



Universidad  
de Navarra

**Impacto de la curación de la infección crónica por el  
virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa  
sobre la fibrosis hepática, el perfil metabólico y la  
calidad de vida**

**Autora:**

Silvia Goñi Esarte

**Directores:**

Dr. José Manuel Zozaya Urmeneta

Dr. José Ignacio Herrero Santos

**Pamplona, 2019**



**D. JOSE MANUEL ZOZAYA URMENETA y D. JOSE IGNACIO HERRERO SANTOS,**

**CERTIFICAN:**

Que Dña. **Silvia Goñi Esarte**, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado "**Impacto de la curación de la infección crónica por el virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa sobre la fibrosis hepática, el perfil metabólico y la calidad de vida**".

Revisado el presente trabajo, damos conformidad para su presentación y defensa como tesis con el fin de obtener el grado de Doctor.

Pamplona, a 15 de julio de 2019

Dr. JM. Zozaya Urmeneta

Dr. JI. Herrero Santos



**A mi familia**



## Agradecimientos





Mediante estas líneas, quisiera expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que de una manera u otra han formado parte del presente trabajo.

A todos los pacientes que desinteresadamente accedieron a participar en este estudio. Espero que en el futuro puedan beneficiarse de los resultados aportados.

Gracias al Dr. José Manuel Zozaya por el apoyo recibido a lo largo de estos años, por la confianza depositada en mí y por haber aceptado dirigir esta Tesis Doctoral.

Al Dr. Ignacio Herrero por su colaboración, dedicación y por la generosidad mostrada.

A todos los compañeros del Servicio de Digestivo del Complejo Hospitalario de Navarra, médicos y enfermeras por haber contribuido en mi formación como profesional y por facilitarme el contacto directo con los pacientes.

A los compañeros de la Sección de Hepatología por todo lo que me han enseñado y por su ayuda en el seguimiento de los pacientes. A la Dra. Basterra por su compañía y sus buenos consejos.

A los compañeros del Servicio de Farmacia, en especial a la Dra. Regina Juanbeltz y al Dr. Ramón San Miguel por su infinita paciencia y por estar siempre dispuestos a ayudarme. A los doctores Jesús Castilla e Iván Martínez-Baz del Servicio de Salud Pública por sus expertos consejos estadísticos.

A mi familia y amigos por su apoyo incondicional. A mis padres porque todo lo que soy os lo debo a vosotros. A mi madre por el esfuerzo de toda una vida en educarme a pesar de la pérdida del “aita” y por haberme enseñado que con perseverancia y tesón todo sueño es posible.

A Marta, mi hermana, por ser mi alma gemela y estar siempre ahí.

A Joseba, Roge, Itziar y mis suegros, Inma y Alfonso por su cariño e implicación para poder llevar a cabo este trabajo.

A Iñigo, mi marido, por ser mi mejor aliado. Por su generosidad y apoyo desinteresado para poder dedicar tiempo y esfuerzo a esta Tesis Doctoral sin que los niños notaran mi ausencia.

Y por último y no por ello menos importante, a mis pequeños; Mikel, Iñigo y Leo, por ser lo más bonito que tengo. Vuestra alegría y amor ilimitados han hecho más fácil lo difícil.

Índice



<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
1.1. Aspectos generales de la hepatitis C.....	5
1.1.1. Biología del virus de la hepatitis C.....	5
1.1.2. Genotipos.....	8
1.1.3. Epidemiología.....	9
1.1.4. Historia natural de la infección.....	10
1.1.5. Manifestaciones clínicas.....	12
1.1.5.1. Hepatitis aguda.....	12
1.1.5.2. Hepatitis crónica.....	12
1.1.5.3. Manifestaciones extrahepáticas.....	12
1.2. Métodos diagnósticos.....	19
1.2.1. Diagnóstico microbiológico.....	19
1.2.2. Métodos de evaluación de la fibrosis hepática.....	22
1.2.2.1. Biopsia hepática.....	22
1.2.2.2. Métodos no invasivos.....	23
1.3. Tratamiento de la hepatitis C crónica.....	26
1.3.1. Introducción y objetivos del tratamiento.....	26
1.3.2. Tratamiento basado en interferón.....	26
1.3.3. Antivirales de acción directa.....	28
1.3.3.1. Antivirales de acción directa de primera generación.....	28
1.3.3.2. Antivirales de acción directa de segunda generación.....	28
1.4. Calidad de vida relacionada con la salud.....	33
1.4.1. Aspectos generales y terminología.....	33
1.4.2. Instrumentos de medida.....	34
1.4.3. Calidad de vida relacionada con la salud y hepatitis C crónica.....	36
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>41</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>45</b>
<b>4. PACIENTES y MÉTODOS.....</b>	<b>49</b>
4.1. Diseño y población del estudio.....	51
4.2. Variables analizadas.....	52
4.2.1. Tratamiento antiviral.....	52

4.2.2.	Métodos de laboratorio.....	52
4.2.3.	Medición de la rigidez hepática.....	53
4.2.4.	Datos de laboratorio y biomarcadores séricos.....	54
4.2.5.	Instrumentos para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud.....	56
4.3.	Análisis estadístico.....	58
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>61</b>
5.1.	Estudio del efecto de la curación de la hepatitis C con antivirales de acción directa sobre la fibrosis hepática y el perfil metabólico.....	63
5.1.1.	Características basales de la cohorte evaluada.....	63
5.1.2.	Evaluación de la fibrosis hepática.....	66
5.1.2.1.	Elastografía de transición hepática.....	66
5.1.2.2.	Biomarcadores séricos.....	71
5.1.3.	Evaluación de los cambios producidos en el perfil lipídico.....	74
5.1.4.	Evaluación de los cambios producidos en la glucemia.....	79
5.1.5.	Cambios producidos en otros parámetros analíticos.....	80
5.2.	Estudio del impacto de la curación de la hepatitis C con antivirales de acción directa sobre la calidad de vida relacionada con la salud.....	82
5.2.1.	Características basales de la cohorte evaluada.....	82
5.2.2.	Cambios en las dimensiones de salud.....	86
5.2.3.	Utilidades (índice EQ-5D-5L) y Escala Visual Analógica.....	89
5.2.3.1.	Valor de utilidad.....	89
5.2.3.2.	Escala visual analógica.....	91
5.2.4.	Factores asociados con el cambio a largo plazo en la calidad de vida relacionada con la salud.....	94
5.2.4.1.	Valor de utilidad.....	94
5.2.4.2.	Escala visual analógica.....	95
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>97</b>
6.1.	Impacto de la curación de la infección crónica por el VHC con antivirales de acción directa sobre la fibrosis hepática.....	99
6.2.	Efecto de los antivirales de acción directa sobre el perfil lipídico.....	104
6.3.	Impacto de la eliminación del VHC con antivirales de acción directa sobre la glucemia.....	107

6.4. Impacto de la curación del VHC con antivirales de acción directa sobre la calidad de vida relacionada con la salud.....	110
6.5. Limitaciones del estudio.....	114
6.6. Implicaciones prácticas.....	116
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>119</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>123</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>149</b>
9.1. ANEXO 1: Versión española del cuestionario EQ-5D-5L.....	151
9.2. ANEXO 2: Índice de comorbilidad de Charlson (versión abreviada) .....	154
9.3. ANEXO 3: Actividad científica relacionada con la tesis.....	155





## Abreviaturas



AAD: antivirales de acción directa

ALT: alanina aminotransferasa

APRI: Índice Ratio AST-Recuento Plaquetario (siglas de *AST to platelet ratio index*)

ARN: ácido ribonucleico

AST: aspartato aminotransferasa

BOC: boceprevir

CHC: carcinoma hepatocelular

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (siglas de *high density lipoprotein*)

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (siglas de *low density lipoprotein*)

CT: colesterol total

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

DCV: daclatasvir

DE: desviación estándar

DM: diabetes mellitus

DSV: dasabuvir

EBR: elbasvir

ET: elastografía de transición

EVA: escala visual analógica

GGT: gamma glutamil transpeptidasa

GZR: grazoprevir

HCC: hepatitis C crónica

IFN: interferón

IMC: índice de masa corporal

kPa: kilopascal

LD: siglas de *lipid droplets* o gotas lipídicas

LDV: ledipasvir

OBV: ombitasvir

PCR: reacción en cadena de la polimerasa (siglas de *polymerase chain reaction*)

pegIFN: interferón pegilado

PRO: resultados percibidos por los pacientes (siglas de *patients reported outcomes*)

PTV: paritaprevir

r: ritonavir

RBV: ribavirina

RIQ: rango intercuartil

RVS: respuesta viral sostenida

SMV: simeprevir

SOF: sofosbuvir

TEL: telaprevir

TG: triglicéridos

VHB: virus hepatitis B

VHC: virus hepatitis C

VIH: virus inmunodeficiencia humana

# 1. Introducción



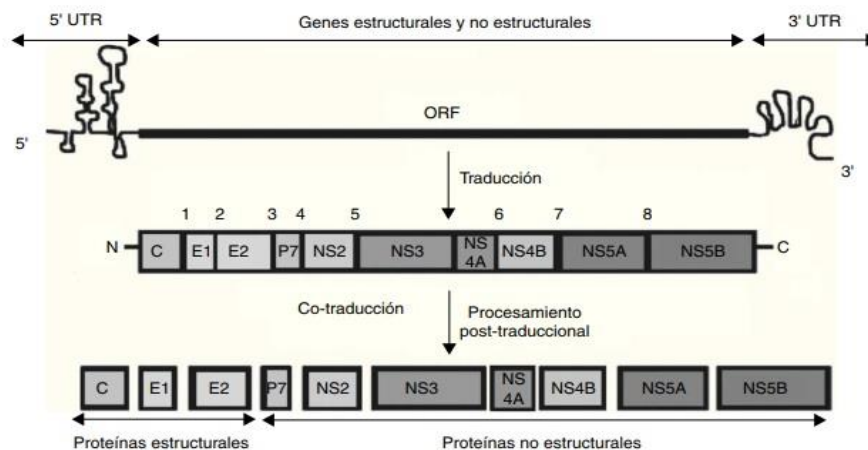
## 1.1 ASPECTOS GENERALES DE LA HEPATITIS C

### 1.1.1 Biología del virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN (ácido ribonucleico) monocatenario del género *Hepacivirus*, perteneciente a la familia *Flaviviridae* [Penin *et al.*, 2004]. Es un virus pequeño (~ 50nm de diámetro) y con envoltura.

El genoma del VHC contiene alrededor de 9.600 nucleótidos y codifica el precursor de un gran polipéptido vírico con regiones en los extremos 5' y 3' que no se traducen. Estas dos regiones son esenciales para la replicación y la traducción del ARN [Koutsoudakis *et al.*, 2013]. La división del polipéptido vírico por la acción de las proteasas de la célula y del propio virus produce una serie de proteínas estructurales (nucleocápside [C], envoltura 1 [E1] y envoltura 2 [E2]) que forman la partícula viral y no estructurales (NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a y NS5b), esenciales para la replicación del ARN viral. Separando la región estructural de la no estructural, se encuentra el polipéptido p7, una proteína que interviene en la maduración y liberación de la partícula vírica (Figura 1) [Steinmann *et al.*, 2007].

**Figura 1.** Representación esquemática del genoma del VHC.



Fuente: [Llanes *et al.*, 2015].

