentados y los que no ($p = 0,54$). Cuatro de los 7 pacientes que fracasaron con SOF/VEL/VOX tenían una RAS previa, y todos ellos presentaban resistencias asociadas a sustituciones a los inhibidores del NS5A.

Efectos adversos

Se evaluaron los efectos adversos relacionados con el tratamiento en 131 pacientes. Sólo se notificaron 25 (19%) episodios adversos leves durante el tratamiento. El dolor de cabeza fue el más frecuente (36%), seguido de astenia (32%), diarrea (12%) y náuseas (12%). No fue necesario interrumpir el tratamiento en ningún paciente por efectos adversos. Un paciente desarrolló un CHC multicéntrico de novo. Se trataba de un hombre de 43 años con infección por VHC GT 1a y cirrosis compensada (CTP = 5) que había fracasado a SOF/LDV. En la semana 8 del tratamiento, desarrolló ictericia grave, y la tomografía computarizada mostró un CHC difuso. El estado clínico del paciente empeoró rápidamente y falleció durante el estudio antes de alcanzar la RVS.

5.3. Estrategia de cribado del VHC en el servicio de urgencias

En el tercer y último trabajo se evalúa la aplicación de un sistema de cribado poblacional del VHC a las personas adultas que consultan en el servicio de urgencias y que por su motivo de consulta requerían una flebotomía. Asimismo, se realizó un evaluación coste-efectiva del cribado y posterior vinculación y tratamiento de aquellos pacientes con infección activa por el VHC.

Características basales de los pacientes cribados:

Se cribaron un total de 17.560 pacientes que acudieron a urgencias durante los 24 meses del estudio (febrero del 2020 a febrero del 2022). 684 (3,8%) pacientes tenían anticuerpos anti-VHC y 128 pacientes, un 0,7%, ARN del VHC detectable. La distribución de prevalencias de los anticuerpos y la carga viral del VHC presentó una distribución bimodal asociada a la edad. Un primer pico de prevalencia se observó en el grupo de edad entre los 50-60 años con una predominancia del sexo masculino y una prevalencia del 7,6% de anti-VHC y del 1,13% de ARN del VHC detectable. El segundo pico se objetivó en pacientes en edades extremas (mayores de 90 años) siendo el género predominante las mujeres con una prevalencia de anti-VHC de hasta el 8% y una prevalencia del ARN-VHC detectable de hasta 2,1%. Las prevalencias con relación al género y edad de los anti-VHC y del ARN del VHC detectables se representan en la FIGURA 4 Y 5.

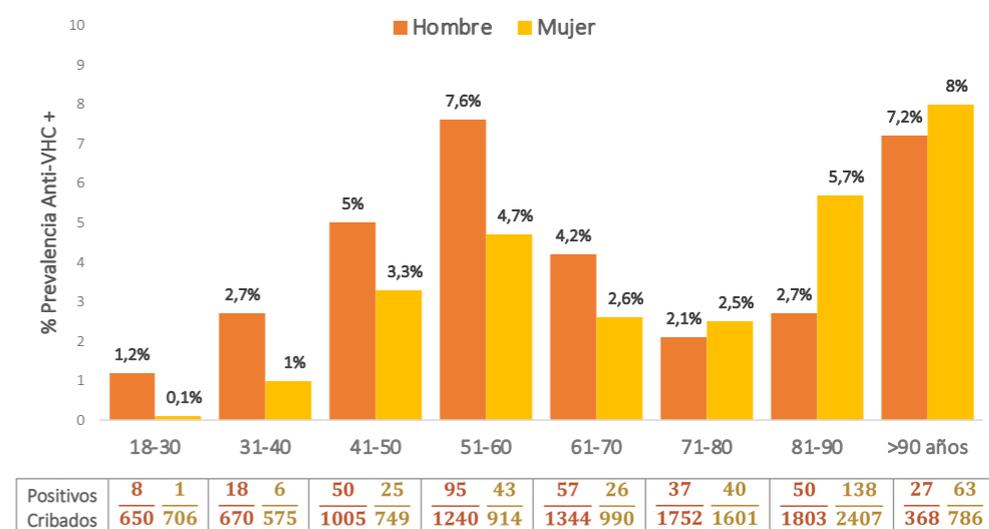


FIGURA 4. Prevalencia de los anticuerpos anti-VHC positivos con relación al género y edad de los participantes.

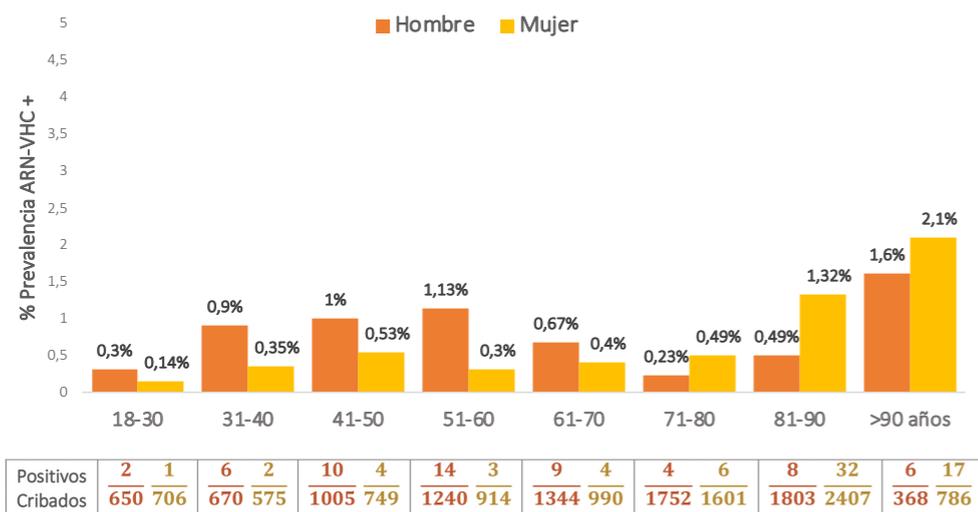


FIGURA 5. Prevalencia del ARN del VHC detectado con relación al género y edad de los participantes.

De los participantes cribados con anti-VHC positivos un 50% eran varones y presentaban una edad mediana de 72 (IQR 55-86) años. Hasta el 93% de los participantes con anticuerpos del VHC eran caucásicos, 125 (18%) eran o habían sido usuarios de drogas por vía parenteral, 74 (11%) presentaban coinfección por el VIH y 257 (38%) tenían patología psiquiátrica.

Entre los pacientes con ARN del VHC detectable tenían una mediana de edad de 79 (IQR 53-88) años y un 46% eran varones. Un 94% eran caucásicos y sólo un 13% presentaban coinfección por el VIH. Se observó una diferencia significativa entre los participantes con ARN-VHC detectable y no detectable en relación con el uso de drogas por vía parenteral, siendo superior estadísticamente en aquellos pacientes con carga viral detectable, 26% vs 17%, respectivamente ($p < 0,05$). Otro factor de riesgo que mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con ARN-VHC detectable y los no virémicos fue el antecedente de transfusión, siendo significativamente mayor en aquellos pacientes con carga viral

detectable, 12% vs 5% ($p < 0,05$). No se observaron otras diferencias significativas en las características basales o factores de riesgo tal y como se recoge en la **TABLA 12**.

En el análisis univariante, los pacientes con infección activa por el VHC presentaron, en comparación a los pacientes con carga viral indetectable, valores superiores de ALT (17UI/L vs 29 UI/L), de puntuación en el APRI score (0,38 vs 0,72) y en el FIB-4 (2,23 vs 3,3), respectivamente ($p < 0,05$). Considerándose fibrosis avanzada/cirrosis un valor superior a 3,25 en la puntuación del FIB-4, un 51% de los pacientes con ARN-VHC detectable presentaban una situación de fibrosis avanzada en comparación a sólo un 25% de los pacientes sin carga viral detectable ($p < 0,05$).

En el análisis multivariante de los factores de riesgo independientes a presentar un ARN-VHC detectable fueron significativos el consumo de drogas por vía parenteral y en antecedentes de haber recibido una transfusión, con unas OR de 4.9 y 2.4 respectivamente (**TABLA 12**).

Setenta y siete (60%) de los 128 pacientes con infección activa por el VHC no presentaban ningún factor de riesgo identificado para la infección por el VHC. La presencia de al menos un factor de riesgo era más frecuente en el grupo de edad menor a 70 años habiendo solo un 29% de pacientes menores de 70 años que no presentaban ningún factor de riesgo identificable para la infección por el VHC. Además, 57 (44%) con infección activa desconocían su situación de infección por el VHC, y de estos, en 13 de ellos constaba la infección documentada en su historial clínico previo a pesar del desconocimiento del paciente y la ausencia de vinculación con especialista.

En el análisis segregado por edad de los dos picos de mayor prevalencia tanto de anti-VHC como de ARN-VHC detectable se observó que, en la franja de edad

entre 50 y 60 años, correspondía a un perfil de paciente varón (78%), caucásico (100%), con antecedente o consumo activo de drogas por vía parenteral (67%) y con diagnóstico de patología psiquiátrica (87%), teniendo solo un 6% el antecedente de transfusión sanguínea. Por el contrario, el pico de prevalencia en la franja de edad superior a los 90 años, un 75% mujeres, caucásicas en el 100% de los casos, sin antecedentes de consumo de drogas por vía parenteral, pero pudiéndose identificar en hasta un 96% el antecedente de transfusión sanguínea previa en edades jóvenes.

	Anti-VHC positivos (N=684)	ARN-VHC indetectable (n=556)	ARN-VHC detectable (n=128)	Análisis univariado valor p*	Análisis multivariado OR (IC 95%)	Valor p
Hombres	342 (50%)	283 (51%)	59 (46%)	0,3		
Edad (años)	72 (55-86)	71 (55-86)	79 (53-88)	0,3		
Caucásicos	630 (93%)	510 (92%)	120 (94%)	0,4		
UDVP	125 (18%)	92 (17%)	33 (26%)	0,02	4,9 (2,3-10,5)	<0,001
Transfusión previa	45 (7%)	30 (5%)	15 (12%)	0,01	2,4 (1,2-4,8)	0,02
Coinfección VIH	74 (11%)	58 (10%)	6 (4%)	0,5		
Tatuaje realizado sin medidas de seguridad	3 (0,4%)	1 (0,2%)	2 (2%)	0,08		
Consumo alcohol	156 (22%)	124 (22%)	32 (25%)	0,5		
Patología psiquiátrica	257 (38%)	209 (38%)	48 (38%)	0,9		
ALT (U/L)	18 (12-30)	17 (12-27)	29 (17-56)	<0,001		
APRI score	0,4 (0,26-0,73)	0,38 (0,24-0,6)	0,72 (0,37-1,4)	<0,001		
FIB-4 score	2,31 (1,46-3,69)	2,23 (1,4-3,12)	3,3 (1,78-6)	<0,001		
FIB-4 >3.25	206 (30%)	141 (25%)	65 (51%)	<0,001		

N.º de pacientes (%), Mediana (Rango). UDVP, usuarios activos o antecedente de uso de drogas por vía parenteral. * Comparativa entre pacientes con ARN-VHC detectable y no detectable.

TABLA 12. Características basales de los pacientes cribados en urgencias con anticuerpos anti-VHC detectables y análisis univariado y multivariado de los factores de riesgo con relación a la presencia de ARN-VHC detectable y no detectable.

Vinculación de los pacientes con infección activa:

Los 128 pacientes con ARN-VHC detectable, es decir con infección activa por el VHC fueron evaluados considerándose tributarios a vincular con el especialista en hepatología un total de 69 (54%) pacientes. Los 59 pacientes restantes fueron desestimados para vinculación y tratamiento de la infección del VHC. Las causas de la no vinculación fueron en 40 (68%) de los pacientes una baja expectativa de vida inferior a 3 meses, 10 (17%) una problemática social grave que no permitió la vinculación y 9 (15%) pacientes fallecieron por patología asociada a su consulta en urgencias. De los 69 pacientes remitidos y visitados por el hepatólogo, 45 (65%) pacientes iniciaron tratamiento. Treinta y ocho (55%) de estos 45 pacientes, en el momento de la redacción de este trabajo, han finalizado tratamiento consiguiendo una respuesta virológica completa a las 12 semanas del 100%. Veinticuatro (35%) pacientes vinculados a la visita con el especialista no iniciaron tratamiento (11 por problemática social que le impedía seguir controles, 7 pacientes por comorbilidades graves acontecidas tras la visita en urgencias, 2 pacientes fallecieron por COVID-19 y 4 pacientes pese a ser vinculados nunca acudieron a la primera visita).

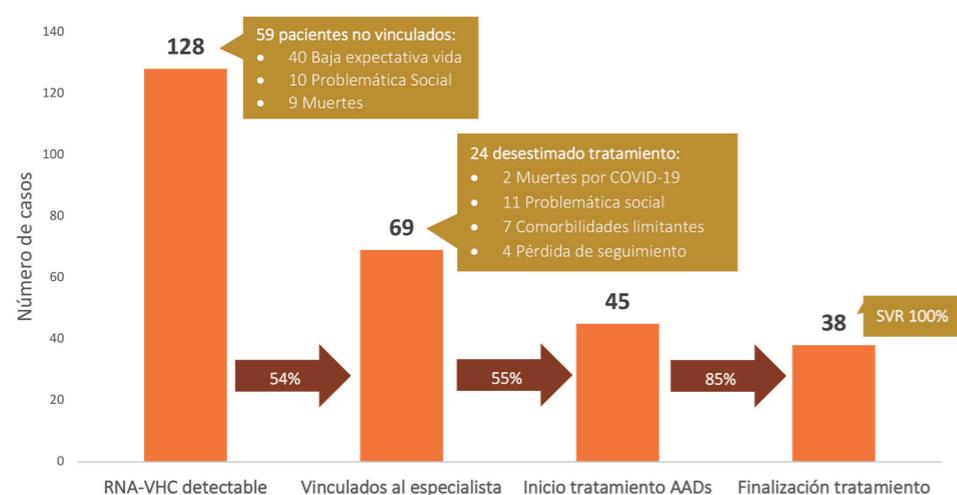


FIGURA 6. Vinculación de los pacientes con infección activa del VHC con el especialista e inicio de tratamiento.

Factores que influyeron en el cribado del VHC en urgencias:

Durante los 24 meses del estudio se observaron variaciones con relación a las solicitudes por parte de los facultativos del cribado del VHC en urgencias. Las fluctuaciones coincidieron con el inicio de la pandemia del SARS-CoV-2 en España asociándose una disminución del cribado coincidiendo con las diferentes oleadas de la pandemia. Asimismo, la automatización parcial de la solicitud en urgencias de la serología del VHC, facilitándose al profesional la petición del cribado, incrementó ostensiblemente el cribado en urgencias. En la **FIGURA 7** se evidencian las fluctuaciones del cribado a urgencias asociados a la pandemia por SARS-CoV-2 y el efecto de la automatización de la petición del cribado en urgencias.

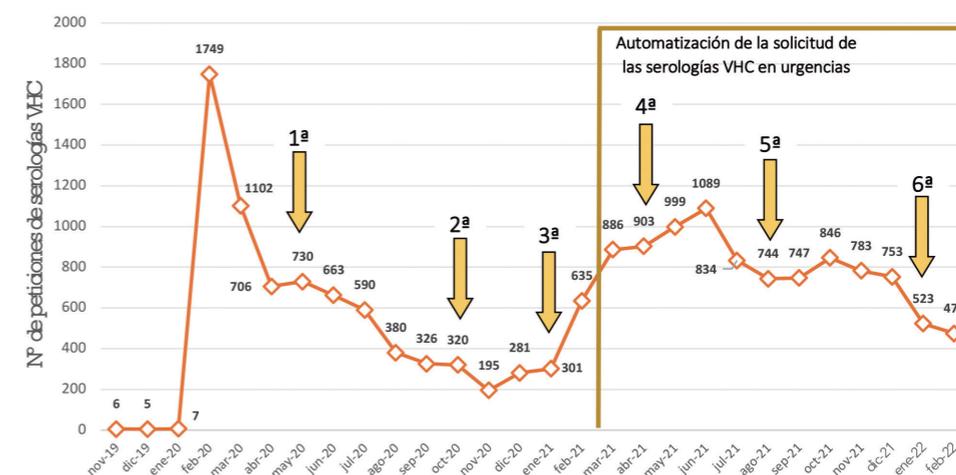


FIGURA 7. Fluctuaciones del cribado a urgencias asociados a las oleadas de la pandemia por SARS-CoV-2 y el efecto de la automatización de la petición de cribado en urgencias

Estudio coste-efectividad:

El estudio estableció que la estrategia de cribado de VHC en urgencias disminuyó el número de complicaciones hepáticas en un 67% la cirrosis descompensada, 63% los carcinomas hepatocelulares y un 100% los trasplantes hepáticos, además de disminuir la mortalidad por causa hepática en un 64%, en comparación con la no intervención (**TABLA 13**).

	Estrategia de cribado del VHC en urgencias	No intervención	Diferencia (Cribado VHC en urgencias vs No intervención)	Disminución de casos
Cirrosis descompensada	4	11	-7	-63,6%
Carcinoma Hepatocelular	3	8	-5	-62,5%
Trasplante hepático	1	2	-1	-100%
Muertes Hepáticas	4	11	-7	-63,6%

TABLA 13. Número de casos de mortalidad, complicaciones hepáticas (cirrosis descompensada y carcinoma hepatocelular) y trasplante hepático evitados en comparación a la no realización del cribado en urgencias.

A lo largo de toda la vida de los pacientes, la estrategia de cribado del VHC en urgencias demostró disminuir el coste total asociado al manejo de las complicaciones hepáticas en 285.936€, en comparación con la no realización de la intervención de cribado (TABLA 14).

	Estrategia Cribado del VHC en Urgencias	No intervención	Diferencia (Cribado VHC en urgencias vs No intervención)
Cirrosis descompensada	30.106 €	82.155 €	-52.050 €
Carcinoma Hepatocelular	56.449 €	123.082 €	-66.633 €
Trasplante hepático*	114.619 €	281.874 €	-167.254 €
Coste Total	201.174 €	487.110 €	-285.936 €

Resultados con descuento (3% anual). *Se ha mantenido el coste del trasplante calculado por el modelo

TABLA 14. Coste del manejo de las complicaciones hepáticas (cirrosis descompensada y carcinoma hepatocelular) y trasplante hepático evitados para toda la cohorte.

La implementación de la estrategia de cribado del VHC en urgencias supuso un incremento en los costes asociados al diagnóstico, es decir, la realización de la serología y la carga viral. Este coste generó un gasto extra de 116.954€, frente a la no intervención, requiriendo la inclusión de este gasto en el análisis de su coste efectividad (TABLA 15). Asimismo, se sumó el coste farmacológico que implicó el

tratamiento de aquellos pacientes detectados y considerados tributarios a tratamiento, frente a no intervención (TABLA 16) (183).

Coste	Estrategia de cribado del VHC en Urgencias	No intervención
Cribado anti-VHC y ARN-VHC	91.387,02 €	0€
Diagnóstico	25.565,87 €	0€
Total	116.953,89 €	0€

TABLA 15. Costes totales del cribado (anti-VHC y ARN-VHC) y del diagnóstico.

Pese a ello, la realización del cribado del VHC en urgencias, en comparación al no cribado, mostró una mayor efectividad en AVG y AVAC ganados (0,78 AVG y 1,31 AVAC) y un incremento en costes de 6.496€ siendo el resultado de la RCUI de 4.951 (TABLA 16).

	Estrategia Cribado del VHC en Urgencias	No intervención	Diferencia (Cribado del VHC en urgencias vs No intervención)
Resultados en Salud			
AVG	13,03	12,24	0,78
AVAC	11,61	10,30	1,31
Resultados económicos			
Coste del cribado y diagnóstico*	1.856 €	0 €	1.853 €
Farmacológico	11.689 €	0 €	11.689 €
Monitorización Tratamiento	0 €	0 €	0 €
Manejo de la enfermedad	5.474 €	12.523 €	-7.049 €
COSTE TOTAL	19.020 €	12.523 €	6.496 €
RCUI			4.951 €
RCUM Cribado VHC en Urgencias			1.639 €
RCUM No intervención			1.216 €

Resultados con descuento (3% anual) *Coste del cribado y diagnóstico por paciente que es citado en CEX Hepatología.

TABLA 16. Resultados del análisis coste-efectividad por paciente.

El factor que más impactó en el análisis de coste efectividad fue el precio del tratamiento. Reducir un 30% el coste de los antivirales directos supondría una reducción del RCUI de 2.279€, así como, una disminución del 60% haría que la estrategia de cribado en urgencias fuera dominante frente a la no intervención, es decir, generaría un incremento en AVAC y un ahorro en el coste total (TABLA 17 Y 18).

	Estrategia Cribado del VHC en Urgencias	No intervención	Diferencia Cribado del VHC en urgencias vs No intervención
Resultados en Salud			
AVG	13,03	12,24	0,78
AVAC	11,61	10,30	1,31
Resultados económicos			
COSTE TOTAL (reducción del 30%)	15.513 €	12.523 €	2.990 €
RCUI			2.279 €
RCUM Cribado VHC en Urgencias			1.336 €
RCUM No intervención			1.216 €

TABLA 17. Resultados del análisis coste-efectividad por paciente con análisis de sensibilidad de reducción del 30% del coste de tratamiento.

	Estrategia Cribado del VHC en Urgencias	No intervención	Diferencia Cribado del VHC en urgencias vs No intervención
Resultados en Salud			
AVG	13,03	12,24	0,78
AVAC	11,61	10,30	1,31
Resultados económicos			
COSTE TOTAL (reducción del 60%)	12.006 €	12.523 €	-517 €
RCUI			-394 €
RCUM Cribado VHC en Urgencias			1.034 €
RCUM No intervención			1.216 €

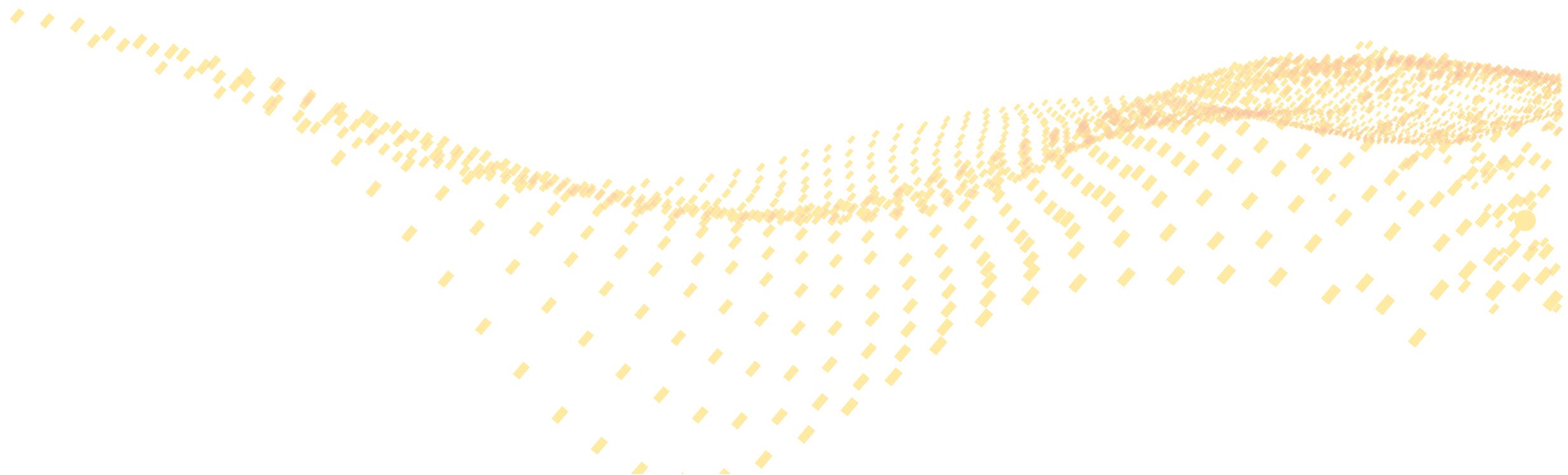
TABLA 18. Resultados del análisis coste-efectividad por paciente con análisis de sensibilidad de reducción del 60% del coste de tratamiento.

Finalmente se valoró el coste-efectividad en aquella cohorte de participantes en donde la estrategia podría ser más coste-efectiva. Se consideró aquella cohorte en donde los participantes presentan mayor prevalencia de VHC y más expectativa de vida, cohorte entre 40 a 70 años, observándose un coste de la estrategia de 908€ por AVAC (TABLA 19).

	Estrategia Cribado del VHC en Urgencias	No intervención	Diferencia Cribado del VHC en urgencias vs No intervención
Resultados en Salud			
AVG	18,36	16,70	1,66
AVAC	16,54	14,12	2,42
Resultados económicos			
COSTE TOTAL	20.494 €	12.523 €	2.200 €
RCUI			908 €
RCUM Cribado VHC en Urgencias			1.239 €
RCUM No intervención			1.296 €

TABLA 19. Resultados del análisis coste-efectividad por paciente con análisis limitado a cohorte de edad entre 40 y 70 años.

DISCUSIÓN



6. DISCUSIÓN

6.1. Discusión global

La unidad temática de esta tesis doctoral se basa en el estudio de la historia natural de la infección por el VHC desde la infección aguda hasta el tratamiento de la hepatitis C crónica y el cribado poblacional de la misma infección.

El primer trabajo que configura esta tesis se basa en investigar las etiologías virales de una cohorte contemporánea de pacientes con hepatitis aguda en un hospital universitario de tercer nivel de Cataluña como es el Hospital Universitari de la Vall d'Hebron.

Los resultados de este estudio muestran que la infección por el virus de la hepatitis B sigue siendo una de las principales causas de hepatitis viral aguda en España, afectando al 28% de los pacientes en el periodo 2014-2018, cifra superior al 20% registrado en 1994 en nuestro mismo medio (74). Estos resultados del VHB son inesperados en un país donde la vacunación sistemática contra el VHB se introdujo en 1991 en preadolescentes y en recién nacidos a partir del 1981 (184). Sin embargo, el análisis demográfico de los pacientes mostró que ninguno de los casos de hepatitis B aguda con edad inferior a los 35 años eran pacientes de nacionalidad española. Siendo por lo tanto la cohorte de pacientes con hepatitis B aguda inmigrantes procedentes de países sin programa de vacunación universal contra el VHB y por otro lado españoles mayores de 35 años. Aunque muchos pacientes con hepatitis B aguda eran inmigrantes, el factor de riesgo asociado más importante para esta infección fueron las prácticas sexuales de riesgo (tanto HSH como heterosexuales). Curiosamente, ningún caso de hepatitis B aguda pudo ser asociado al uso de drogas intravenosas.