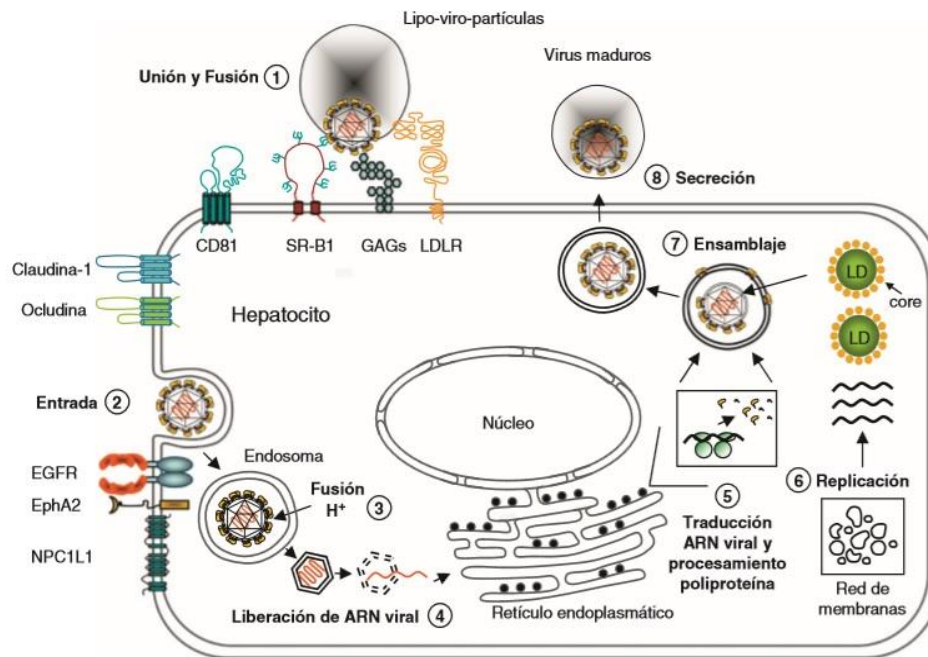
Las proteínas no estructurales poseen actividades enzimáticas esenciales para la replicación del VHC y el procesamiento de la poliproteína [Reed y Rice, 2000]. La proteína NS3 posee una actividad serin-proteasa que junto con el cofactor NS4A son responsables del procesamiento del resto de la parte no estructural de la poliproteína NS4B, proteína integral de membrana involucrada en la replicación viral. La función de la metaloproteasa NS5A no está claramente definida, sin embargo, parece desempeñar un papel importante en la replicación viral y en la producción de partículas infecciosas. Finalmente, NS5B es la polimerasa viral, fundamental para la síntesis de nuevos genomas de ARN viral. La importancia de estas proteínas en la replicación del virus, las ha convertido en dianas de terapias específicas para bloquear la replicación del VHC.

El VHC se replica preferentemente en el citoplasma de los hepatocitos, aunque también se ha descrito su presencia en células mononucleares de la sangre periférica, células dendríticas o en el sistema nervioso central [Forton *et al.*, 2004; Goutagny *et al.*, 2003]. La partícula viral puede circular en el suero del hospedador libremente, unida a inmunoglobulinas o unida a lipoproteínas de muy baja (VLDL) o baja densidad (LDL) formando lipo-viro-partículas.

El mecanismo de entrada del VHC en la célula hospedadora no se conoce con precisión. El receptor de LDL (LDLR) parece jugar un papel fundamental en la entrada del virus en los hepatocitos [Agnello *et al.*, 1999]. Una vez en el interior se produce la fusión de la envuelta del virus con la membrana del endosoma y la liberación del genoma viral al citoplasma, donde se traducirá y replicará, cerrando así su ciclo vital sin pasar nunca por fase de ADN (Figura 2). A continuación, se lleva a cabo la formación de la cápside y el ensamblaje de los nuevos viriones alrededor de las gotas lipídicas (LD, *lipid droplets*). Una vez ensambladas, las partículas del VHC se asocian a lipoproteínas y son liberadas [Koutsoudakis *et al.*, 2013]. Aunque los procesos de ensamblaje y liberación no son bien conocidos, se ha propuesto que existe una asociación entre el metabolismo de los lípidos y estos procesos [André *et al.* 2005; Nielsen *et al.* 2006]. Existen estudios que han demostrado que el core se localiza principalmente en la membrana que rodea las LD y que esta asociación es importante para la formación de partículas infecciosas *in vitro* [Miyanari *et al.*, 2007].



Figura 2. Representación gráfica del ciclo de vida del VHC.



Fuente: [Koutsoudakis *et al.*, 2013].

### 1.1.2 Genotipos

El VHC es un virus ARN, y como tal, evoluciona rápidamente debido a la elevada tasa de mutación y replicación que posee y por la falta de mecanismos de corrección de error de su ARN-polimerasa [Pawlotsky *et al.*, 2003]. La primera característica que se utiliza para describir la heterogeneidad genética del VHC es el *genotipo*. El genotipo de VHC es una característica intrínseca de la cepa del virus que produce la infección, que ha surgido a lo largo de la evolución y no se modifica con el tiempo, por lo que sólo se necesita comprobarlo una vez. Actualmente el VHC se clasifica en 7 genotipos y 67 subtipos [Smith *et al.*, 2014].

Existen diferencias geográficas tanto en la distribución de los genotipos como en el modo de contagio y en la respuesta al tratamiento antiviral. En Europa, el genotipo de mayor prevalencia es el 1, seguido del 3. El genotipo 4 predomina en África y empieza a aparecer en Europa del Este, probablemente como consecuencia de procesos migratorios. El genotipo 5 es endémico de África del Sur y el genotipo 6 del sudeste asiático [Messina *et al.*, 2015; Pybus *et al.*, 2009]. El genotipo 7 se ha identificado en Canadá en inmigrantes procedentes de África central [Smith *et al.*, 2014]. Tanto la distribución de los genotipos como los modos de transmisión están experimentando modificaciones, de forma que los genotipos 1a y 3, que eran habituales en los usuarios de drogas por vía intravenosa, han aumentado su frecuencia en comparación con el genotipo 1b, que se asocia sobre todo a la transmisión por transfusiones sanguíneas.

El segundo componente de la heterogeneidad genética es el conocido como *cuasiespecies*. Son secuencias heterogéneas del virus que se encuentran en la misma persona y que se deben a mutaciones puntuales (cambios de nucleótidos) que se producen durante la replicación. La diversidad de cuasiespecies de VHC puede ser uno de los mecanismos por los que el virus escapa a la respuesta inmunitaria del huésped y establece una infección persistente [Farci *et al.*, 2000]. También interviene en la respuesta al tratamiento, de manera que la probabilidad de eliminar el virus es mayor en los pacientes con menos cambios en las cuasiespecies víricas [Pawlotsky *et al.*, 2003].

### 1.1.3 Epidemiología

Datos recientes sobre la prevalencia global del VHC indican que la proporción de pacientes infectados es inferior a la estimada previamente. Se estima que 110 millones de personas presentan anticuerpos frente al VHC y 80 millones tienen una infección crónica [Gower *et al.*, 2014]. Existen notables diferencias geográficas, con índices de sero-prevalencia que varían entre el 0.9% en Europa occidental y el 5.4% en Asia Central [World Health Organization (WHO), 2016]. Los factores más importantes que han contribuido a la caída de la incidencia de la hepatitis C son la generalización de los programas de cribado sistemático del virus en sangre en 1990 [Bruguera y Forns, 2006], la implantación de programas de prevención del intercambio de jeringas en consumidores de drogas por vía parenteral, y la introducción de las precauciones universales en la práctica médica (eliminación de material desechable, limpieza segura de equipos médicos, higiene de manos, etc...).

Básicamente, la hepatitis C se transmite a través del contacto con sangre contaminada por el VHC y aproximadamente un 90% de los casos tienen algún factor de riesgo. Los modos de transmisión del VHC pueden dividirse en percutáneo y no percutáneo.

#### *Transmisión percutánea:*

- Transfusión de sangre y hemoderivados, así como el trasplante de órganos de donantes infectados [Kane *et al.*, 1999].
- Consumo de drogas vía intravenosa.
- Transmisión nosocomial: procedimientos quirúrgicos y diagnósticos invasivos, hemodiálisis, reutilización o esterilización inadecuada de jeringuillas y agujas.
- Tatuajes y *piercings*.

#### *Transmisión no percutánea:*

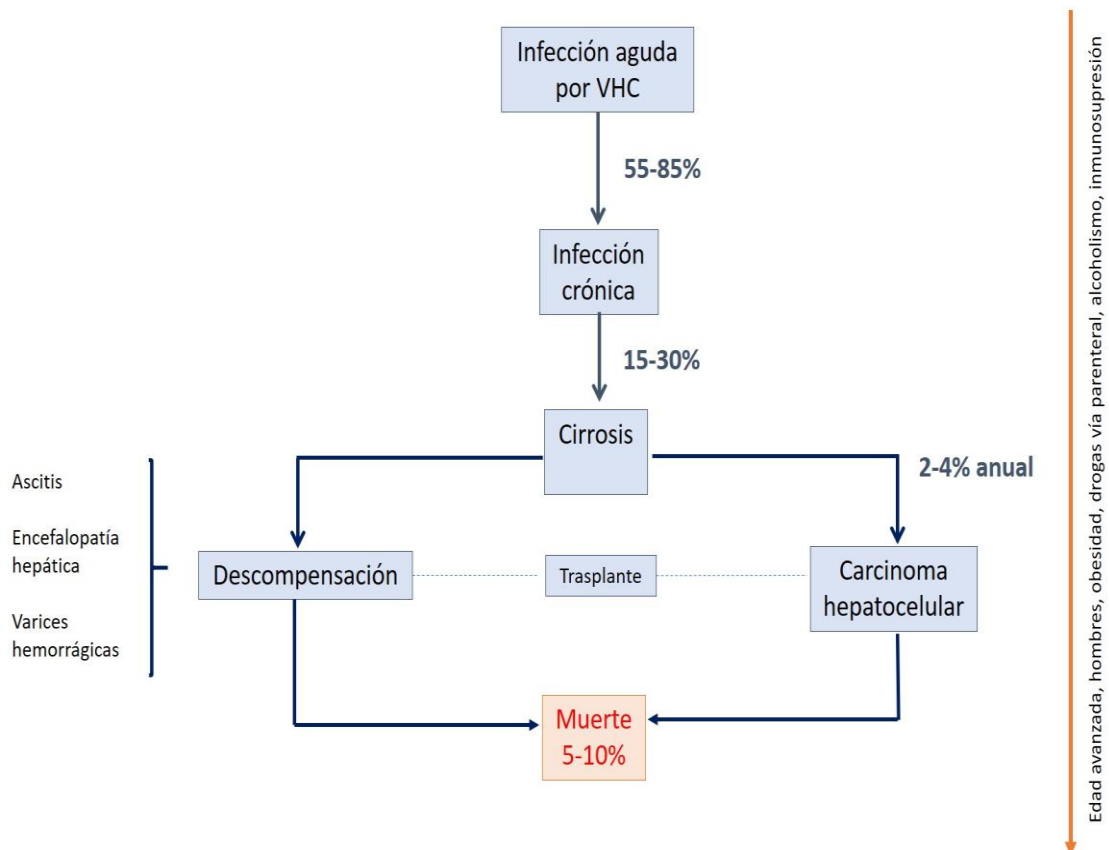
- Contacto sexual.
- Exposición perinatal.
- Consumo de drogas por vía intranasal.

### 1.1.4 Historia natural de la infección

El VHC puede causar tanto una infección aguda como crónica. Por lo general, la infección aguda es asintomática. Aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas eliminan el virus espontáneamente en un plazo de seis meses sin necesidad de tratamiento y el 55-85% restante desarrollarán una infección crónica [Alter *et al.*, 1992]. Aproximadamente un 15-30% de los pacientes con infección crónica evolucionarán a cirrosis hepática en un plazo de 20 años [WHO, 2016] (Figura 3).

El curso evolutivo de la infección crónica por el VHC es lento, siendo el ritmo de progresión de la lesión histológica hepática diferente de unos pacientes a otros. En unos casos habrá una progresión rápida hacia la cirrosis hepática y las complicaciones derivadas de la hipertensión portal (ascitis, encefalopatía o hemorragia digestiva) en un tiempo no definido, mientras que en otros muchos pacientes seguirá un curso benigno y sin complicaciones.

**Figura 3.** Historia natural de la hepatitis C.



El riesgo de presentar cirrosis y hepatocarcinoma varía dependiendo de diversos cofactores, como son; la edad en el momento de la infección (la progresión de la fibrosis es más lenta en pacientes jóvenes, sufriendo una mayor aceleración a partir de los 45-50 años) [Chen y Morgan, 2006], el sexo masculino, la raza, la obesidad, la inmunosupresión, la coinfección por otros virus (VIH, VHB) o el consumo de alcohol, tabaco, cannabis o drogas por vía parenteral (Tabla 1).

**Tabla 1.** Factores asociados con la progresión de la fibrosis hepática.

VIRALES	HUÉSPED	EXTERNOS
Carga viral	Edad	Alcohol
Genotipo	Sexo	Drogas por vía parenteral
Cuasiespecies	Raza	Inmunosupresión
	Coinfección VHB o VIH	Consumo diario de cannabis
	Esteatosis	Tabaco
	Diabetes	
	Obesidad	
	Hemocromatosis	
	Factores genéticos (HLA)	

### **1.1.5 Manifestaciones clínicas**

Como ya se ha citado, la infección por el VHC puede cursar de forma aguda o crónica.

#### **1.1.5.1 Hepatitis aguda**

Alrededor del 10-20% de los pacientes con infección aguda por el virus C presentan ictericia, y entre el 20-30% tienen síntomas inespecíficos en forma de astenia, anorexia, náuseas y vómitos. En ocasiones la infección puede ser grave, pero el fallo hepático fulminante es excepcional. Como ya se ha comentado, aproximadamente un 15-45% de los pacientes logran eliminar el virus tras una infección aguda. Esta proporción es mayor en los pacientes sintomáticos que desarrollan ictericia durante la infección aguda que en los que permanecen asintomáticos [Gerlach *et al.*, 2003; Villano *et al.*, 1999]. Probablemente, la ictericia sea la expresión de una respuesta inmune más vigorosa que logra eliminar el virus. De hecho, cuando la inmunidad está deteriorada, como sucede en la infección por VIH, la evolución de la hepatitis C a la cronicidad es más elevada [Benhamou *et al.*, 1999].

#### **1.1.5.2 Hepatitis crónica**

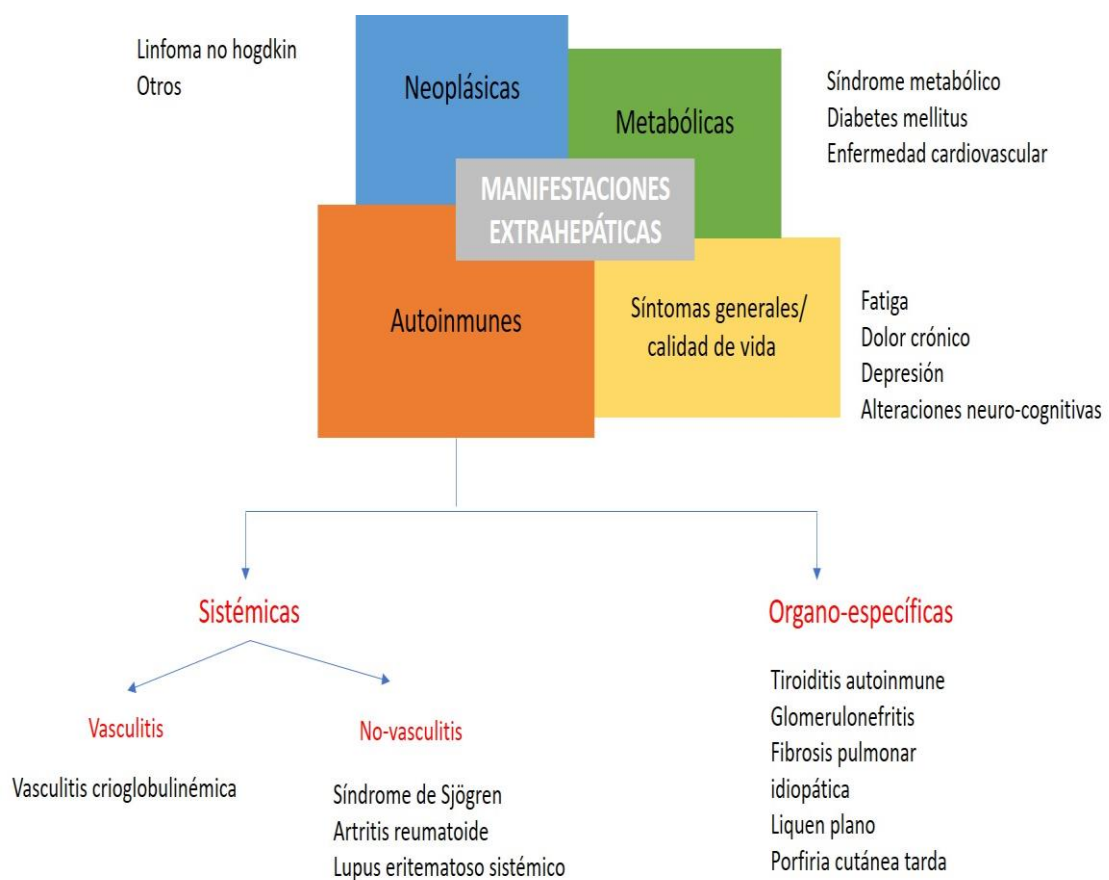
En el 55-85% de los pacientes la infección viral persiste. Se define la cronicidad de la infección si lo hace durante más de seis meses. Este grupo de pacientes es muy heterogéneo puesto que engloba a pacientes con niveles normales de transaminasas y sin daño hepático; pacientes con transaminasas persistentemente elevadas, pero sin signos de progresión de la enfermedad hepática; y pacientes que progresarán a cirrosis. Estos tendrán inicialmente una enfermedad compensada y más adelante pueden evolucionar a una cirrosis descompensada o presentar un carcinoma hepatocelular (CHC). Una gran proporción de pacientes con hepatitis crónica C (HCC) se encuentran asintomáticos, sin embargo, es frecuente que estos pacientes presenten astenia, artralgias, mialgias, prurito o síndrome seco.

#### **1.1.5.3 Manifestaciones extrahepáticas**

La infección crónica por el VHC no está confinada exclusivamente al hígado. Existen diversas manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C. Entre el 40 y el 74% de los pacientes con HCC pueden presentar al menos una de estas manifestaciones

[Galossi *et al.*, 2007]. No queda claro por qué algunos pacientes presentan únicamente afectación hepática y otros, afectación de diferentes órganos. Dentro de las manifestaciones extrahepáticas, se incluyen; crioglobulinemia, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes, endocrino-metabólicas, hematológicas, cardiovasculares, dermatológicas y neuropsiquiátricas [Flores-Chávez *et al.*, 2017] (Figura 4).

**Figura 4.** Manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección por el VHC.



Fuente: elaboración propia a partir de [Flores-Chávez *et al.*, 2017].

## A) Manifestaciones metabólicas

La *diabetes mellitus* (DM) es más frecuente en los pacientes con hepatitis C que en la población general [Moucari *et al.*, 2008]. Los sujetos mayores de 40 años con infección crónica por el VHC tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar DM que el de los individuos sin hepatitis [Mehta *et al.*, 2000]. Esta asociación se ha descrito tanto en pacientes cirróticos como en no cirróticos [Lecube *et al.*, 2004].

Los hepatocitos son células cruciales en el mantenimiento de los niveles plasmáticos de glucosa, en un ajuste constante entre la producción y la utilización a través de las vías gluconeogénica y glucolítica [Weidner *et al.*, 2018]. A lo largo de la última década, se han establecido múltiples mecanismos moleculares a través de los cuales el VHC interfiere a diferentes niveles del metabolismo de la glucosa. Entre ellos, están los efectos que ejerce sobre la captación celular de glucosa a través de la regulación a la baja del transportador de glucosa 2 (GLUT2) [Kasai *et al.*, 2009], que transporta la glucosa a los hepatocitos o sobre la gluconeogénesis hepática a través de la vía mediada por NS5A dependiente de FoxO1 [Deng *et al.*, 2011]. Además, la inflamación hepática crónica causada por el VHC, aparte de promover la fibrosis y la carcinogénesis, bloquea la señalización intracelular de insulina, induciendo la resistencia a la misma, teniendo como consecuencia una mayor incidencia de prediabetes y diabetes [Mohamed *et al.*, 2009].

Por ello, se ha descrito que los pacientes infectados por el VHC presentan una prevalencia de *resistencia a la insulina* (RI) del 30-70%, independientemente de la gravedad de la hepatopatía subyacente. La RI no solo juega un papel significativo en el desarrollo de DM tipo 2, sino también en el desarrollo de fibrosis y esteatosis hepática. La RI y la DM son factores predictivos independientes de progresión de la fibrosis hepática, y aumentan el riesgo de CHC [Hung *et al.*, 2010; Romero-Gómez, 2006]. Además, los pacientes con HCC y RI presentan menores tasas de RVS al tratamiento con interferón (IFN) y ribavirina (RBV) [Romero-Gómez *et al.*, 2005].

Los pacientes diabéticos con infección crónica por el VHC muestran un fenotipo distinto al de los diabéticos sin dicha infección; son más delgados y muestran niveles de colesterol total (CT) y de colesterol LDL (cLDL) significativamente más bajos [Antonelli *et al.*, 2005; Negro y Sanyal, 2009]. Esto último se ha relacionado con la



**hipobetalipoproteinemia** inducida por el VHC como consecuencia de la competición entre el VHC y el receptor hepático del LDL [Serfaty *et al.*, 2001].

Como ya se ha citado, los lípidos séricos del huésped juegan un papel fundamental en la circulación de las partículas víricas de hepatitis C, así como en su replicación y entrada en el hepatocito [Chang, 2016]. Para facilitar el ensamblaje y la producción viral, las proteínas del VHC interactúan con las gotas lipídicas al asociarse con lipoproteínas de baja densidad llamadas LVP. La incorporación de las apolipoproteínas del huésped en las LVP podría ser un mecanismo para facilitar la entrada del VHC en el hepatocito [Meissner *et al.*, 2015].

Hay datos que demuestran que el VHC influye en el metabolismo de los lípidos del huésped de tres maneras; provocando un aumento de la lipogénesis, disminuyendo la degradación de los lípidos y reduciendo su secreción [Syed *et al.*, 2010]. Todo ello promueve la acumulación de lípidos en el citoplasma del hepatocito, contribuyendo al desarrollo de **esteatosis hepática**, cuya prevalencia en pacientes con infección por VHC es mayor que en individuos no infectados [Lonardo *et al.*, 2006]. Se ha descrito una asociación entre la infección por el genotipo 3 y la esteatosis hepática, lo que indica que este genotipo puede interrumpir el metabolismo intracelular de los lípidos [Walsh *et al.*, 2004].

A diferencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólica habitualmente asociada al síndrome metabólico, que generalmente se asocia con hiperlipidemia, la esteatosis hepática en los pacientes que tienen HCC frecuentemente se asocia con hipolipidemia, que incluye; hipocolesterolemia, hipotrigliceridemia y niveles bajos de cLDL [Dai *et al.*, 2015]. En la HCC se han descrito dos tipos de esteatosis; la metabólica y la viral. La esteatosis metabólica se asocia con el síndrome metabólico y aparece en pacientes infectados por el genotipo 1 [Hézode *et al.*, 2004] y la esteatosis viral aparece en pacientes infectados por el genotipo 3, en relación con el efecto citopático del virus [van der Poorten *et al.*, 2010]. A pesar del perfil lipídico favorable diversos estudios han demostrado un papel de la infección por el VHC en el desarrollo de **complicaciones cardiovasculares**. El VHC favorece la aterosclerosis y la producción de placas de ateroma [Aslam *et al.*, 2010], por lo que estos pacientes presentan una prevalencia mayor de hipertensión arterial [Younossi *et al.*, 2013], enfermedad renal crónica y cardiopatía isquémica [Adinolfi *et al.*, 2013].

## B) Manifestaciones neuropsiquiátricas y síntomas generales

Los pacientes con infección crónica por el VHC tienen mayor predisposición a presentar afectación del sistema nervioso central, dificultad para concentrarse y depresión [Fletcher y McKeating, 2012]. Se han descrito alteraciones neuropsiquiátricas en un 65-75% de los pacientes con infección crónica por el VHC, independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática o de la replicación del virus [Lang *et al.*, 2006]. La relación causal entre estas manifestaciones y la infección crónica por el VHC no está claramente establecida, aunque se ha postulado diferentes mecanismos patogénicos, tales como la infiltración del cerebro por citocinas inducidas periféricamente, un posible efecto neuropático directo de las partículas virales del VHC que penetran la barrera hematoencefálica, o un daño mediado inmunológicamente debido a anticuerpos contra antígenos del tejido nervioso [Forton *et al.*, 2004].

Se han descrito distintos cambios intracerebrales asociados al VHC incluyendo incremento de la respuesta inflamatoria, alteración de los niveles de neurotransmisores, desregulación hormonal y liberación de sustancias neurotóxicas. Todos ellos pueden provocar una conducción y/o una función neuronal anormal en áreas del cerebro que rigen las respuestas afectivas, el procesamiento emocional, la motivación, la atención y la concentración [Yeoh *et al.*, 2018]. Estudios tisulares y de neuroimagen sugieren que el VHC se puede replicar en el sistema nervioso central y se asocia con cambios metabólicos patológicos en ciertas estructuras cerebrales [Forton *et al.*, 2018].