En este mismo trabajo observamos que los virus entéricos hepatotrópicos, el VHE y el VHA, fueron la segunda y tercera causa de hepatitis aguda, respectivamente. En comparación con el estudio previamente publicado por Buti et al., en el 1994, la tasa de detección del VHE en nuestro medio se ha incrementado considerablemente en (18% frente a 0%), lo que puede atribuirse probablemente a las importantes mejoras en las pruebas diagnósticas y a la mayor rapidez de los resultados, permitiendo un diagnóstico precoz en el propio servicio de urgencias (74). Además de la mejora de las pruebas diagnósticas del VHE, en la actualidad todos los pacientes con hepatitis aguda se someten a la prueba del ARN del VHE y de la IgM anti-VHE, lo que confiere una alta probabilidad de detectar el virus. Otra causa posible al incremento de casos de hepatitis E aguda serían los cambios dietéticos, habiéndose incrementado el consumo de carne de cerdo cruda o poco cocinada y de caza silvestre como nuevas tendencias de consumo. No parece haber ninguna relación entre la condición de inmigrante o la conducta sexual de riesgo y la infección aguda por VHE.

En cambio, 11 de los 14 pacientes con VHA aguda (79%) reportaron algún comportamiento sexual de riesgo (todos los pacientes eran HSH). Esto respalda las pruebas comunicadas en estudios anteriores de un aumento de los brotes de hepatitis A aguda asociados a prácticas sexuales en jóvenes HSH (185–187). Si bien ha podido identificarse una asociación entre los brotes de hepatitis C y el Festival del Orgullo Gay (18), no ha sido posible establecer una relación temporal con este factor en los casos del VHA de nuestro estudio. Tras evidenciarse estos resultados de incidencia, se sugiere que la vacunación universal contra el VHA puede ser rentable teniendo en cuenta los cambios epidemiológicos con relación a los factores de adquisición de esta infección (188). Actualmente, la vacunación frente al VHA sólo se recomienda en personas con alto riesgo de infección por este virus, y no está incluida en el calendario de vacunación universal en España.

La alta incidencia de nuevas infecciones por VHA en jóvenes podría justificar la vacunación universal o al menos la ampliación de las recomendaciones de la vacuna contra el VHA a poblaciones de riesgo como los HSH o los trabajadores del sexo, entre otros.

Por lo que representa a los pacientes con hepatitis C aguda, estos fueron hospitalizados con mayor frecuencia, probablemente porque las pruebas de ARN del VHC necesarios para el diagnóstico de hepatitis C aguda requieren más tiempo que la serología convencional. En esta serie, ninguno de los pacientes con hepatitis C aguda recibió tratamiento con AAD, y el VHC progresó a la cronicidad en el 40% de los casos, un valor similar a las tasas comunicadas en los casos sintomáticos y que contrasta con las tasas más altas documentadas en los casos asintomáticos (189). En la fase crónica, todos los pacientes fueron tratados con AAD, y todos lograron una respuesta virológica sostenida.

En los pacientes con hepatitis B aguda, el 18% desarrolló una infección crónica, un porcentaje significativamente superior al que se ha comunicado en estudios previos (36). Una característica inusual de estos casos fue la rápida progresión de la enfermedad hepática: 4 de los 5 pacientes que desarrollaron infección crónica tenían características clínicas o histológicas de fibrosis moderada o cirrosis al año de la infección aguda. Ninguno de estos pacientes estaba inmunodeprimido, ni recibía tratamiento inmunosupresor, ni tenía una enfermedad hepática previa conocida. Las características de estos pacientes han sido recogidas en la TABLA 8.

La diferenciación de un episodio de hepatitis aguda al de una exacerbación aguda de hepatitis B crónica puede resultar complejo y confuso. La presencia de IgM anti-HBc es muy sugestiva de hepatitis B aguda, pero algunos pacientes crónicos con una exacerbación aguda también pueden tener niveles bajos de IgM anti-HBc

(167). En los pacientes del estudio, la presencia de un factor de riesgo temporal evidente para la infección aguda, la no detección de HBsAg en un control previo y la presencia de IgM anti-HBc apoyaron el diagnóstico de hepatitis aguda con progresión a hepatitis crónica en estos 5 casos. Además, durante el seguimiento a largo plazo, 3 de los 5 casos de hepatitis B crónica eliminaron el HBsAg, un factor que apoyó el diagnóstico de hepatitis aguda. Sin embargo, la pérdida de HBsAg se produjo después de 18 meses de hepatitis aguda, lo que nos lleva a que estos 3 casos eran hepatitis B agudas que cronificaron. No se identificó la razón de la rápida progresión del daño hepático, un hallazgo que requeriría más estudios dirigidos.

En resumen, la infección por el VHB sigue siendo una causa frecuente de hepatitis vírica aguda en un país de altos ingresos como es España. La migración desde países sin programas de vacunación universal contra el VHB podría haber contribuido a esta prevalencia persistente, lo que subraya la necesidad de intensificar la vacunación contra el VHB en todo el mundo. Se observó un gran número de pacientes con VHE aguda, lo que sugiere la necesidad de realizar pruebas rutinarias de este virus. Es importante vigilar las características de la hepatitis viral aguda y las tendencias en los hábitos de vida de los pacientes, ya que varias cuestiones relacionadas con la hepatitis por VHA y VHE parecen no estar resueltas incluso en los países de rentas altas. La hepatitis aguda por virus de la hepatitis C sigue siendo relevante, actualmente asociada a conductas sexuales de riesgo, suponiendo un incremento de los ingresos dado la demora diagnóstica y persistiendo con tasas importantes de cronificación. Pese a ello y a pesar de la cronificación el tratamiento con AAD supone una terapia altamente efectiva para la eliminación de la infección por el VHC.

Como ha sido documentado en el primer trabajo y en trabajos previos entre un 40-50% de los pacientes adultos que presentan una infección aguda por el VHC

cronificarán. Actualmente, los tratamientos contra el VHC con los antivirales de acción directa libres de interferón muestran tasas de curación superior al 95%, pero aún existe un 5% de pacientes complejos que requieren una segunda línea de tratamiento. La combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, recomendadas en guías de la EASL y AASLD, para el tratamiento de pacientes que han fracasado a una primera línea de AAD, dispone de escasos trabajos en vida real. Dado este hecho, el segundo trabajo que compone esta tesis doctoral pretende estudiar, en vida real, mediante un estudio multicéntrico en España, la eficacia y seguridad de la combinación a dosis fija de SOF/VEL/VOX durante 12 semanas en pacientes con hepatitis C crónica.

Los resultados de este segundo trabajo realizado en pacientes con hepatitis C crónica (diferentes genotipos y grados de fibrosis hepática) que habían fracasado previamente al tratamiento con AAD, respaldan la eficacia y la seguridad en vida real, publicada en los ensayos clínicos, de la combinación SOF/VEL/VOX para el rescate de los pacientes con VHC.

La tasa global de RVS en aquellos pacientes rescatados con SOF/VEL/VOX fue del 95%, aunque los pacientes infectados por el GT 3, en particular los pacientes con cirrosis hepática subyacente presentaron tasas considerablemente inferiores. Sólo 24 de los 30 (80%) pacientes infectados por el GT 3 lograron una RVS, y este porcentaje se redujo a 9 de los 13 (69%) en los GT 3 con cirrosis. Por tanto, el GT 3 puede considerarse un factor asociado a una mala respuesta al tratamiento de rescate con SOF/VEL/VOX (OR 16; 1,7-152). Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, la baja tasa de RVS asociada al tratamiento de rescate para los pacientes cirróticos infectados por el GT 3 subraya la importancia de seleccionar el mejor régimen de tratamiento de primera línea para esta población. La recomendación de la EASL para el fracaso del tratamiento con AAD es el

retratamiento con SOF/VEL/VOX durante 12 semanas como primera opción para los pacientes no cirróticos y cirróticos compensados, independientemente del genotipo (51). En los pacientes con indicadores de baja respuesta al tratamiento (enfermedad hepática avanzada o perfil de RAS en NS5A complejo), se recomiendan 12 semanas de terapia combinada con sofosbuvir más glecaprevir/pibrentasvir, aunque la evidencia clínica de apoyo es débil (51). Esta última combinación, evaluada en dos estudios que incluían a pacientes con infección GT 1 a 4 y fibrosis avanzada, arrojó tasas de RVS del 90% al 100% (190, 191). Las directrices de la AASLD recomiendan SOF/VEL/VOX como primera opción para los GT 1, 3, 4 y 5, independientemente de la presencia de cirrosis y del uso previo de inhibidores del NS5A. La segunda opción recomendada es glecaprevir/pibrentasvir. Sin embargo, en la actualización de las directrices de la AASLD en 2018 recomienda añadir ribavirina en función del peso a la combinación SOF/VEL/VOX en los pacientes GT 3 con cirrosis tratados previamente con un régimen basado en un inhibidor de NS5A de cara a minimizar el riesgo de recaída (53). Este régimen probablemente habría aumentado las tasas de RVS en nuestro estudio, ya que la mayoría de los recaídos eran pacientes cirróticos GT 3 tratados previamente con regímenes que incluían un inhibidor de NS5A.

Las características basales de nuestra cohorte fueron similares a las incluidas en los estudios POLARIS-1 y POLARIS-4 en términos de edad, género, porcentaje de pacientes con cirrosis, genotipos del VHC y tratamientos previos (126). La tasa de RVS también fue similar a la de los estudios POLARIS (95% frente a 96%, respectivamente), pero hubo una tasa sorprendentemente inferior en los individuos infectados por el GT 3 (80% frente a 91%). En POLARIS-1, 2 de los 4 pacientes GT 3 con cirrosis que fracasaron con SOF/VEL/VOX habían recibido previamente sofosbuvir más daclatasvir, y en nuestro estudio, 5 (83%) de los 6 fracasos GT 3 habían recibido previamente esta combinación. Una posible explicación de la

menor respuesta en el GT 3 podría ser la presencia de cirrosis y los recientes datos in vitro que sugieren que las variantes de escape de daclatasvir en las posiciones 28 y 93, y la RAS seleccionado en la posición 31 confieren resistencia cruzada a velpatasvir (192).

La mayor cohorte del mundo real que recibió terapia de rescate con SOF/VEL/VOX procedía de los Estados Unidos e incluía a 573 pacientes con experiencia en el tratamiento tratados con SOF/VEL/VOX durante 12 semanas (193). La mayoría eran pacientes infectados por GT 1 y GT 3. La tasa de cirrosis fue de aproximadamente el 25% y el régimen previo más común fue SOF/LDV (66%). Las tasas globales de RVS oscilaron entre el 93% en el GT 3 y el 100% en los GT 2 y 4. La enfermedad hepática avanzada no tuvo ningún efecto sobre la RVS entre los genotipos. La RVS fue menor en los pacientes tratados previamente con SOF/VEL (GT 1 82%, GT 2 86% y GT 3 85%). En un estudio realizado en Francia que incluía principalmente fracasos de sofosbuvir más inhibidores del NS5, 43 pacientes fueron tratados de nuevo con SOF/VEL/VOX más ribavirina durante 8 o 12 semanas (n=9), o SOF/VEL/VOX sin ribavirina durante 12 semanas (n=34) (194). Los resultados preliminares de RVS arrojaron tasas en torno al 95%. Los únicos 2 pacientes que fracasaron eran cirróticos, tratados previamente con sofosbuvir más daclatasvir e infectados con GT 1 y GT 3. En ambos estudios, las tasas de RVS más bajas correspondieron a los pacientes GT 3 con cirrosis. La cohorte de la Red Trio incluyó a 179 pacientes cuyo principal tratamiento previo fue con regímenes que contenían inhibidores NS5A. Los 49 pacientes que alcanzaron el seguimiento, 12 lograron la RVS (195). Los resultados preliminares de los primeros 54 pacientes incluidos en el estudio de cohorte alemán en curso (German Hepatitis CRegistry) también mostraron una elevada RVS (196).

Una cuestión importante que se plantea a partir de estos resultados es si deben realizarse pruebas de resistencia del VHC antes del retratamiento. Vermehren et

al. realizaron análisis de resistencia en muestras de suero de 34 pacientes con experiencia en DAA tratados con SOF/VEL/VOX (resultados de la Base de Datos de Resistencia de Frankfurt) (197). Antes de iniciar la terapia de rescate con SOF/VEL/VOX, los 10 pacientes GT 1 y el 80% de los 15 pacientes GT 3 presentaban RAS a NS5A (en el GT 1, los RAS predominantes estaban en las posiciones Q30 e Y93, y en el GT 3, predominaba el Y93H). En el momento del análisis de los datos, los resultados de RVS fueron del 92% en el GT 1 (n=12/13), del 90% en el GT 3 (n=9/10) y del 100% en el GT 4 (n=2/2). No se observó ninguna RAS emergente del tratamiento en los 2 pacientes con fracaso de SOF/VEL/VOX.