Los síntomas neuropsiquiátricos asociados con la infección crónica por VHC incluyen fatiga, depresión, ansiedad, disfunción cognitiva y trastornos del sueño. Todos ellos afectan directamente a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) [Heeren *et al.*, 2014]. La **fatiga** persistente y debilitante, es una de las principales preocupaciones en los pacientes con infección crónica por VHC, presente en un 65-80% de ellos [Forton *et al.*, 2003]. Habitualmente se describe como malestar, letargo o bajo nivel de energía, asociándose a una menor respuesta a las medidas habituales de alivio como el descanso o el sueño [Obhrai *et al.*, 2001]. Su patogenia es incierta, aunque se ha relacionado con una producción excesiva de citoquinas como el interferón, la interleucina 1 $\beta$  o el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  [Chao *et al.*, 1991]. A

pesar de su importancia clínica, es poco conocida y, por lo tanto, insuficientemente tratado.

La fatiga está fuertemente asociada con la **depresión**, comorbilidad común en estos pacientes, con una prevalencia entre el 20 y 50%, comparada con el 10% de la población general. Puede ser reactiva al estrés psicosocial o a los síntomas físicos derivados de la hepatopatía crónica o comorbilidades asociadas al VHC [Dwight *et al.*, 2000] y puede afectar al pronóstico porque se asocia a una menor adherencia al tratamiento [Helbling *et al.*, 2008; Younossi *et al.*, 2016]. Sin embargo, la gravedad de estos síntomas es independiente del daño hepático [Goh *et al.*, 1999]. Incluso pacientes con escaso daño hepático o sin comorbilidades, presentan más síntomas depresivos y fatiga que la población general.

De manera similar, se producen **déficits neurocognitivos** en etapas tempranas de la infección por VHC, independientes de la presencia de encefalopatía o depresión [Forton *et al.*, 2002]. Tanto el VHC como el VIH son capaces de penetrar la barrera hematoencefálica y producir neuro-inflamación [Kramer-Hämmerle *et al.*, 2005]. En un estudio se demostró que la gravedad de los síntomas neuropsiquiátricos se asociaba con aumentos significativos en los parámetros inflamatorios séricos, lo que sugiere que la activación inmunitaria periférica está relacionada con estos síntomas [Huckans *et al.*, 2014]. Sin embargo, la fatiga es un síntoma multidimensional influenciado por factores físicos, psicológicos y sociales, por lo que es improbable que su gravedad y la de otros síntomas neuropsiquiátricos se puedan atribuir exclusivamente a la activación del sistema inmune [Forton *et al.*, 2018].

A pesar de la eficacia de los AAD en el tratamiento de la HCC, los cambios intracerebrales, la fatiga, la depresión y los déficits neurocognitivos pueden persistir tras la eliminación del virus [Dwight *et al.*, 2000]. El manejo de estas comorbilidades requiere un importante consumo de tiempo y de recursos, y un aumento del estrés psicosocial para el paciente. Por ello el manejo multidisciplinar de estos pacientes es crucial para mejorar la adherencia al tratamiento y disminuir o eliminar el efecto intracerebral del VHC.

### C) Manifestaciones autoinmunes y neoplasias

La autoinmunidad y las infecciones virales están estrechamente relacionadas. Los virus han sido reconocidos como posibles agentes etiológicos o desencadenantes de las enfermedades autoinmunes sistémicas [Ferri *et al.*, 2016; Flores-Chávez *et al.*, 2017].

Una de las alteraciones inmunes sistémicas que podría deberse a la infección por el VHC es la activación monoclonal responsable de la **crioglobulinemia mixta**. Es la manifestación autoinmune más conocida de las asociadas con el VHC. Se trata de una vasculitis sistémica de vasos de pequeño y mediano calibre, producida por depósitos de inmunocomplejos circulantes que precipitan a temperaturas inferiores a 37°C. Aproximadamente un 50% de los pacientes presentan una evolución benigna. Sin embargo, en ocasiones puede producirse una afectación grave de múltiples órganos que puede poner en peligro la vida del paciente [Retamozo *et al.*, 2013]. La afectación renal, intestinal, cardíaca o del sistema nervioso central confieren un peor pronóstico. El tratamiento debe basarse en la erradicación del virus. Actualmente, los AAD son el tratamiento de elección frente a este tipo de vasculitis, porque son más eficaces y tienen menos efectos secundarios que el interferón (IFN) [Bonacci *et al.*, 2017; Saadoun *et al.*, 2017]. Otras manifestaciones autoinmunes sistémicas no vasculíticas de la infección por VHC son el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide y las manifestaciones relacionadas con el lupus.

Dentro del grupo de las manifestaciones autoinmunes órgano-específicas se encuentran la tiroiditis autoinmune, la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, la fibrosis pulmonar idiopática, el liquen plano y la porfiria cutánea tarda. La **tiroiditis autoinmune** es la que se asocia de forma más frecuente con el VHC, sin embargo, su mecanismo patogénico es desconocido.

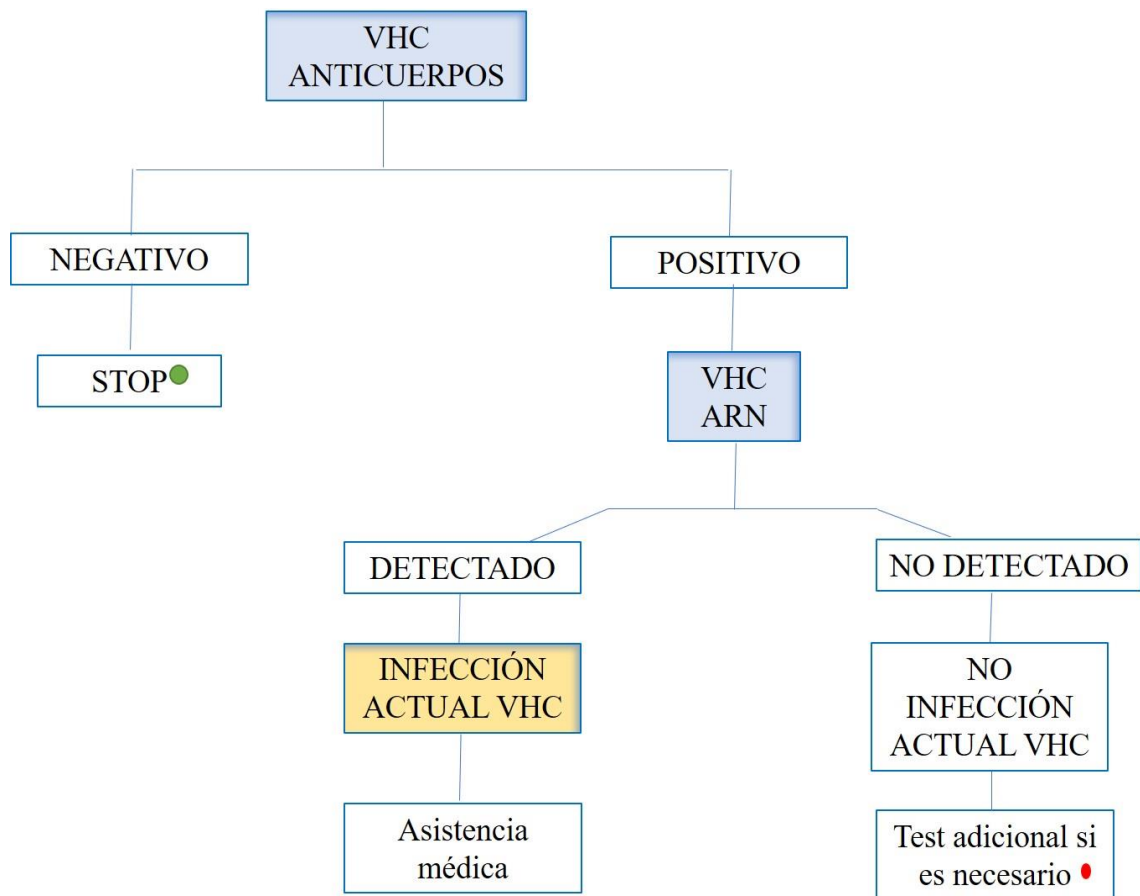
La infección por VHC también se ha relacionado con enfermedades neoplásicas [Ramos-Casals *et al.*, 2007]. El linfoma de células B o el linfoma no Hodgkin son los más frecuentes, en la mayoría de los casos con una excelente respuesta al tratamiento antiviral.

## 1.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

### 1.2.1 Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico de la infección por el VHC debe realizarse de forma secuencial [Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015], existiendo pruebas de diagnóstico directo e indirecto (Figura 5).

**Figura 5.** Algoritmo del diagnóstico microbiológico de la hepatitis C.



- En el caso de exposición al VHC en los 6 meses previos debería determinarse el ARN viral y repetir la serología por si hubiese seroconversión. En caso de inmunosupresión es preciso determinar ARN viral. Para diferenciar entre infección resuelta y falsos positivos, debería realizarse otro test para determinar anticuerpos anti VHC. También debería repetirse la determinación de ARN si se sospecha que el paciente estuvo expuesto al VHC durante los 6 meses previos.
- 

Fuente: elaboración propia a partir de [AASLD-IDSA HCV Guidance Panel, 2018].

Las ***pruebas de diagnóstico indirecto*** consisten en la detección de anticuerpos circulantes frente al VHC. Se basan en métodos serológicos dirigidos a estudiar la respuesta inmune específica frente al VHC, existiendo dos tipos de pruebas; las de cribado y las técnicas suplementarias o de confirmación. Ambas utilizan inmunoglobulinas marcadas con distintas enzimas (conjugado) y el substrato correspondiente, el cual, al ser metabolizado, produce un cambio de color o emite una fluorescencia detectable con diferentes instrumentos.

La técnica de enzimoimmunoanálisis de tercera generación, es la primera prueba de cribado para el diagnóstico serológico. Tiene una especificidad próxima al 99%, por lo que resulta ideal para realizar el cribado en poblaciones de riesgo. Se han descrito falsos negativos en pacientes con un compromiso del sistema inmune, por ejemplo, en pacientes con infección por el VIH, inmunosuprimidos, con insuficiencia renal crónica o en hemodiálisis [Ferreira-Gonzalez y Shiffman, 2004]. Sin embargo, su sensibilidad no es tan alta, de modo que podemos encontrar falsos positivos. Las causas más frecuentes de falsos positivos son la presencia de inmunoglobulinas circulantes en enfermedades autoinmunes o la contaminación en la preparación de los antígenos analizados [Chou *et al.*, 2004]. En estos escenarios, se requiere la utilización de pruebas de confirmación como la inmunotransferencia con antígenos recombinantes del VHC. Éstas son más específicas que las de cribado, ya que permiten identificar la reactividad frente a los distintos determinantes antigénicos de forma individualizada. Sin embargo, el desarrollo de técnicas moleculares para determinar el ARN del VHC, ha desplazado a esta técnica suplementaria como método confirmatorio.

Las ***pruebas de diagnóstico directo*** son aquellas que detectan la presencia de distintos componentes del virus y nos informan de la existencia de replicación vírica de forma cualitativa o cuantitativa, así como de su genotipo. La detección del RNA circulante se realiza mediante métodos moleculares y la técnica más utilizada es la amplificación del ácido nucleico mediante PCR (*polymerase chain reaction*). El VHC es un virus ARN, lo que hace necesario realizar una retrotranscripción, es decir, convertir el ARN en ADN complementario, para después amplificarlo. El producto amplificado puede ser detectado al final de la reacción tras un número de ciclos fijo o a medida que se va produciendo el ciclo, como es el caso de la *real time* PCR.

Esta última es más sensible y rápida que el método clásico. En aquellos pacientes subsidiarios a tratamiento, habitualmente se realiza la determinación del ARN del VHC (de forma cuantitativa) y del genotipo.

Una prueba serológica positiva indica que ha existido una exposición al virus, pero no permite diferenciar entre las infecciones agudas, crónicas, una infección pasada ya resuelta o un falso positivo [Pawlotsky *et al.*, 2002]. Por ello, se necesita detectar el ARN viral para confirmar la infección activa por VHC. También se deben realizar estos tests, a pesar de un resultado serológico negativo en pacientes inmunodeprimidos que se hayan expuesto al VHC en los 6 meses previos, así como para detectar reinfección en pacientes con anticuerpos anti-VHC positivos que hubieran eliminado previamente el virus.

Otro marcador alternativo es el antígeno del core del VHC, que puede detectarse y cuantificarse mediante una técnica inmunoenzimática. Su utilidad práctica se solapa con la determinación del ARN viral. Sin embargo, no es tan sensible como la PCR del ARN del virus, lo que limita su uso en la práctica clínica [Bouvier-Alias *et al.*, 2002].

## **1.2.2 Métodos de evaluación de la fibrosis hepática**

Una vez diagnosticada la hepatitis C crónica, deberá evaluarse la gravedad del daño hepático, un factor clave para establecer la estrategia terapéutica y el seguimiento de los pacientes. La fibrosis hepática es una respuesta ante una noxa y consiste en un proceso de cicatrización, que tiene como fin la regeneración hepatocelular mediante la activación de las células estrelladas, la proliferación de fibroblastos y el consiguiente depósito de matriz extracelular. Las bandas fibrosas que se generan distorsionan la arquitectura hepática y alteran la función del órgano [Wallace *et al.*, 2008].

La fibrosis provocada por la infección crónica por el VHC determina el riesgo de morbilidad y mortalidad de la enfermedad, ya que la cantidad de fibrosis está correlacionada con el riesgo de desarrollar cirrosis y CHC [Sebastiani *et al.*, 2014; Hajarizadeh *et al.*, 2013]. El depósito de fibra es un proceso dinámico, no lineal y variable de paciente a paciente, potencialmente reversible si se identifica y se elimina su causa de forma suficientemente precoz.

### **1.2.2.1 Biopsia hepática**

La biopsia hepática ha sido tradicionalmente considerada el método de referencia para evaluar el grado de fibrosis. Puede proporcionar información objetiva y semicuantitativa sobre la cuantía y el patrón de distribución de colágeno en el hígado. La cuantía de colágeno hepático se puede clasificar con la escala de fibrosis METAVIR que comprende 5 estadios desde F0 (ausencia de fibrosis) a F4 (cirrosis) o el sistema de ISHAK donde la fibrosis se puntúa de 0 a 6. La biopsia hepática también puede ayudar a evaluar el grado de inflamación hepática y excluir otras causas de daño hepático (esteatosis, sobrecarga férrica o alcohol).

Sin embargo, su utilización se ve limitada por tratarse de una prueba invasiva, no exenta de complicaciones. Su precisión diagnóstica ha sido cuestionada debido a una obtención inadecuada de muestras [Regev *et al.*, 2002] y a la variación en su interpretación intra e interobservador [Rockey *et al.*, 2009]. Incluso cuando un médico experto realiza la biopsia hepática y es interpretada por un patólogo experto, la tasa de error en el estadiaje de la fibrosis puede llegar hasta un 20% [Afdhal *et al.*, 2003]. El pequeño tamaño de la muestra (1/50.000 del total del parénquima hepático) y la distribución desigual de la fibrosis en el hígado contribuyen a una mayor imprecisión



diagnóstica. Por estos motivos, en la práctica clínica actual, la biopsia hepática habitualmente se sustituye por otras pruebas no invasivas.

### **1.2.2.2 Métodos no invasivos**

Los métodos no invasivos se basan en dos enfoques diferentes: un enfoque "biológico", basado en la cuantificación de diferentes parámetros serológicos, o un enfoque "físico", basado en la medida de la rigidez hepática.

Los **biomarcadores séricos** permiten estimar el grado de fibrosis a través de ecuaciones más o menos complejas que incluyen variables relacionadas (marcadores séricos directos) o no (marcadores indirectos) con el proceso de fibrogénesis y que generan una puntuación determinada. Las puntuaciones basadas en pruebas convencionales de laboratorio son las más sencillas de cara a su aplicación en la práctica diaria y pueden ser muy útiles para la valoración preliminar del estadio de fibrosis. Las ventajas prácticas de los análisis de biomarcadores séricos para medir la fibrosis incluyen su buena reproducibilidad entre laboratorios [Calès *et al.*, 2008], su alta aplicabilidad (>95%) [Poynard *et al.*, 2011], y su disponibilidad generalizada.

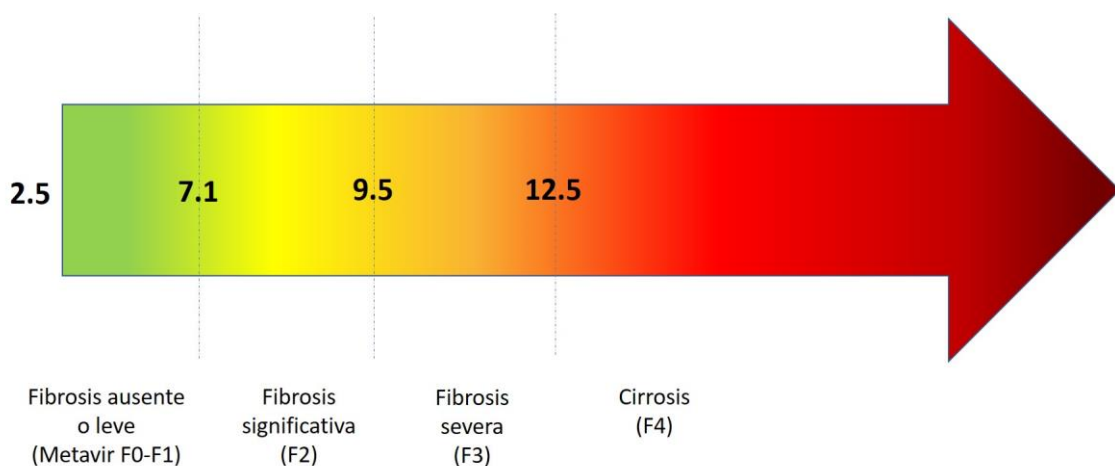
Los estudios analíticos habituales que se utilizan en los índices de fibrosis hepática son el recuento plaquetario, las concentraciones séricas de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), la concentración sérica de colesterol y el tiempo de protrombina. Con ellos se calculan los índices bioquímicos rutinarios como el Índice Ratio AST-recuento Plaquetario (APRI) [Wai *et al.*, 2003], el índice de Fibrosis-4 (FIB-4) [Sterling *et al.*, 2006; Vallet-Pichard *et al.*, 2007] o el índice de Forns [Forns *et al.*, 2002]. Estos índices permiten identificar a los pacientes situados en ambos extremos del espectro de gravedad de la hepatopatía (fibrosis leve en uno de los extremos y cirrosis en el otro), pero, en general, son imperfectos y carecen de exactitud y fiabilidad en una proporción importante de los pacientes situados en la zona intermedia del espectro de gravedad histológica [Castera, 2011].

Hoy en día, las técnicas de imagen están ganando cada vez más importancia en la evaluación de la fibrosis hepática. Entre éstas, la elastografía de transición (ET), la elastografía cuantitativa tipo ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) y la elastografía por resonancia magnética, son los métodos no invasivos validados para

evaluar la fibrosis hepática en pacientes con HCC con una considerable precisión y reproducibilidad [Friedrich-Rust *et al.*, 2009; Sporea *et al.*, 2013].

La **elastografía de transición** con FibroScan® [Sandrin *et al.*, 2003] mide la rigidez del hígado relacionada con la elasticidad. Diversos estudios han mostrado una excelente correlación entre la rigidez hepática y los estadios de fibrosis encontrados en biopsia hepática de pacientes con hepatitis C y otras enfermedades hepáticas [Gómez-Domínguez *et al.*, 2006]. Es una técnica rápida, no invasiva e indolora que mide la velocidad de propagación de una onda elástica de baja frecuencia (50 Hz) a través del hígado. Su velocidad de propagación depende de la rigidez del parénquima hepático, por lo que cuanto más rígido sea el tejido, más rápidamente se propaga la onda. Mide la rigidez de un volumen hepático que se aproxima a un cilindro de 1cm de ancho y 4 cm de largo. Este volumen es al menos 100 veces mayor que el tamaño de una biopsia hepática, y es por tanto mucho más representativa del parénquima hepático. Proporciona información instantánea sobre el grado de rigidez y por tanto del grado de fibrosis hepática. La medición se expresa en kilopascal (kPa), correspondiendo a la mediana de 10 mediciones válidas que varían entre 2.5 y 75 kPa, permitiendo clasificar el grado de fibrosis hepática según la escala METAVIR (F0-F1, F2, F3, F4 o cirrosis) [Bedossa *et al.*, 1996; Castera *et al.*, 2008] (Figura 6).

**Figura 6.** Puntos de corte para predecir la gravedad de la fibrosis.



Fuente: elaboración propia a partir de [Castera *et al.*, 2008]

En las hepatitis crónicas virales permite diferenciar con exactitud los pacientes con baja o alta probabilidad de presentar fibrosis avanzada o cirrosis, con una buena concordancia inter e intraobservador [Afdhal *et al.*, 2015]. Ofrece además información pronóstica, puesto que una alta rigidez hepática está independientemente asociada con el riesgo de desarrollar CHC antes y después de la obtención de respuesta viral sostenida (RVS) [Wang *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2016].

Existen otros métodos no invasivos como la *elastografía por resonancia magnética* o la *cuantitativa tipo ARFI*. Esta última es una técnica ultrasonográfica que estima la rigidez del parénquima hepático de forma no invasiva mediante la medición de la velocidad de la onda de cizallamiento inducida tras la aplicación de un impulso acústico. De tal forma que, a mayor rigidez, mayor velocidad de transición.

En definitiva, hay algunos autores a favor de los biomarcadores séricos, otros a favor de los métodos elastográficos [Friedrich-Rust *et al.*, 2009], mientras que otros consideran que la combinación de ambos puede reducir el número de biopsias hepáticas y limitar los inconvenientes de ambas técnicas [Wong *et al.*, 2010].

## 1.3 TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

### 1.3.1 Introducción y objetivos del tratamiento

El tratamiento de la hepatitis C crónica ha experimentado cambios sustanciales desde mediados de los años noventa del siglo XX. El objetivo principal del tratamiento de la hepatitis crónica C es curar la infección, que consiste en la obtención de una respuesta viral sostenida (RVS). Ésta se define como la ausencia de ARN-VHC detectable en suero o plasma 12 semanas (RVS12) o 24 semanas (RVS24) después de finalizar el tratamiento. Para ello debe evaluarse por un método molecular sensible con un límite de detección inferior a  $\leq 15$  UI/ml. Tanto la RVS12 como la RVS24 han sido aceptados dado que su concordancia es mayor del 99% [Martinot-Peignoux *et al.*, 2010]. Con el cumplimiento de dicho objetivo se consigue [European Association for the Study of the Liver (EASL), 2018]:

1. Prevenir las complicaciones hepáticas y extrahepáticas relacionadas con el VHC incluida la necroinflamación hepática, la fibrosis, la cirrosis y sus descompensaciones, el CHC y las manifestaciones extrahepáticas graves.
2. Mejorar la calidad de vida de los pacientes.
3. Eliminar el estigma que genera la HCC.
4. Prevenir la transmisión posterior del VHC.

Sin embargo, en pacientes con fibrosis avanzada (puntuación METAVIR F3) y cirrosis (F4), una RVS reduce, pero no elimina la tasa de descompensación y el riesgo de CHC [Nahon *et al.*, 2017]. Por lo tanto, en estos pacientes, se debe continuar el cribado para el diagnóstico precoz del CHC.

### 1.3.2 Tratamiento basado en interferón

A principios de 1990, la FDA aprobó el IFN para el tratamiento de la infección crónica por VHC. Los interferones son proteínas naturales que ejercen una amplia gama de acciones antivíricas, antiproliferativas e inmunomoduladoras. Durante años, la monoterapia con IFN fue el tratamiento estándar de la HCC [Alberti *et al.*, 2003]. Administrado 3 veces a la semana durante 24 semanas, obtenía una RVS del 8-12%

[Carithers *et al.*, 1997], con una tasa inferior en los pacientes con genotipo 1 (en torno al 2%). La RVS se incrementaba al 13-19% con tratamientos de 48 semanas [McHutchison *et al.*, 1998]. La aparición de efectos secundarios era frecuente siendo los más comunes el síndrome pseudogripal, astenia, irritabilidad, anorexia o depresión.

En 1998, se aprobó la RBV, un fármaco de administración oral activo frente a virus ARN y ADN, que combinado con IFN aumentaba las tasas de erradicación a un 35-43%. La tolerancia de RBV es buena en general, aunque puede producir hemólisis, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Además, es teratógena, por lo que hay que advertir a los pacientes y a sus parejas que eviten el embarazo durante el tratamiento y hasta pasados 6 meses de su finalización.

A principios del año 2001, se desarrolló una forma pegilada del IFN (pegIFN), que aumentaba su semivida, reduciendo el número de inyecciones requeridas a 1 vez a la semana y manteniendo concentraciones plasmáticas más uniformes. La combinación de pegIFN/RBV fue el tratamiento estándar de la HCC durante años, aumentando la tasa de erradicación al 56% [Alberti *et al.*, 2003]. En comparación con el IFN estándar, los IFN pegilados tienen un perfil de toxicidad similar con una menor capacidad inmunógena, mejor farmacocinética, mayor actividad biológica y mejor cumplimiento.