Todos estos resultados apoyan la idea de que SOF/VEL/VOX es una terapia de rescate eficaz en pacientes con fracaso del tratamiento previo con AAD, a pesar de la presencia de RAS de alto nivel y/o de múltiples terapias previas con AAD. No obstante, más de la mitad de los pacientes incluidos en nuestro estudio se sometieron a pruebas de RAS antes de iniciar el tratamiento con SOF/VEL/VOX, y los RAS NS5A fueron los más comúnmente encontrados. Pese a las recomendaciones de realizar estudio de RAS previo al inicio de tratamiento de rescate, las pruebas de resistencia no están disponibles en todos los países, y en algunos de ellos, incluyendo España, sólo están disponibles en centros académicos por lo que en la mayoría de caso no se dispone de su uso para iniciar un tratamiento. Sin embargo, la presencia de RAS no tuvo un impacto en las tasas globales de RVS de los pacientes, de acuerdo con el análisis de los pacientes incluidos en la fase 3 del programa POLARIS (198).

En cuanto a los pacientes en los que fracasó GLE/PIB, Pearlman et al., comunicaron los resultados de una cohorte de 31 fracasos a glecaprevir/pibrentasvir (13 GT 1a y 18 GT 3), un 18% con cirrosis. En general, el 94% (29/31) lograron una RVS el 92% (12/13) de los pacientes GT 1a y el 94% (17/18) de los GT 3. La RVS fue del 93% (26/28) en los pacientes con RAS en NS5A de base y del 100% en los que no

tenían RAS NS5A de base (199). Debido a la relativamente reciente autorización de glecaprevir/pibrentasvir en España en el momento de realizar este trabajo, hay pocos pacientes con fracaso a esta combinación. El único paciente del presente estudio que fracasó al tratamiento previo con glecaprevir/pibrentasvir tenía una carga viral indetectable al final del tratamiento. La limitada información de nuestros resultados, en el momento de redactar este trabajo, no es suficiente para considerar el tratamiento con SOF/VEL/VOX como una posible opción de rescate para los pacientes que fracasan en el tratamiento con GLE/PIB.

Nuestro estudio, siendo en aquel entonces la mayor cohorte europea de VHC de la vida real, también incluyó a 6 pacientes coinfectados por el VIH y el VHC. Todos ellos alcanzaron la RVS, lo que apoya la idea de que no se trata de una población especial en lo que respecta al tratamiento del VHC. Hay pocos datos sobre el re-tratamiento de los pacientes coinfectados. En el estudio RESOLVE, que incluyó a 17 pacientes coinfectados por el VIH y 2 coinfectados por el VHB y VIH que habían fracasado previamente a los AAD, la tasa de RVS fue del 82.4% (200).

En este trabajo, el tratamiento con SOF/VEL/VOX resultó seguro. La cefalea y la astenia fueron los acontecimientos adversos más frecuentes, y no se notificaron nuevos efectos secundarios. A un paciente se le diagnosticó un carcinoma hepatocelular durante el tratamiento.

En resumen, sobre nuestro segundo estudio concluimos que los datos en vida real obtenidos aquí apoyan la idea de que SOF/VEL/VOX durante 12 semanas es un régimen seguro y eficaz para el re-tratamiento de pacientes con VHC que han fracasado previamente en el tratamiento con AAD. Sin embargo, se documentaron tasas de RVS inferiores en el subgrupo de pacientes con GT 3 y cirrosis hepática que habían sido tratados previamente con sofosbuvir más daclatasvir.

Finalmente, y tras haberse evidenciado las elevadas tasas de curación del VHC con AAD de primera línea o rescatados con SOF/VEL/VOX y ante la mejoría de las técnicas de diagnóstico de las hepatitis virales en los servicios de urgencias se plantea el tercer trabajo que compone esta tesis doctoral. Basándose en las recomendaciones de la OMS de eliminar el virus C en el 2030, se valora la realización del cribado poblacional de la infección crónica de la hepatitis C en un servicio de urgencias de un hospital universitario. Asociando, además, un estudio de coste-efectividad de la estrategia de cribado, vinculación y tratamiento con AAD de estos pacientes.

Tras los 24 meses del estudio se consiguió cribar un total de 17.560 pacientes evidenciándose unas tasas de prevalencia de anticuerpos frente al VHC y de ARN-VHC hasta tres veces superiores a estudios publicados previamente (137). Probablemente estos hallazgos se deban a diferentes motivos, en primer lugar, señalar que se trata de una cohorte poblacional extraída de todos aquellos pacientes que consultan al servicio de urgencias habiéndose excluido pacientes menores de 18 años (por la misma configuración de la organización del centro). Por otro lado, la edad mediana de la población resulta superior a otros estudios de seroprevalencia por el hecho que se basa en población que acude a urgencias que por ende se trata de población más envejecida, sobreañadiéndose a este hecho la coincidencia del inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 incrementándose considerablemente en el servicio de urgencias la asistencia a pacientes de edad avanzada. Asimismo, debe considerarse que, en el estudio de seroprevalencia referido por el Ministerio de Sanidad, se realizó un estudio en sujetos menores de 80 años que acudían voluntariamente a la realización de la serología (137). Este hecho genera cierto sesgo con relación a aquellas poblaciones más vulnerables que no suelen formar parte de dichos estudios y en los que los factores de riesgo para VHC son más frecuentes. Por otro lado, el pico de prevalencia en pacientes mayores de 90 años evidenciado en nuestro estudio no fue descrito por el estudio previamente citado debido a la

restricción del cribado en aquellos pacientes con edad menor a 80 años. El hecho de realizar un cribado fuera de los factores de riesgo ni determinado por cohorte de edad ha permitido detectar esta mayor prevalencia del VHC, y probablemente más cercana a la real en la población que compone nuestra área sanitaria.

La determinación de un antecedente considerado de riesgo para la adquisición del VHC en muchas ocasiones resulta dificultosa por lo que las estrategias de cribado asociadas a factores de riesgo, en muchas ocasiones, pueden ser poco precisas. En nuestro estudio, hasta un 60% de los pacientes no fue capaz de identificarse un factor de riesgo por lo que no hubieran sido cribados, y por tanto diagnosticados, según las recomendaciones actuales de cribado del VHC según el Ministerio de Sanidad (138). Este hecho contrasta con estudios previamente publicados sobre cribado del VHC en donde se evidenció una elevada proporción de pacientes que presentan algún factor de riesgo con el VHC (201). En el estudio presente se evidencia que la inclusión de los factores de riesgo en las estrategias de cribado del VHC en España limita en hasta un 40% la detección de la infección activa del VHC. Dichas estrategias se basan en los estudios que describen una alta proporción de pacientes con factores de riesgo. Aunque los resultados de nuestro estudio plantean considerarse, que, en aquellas infecciones, como es el caso del VHC, en que el tiempo de la primoinfección y la aparición de la clínica es muy prolongado, se incrementa notablemente la dificultad para identificar los factores de riesgo del paciente y por lo tanto dificultan la elección de la población diana (139, 140).

Basándonos en los hallazgos de nuestra cohorte, podemos establecer dos perfiles de pacientes con alta probabilidad de presentar una infección activa por el VHC. Un primer perfil, más conocido y descrito, que sería aquel paciente de mediana edad, entre 50-60 años, varón caucásico en donde existe alta prevalencia de patología psiquiátrica, principalmente trastorno por abuso de sustancias, y a su vez,

e interrelacionado con ello el antecedente o consumo activo de drogas por vía parenteral. Pero, en nuestro estudio, se describe un segundo perfil de paciente con alto riesgo de infección activa que sería, aquella paciente anciana de edad avanzada (mayor de 90 años) siendo el único factor de riesgo y común en casi una totalidad de las pacientes el haber recibido una transfusión previa durante su juventud.

A pesar de la mejoría en el diagnóstico de la infección por VHC hasta un 44% de los pacientes con ARN-VHC detectable desconocían su situación de infectados, remarcándose la necesidad de un programa de cribado estandarizado. Además, pese a que ellos desconocían su estatus de infectados, en 13 pacientes existían reportes en su historia clínica previa de infección por el VHC. Este hecho remarca, probablemente, la necesidad de mayor concienciación en el ámbito sanitario de la vinculación con el especialista de aquellos pacientes con una infección por VHC, dado las implicaciones clínicas, epidemiológicas, así como de las posibilidades actuales de tratamiento y curación. Todos aquellos pacientes con una viremia detectable demostraron valores más elevados de ALT, puntuaciones mayores en las pruebas no invasivas de fibrosis (FIB-4 o APRI) que aquellos sin infección activa. Considerándose como criterio diagnóstico un FIB-4 superior a 3,25, hasta la mitad de los pacientes con infección activa por el VHC presentarían signos de fibrosis avanzada en el momento del cribado.

Probablemente, el hecho de que la cohorte de cribado se realizara en las urgencias de un hospital de tercer nivel supuso que, a pesar de la detección de un total de 128 pacientes con infección activa, solamente fueran vinculados a las consultas de hepatología como tributarios a tratamiento un 56% de los pacientes. Este hecho se debió a que la gran parte de la población cribada eran pacientes de edad muy avanzada, pluripatológicos y con baja expectativa de vida (se consideró la no

derivación en aquellos con una expectativa de vida menor a 6 meses). A pesar de ello, de aquellos pacientes vinculados, un 35% de ellos no acudieron en el seguimiento, principalmente pacientes con problemática social importante o patología psiquiátrica grave, evidenciándose una vez más como se ha descrito en otros trabajos, la dificultad de ciertas poblaciones a la vinculación para el tratamiento del VHC (153, 156). Por otro lado, el 65% que se vinculó y acudió a las visitas recibieron tratamiento consiguiendo, en el momento de la redacción de este manuscrito, una SVR del 100%.

Pese a la automatización parcial de la serología y la prueba refleja del VHC el cribado del VHC en urgencias se vio directamente afectado por la pandemia del SARS-CoV-2. Asociado a cambios administrativos, estructurales y logísticos, cada una de las oleadas de la pandemia impactó negativamente en las solicitudes de cribado en urgencias requiriendo la adaptación del sistema de cribado a cada uno de los cambios sucedidos en el servicio de urgencias. Uno de los aspectos fundamentales y que permitió minimizar la interferencia de las oleadas del SARS-CoV-2 en el cribado fue la integración en la cartera de urgencias de una forma automatizada la serología del VHC (y su prueba refleja si se requiriera) subsanando el detrimento de las solicitudes durante las oleadas de SARS-CoV-2.

Al realizarse únicamente la serología del VHC de cribado en aquellos pacientes que requerían una analítica sanguínea debido al motivo de su atención a urgencias, no se realizó ninguna alteración en los tiempos de estancia del paciente ni en el funcionamiento de los circuitos habituales en el servicio de urgencias. White D et al., evidenció en un estudio de cribado del VHC, este hecho, demostrando que la integración de la serología del VHC en urgencias únicamente no interfería si se incluía en la misma analítica de urgencias, abogando por la realización rutinaria del cribado asociado a la analítica de urgencias (201).

Considerando todas las variables implicadas en el cribado en urgencias, vinculación, evaluación de los pacientes y tratamiento del VHC, esta estrategia resultó claramente ser coste-efectiva en comparación a la no realización del cribado en urgencias. Evidenció un incremento de 1,31 años de vida ganados ajustados a calidad de vida por paciente siendo el incremento de costes de 6.496€ con un resultado de la RCUI de 4.951€. En el marco de las estrategias de cribado se asume, que una estrategia es coste efectiva si se encuadra en el rango de 22.000€ y 25.000€ por AVAC (202). Si se compara con los costes de programas de cribado ampliamente aceptados por parte de los sistemas de salud como son el cribado de ciertas neoplasias, puede observarse que los costes resultan discretamente superiores al cribado, por ejemplo, de la neoplasia de colon (2.154€ por AVAC) pero, significativamente inferiores al cribado del cáncer de mama (21.585€ por AVAC), cribado de pulmón (25.854€ por AVAC) y cribado de neoplasia de cérvix (12.214€ por AVAC) (203–206). Si además se considera el ajuste realizado por análisis de sensibilidad al reducir el coste del tratamiento en un 30% o en un 60% objetivamos que la estrategia no es que sea coste-efectiva, sino que conlleva un ahorro en el coste total de la estrategia.

Nuestros resultados se muestran en consonancia con el único estudio previo existente de coste efectividad realizado en el Reino Unido en 2020 por el grupo de Williams et al., en donde considerando una prevalencia de la infección activa del VHC del 1,4%, evidenciaron una alta coste-efectividad de la estrategia de cribado en los servicios de urgencias, en donde, considerando un gasto supuesto de tratamiento con AAD de 10.000€, la estrategia tendría un coste inferior a 10.000€ por AVAC, siendo la mayor rentabilidad si se realiza una delimitación por cohorte de edad entre los 30 y 70 años (159). Pese a que incluir dentro de la estrategia de cribado y tratamiento a pacientes ancianos, pese a su escasa fibrosis y bajo riesgo a progresión, podría considerarse una estrategia de salud pública, se decidió realizar

un estudio coste-efectividad únicamente en pacientes con riesgo de progresión a hepatopatía grave, ajustándose el análisis coste-efectividad a una cohorte de 40 a 70 años. Los resultados fueron los esperados y ya descritos en el estudio previo de Williams et al., siendo el coste de la estrategia ajustada por cohorte de edad de 908€ por AVAC, siendo claramente mucho más económica.