Sin embargo, la utilización del tratamiento combinado se ha visto limitada por la presencia de determinadas comorbilidades de los pacientes (depresión no controlada, psicosis, epilepsia, insuficiencia cardíaca, trastornos autoinmunes) o por los efectos secundarios que provocaba (síntomas pseudogripales, fatiga, rash o depresión) [Stepanova *et al.*, 2011]. El grupo de pacientes con fibrosis avanzada se consideraba difícil de tratar debido a los efectos secundarios y la baja tasa de curación con este régimen [Les *et al.*, 2010]. Se describieron alteraciones en los lípidos séricos tras la eliminación del VHC con el tratamiento combinado [Qing *et al.*, 2015]. Ramcharran *et al.* observaron una disminución del CT y un aumento de los triglicéridos (TG) durante el tratamiento [Ramcharran *et al.*, 2010]. Otro grupo observó que los niveles de CT y cLDL aumentaron tras haber finalizado el tratamiento, sin objetivarse cambios significativos en relación con los niveles de TG [Corey *et al.*, 2009].

### **1.3.3 Antivirales de acción directa**

#### **1.3.3.1 Antivirales de acción directa de primera generación**

A finales de 2011 se introdujeron en España los primeros agentes anti-VHC directos, boceprevir (BOC) y telaprevir (TEL). El desarrollo y comercialización de estos agentes abrió una nueva era en el tratamiento de la HCC. Ambos fármacos actuaban inhibiendo la proteasa NS3/4A resultando sucesivamente en la inhibición del ARN-VHC en cultivos celulares y, por consiguiente, en una inhibición efectiva de la replicación viral [Kwong *et al.*, 2011]. La combinación en triple terapia con el tratamiento convencional de pegIFN/RBV, estaban indicados para el genotipo 1 y enfermedad hepática compensada [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2014a; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2014b]. Esta combinación aumentó la tasa de RVS hasta un 75% en pacientes naïve y hasta un 50% en el caso de pacientes que habían fracasado al tratamiento previo. Sin embargo, las tasas de eficacia de los ensayos clínicos (RVS = 65-75%) disminuyeron a menos del 50% cuando se introdujeron en la práctica clínica real [Price *et al.*, 2014] a expensas de la presencia de importantes efectos secundarios, algunos de ellos graves.

#### **1.3.3.2 Antivirales de acción directa de segunda generación**

En 2013 estuvieron disponibles los primeros regímenes libres de IFN. Sin embargo, en España no se comercializaron hasta finales del año 2014. Estos nuevos AAD cambiaron de forma radical el abordaje terapéutico de la HCC por su elevada eficacia, un mejor perfil de seguridad y un menor número de efectos secundarios [Juanbeltz *et al.*, 2017]. Múltiples ensayos clínicos y estudios en vida real han demostrado la elevada tasa de RVS y el buen perfil de seguridad de estos fármacos [Nelson *et al.*, 2015]. La mejor tolerancia de estos regímenes se ha acompañado de un mayor cumplimiento del tratamiento con una tasa de abandono muy baja, en torno al 3%, por los efectos secundarios [Afdhal *et al.*, 2014].

El VHC en su ciclo replicativo no se integra en el genoma de la célula a la que infecta, sino que realiza todo su ciclo en el citoplasma. Esto permite bloquear con diversos fármacos la replicación del virus de forma completa. Según la diana del ciclo replicativo sobre la que actúen, se disponen de tres tipos de AAD (Tabla 2).

**Tabla 2.** Antivirales de acción directa de segunda y tercera generación.

	AAD de segunda generación
<b>Inhibidores de proteasa NS3/4A (-previr)</b>	simeprevir paritaprevir grazoprevir glecaprevir voxilaprevir
<b>Inhibidores de la proteína NS5A (-asvir)</b>	daclatasvir ledipasvir ombitasvir velpatasvir elbasvir pibrentasvir
<b>Inhibidores de la polimerasa NS5B (-buvir)</b>	
Análogos de nucleósidos	sofosbuvir
No análogos de nucleósidos	dasabuvir

- **Inhibidores de la proteasa (IP) NS3/4A:**

Mediante su unión al centro activo, bloquean el ciclo replicativo. Los fármacos que forman parte de esta familia tienen la terminación “*previr*”. Los IP de primera generación (BOC y TEL) han sido sustituidos por los IP de segunda y tercera generación, que tienen mayor potencia y una farmacocinética que permite que sean administrados una vez al día. Su barrera genética es mayor que la de los IP de 1ª generación, aunque pueden desarrollarse resistencias que comprometan tratamientos futuros con fármacos de la misma familia. Tienen actividad frente a los genotipos 1 (mayor frente a 1b que frente a 1a), 2 y 4. No tienen actividad frente al genotipo 3, y apenas hay experiencia con los genotipos 5, 6 y 7. Sin embargo, los dos últimos fármacos comercializados de este grupo, glecaprevir y voxilaprevir, presentan una actividad pangenotípica.

- **Inhibidores de la proteína NS5A:**

Inhiben la proteína NS5A, esencial para la replicación del virus y el ensamblaje de las nuevas partículas víricas. Bloquean su unión a la proteína, e inhiben la interrelación entre la NS5A y los lugares de replicación intracelular del virus. Estos fármacos tienen la terminación “*asvir*”. Tienen actividad frente a los genotipos del 1 al 6 (más frente al 1b que al 1a). Globalmente tienen elevada potencia, son bien tolerados y tienen menos interacciones que los IP [HEP Drug Interaction Checker]. Su farmacocinética permite su administración en una dosis única diaria. La barrera genética a la resistencia de esta familia de fármacos es moderada, siendo frecuente la aparición de resistencia en pacientes que fracasan al tratamiento.

- **Inhibidores de la polimerasa NS5B:**

Inhiben la proteína no estructural NS5B, que actúa como ARN polimerasa en la replicación del virus. Los fármacos pertenecientes a esta familia tienen la terminación “*buvir*”. Hay dos grupos dentro de esta familia:

3.1 Análogos de nucleósidos, que se incorporan en el ARN y bloquean la cadena, inhibiendo competitivamente la replicación del VHC mediante la unión al sitio catalítico de la enzima sin modificar su centro activo.

3.2 No análogos de nucleósidos, inhibidores no competitivos de la polimerasa NS5B antes del inicio de la cadena.

Estos inhibidores nunca se administran en monoterapia, sino que se combinan con otros AAD, consiguiendo disminuir la duración del tratamiento e incrementando la eficacia y mejorando el perfil de seguridad.

El Sofosbuvir, como único representante de la familia de inhibidores de la polimerasa NS5B análogos de nucleósidos, es un fármaco con una elevada potencia antiviral, y actividad pangenotípica. Su farmacocinética permite su administración en una sola toma diaria, con muy pocos efectos secundarios, y pocas interacciones. Otra de sus ventajas sobre otros compuestos es su alta barrera genética, siendo excepcional la selección de cepas resistentes a este fármaco. Debido a estas características, es un fármaco muy utilizado en las diferentes pautas de tratamiento [Hlaing *et al.*, 2017].



El Dasabuvir (único representante comercializado de la familia de los inhibidores de la polimerasa NS5B no análogos de nucleósidos) tiene una potencia antiviral baja y su barrera genética para la aparición de mutaciones de resistencia, es baja. Es un fármaco seguro, con pocos efectos secundarios, bien tolerado, y con pocas interacciones. Por su farmacocinética debe administrarse dos veces al día.

Actualmente, los fármacos para el tratamiento de la HCC pueden encontrarse sin coformular o coformulados (varios principios activos en una misma forma farmacéutica) (Tabla 3). Desde la aprobación de los AAD, se han publicado resultados de diferentes ensayos clínicos y estudios en vida real analizando su eficacia y seguridad. Las diferentes combinaciones de fármacos permiten obtener elevadas tasas de RVS (superiores al 95%) con mínimas alteraciones analíticas [Juanbeltz *et al.*, 2017; Maan *et al.*, 2016]. Sin embargo, tal y como ocurría con los pacientes tratados con regímenes basados en IFN, los pacientes tratados con AAD también presentaban incrementos en los valores del CT y del cLDL precozmente al inicio del tratamiento, tanto en pacientes monoinfectados por VHC como en coinfectados VIH/VHC [Juanbeltz *et al.*, 2017; Townsend *et al.*, 2016].

**Tabla 3.** Presentaciones farmacéuticas disponibles para el tratamiento del VHC.

	<b>Fármacos</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Principales ensayos clínicos</b>
<b>Sin coformular</b>	Simeprevir	Olysio®	OPTIMIST-1, OPTIMIST-2, COSMOS, OSIRIS, PLUTO
	Daclatasvir	Daklinza®	AI444040, ALLY-1, ALLY-2, ALLY-3
	Sofosbuvir	Sovaldi®	NEUTRINO, FISSION, POSITRON
<b>Coformulados</b>	Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir Dasabuvir	Viekirax® Exviera®	SAPPHIRE 1 y 2, PEARL I-IV, SAPPHIRE-2, TURQUOISE I y II
	Grazoprevir/Elbasvir	Zepatier®	C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-SURFER, C-WORTHY, C-SCAPE, C-EDGE TE, C-SALVAGE, y C-EDGE COSTAR
	Sofosbuvir/Ledipasvir	Harvoni®	ION 1, ION 2, ION 3, ION 4, LEPTON, ELECTRON-2
	Sofosbuvir/Velpatasvir	Epclusa®	ASTRAL (1-5)
	Glecaprevir/Pibrentasvir	Maviret®	ENDURANCE (1-4), EXPEDITION 1, 2 y 4, MAGELLAN 2, SURVEYOR 2, MAGELLAN-1
	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Vosevi®	POLARIS (1-4)

## 1.4 CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

### 1.4.1 Aspectos generales y terminología

Inicialmente, la investigación farmacológica se desarrolló con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de los fármacos, sin tener en cuenta el impacto que éstos pudieran tener sobre el paciente y su entorno [Ruiz y Pardo, 2005]. Sin embargo, a medida que la ciencia médica se ha ido desarrollando, este abordaje ha sido insuficiente y ha sido necesario ampliar el concepto de salud a la totalidad de la vida del paciente. En la actualidad se estudia el impacto de los fármacos, centrado en los resultados de salud (*health outcomes*). Esto incluye la evaluación de las preferencias de los pacientes, la satisfacción con su tratamiento y el efecto que provoca sobre su bienestar.

El término **calidad de vida** se refiere al bienestar físico, emocional y social de las personas, así como a la capacidad de éstas para desenvolverse y desarrollar las tareas típicas de la vida cotidiana. Este término engloba múltiples aspectos de la vida de una persona como son la influencia del ambiente, la economía, la cultura, los valores o la **calidad de vida relacionada con la salud** (CVRS). Esta última se ha definido como la percepción subjetiva de los pacientes sobre el impacto que la enfermedad y/o su tratamiento provocan en su vida diaria y en su funcionamiento físico, psicológico y social [López Bastida *et al.*, 2010; Younossi *et al.*, 1999]. Se centra en los aspectos de nuestra vida dominados o influenciados significativamente por la salud personal y en las actividades que realizamos para mantener o mejorar dicha salud. La CVRS se ha considerado el *gold standard* para medir las experiencias de los pacientes con su enfermedad y tratamiento [Anderson *et al.*, 1999] y es un concepto multidimensional [Youssef *et al.*, 2017]. Está constituido por múltiples dimensiones que miden diferentes aspectos de la vida y la autonomía del paciente. Las más frecuentes son; el funcionamiento físico, el funcionamiento social, el bienestar psicológico o salud mental, el dolor y el estado emocional (que engloba la depresión y la ansiedad) [Ruiz y Pardo, 2005].

El concepto de **resultados percibidos por los pacientes** o *patients reported outcomes* (PRO) se refiere a la medición de cualquier aspecto del estado de salud del paciente que proviene directamente del paciente, sin interpretación de sus respuestas

por parte del médico o de otra persona [Center for Disease Control and Prevention, 2017]. Aunque los términos CVRS y PRO se han utilizado indistintamente, los PRO incluyen otros resultados informados por los pacientes e importantes para ellos, como por ejemplo la fatiga o la productividad laboral. En la investigación clínica, el papel de los PRO cada vez tiene mayor relevancia, proporcionando una evaluación más completa del impacto de una enfermedad crónica o una intervención en la salud sobre el bienestar del paciente [Orive *et al.*, 2018; Younossi *et al.*, 2014a].