A pesar de las limitaciones que ofrece un sistema de cribado poblacional en urgencias y las variaciones poblacionales que pueden surgir en determinadas áreas geográficas, este estudio pone en relevancia que la prevalencia en la población española del VHC es mayor de la descrita previamente y con relevancia en aquellas poblaciones sin factores de riesgo. Por otro lado, las urgencias hospitalarias se posicionan como un escenario válido y altamente coste-efectivo para la realización del cribado poblacional del VHC y su consecuente vinculación para el seguimiento y tratamiento. Probablemente, mayores estudios que evalúen la prevalencia poblacional de un área determinada sean necesarios para establecer programas de cribado específicos de cara a conseguir una elevada coste-efectividad.

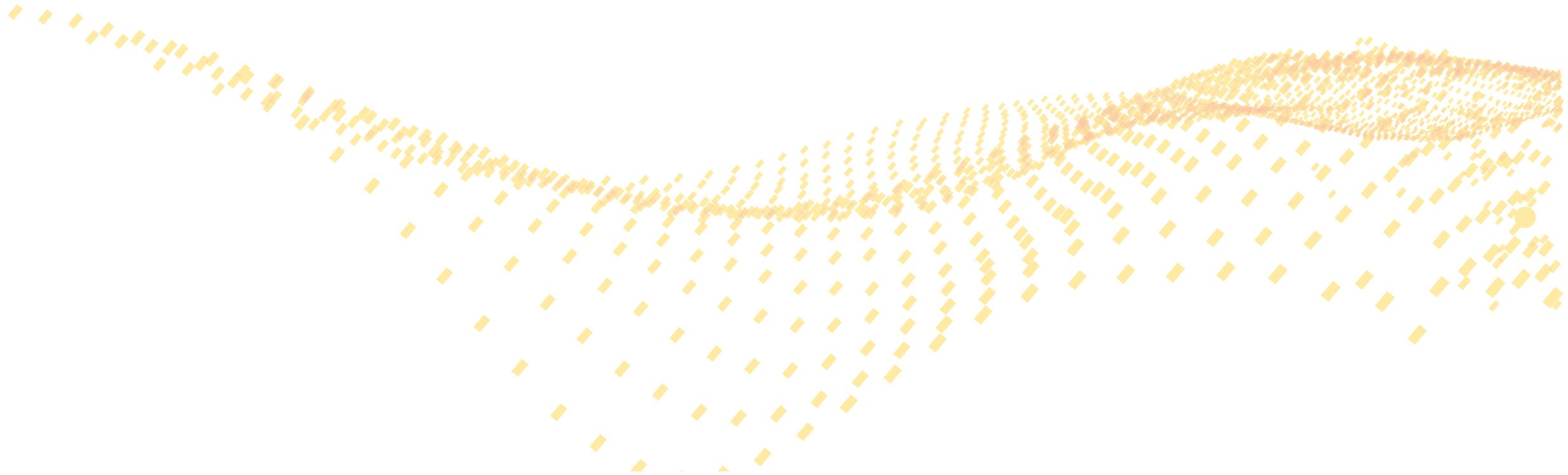
6.2. Limitaciones globales de los trabajos

La principal limitación del primer trabajo que compone esta tesis doctoral fue la inclusión de los pacientes propios de un servicio de urgencias de un hospital terciario. Este hecho implica que la población rural no estaba representada y la tendencia a incluir pacientes con síntomas más marcados, que son más propensos a consultar o a ser derivados a unas urgencias hospitalarias complejas. Además, no se incluyeron niños ni adolescentes. Sin embargo, se recogió un gran número de casos durante el periodo de estudio, y los resultados reflejan la situación de los individuos que viven en un entorno urbano como Barcelona.

En relación con el segundo estudio, la limitación principal de este estudio fue el número relativamente pequeño de pacientes incluidos con infección GT 3 y cirrosis hepática, una población clave para el análisis del retratamiento. Además, los regímenes anteriores eran bastante heterogéneos, y se incluyeron pocos pacientes que hubieran fracasado a los regímenes pangénóticos considerados actualmente de primera línea (SOF/VEL y GLE/PIB), hecho debido a que cuando se realizó dicho trabajo la recomendación de dichas combinaciones era muy reciente por lo que no se disponía de un gran número de pacientes que hubieran finalizado el tratamiento y fracasado a éste. Otra limitación es que las pruebas de las RAS se realizaron sólo en la mitad de los pacientes y con técnicas diferentes, hecho que no permitió homogeneizar resultados y conclusiones; no obstante, el análisis del RAS no era el objetivo del estudio.

Finalmente, las limitaciones a remarcar del tercer trabajo se centran en la metodología del cribado. Se trata de un cribado poblacional, pero con el sesgo relacionado con ser población seleccionada en un servicio de urgencias por lo que probablemente será una población más mayor y con mayores comorbilidades. Sin embargo, se ha de destacar que este hecho permitió identificar un grupo de pacientes con alta prevalencia de la infección por el VHC de edad muy avanzada. Por otro lado, la realización del cribado depende de forma activa, en cierta manera, del médico responsable hecho que se evidenciaron importantes fluctuaciones durante la pandemia de SARS-CoV-2. Probablemente una automatización completa de la serología en toda analítica de urgencias sin requerimientos de solicitud activa por parte del médico responsable facilitaría el proceso del cribado.

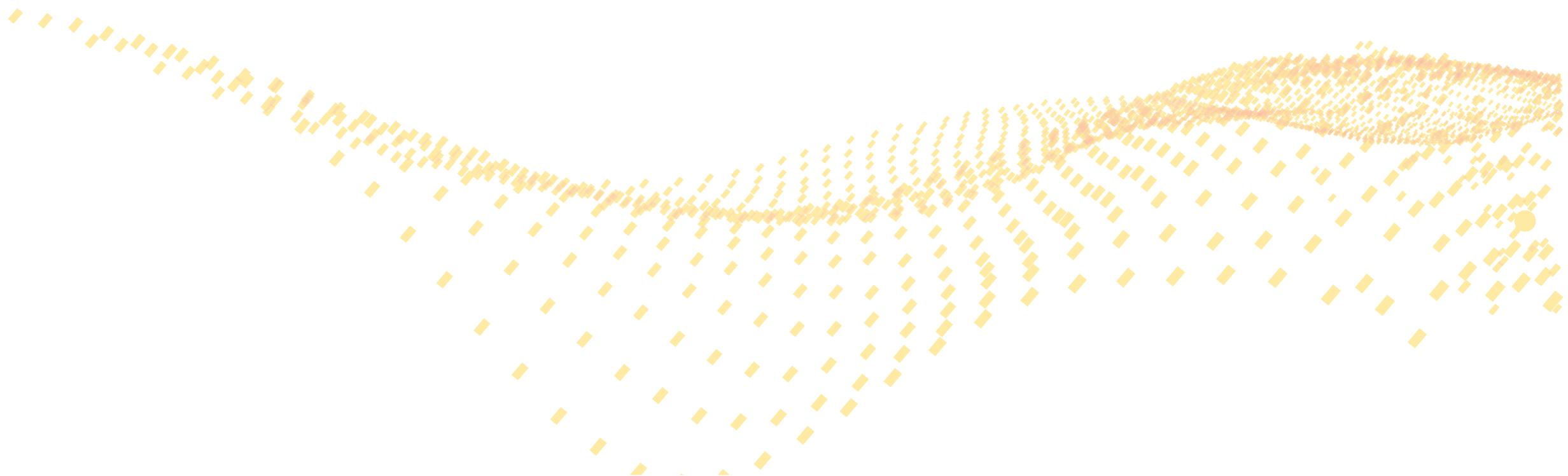
CONCLUSIONES



7. CONCLUSIONES

1. La infección aguda por el virus de la hepatitis C es la tercera causa de hepatitis aguda viral en el medio hospitalario. La hepatitis B continúa siendo la causa más común a pesar de la vacunación en niños y adolescentes.
2. Las hepatitis agudas virales causan una carga importante al sistema de salud pública debido a su morbilidad y mortalidad. Si bien un porcentaje elevado de hepatitis C cronicaron, la respuesta al tratamiento antiviral de estos pacientes fue excelente.
3. La combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas consigue altas tasas de respuesta virológica sostenida en pacientes que han fracasado a un tratamiento previo con antivirales de acción directa sin efectos secundarios relevantes.
4. Los fracasos al tratamiento de rescate con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir se observaron predominantemente en paciente cirróticos, infectados por el genotipo 3 y que fueron previamente tratados con sofosbuvir y un inhibidor NS5A (Daclatasvir).
5. El cribado de la infección de la hepatitis C en el servicio de urgencias mostró una prevalencia de la infección activa por virus de la hepatitis C del 0.7%, cifra casi tres veces superior a la registrada en la población general. Dos tercios de los pacientes virémicos no cumplían criterios de cribado para el virus de la hepatitis C según las recomendaciones actuales.
6. La estrategia de cribado del virus de la hepatitis C en el servicio de urgencias y la vinculación posterior de los pacientes resulta altamente coste-efectiva.

LÍNEAS DE FUTURO



8. LÍNEAS DE FUTURO

Los resultados de esta tesis pretenden exponer el cambio de escenario experimentado en el campo de las hepatitis virales en los últimos años, especialmente respecto al VHC. Cambiando el concepto de una enfermedad crónica, en cierta manera olvidada y con el estigma de un tratamiento previo poco efectivo y mal tolerado, a una nueva entidad capaz de ser fácilmente diagnosticada y tratada con el fin en un futuro próximo, erradicada.

Al tratarse de una tesis transversal en donde se combina la hepatología, con la medicina preventiva y las urgencias hospitalarias se pretende transformar el servicio de urgencias en no solo un área asistencial para el paciente con patología urgente, sino ser uno de los puntos de contacto en donde establecer medidas de salud pública aprovechando el hecho que muchas veces es el único punto de contacto de ciertas poblaciones vulnerables.

Se pretende continuar desde urgencias un proyecto de identificación y diagnóstico rápido de aquellos pacientes diagnosticados de una hepatitis viral aguda permitiendo una vinculación directa para seguimiento de estos pacientes por parte de hepatología pero intentando establecer un diagnóstico lo más precoz en urgencias evitando ingresos para el diagnóstico, realizando un vinculación directa desde urgencias a la consulta de hepatología y a su vez a medicina preventiva de cara a una correcta evaluación vacunal.

Además, se pretende continuar el cribado en urgencias del VHC, no solo como la continuación de un estudio, sino transformarlo en una estrategia establecida de

salud y poderlo ampliar al estudio de nuevos cribados poblacionales como serían el VHB y el VIH y en otras áreas hospitalarias, evitando así la perpetuación de dichas infecciones.

Actualmente, ya existe una amplia utilización de los antivirales de acción directa pangenotípicos con tasas de eficacia muy elevadas, pero persisten ciertos pacientes que siguen fracasando a dichos tratamientos y a su vez, fracasos al rescate con segundas líneas como puede ser la combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Los resultados iniciales de esta tesis han expuesto un perfil de paciente “mal respondedor”, por lo que, si se pretende erradicar la infección de VHC, el establecer un tratamiento inicialmente dirigido para aquellos pacientes difíciles de tratar continúa siendo un objetivo que alcanzar, siendo esta otra nueva línea de trabajo para continuar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ryder SD. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Acute hepatitis. *BMJ*. 2001 Jan 20;322(7279):151–3.
2. Herrera JL. Abnormal liver enzyme levels. *Postgraduate Medicine*. 1993 Feb 17;93(2):113–6.
3. Johnston DE. Special considerations in interpreting liver function tests. *Am Fam Physician*. 1999 Apr 15;59(8):2223–30.
4. Lee TH, Kim WR, Poterucha JJ. Evaluation of Elevated Liver Enzymes. *Clinics in Liver Disease*. 2012 May;16(2):183–98.
5. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients. *New England Journal of Medicine*. 2000 Apr 27;342(17):1266–71.
6. Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. *The Lancet*. 1997 Apr;349(9058):1081–5.
7. Park HN, Sinn DH, Gwak GY, Kim JE, Rhee SY, Eo SJ, et al. Upper normal threshold of serum alanine aminotransferase in identifying individuals at risk for chronic liver disease. *Liver International*. 2012 Jul;32(6):937–44.
8. Cacciola I, Scoglio R, Alibrandi A, Squadrito G, Raimondo G. Evaluation of liver enzyme levels and identification of asymptomatic liver disease patients in primary care. *Internal and Emergency Medicine*. 2017 Mar 19;12(2):181–6.
9. Wendon Julia, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017 May;66(5):1047–81.
10. Giannini EG. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Canadian Medical Association Journal*. 2005 Feb 1;172(3):367–79.

11. Jefferies M, Rauff B, Rashid H, Lam T, Rafiq S. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. *World Journal of Clinical Cases*. 2018 Nov 6;6(13):589–99.
12. Sedhom D, D'Souza M, John E, Rustgi V. Viral Hepatitis and Acute Liver Failure: Still a Problem. *Clin Liver Dis*. 2018 May;22(2):289–300.
13. Harvala H, Wong V, Simmonds P, Johannessen I, Ramalingam S. Acute viral hepatitis - should the current screening strategy be modified? *J Clin Virol*. 2014 Mar;59(3):184–7.
14. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Hepatic manifestations and complications of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020 Sep;81(3):e72–4.
15. Abutaleb A, Kottlilil S. Hepatitis A. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2020 Jun;49(2):191–9.
16. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: From discovery to vaccines. *Hepatology*. 2006 Feb;43(S1):S164–72.
17. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine*. 2010 Sep;28(41):6653–7.
18. Rodríguez-Tajes S, Perpiñán E, Caballol B, Lens S, Mariño Z, Costa J, et al. Hepatitis A outbreak in Barcelona among men who have sex with men (MSM), January-June 2017: A hospital perspective. *Liver International*. 2018 Apr;38(4):588–93.
19. Foster M, Ramachandran S, Myatt K, Donovan D, Bohm S, Fiedler J, et al. Hepatitis A Virus Outbreaks Associated with Drug Use and Homelessness — California, Kentucky, Michigan, and Utah, 2017. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018 Nov 2;67(43):1208–10.
20. Jeong SH, Lee HS. Hepatitis A: Clinical Manifestations and Management. *Intervirolgy*. 2010;53(1):15–9.
21. Kim JD, Cho EJ, Ahn C, Park SK, Choi JY, Lee HC, et al. A Model to Predict 1-Month Risk of Transplant or Death in Hepatitis A-Related Acute Liver Failure. *Hepatology*. 2019 Aug;70(2):621–9.
22. Lee HK, Kim KA, Lee JS, Kim NH, Bae WK, Song TJ. Window period of anti-hepatitis A virus immunoglobulin M antibodies in diagnosing acute hepatitis A. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013 Jun;25(6):665–8.
23. Dalton HR, Kamar N, Baylis SA, Moradpour D, Wedemeyer H, Negro F. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of Hepatology*. 2018 Jun;68(6):1256–71.
24. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *The Lancet Infectious Diseases*. 2008 Nov;8(11):698–709.
25. Seth A, Sherman KE. Hepatitis E: What We Think We Know. *Clinical Liver Disease*. 2020 Feb 2;15(S1).
26. Li P, Liu J, Li Y, Su J, Ma Z, Bramer WM, et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver International*. 2020 Jul 24;40(7):1516–28.
27. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2010 Sep;376(9744):895–902.
28. Wallace SJ, Swann R, Donnelly M, Kemp L, Guaci J, Murray A, et al. Mortality and morbidity of locally acquired hepatitis E in the national Scottish cohort: a multicentre retrospective study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2020 May;51(10):974–86.
29. Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J. How Should Hepatitis E Virus Infection Be Defined in Organ-Transplant Recipients? *American Journal of Transplantation*. 2013 Jul;13(7):1935–6.
30. Wu C, Wu X, Xia J. Hepatitis E virus infection during pregnancy. *Virology Journal*. 2020 Dec 10;17(1):73.
31. Block TM, Alter HJ, London WT, Bray M. A historical perspective on the discovery and elucidation of the hepatitis B virus. *Antiviral Research*. 2016 Jul;131:109–23.
32. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology*. 2009 May;49(S5):S13–21.

33. Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, Levrero M, Zoulim F, Lok AS, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2019 Aug;71(2):397–408.
34. Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Nguyen MH, Chen DS, van Damme P, Abbas Z, et al. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2018 Jun;3(6):383–403.
35. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clinics in Liver Disease*. 2016 Nov;20(4):607–28.
36. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017 Aug;67(2):370–98.
37. Torre P, Aglitti A, Masarone M, Persico M. Viral hepatitis: Milestones, unresolved issues, and future goals. *World Journal of Gastroenterology*. 2021 Jul 28;27(28):4603–38.
38. Goyal A, Murray JM. The Impact of Vaccination and Antiviral Therapy on Hepatitis B and Hepatitis D Epidemiology. *PLoS ONE*. 2014 Oct 14;9(10):e110143.
39. Hercun J, Koh C, Heller T. Hepatitis Delta. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2020 Jun;49(2):239–52.
40. Palom A, Rodríguez-Tajes S, Navascués CA, García-Samaniego J, Riveiro-Barciela M, Lens S, et al. Long-term clinical outcomes in patients with chronic hepatitis delta: the role of persistent viraemia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2020 Jan;51(1):158–66.
41. Romeo R, del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, et al. A 28-Year Study of the Course of Hepatitis Δ Infection: A Risk Factor for Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2009 May;136(5):1629–38.
42. Loglio A, Ferenci P, Uceda Renteria SC, Tham CYL, Scholtes C, Holzmann H, et al. Safety and effectiveness of up to 3 years' bulevirtide monotherapy in patients with HDV-related cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2022 Feb;76(2):464–9.
43. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. *Journal of Hepatology*. 2021 May;74(5):1200–11.
44. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, et al. An Assay for Circulating Antibodies to a Major Etiologic Virus of Human Non-A, Non-B Hepatitis. *Science* (1979). 1989 Apr 21;244(4902):362–4.
45. Thomas DL, Seeff LB. Natural History of Hepatitis C. *Clinics in Liver Disease*. 2005 Aug;9(3):383–98.
46. WHO. Hepatitis C report 2020. [Internet]. 2022;. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
47. Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *Journal of Hepatology*. 2005 Apr;42(1):S108–14.
48. Kamal SM. Acute Hepatitis C: A Systematic Review. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008 May;103(5):1283–97.
49. Freeman A. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2001 Oct;34(4):809–16.
50. Ly KN, Hughes EM, Jiles RB, Holmberg SD. Rising Mortality Associated With Hepatitis C Virus in the United States, 2003–2013. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 May 15;62(10):1287–8.
51. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of Hepatology*. 2020 Nov;73(5):1170–218.
52. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Case definitions for acute hepatitis C virus infection: A systematic review. *Journal of Hepatology*. 2012 Dec;57(6):1349–60.

53. Chung RT, Ghany MG, Kim AY, Marks KM, Naggie S, Vargas HE, et al. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDS Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 Oct 30;67(10):1477–92.
54. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *Journal of Viral Hepatitis*. 2006 Jan;13(1):34–41.
55. Misra S, Dieterich DT, Saberi B, Kushner T. Direct-acting antiviral treatment of acute hepatitis C virus infections. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2018 Aug 3;16(8):599–610.
56. Fedorchenko S v, Klimenko A, Martynovich T, Liashok O, Yanchenko V. IL-28B genetic variation, gender, age, jaundice, hepatitis C virus genotype, and hepatitis B virus and HIV co-infection in spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Turk J Gastroenterol*. 2019 May;30(5):436–44.
57. Beinhardt S, Aberle JH, Strasser M, Dulic–Lakovic E, Maieron A, Kreil A, et al. Serum Level of IP-10 Increases Predictive Value of IL28B Polymorphisms for Spontaneous Clearance of Acute HCV Infection. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):78–85.e2.
58. Deterding K, Grüner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013 Jun;13(6):497–506.
59. Pérez-Álvarez R, García-Samaniego J, Solà R, Pérez-López R, Bárcena R, Planas R, et al. Acute hepatitis C in Spain: a retrospective study of 131 cases. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2012 Jan;104(1):21–8.
60. Rosenberg PM, Farrell JJ, Abraczinskas DR, Graeme-Cook FM, Dienstag JL, Chung RT. Rapidly progressive fibrosing cholestatic hepatitis-hepatitis C virus in HIV coinfection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002 Feb;97(2):478–83.
61. Bethea ED, Chen Q, Hur C, Chung RT, Chhatwal J. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2018 Mar 24;67(3):837–46.
62. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):461–511.
63. Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken G, Klinker H, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017 Feb;17(2):215–22.
64. Martinello M, Bhagani S, Gane E, Orkin C, Cooke G, Dore GJ, et al. Shortened therapy of eight weeks with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir is highly effective in people with recent HCV genotype 1 infection. *Journal of Viral Hepatitis*. 2018 Oct;25(10):1180–8.
65. Martinello M, Orkin C, Cooke G, Bhagani S, Gane E, Kulasegaram R, et al. THU-157-Shortened duration pan-genotypic therapy with glecaprevir-pibrentasvir for six weeks among people with acute and recent HCV infection. *Journal of Hepatology*. 2019 Apr;70(1):e231.
66. Dufour JF, Zuckerman E, Zadeikis N, Hezode C, Paik SW, Andreone P, et al. Safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic genotype 1–6 hepatitis C virus infection: an integrated analysis. *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):S515.
67. Dalton HR, Kamar N, Baylis SA, Moradpour D, Wedemeyer H, Negro F. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of Hepatology*. 2018 Jun;68(6):1256–71.
68. Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA, Ciccaglione AR, Couturier E, de Sousa R, et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *Journal of Clinical Virology*. 2016 Sep;82:9–16.
69. Razavi H. Global Epidemiology of Viral Hepatitis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2020 Jun;49(2):179–89.
70. Whitehead MW, Hawkes ND, Hainsworth I, Kingham JG. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin. *Gut*. 1999 Jul;45(1):129–33.

71. Galvin Z, McDonough A, Ryan J, Stewart S. Blood alanine aminotransferase levels >1,000 IU/l - causes and outcomes. *Clin Med (Lond)*. 2015 Jun;15(3):244–7.
72. Breu AC, Patwardhan VR, Naylor J, Ringwala JN, Devore ZG, Ganatra RB, et al. A Multicenter Study Into Causes of Severe Acute Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;17(6):1201–3.
73. Klevens RM, Liu S, Roberts H, Jiles RB, Holmberg SD. Estimating Acute Viral Hepatitis Infections From Nationally Reported Cases. *American Journal of Public Health*. 2014 Mar;104(3):482–7.
74. Buti M, Jardi R, Rodriguez-Frias F, Quer J, Esteban R, Guardia J. Etiology of acute sporadic hepatitis in Spain: the role of hepatitis C and E viruses. *J Hepatol*. 1994 May;20(5):589–92.
75. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2014 Nov;61(1):S45–57.
76. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults — United States, 2020. *MMWR Recommendations and Reports*. 2020 Apr 10;69(2):1–17.
77. Jin F, Dore GJ, Matthews G, Luhmann N, Macdonald V, Bajis S, et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021 Jan;6(1):39–56.
78. Bielen R, Stumo SR, Halford R, Werling K, Reic T, Stöver H, et al. Harm reduction and viral hepatitis C in European prisons: a cross-sectional survey of 25 countries. *Harm Reduction Journal*. 2018 Dec 11;15(1):25.
79. Pallarés C, Carvalho-Gomes Â, Hontangas V, Conde I, di Maira T, Aguilera V, et al. Performance of the OraQuick Hepatitis C virus antibody test in oral fluid and fingerstick blood before and after treatment-induced viral clearance. *Journal of Clinical Virology*. 2018 May;102:77–83.
80. Tang W, Chen W, Amini A, Boeras D, Falconer J, Kelly H, et al. Diagnostic accuracy of tests to detect Hepatitis C antibody: a meta-analysis and review of the literature. *BMC Infectious Diseases*. 2017 Nov 1;17(S1):695.
81. Khuroo MS, Khuroo NS, Khuroo MS. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Tests for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2015 Mar 27;10(3):e0121450.
82. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5B):s152–60.
83. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289–93.
84. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. *New England Journal of Medicine*. 2001 Feb 15;344(7):495–500.
85. 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 Feb;128(2):343–50.
86. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: A multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *Journal of Hepatology*. 2010 Dec;53(6):1013–21.
87. Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR, et al. Accuracy of Fibroscan, Compared With Histology, in Analysis of Liver Fibrosis in Patients With Hepatitis B or C: A United States Multicenter Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015 Apr;13(4):772–779.e3.
88. Chou R, Wasson N. Blood Tests to Diagnose Fibrosis or Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Annals of Internal Medicine*. 2013 Jun 4;158(11):807.
89. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015 Jul;63(1):237–64.

90. Castéra L, Sebastiani G, le Bail B, de Lédighen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2010 Feb;52(2):191–8.
91. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology*. 2017 Jan;152(1):142-156.e2.
92. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatology*. 2020 Jan;71(1):44–55.
93. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP, et al. Treatment of Chronic Hepatitis C with Recombinant Interferon Alfa. *New England Journal of Medicine*. 1989 Nov 30;321(22):1501–6.
94. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *New England Journal of Medicine*. 2009 Aug 6;361(6):580–93.
95. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *The Lancet*. 1998 Oct;352(9138):1426–32.
96. 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. *New England Journal of Medicine*. 2002 Sep 26;347(13):975–82.
97. Lamarre D, Anderson PC, Bailey M, Beaulieu P, Bolger G, Bonneau P, et al. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. *Nature*. 2003 Nov 13;426(6963):186–9.
98. Asselah T, Marcellin P. Optimal IFN-free therapy in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection. *Liver International*. 2015 Jan;35:56–64.
99. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver International*. 2014 Feb;34:69–78.
100. Pawlotsky JM. Hepatitis C Treatment: The Data Flood Goes on—An Update From the Liver Meeting 2014. *Gastroenterology*. 2015 Mar;148(3):468–79.
101. Pan Q. Telaprevir/boceprevir era: From bench to bed and back. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(43):6183.
102. Lawitz E, Jacobson IM, Nelson DR, Zeuzem S, Sulkowski MS, Esteban R, et al. Development of sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Nov;1358(1):56–67.
103. el Kassas M, Elbaz T, Hafez E, Wifi MN, Esmat G. Discovery and preclinical development of dasabuvir for the treatment of hepatitis C infection. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2017 Jun 3;12(6):635–42.
104. Gitto S, Gamal N, Andreone P. NS5A inhibitors for the treatment of hepatitis C infection. *Journal of Viral Hepatitis*. 2017 Mar;24(3):180–6.
105. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec 31;373(27):2599–607.
106. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *Journal of Hepatology*. 2016 Feb;64(2):486–504.
107. Dietz J, Susser S, Vermehren J, Peiffer KH, Grammatikos G, Berger A, et al. Patterns of Resistance-Associated Substitutions in Patients With Chronic HCV Infection Following Treatment With Direct-Acting Antivirals. *Gastroenterology*. 2018 Mar;154(4):976-988.e4.
108. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Management of direct-acting antiviral agent failures. *Journal of Hepatology*. 2015 Dec;63(6):1511–22.
109. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec 31;373(27):2608–17.

110. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec 31;373(27):2618–28.
111. Mangia A, Milligan S, Khalili M, Fagioli S, Shafran SD, Carrat F, et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: Analysis of 5552 patients from 12 cohorts. *Liver International*. 2020 Aug 9;40(8):1841–52.
112. Drysdale K, Townley C, Mahomed F, Foster G. LBO-07-Effectiveness of therapy in 16,567 directly-acting antiviral treated people in England: high response rates in genotype 3 hepatitis C infection regardless of degree of fibrosis, but ribavirin improves response in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2019 Apr;70(1):e131.
113. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 25;378(4):354–69.
114. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1–6 without cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2017 Aug;67(2):263–71.
115. Asselah T, Kowdley K v., Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Mar;16(3):417–26.
116. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017 Oct;17(10):1062–8.
117. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatology*. 2018 Feb 4;67(2):514–23.
118. Brown RS, Buti M, Rodrigues L, Chulanov V, Chuang WL, Aguilar H, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1–6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *Journal of Hepatology*. 2020 Mar;72(3):441–9.
119. Cornberg M, Negro F, Lampertico P, Turnés J, Curry M, Brown A, et al. PS-184-Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2019 Apr;70(1):e113–4.
120. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology*. 2017 Jan;152(1):164-175.e4.
121. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ari Z ben, Zhao Y, et al. Grazoprevir–Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection. *Annals of Internal Medicine*. 2015 Jul 7;163(1):1–13.
122. Chhatwal J, Chen Q, Ayer T, Bethea ED, Kanwal F, Kowdley K v., et al. Hepatitis C virus re-treatment in the era of direct-acting antivirals: projections in the USA. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018 Apr;47(7):1023–31.
123. Lawitz E, Yang JC, Stamm LM, Taylor JG, Cheng G, Brainard DM, et al. Characterization of HCV resistance from a 3-day monotherapy study of voxilaprevir, a novel pangenic NS3/4A protease inhibitor. *Antiviral Therapy*. 2017;23(4):325–34.
124. Lawitz E, Reau N, Hineostroza F, Rabinovitz M, Schiff E, Sheikh A, et al. Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection in an Open-Label, Phase 2 Trial. *Gastroenterology*. 2016 Nov;151(5):893-901.e1.
125. Lawitz E, Poordad F, Wells J, Hyland RH, Yang Y, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir with or without ribavirin in direct-acting antiviral-experienced patients with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatology*. 2017 Jun;65(6):1803–9.

126. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med*. 2017 Jun;376(22):2134–46.
127. Bourlière M, Gordon SC, Schiff ER, Tran TT, Ravendhran N, Landis CS, et al. Deferred treatment with sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir for patients with chronic hepatitis C virus who were previously treated with an NS5A inhibitor: an open-label substudy of POLARIS-1. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug;3(8):559–65.
128. Vermehren J, Susser S, Dietz J, von Hahn T, Petersen J, Hinrichsen H, et al. Retreatment of Patients who Failed Daa-Combination Therapies: Real-World Experience from a Large Hepatitis C Resistance Database. *Journal of Hepatology*. 2016;64(2):S188.
129. World Health Organization. (2016). Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030: advocacy brief. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206453>.
130. Denniston MM, Klevens RM, McQuillan GM, Jiles RB. Awareness of infection, knowledge of hepatitis C, and medical follow-up among individuals testing positive for hepatitis C: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2008. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):1652–61.
131. Papatheodoridis G v, Hatzakis A, Cholongitas E, Baptista-Leite R, Baskozos I, Chhatwal J, et al. Hepatitis C: The beginning of the end-key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat*. 2018 Mar;25 Suppl 1:6–17.
132. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Burry JR, Cheinquer H, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Feb;4(2):135–84.
133. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011 Aug;378(9791):571–83.
134. Dillon JF, Lazarus J v, Razavi HA. Urgent action to fight hepatitis C in people who inject drugs in Europe. *Hepatol Med Policy*. 2016;1:2.
135. van der Helm JJ, Prins M, del Amo J, Bucher HC, Chêne G, Dorrucchi M, et al. The hepatitis C epidemic among HIV-positive MSM: incidence estimates from 1990 to 2007. *AIDS*. 2011 May;25(8):1083–91.
136. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1, accessed 6. Geneva; 2016).
137. Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España; 2017-2018. Resultados del 2º Estudio de Seroprevalencia en España (2017-2018). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
138. Guía de cribado de la infección por el VHC. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2020. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA_DE_CRIBADO_DE_LA_INFECCION_POR_EL_VHC_2020.pdf.
139. Viejo LGE, Herola AG, Lloret IS, Ruano FS, Paulino IC, Ivorra CQ, et al. Screening of hepatitis C virus infection in adult general population in Spain. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2018 Sep;30(9):1077–81.
140. Servicio de Epidemiología. Avance de resultados de la V Encuesta de Serovigilancia de la hepatitis C. Comunidad de Madrid. Año 2015. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2017. Consejería de Sanidad; 2017. Disponible en: www.madrid.org/boletinepidemiologico/.
141. WHO Guidelines on Hepatitis B and C Testing. Geneva: World Health Organization; 2017 Feb. PMID: 28742301.

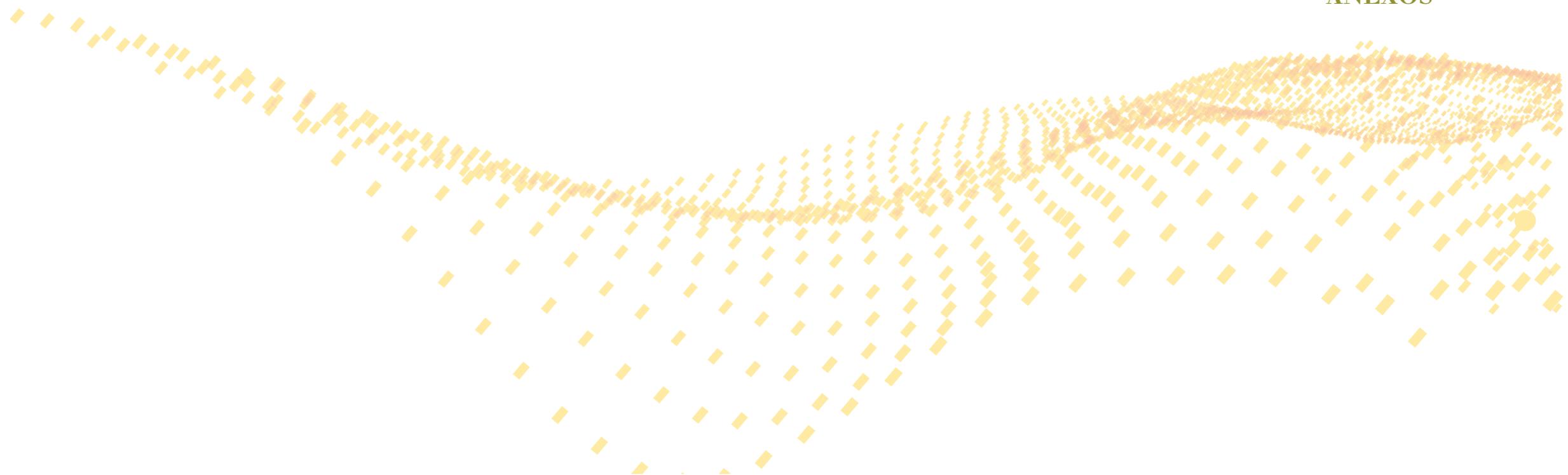
142. Sanchez TH, Sullivan PS, Rothman RE, Brown EH, Fitzpatrick LK, Wood AF, et al. A Novel Approach to Realizing Routine HIV Screening and Enhancing Linkage to Care in the United States: Protocol of the FOCUS Program and Early Results. *JMIR Research Protocols*. 2014 Jul 31;3(3):e39.
143. Crespo J, Albillos A, Buti M, Calleja JL, García-Samaniego J, Hernández-Guerra M, et al. Eliminación de la hepatitis C. Documento de posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). *Gastroenterología y Hepatología*. 2019 Nov;42(9):579–92.
144. Galbraith JW, Franco RA, Donnelly JP, Rodgers JB, Morgan JM, Viles AF, et al. Unrecognized chronic hepatitis C virus infection among baby boomers in the emergency department. *Hepatology*. 2015 Mar 28;61(3):776–82.
145. White DAE, Anderson ES, Pfeil SK, Trivedi TK, Alter HJ. Results of a Rapid Hepatitis C Virus Screening and Diagnostic Testing Program in an Urban Emergency Department. *Annals of Emergency Medicine*. 2016 Jan;67(1):119–28.
146. Cornett JK, Bodiwala V, Razuk V, Shukla D, Narayanan N. Results of a Hepatitis C Virus Screening Program of the 1945–1965 Birth Cohort in a Large Emergency Department in New Jersey. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018 Apr 1;5(4).
147. Orkin C, Flanagan S, Wallis E, Ireland G, Dhairyawan R, Fox J, et al. Incorporating HIV/hepatitis B virus/hepatitis C virus combined testing into routine blood tests in nine UK Emergency Departments: the “Going Viral” campaign. *HIV Medicine*. 2016 Mar;17(3):222–30.
148. Pyziak-Kowalska K, Horban A, Bielecki M, Kowalska J. Missed opportunities for diagnosing viral hepatitis C in Poland. Results from routine HCV testing at the Emergency Department in the Hospital for Infectious Diseases in Warsaw. *Clinical and Experimental Hepatology*. 2019;5(4):294–300.
149. Hoenigl M, Mathur K, Blumenthal J, Brennan J, Zuazo M, McCauley M, et al. Universal HIV and Birth Cohort HCV Screening in San Diego Emergency Departments. *Sci Rep*. 2019 Oct;9(1):14479.
150. Ragan K, Pandya A, Holotnak T, Koger K, Collins N, Swain MG. Hepatitis C Virus Screening of High-Risk Patients in a Canadian Emergency Department. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020;2020:5258289.
151. Cowan EA, Dinani A, Brandspiegel S, O’Brien-Lambert C, Zaheer J, Eiting E, et al. Nontargeted Hepatitis C Screening in an Urban Emergency Department in New York City. *J Emerg Med*. 2021 Mar;60(3):299–309.
152. Grant C, O’Connell S, Lillis D, Moriarty A, Fitzgerald I, Dalby L, et al. Opt-out screening for HIV, hepatitis B and hepatitis C: observational study of screening acceptance, yield and treatment outcomes. *Emerg Med J*. 2020 Feb;37(2):102–5.
153. Anderson ES, Galbraith JW, Deering LJ, Pfeil SK, Todorovic T, Rodgers JB, et al. Continuum of Care for Hepatitis C Virus Among Patients Diagnosed in the Emergency Department Setting. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Jun 1;64(11):1540–6.
154. Torian L v., Felsen UR, Xia Q, Laraque F, Rude EJ, Rose H, et al. Undiagnosed HIV and HCV Infection in a New York City Emergency Department, 2015. *American Journal of Public Health*. 2018 May;108(5):652–8.
155. Evans H, Balasegaram S, Douthwaite S, Hunter L, Kulasegaram R, Wong T, et al. An innovative approach to increase viral hepatitis diagnoses and linkage to care using opt-out testing and an integrated care pathway in a London Emergency Department. *PLOS ONE*. 2018 Jul 25;13(7):e0198520.
156. Schechter-Perkins EM, Miller NS, Hall J, Hartman JJ, Dorfman DH, Andry C, et al. Implementation and Preliminary Results of an Emergency Department Nontargeted, Opt-out Hepatitis C Virus Screening Program. *Academic Emergency Medicine*. 2018 Nov 20;25(11):1216–26.
157. O’Connell S, Lillis D, Cotter A, O’Dea S, Tuite H, Fleming C, et al. Opt-Out Panel Testing for HIV, Hepatitis B and Hepatitis C in an Urban Emergency Department: A Pilot Study. *PLOS ONE*. 2016 Mar 11;11(3):e0150546.

158. Hopkins MJ, Todd S, Beadsworth M, Anderson C, Mohamed Z, Muir D, et al. Consistent high prevalence of undiagnosed blood-borne virus infection in patients attending large urban emergency departments in England. *J Viral Hepat.* 2020 Jan;27(1):88–91.
159. Williams J, Vickerman P, Douthwaite S, Nebbia G, Hunter L, Wong T, et al. An Economic Evaluation of the Cost-Effectiveness of Opt-Out Hepatitis B and Hepatitis C Testing in an Emergency Department Setting in the United Kingdom. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* 2020 Aug;23(8):1003–11.
160. Mendlowitz AB, Naimark D, Wong WWL, Capraru C, Feld JJ, Isaranuwatthai W, et al. The emergency department as a setting-specific opportunity for population-based hepatitis C screening: An economic evaluation. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2020 Jun;40(6):1282–91.
161. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001 Feb;33(2):464–70.
162. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol.* 2004 Jun;40(6):897–903.
163. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology.* 2006 May;130(6):1652–60.
164. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet.* 1998 May;351(9116):1643–9.
165. Esteban R, Buti M, Jardi R, Hernandez JM, Bacardi R. Diagnostic usefulness of anti-HBc-IgM and anti-HD antibodies in acute viral hepatitis. *Gastroenterologie clinique et biologique.* 1986 Nov;10(11):748–51.
166. Perrillo RP, Chau KH, Overby LR, Decker RH. Anti-hepatitis B core immunoglobulin M in the serologic evaluation of hepatitis B virus infection and simultaneous infection with type B, delta agent, and non-A, non-B viruses. *Gastroenterology.* 1983 Jul;85(1):163–7.
167. Han Y, Tang Q, Zhu W, Zhang X, You L. Clinical, biochemical, immunological and virological profiles of, and differential diagnosis between, patients with acute hepatitis B and chronic hepatitis B with acute flare. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Nov;23(11):1728–33.
168. European Centre for Disease Prevention and Control. Options for national testing and surveillance for hepatitis E virus in the EU/EEA – Operational guidance. Stockholm:ECDC. 2019;
169. Abbott RealTime HCV Genotype II. Abbott Laboratories, 2013.
170. Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology.* 2016 Jul;151(1):70–86.
171. Lontok E, Harrington P, Howe A, Kieffer T, Lennerstrand J, Lenz O, et al. Hepatitis C virus drug resistance-associated substitutions: State of the art summary. *Hepatology.* 2015 Nov;62(5):1623–32.
172. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
173. Turnes J, Domínguez-Hernández R, Casado MÁ. Value and innovation of direct-acting antivirals: long-term health outcomes of the strategic plan for the management of hepatitis C in Spain. *Revista Española de Enfermedades Digestivas.* 2017;
174. Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas. [Consultado 21 diciembre 2018]. <https://www.hacienda.gob.es/es-ES/CDI/Paginas/EstabilidadPresupuestaria/InformacionAAPPs/IndicadorSobreGastoFarmac%C3%A9utico-y-Sanitario.aspx>.

175. Ahmed H, Abushouk AI, Attia A, Gadelkarim M, Gabr M, Negida A, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health*. 2018 Mar;11(2):156–64.
176. Scott LJ. Ledipasvir/Sofosbuvir: A Review in Chronic Hepatitis C. *Drugs*. 2018 Feb 29;78(2):245–56.
177. 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. *Journal of Hepatology*. 2017 Jan;66(1):39–47.
178. D'Ambrosio R, Pasulo L, Puoti M, Vinci M, Schiavini M, Lazzaroni S, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2019 Mar;70(3):379–87.
179. Al-Salama ZT, Deeks ED. Elbasvir/Grazoprevir: A Review in Chronic HCV Genotypes 1 and 4. *Drugs*. 2017 May 17;77(8):911–21.
180. Keating GM. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir: A Review in Chronic HCV Genotype 4 Infection. *Drugs*. 2016 Aug 11;76(12):1203–11.
181. Deeks ED. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Plus Dasabuvir: A Review in Chronic HCV Genotype 1 Infection. *Drugs*. 2015 Jun 10;75(9):1027–38.
182. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. *Journal of Hepatology*. 2014 Aug;61(2):373–95.
183. García-Herola A, Domínguez-Hernández R, Casado MÁ. Clinical and economic impact of an alert system in primary care for the detection of patients with chronic hepatitis C. *PLOS ONE*. 2021 Dec 20;16(12):e0260608.
184. Stasi C, Silvestri C, Voller F, Cipriani F. The epidemiological changes of HCV and HBV infections in the era of new antiviral therapies and the anti-HBV vaccine. *J Infect Public Health*. 2016;9(4):389–95.
185. Foster MA, Hofmeister MG, Kupronis BA, Lin Y, Xia GL, Yin S, et al. Increase in Hepatitis A Virus Infections - United States, 2013-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 May;68(18):413–5.
186. Mariojoules J, Castro G, Pisano MB, Barbero P, Fantilli A, Borda M, et al. Hepatitis A outbreak affecting men who have sex with men (MSM) in central Argentina, occurred in July 2017-April 2018, later than the European outbreak. *J Clin Virol*. 2019 Aug;117:49–53.
187. Sachdeva H, Benusic M, Ota S, Stuart R, Maclachlan J, Dubey V, et al. Community outbreak of hepatitis A disproportionately affecting men who have sex with men in Toronto, Canada, January 2017-November 2018. Vol. 45, *Canada communicable disease report = Releve des maladies transmissibles au Canada*. Canada; 2019. p. 262–8.
188. Anonychuk AM, Tricco AC, Bauch CT, Pham B, Gilca V, Duval B, et al. Cost-effectiveness analyses of hepatitis A vaccine: a systematic review to explore the effect of methodological quality on the economic attractiveness of vaccination strategies. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(1):17–32.
189. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Aug;26(4):401–12.
190. Ledinghen VD, Anne V, Jose UB, Lucia P, Jean-Baptiste H, Giovanna S, et al. Sofosbuvir + Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with difficult to treat HCV infection. Final results of the French compassionate use. *Journal of Hepatology*. 2018 Apr;68:S259.
191. Wyles D, Weiland O, Yao B, Weilert F, Dufour JF, Gordon SC, et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2019 May;70(5):1019–23.
192. Gottwein JM, Pham L v., Mikkelsen LS, Ghanem L, Ramirez S, Scheel TKH, et al. Efficacy of NS5A Inhibitors Against Hepatitis C Virus Genotypes 1–7 and Escape Variants. *Gastroenterology*. 2018 Apr;154(5):1435–48.

193. Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Backus LI. Real-world effectiveness of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in 573 direct-acting antiviral experienced hepatitis C patients. *J Viral Hepat*. 2019 Aug;26(8):980–90.
194. C, Hezode, D, Guyader, E, Nguyen-Khac, et al. Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir in Daa Failure Patients with Cirrhosis. Final Results of the French Compassionate Use Program. *Hepatology*. 2018;68:374A.
195. Bacon BR, Curry MP, Flamm SL, Milligan S, Tsai N, Wick N, et al. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) in care of chronic hepatitis C patients; clinical practice experience from the TRIO network [Abstract]. *Hepatology* 2018;68:419A.
196. J, Vermehren, A, Stoehr, J, Schulze zur Wiesch, et al. Retreatment with voxilaprevir/velpatasvir/sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus infection and prior DAA failure - results from the German hepatitis c-registry (DHC-R). *J Hepatol*. 2019;70:e224.
197. Vermehren J, Park JS, Jacobson IM, Zeuzem S. Challenges and perspectives of direct antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2018 Nov;69(5):1178–87.
198. Sarrazin C, Cooper CL, Manns MP, Reddy KR, Kowdley K v, Roberts SK, et al. No impact of resistance-associated substitutions on the efficacy of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for 12 weeks in HCV DAA-experienced patients. *J Hepatol*. 2018 Dec;69(6):1221–30.
199. Pearlman B, Perrys M, Hinds A. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for Previous Treatment Failures With Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Infection. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 Sep 8;114(9):1550–2.
200. Wilson E, Covert E, Hoffmann J, Comstock E, Emmanuel B, Tang L, et al. A pilot study of safety and efficacy of HCV retreatment with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with or without HIV (RESOLVE STUDY). *Journal of Hepatology*. 2019 Sep;71(3):498–504.
201. White DAE, Anderson ES, Pfeil SK, Deering LJ, Todorovic T, Trivedi TK. Hepatitis C Virus Screening and Emergency Department Length of Stay. *PLOS ONE*. 2016 Oct 19;11(10):e0164831.
202. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Economics*. 2018 Apr;27(4):746–61.
203. López Bastida J, Sassi F, Bellas Beceiro B, García Pérez, L. Análisis coste-efectividad del cribado del cáncer colorrectal en la población general. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N° 2006/23.
204. Análisis coste efectividad del cribado del cáncer de mama mediante mamografía en diferentes grupos de edad. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC 2006.
205. Gómez-Carballo N, Fernández-Soberón S, Rejas-Gutiérrez J. Cost-effectiveness analysis of a lung cancer screening programme in Spain. *European Journal of Cancer Prevention*. 2022 May 16;31(3):235–44.
206. Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2016.

ANEXOS



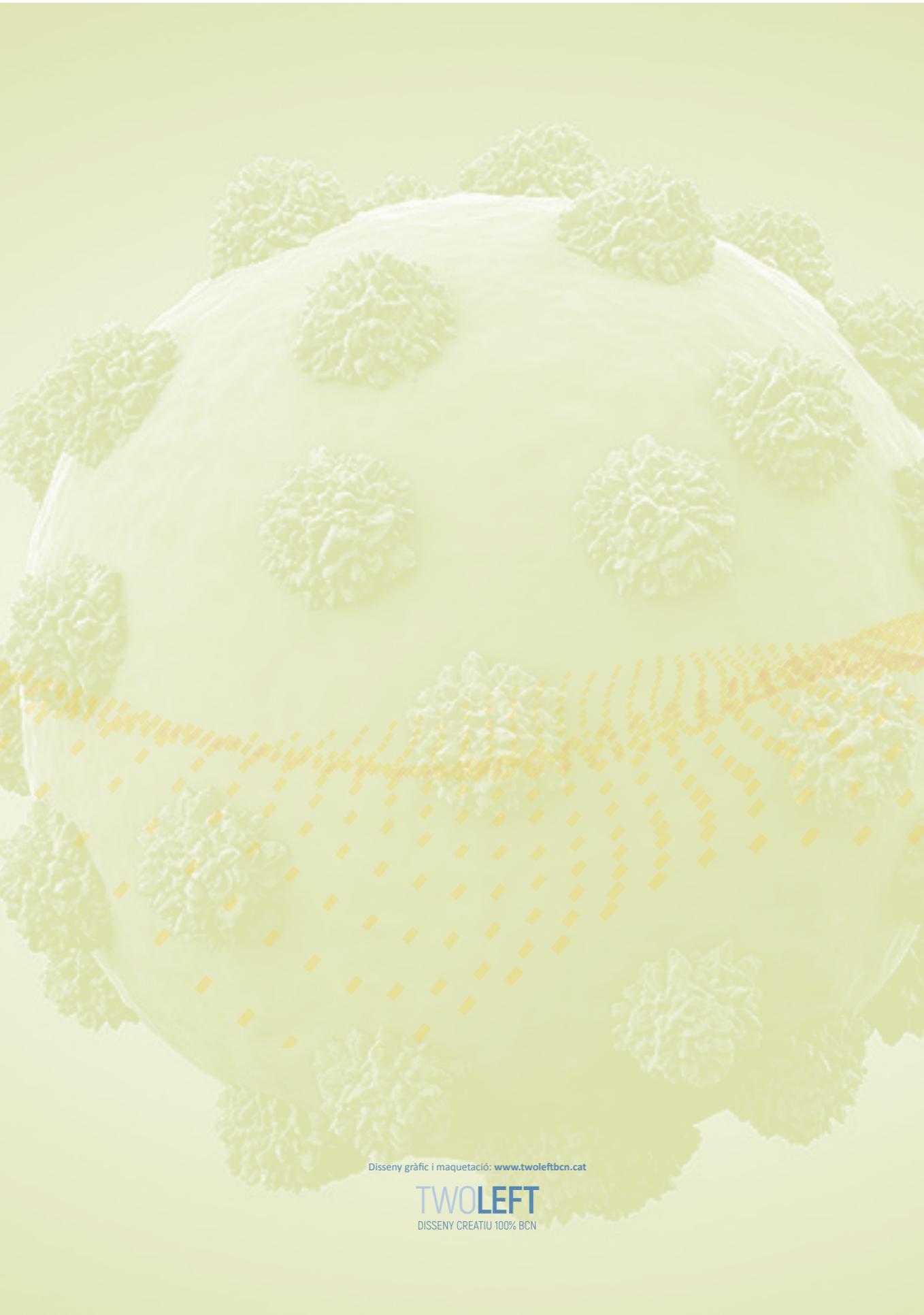
10. ANEXOS

10.1. Consentimiento informado y aprobación institucional

Los tres trabajos que componen esta tesis doctoral se realizaron de acuerdo con las Guías de Buena Práctica Clínica y los tres estudios disponen de aprobación por el comité de ética del centro investigador. El tercer estudio a su vez dispone del apoyo por parte de la Subdirección general de Drogodependencias de la Agencia de Salud Pública de Catalunya basándose en las recomendaciones del plan nacional para la eliminación de la hepatitis C en España. Todos los datos fueron anonimizados y encriptados. Todos los participantes recibieron información oral, escrita y/o iconográfica de los estudios previa a la aceptación de la participación en ellos.

10.2. Financiación y apoyo económico

El tercer trabajo que compone esta tesis doctoral titulado “Hospital libre de Hepatitis C: Estrategia de cribado del VHC en el servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel” dispone de una financiación a través de Gilead Sciences con la misión de dar soporte a la detección y vinculación de los pacientes detectados con infección activa por el VHC.



Disseny gràfic i maquetació: www.twoleftbcn.cat

TWOLEFT
DISSENY CREATIU 100% BCN