#### **1.4.2 Instrumentos de medida**

La preocupación por la medición de los resultados de salud en condiciones reales y desde la perspectiva del paciente se ha incorporado desde hace años en el abordaje de muchas y diversas enfermedades, independientemente de la existencia o no de una base orgánica conocida y/o de marcadores objetivos relacionados con el curso evolutivo y la respuesta a los tratamientos [Herreros Martínez *et al.*, 2018]. La medición de los efectos sobre la salud percibida es condición necesaria en el proceso de priorización de la prestación de bienes y servicios sanitarios.

La CVRS se evalúa mediante **cuestionarios** diseñados específicamente para ello y que reflejan el punto de vista del paciente. Deben contener preguntas relativas a todas las dimensiones relevantes para la enfermedad o tratamiento que se desee evaluar. Estamos asistiendo al desarrollo de múltiples herramientas e instrumentos dirigidos a evaluar [Ruiz y Pardo, 2005]:

- 1) Cómo se modifica la CVRS de un paciente expuesto a la acción de un determinado fármaco o a causa de una enfermedad en particular.
- 2) Cuál es el grado de satisfacción del paciente con el tratamiento que recibe.
- 3) Cuál es el nivel de adherencia del paciente al tratamiento.
- 4) Cómo afecta el cumplimiento terapéutico a los resultados de la intervención.

En general, los instrumentos de medida de la CVRS se dividen en genéricos y específicos. Estos instrumentos se han desarrollado y evaluado cuidadosamente y suelen estar formados por preguntas cerradas adaptadas al idioma y la cultura del paciente evaluado.

Los **cuestionarios genéricos** incluyen la mayoría de las dimensiones ya mencionadas y permiten la realización de comparaciones con la población general. Dentro de los más utilizados están el *36-Item Short Form* (SF-36) [Alonso *et al.*, 1995] y el *EURO-QOL* (EQ-5D) [Badia *et al.*, 1999]. Este último proporciona una medida sencilla de salud utilizado en estudios clínicos y económicos. Está compuesto por un sistema descriptivo, que se usa para calcular los coeficientes de utilidad, y una escala visual analógica (EVA).

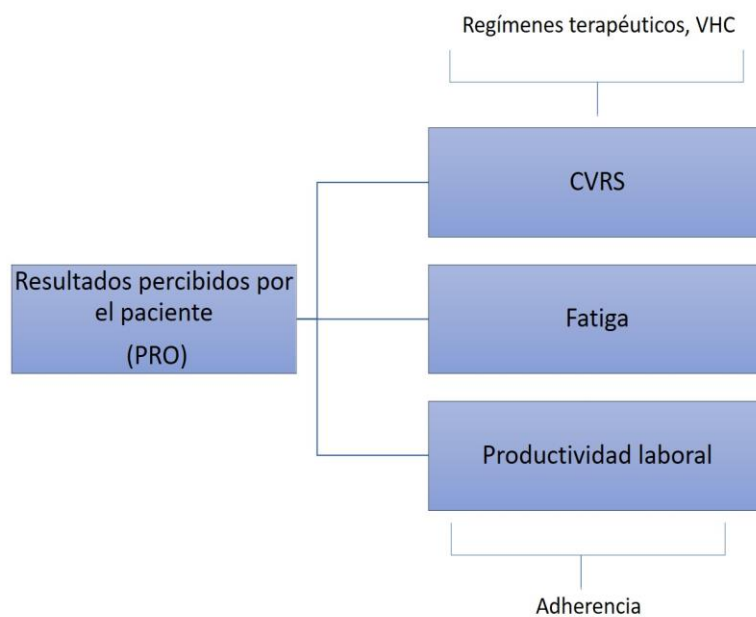
Los **cuestionarios específicos** son más sensibles y se utilizan para evaluar la calidad de vida asociada a enfermedades o dolencias concretas o a ciertos grupos de individuos, como por ejemplo el *Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV* (CLDQ-HCV) o el *Liver Disease Symptom Index 2.0* (LDSI 2.0). Sin embargo, sólo son útiles para una patología particular y únicamente permiten comparar poblaciones con esa patología.

Las medidas de **utilidad** son índices que se basan en las preferencias que los individuos de la población asignan a los diferentes estados de salud [Ruiz y Pardo, 2005]. Los resultados se traducen en valores cardinales donde 0 equivale a la muerte y 1 es el estado perfecto de salud. La medida de la utilidad de salud implica dos pasos; el primero es definir un conjunto de estados de salud y el segundo es valorar esos estados de salud. A cada estado de salud se le atribuye una utilidad poblacional mediante la comparación de los estados de salud posibles y su ordenación en términos de preferencia. Algunos cuestionarios genéricos, como el EQ-5D, permiten  $5^5$  (3125) estados de salud posibles, pudiendo estimar utilidades a partir de las respuestas de los pacientes. Los índices de utilidad se emplean en los análisis coste-utilidad dando la posibilidad de calcular años de vida ajustados por calidad (del inglés *Quality-Adjusted Life Years, QALY*) para comparar diferentes intervenciones [Younossi *et al.*, 2015a].

### 1.4.3 Calidad de vida relacionada con la salud y hepatitis C crónica

La infección crónica por el VHC se relaciona con manifestaciones clínicas como fatiga, dolor muscular, irritabilidad, ansiedad y depresión, que influyen sobre el bienestar físico, psicológico y la salud autopercebida del paciente [Foster *et al.*, 2009; Obhrai *et al.*, 2001]. Asimismo, se ha asociado a un detrimento en diferentes dimensiones de la CVRS, que se hace más evidente en los pacientes con enfermedad hepática avanzada, cirrosis descompensada o hepatocarcinoma [Chong *et al.*, 2003; Younossi *et al.*, 2001]. Es importante tener en cuenta que, los pacientes con HCC experimentan un deterioro importante en una variedad de PRO como la CVRS, la productividad laboral o el nivel de ejercicio físico antes del inicio del tratamiento antiviral [Younossi *et al.*, 2015a] (Figura 7).

**Figura 7.** Resultados percibidos por los pacientes con hepatitis C crónica.



Fuente: elaboración propia a partir de [Younossi *et al.*, 2015a).

El tratamiento antiviral puede eliminar el virus, resultando en una mejoría en la histología hepática, la mortalidad y la CVRS por un alivio en la sintomatología, así como por un incremento en beneficios económicos y sociales asociados [Youssef *et al.*, 2017]. Sin embargo, la toxicidad asociada a dicho tratamiento puede afectar negativamente a la CVRS disminuyendo el funcionamiento físico, emocional y social de los pacientes [Brook *et al.*, 2011]. El tratamiento basado en pegIFN ha sido durante años el tratamiento estándar de los pacientes con HCC [Bernstein *et al.*, 2002]. Se ha documentado un impacto negativo durante el tratamiento con pegIFN/RBV sobre la CVRS y otros PRO de los pacientes (Figura 8), potenciado en parte por la anemia, la depresión y los síntomas pseudogripales que provoca [McHutchison *et al.*, 2001; Spiegel *et al.*, 2005].

**Figura 8.** Factores que afectan a los resultados percibidos por los pacientes (PRO) durante el tratamiento de la hepatitis C crónica.



Además, el tratamiento basado en pegIFN con o sin ribavirina y DAA de primera generación genera una carga adicional sobre los PRO que puede afectar negativamente en la adherencia al tratamiento, la eficacia de este o la productividad laboral [Younossi *et al.*, 2015a]. Varios estudios mostraban que la obtención de RVS se acompañaba de una mejoría significativa en las diferentes dimensiones de la calidad de vida de los pacientes [McHutchison *et al.*, 2001; Ware *et al.*, 1999]. Por el contrario, los no respondedores mostraban un beneficio menos pronunciado [Bonkovsky *et al.*, 1999] o presentaban un empeoramiento en su calidad de vida. Del mismo modo, existen estudios que demuestran que los pacientes que obtenían la eliminación del virus tenían los mayores valores de utilidad, sin embargo, aquellos con hepatopatía crónica avanzada (cirrosis y hepatocarcinoma) presentaban los valores de utilidad más bajos [Hsu *et al.*, 2012; Stepanova *et al.*, 2014].

Las combinaciones de AAD libres de IFN de segunda generación aportan un óptimo perfil de eficacia, efectividad y seguridad, en ensayos clínicos y en estudios de "vida real" [Juanbeltz *et al.*, 2017]. Existen estudios con regímenes libres de IFN que muestran una mejoría sustancial de los PRO (CVRS, fatiga, productividad laboral y otros) a las 2 [Younossi *et al.*, 2015a] o 4 semanas del inicio del tratamiento [Juanbeltz *et al.*, 2018], independientemente de la duración de este [Stepanova *et al.*, 2014]. Esta ganancia de los PRO a las 2 semanas de haber iniciado el tratamiento coincidía con la supresión precoz del virus. Esta mejoría persiste tras la obtención de RVS [Younossi *et al.*, 2016]. Además de los beneficios clínicos de la curación (que potencialmente conducen a una disminución de la mortalidad relacionada con el hígado, menor riesgo de cirrosis y CHC), se ha demostrado que estos fármacos mejoran la calidad de vida de los pacientes [Henry *et al.*, 2016].

Un grupo italiano evaluó la calidad de vida de los pacientes con VHC en respuesta a tratamientos que contenían o no IFN con el cuestionario EQ-5D-5L [Ragusa *et al.*, 2018]. Los resultados de la escala visual analógica durante el tratamiento fueron significativamente mejores en el grupo de pacientes que no llevó IFN. Incluso la utilización de RBV durante el tratamiento con AAD libres de IFN se ha asociado a una menor afectación de los PRO que cuando se utilizaba combinado con IFN [Younossi *et al.*, 2014b].



Por otra parte, se ha descrito que los pacientes con bajos grados de fibrosis hepática también presentan fatiga y otros síntomas neuropsiquiátricos que repercuten de forma negativa en su calidad de vida. Existen estudios basados en regímenes que incluyen SOF que muestran una mejoría significativa en los PRO independientemente del grado de fibrosis hepática [Younossi *et al.*, 2014c]. Esto tiene una gran implicación práctica puesto que inicialmente el acceso a los nuevos AAD se limitó a los pacientes con fibrosis avanzada.

Sin embargo, la mayoría de la evidencia relativa a la CVRS en los pacientes tratados con estos fármacos procede de ensayos clínicos, en los que ciertas subpoblaciones de pacientes están infrarrepresentadas (coinfectados por VIH, pacientes con patología psiquiátrica o con insuficiencia renal crónica) [Marcellin *et al.*, 2017] o de estudios a corto plazo.



## **2. Hipótesis de trabajo**



La infección por el virus de la hepatitis C evoluciona a la cronicidad en la mayoría de los casos y el depósito de fibra que se produce en el hígado, como consecuencia de la actividad inflamatoria mantenida, condiciona a largo plazo el posible desarrollo de una cirrosis hepática y el riesgo de aparición de un hepatocarcinoma. El tratamiento actual con los nuevos antivirales de acción directa producen la curación de la infección en la mayoría de los pacientes, pero se desconoce si la curación de ésta se acompaña de una reducción de la fibrosis a nivel hepático. En nuestro estudio hipotetizamos que, dado que la fibrosis es un proceso dinámico, tras la eliminación del virus C la fibrosis hepática disminuirá.

Por otra parte, el virus de la hepatitis C parece jugar un papel tanto en el desarrollo de diabetes mellitus o resistencia a la insulina como en el metabolismo lipídico de los pacientes infectados. En un estudio previo realizado por nuestro grupo evidenciamos que los pacientes con infección crónica por el VHC tratados con antivirales de acción directa presentaban un incremento de los niveles séricos de colesterol total, tanto durante el tratamiento como a las 12 semanas de la finalización del mismo [Juanbeltz *et al.*, 2017]. Por todo ello, planteamos la hipótesis de que la erradicación del virus podría mejorar o normalizar los niveles de glucemia pero se asociaría a un empeoramiento del perfil lipídico a largo plazo.

Finalmente, en otro estudio de nuestro grupo evidenciamos una mejoría precoz de la calidad de vida en los pacientes con infección crónica por VHC tratados eficazmente con antivirales de acción directa [Juanbeltz *et al.*, 2018]. Nuestra hipótesis es que la eliminación del virus con el tratamiento antiviral conllevaría una mayor mejoría de la calidad de vida a largo plazo.



### **3. Objetivos**





### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

El objetivo de este trabajo de investigación ha sido estudiar el potencial beneficio de la eliminación del virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa sobre diferentes aspectos de la salud global de los pacientes a largo plazo.

### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Evaluar la efectividad de los antivirales de acción directa en la eliminación de la infección crónica por virus C y confirmar la concordancia de los resultados de respuesta viral sostenida a las 12, 24 y 48 semanas tras la finalización del tratamiento antiviral.
2. Evaluar el impacto de la curación de la infección crónica por el VHC sobre la fibrosis hepática, así como los factores predictores de la regresión de ésta a las 48 semanas de finalizar el tratamiento con antivirales de acción directa.
3. Analizar los cambios producidos a largo plazo en el perfil lipídico y en el nivel de glucemia sérica de los pacientes con infección crónica por el VHC que recibieron tratamiento con antivirales de acción directa y alcanzaron respuesta viral sostenida.
4. Estudiar el impacto de la respuesta viral sostenida obtenida con antivirales de acción directa sobre las diferentes dimensiones de la calidad de vida relacionada con la salud a largo plazo.
5. Analizar los cambios en las utilidades de salud tras la eliminación eficaz del VHC.
6. Identificar los factores predictores de cambio en la calidad de vida relacionada con la salud tras la obtención de la respuesta viral sostenida.



## 4. Pacientes y métodos



#### **4.1 DISEÑO y POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

Los distintos objetivos de esta tesis se han estudiado en **dos poblaciones diferentes** de pacientes con hepatitis crónica C tratados con antivirales de acción directa.

**A)** El estudio sobre los cambios en la fibrosis hepática y el perfil metabólico es un estudio descriptivo, observacional de carácter prospectivo. Se incluyeron todos los pacientes (n=445) con infección crónica por el VHC mono infectados que recibieron tratamiento libre de IFN con AAD de segunda generación desde enero del 2015 a enero del 2017 en el Complejo Hospitalario de Navarra. Los pacientes con infección por el VHB o VIH, diagnosticados de CHC o trasplantados durante el periodo de inclusión fueron excluidos. Finalmente, se analizaron los 369 pacientes que alcanzaron respuesta viral sostenida y tuvieron medidas fiables de elastografía de transición tanto antes como después de finalizar el tratamiento antiviral.

**B)** El estudio de CVRS es de carácter prospectivo y observacional. Se invitó a participar a los pacientes (n=271) con infección crónica por VHC mono infectados o coinfectados por VIH/VHC que comenzaron tratamiento con regímenes de AAD libres de IFN entre mayo del 2016 y abril del 2017. Se excluyó a los pacientes menores de edad y/o incapaces de entender el castellano. Las entrevistas de CVRS se llevaron a cabo básicamente, a las 12 (RVS12) y 48 (RVS48) semanas tras haber finalizado el tratamiento. El consentimiento informado se obtuvo en todos los pacientes en la entrevista presencial basal, mientras que las otras dos entrevistas se llevaron a cabo telefónicamente. Finalmente se analizaron los 206 pacientes que alcanzaron RVS y completaron las tres entrevistas.

Los protocolos de ambos estudios fueron evaluados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra, permitiendo la recogida codificada de los datos incluidos en el estudio.

## **4.2 VARIABLES ANALIZADAS**

### **4.2.1 Tratamiento antiviral**

Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo con las Guías de Práctica Clínica vigentes en aquel momento [EASL, 2015 y 2017] y con las indicaciones aprobadas por las autoridades sanitarias españolas [Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015]. Las dosis para cada AAD se basaron en las recomendaciones del fabricante correspondiente.

Se utilizaron los siguientes regímenes: sofosbuvir (SOF) y simeprevir (SMV) +/- ribavirina (RBV), SOF y RBV, SOF y daclatasvir (DCV) +/- RBV, SOF/ledipasvir (SOF/LDV) +/- RBV, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OBV/PTV/r) ± dasabuvir (DSV) +/- RBV, elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) +/- RBV. La combinación de SOF + DCV se utilizó exclusivamente en pacientes con infección por el genotipo 3 y SOF+RBV para el genotipo 2.

### **4.2.2 Métodos de laboratorio**

La serología de anticuerpos del VHC (anti-VHC) se determinó mediante enzoinmunoanálisis de micropartículas (ARCHITECT Anti-HCV, Abbott Laboratories, Wiesbaden, Germany). Se trata de una técnica cualitativa cuya especificidad global es del 99.6% con un IC del 95% (99.45-99.71%) y su sensibilidad es del 99.10% con IC del 95% (96.77-99.89%).

Para la detección de la carga viral se utilizó el sistema automático basado en la PCR cuantitativa a tiempo real, COBAS 6800 (Roche diagnostics, Mannheim, Germany). Los niveles séricos de ARN del VHC se midieron basalmente y a las 12, 24 y 48 semanas después de finalizar el tratamiento. La RVS se definió como ARN-VHC indetectable doce semanas tras finalizar el tratamiento.

El genotipado se realizó mediante inmunoensayo en tira (Versant HCV, Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Belgium).

### 4.2.3 Medición de la rigidez hepática

La medición de la rigidez hepática se realizó mediante ET utilizando el dispositivo Fibroscan® (Echosens 502, Paris, France) [Sandrin *et al.*, 2003] (Figura 9). Dos operadores entrenados fueron los responsables de llevar a cabo las mediciones de la rigidez hepática. Solo los procedimientos con una tasa de éxito de al menos el 60% y con moderada variabilidad en las mediciones (rango intercuartílico inferior al 30% del valor de la mediana) se consideraron fiables [Lucidarme *et al.*, 2009; Tapper *et al.*, 2015]. Los pacientes debían estar en ayunas al menos desde 3 horas antes de la prueba para evitar confusión de la rigidez hepática por la distensión del estómago y el flujo sanguíneo hepático postprandial [Arena *et al.*, 2013; Barr *et al.*, 2016].

La sonda M se utilizó en la mayoría de los pacientes y la sonda XL se reservó para aquellos pacientes en los que fue imposible obtener medidas válidas con la sonda M.

**Figura 9.** Fibroscan® (Echosens 502, Paris, France).



La medición de la ET se realizó basalmente y cuarenta y ocho semanas tras finalizar el tratamiento. La mejoría de la fibrosis hepática se definió como el descenso de al menos un estadio de fibrosis hepática en la ET realizada a las 48 semanas después del tratamiento con respecto a la realizada antes del mismo.

Los resultados fueron clasificados en diferentes categorías equiparables a las categorías histológicas METAVIR, según los valores de rigidez hepática cuantificada en kPa [Castéra *et al.*, 2005]:

- <7.1kPa: estadio de fibrosis F0-F1
- 7.1-9.4kPa: estadio F2
- 9.5-12.4kPa: estadio F3
- $\geq$ 12.5kPa: estadio F4 (cirrosis).

#### **4.2.4 Datos de laboratorio y biomarcadores séricos**

Las pruebas bioquímicas que se incluyeron fueron: AST, ALT, GGT, recuento plaquetario, CT, cLDL, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y nivel de glucosa. Se recogieron basalmente y a las 48 semanas del fin del tratamiento antiviral.

Se definió como óptima una concentración de CT inferior a 200 mg/dl; intermedia una concentración comprendida entre 200-239 mg/dl y alta si era mayor o igual a 240 mg/dl. El punto de corte de clasificación de cLDL óptimo fue un nivel inferior a 130 mg/dl; intermedio, entre 130-159 mg/dl y alto, mayor o igual a 160 mg/dl [Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2011]. Dado que los datos relativos a los agentes hipolipemiantes no se habían recogido en la base de datos y, teniendo en cuenta que las estatinas se interrumpieron en los pacientes que recibieron la terapia combinada OBV/PTV/r +/- DSV y las tomaban, evaluamos la evolución del perfil lipídico en todos los pacientes y, de forma separada en pacientes que recibieron pautas de AAD distintas a las mencionadas.

Se definió prediabetes como glucosa plasmática en ayunas comprendida entre 110mg/dL y 125mg/dL y la diabetes se definió como glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 126mg/dL [WHO, 2006].



Los biomarcadores séricos recogidos para evaluar el grado de fibrosis hepática se calcularon basalmente y semanas después del tratamiento a partir de los valores de laboratorio correspondientes:

- APRI:  $AST (LSN)/\text{plaquetas} (10^9/L) \times 100$  [Wai *et al.*, 2003; Lin *et al.*, 2011].
- FIB-4:  $\text{edad (años)} \times AST [U/L]/(\text{plaquetas} [10^9/L] \times (ALT [U/L])^{1/2})$  [Vallet-Pichard *et al.*, 2007].
- Índice de Forns =  $7,811 - 3,131 \times \ln[\text{recuento plaquetario}(\text{mm}^3)] + 0,781 \times \ln[GGT(U/L)] + 3,467 \times \ln[\text{edad}(\text{años})] - 0,014 \times [\text{colesterol}(\text{mg/dl})]$  [Forns *et al.*, 2002].

Los puntos de corte para descartar una fibrosis significativa (F<2) o para diagnosticar cirrosis (F=4) se adoptaron de las recomendaciones de la EASL para la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática [EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines, 2015] (Tabla 4).

**Tabla 4.** Puntos de corte de los biomarcadores séricos para descartar fibrosis significativa (F<2) y para diagnosticar cirrosis (F=4).

Biomarcadores	F<2	F=4
APRI	<1	$\geq 2$
FIB-4	<1,45	>3,25
Índice de Forns	<4,2	>6,9

APRI; Índice Ratio AST-recuento Plaquetario, FIB-4; índice de Fibrosis 4.

#### **4.2.5 Instrumentos para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud**

Para el estudio del impacto del tratamiento sobre la CVRS, se administró a cada paciente la última versión española del cuestionario EQ-5D-5L que consta de mejores propiedades de medición que las previas EQ-3D-3L y EQ-5D-3L [Janssen *et al.*, 2013; Scalone *et al.*, 2013]. Se trata de un cuestionario genérico sencillo, estandarizado y que permite estimar utilidades a partir de las respuestas de los pacientes [Herdman *et al.*, 2011]. Es cognitivamente poco exigente y requiere únicamente unos minutos para ser completado. Es adecuado para su uso en encuestas por correo, en la práctica clínica y en entrevistas personales.

El cuestionario se compone de dos partes; un sistema descriptivo y una escala visual analógica (EVA) [Devlin *et al.*, 2010] (Anexo 1).

1. El *sistema descriptivo* incluye 5 dimensiones de salud (movilidad, autocuidado, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), cada una con 5 niveles (sin problemas, problemas leves, problemas moderados, problemas graves y problemas extremos). La respuesta del individuo en las cinco dimensiones da como resultado un código de cinco dígitos, siendo cada una de estas combinaciones un estado de salud.
2. La *escala visual analógica* (EVA) es una escala vertical de 20 centímetros, milimetrada que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). El individuo señala con una X un punto numérico en la escala, indicando cuál es su estado de salud. Este valor puede ser utilizado como indicador cuantitativo del estado general de salud de la persona, y permite la comparación intra e interindividual.

De los diferentes estados de salud derivados del sistema descriptivo del cuestionario EQ-5D-5L, se puede obtener un tercer elemento que es el valor de *utilidad*. El índice de valores de preferencias para cada estado de salud se obtiene a partir de estudios en población general o en grupos de pacientes en los cuales se valoran varios de los estados de salud generados por el EQ-5D utilizando una técnica de valoración como la denominada Intercambio Temporal o *time trade off* [Froberg y Kane, 1989; Herdman *et al.*, 2001].

El rango de valores de utilidad varía de 0 (valor asignado a la muerte) a 1 (mejor estado de salud posible), aunque existen valores negativos correspondientes a aquellos estados de salud valorados como peores que la muerte. Los valores de utilidad empleados son los del EQ-5D-5L obtenidos mediante técnicas estadísticas de asociación o *mapping* a partir de los existentes para el EQ-5D-3L en España [van Hout *et al.*, 2012], y que se encuentran publicados en la página web del Grupo EuroQol [Grupo EuroQol].

Cada una de las partes del cuestionario se recogió de forma prospectiva en cada visita del estudio. El cuestionario basal fue presencial y los realizados en la semana 12 y semana 48 tras finalizar el tratamiento fueron telefónicos. Cuando alguna de las respuestas en el sistema descriptivo incluía “leve, moderado, grave o extremo”, se recodificó como “tenían problemas”.

Las comorbilidades se definieron de acuerdo con la versión abreviada del índice de Charlson (Anexo 2), cuya utilidad pronóstica a corto plazo es similar a la versión original completa [Berkman *et al.*, 1992]. Los valores de utilidad y de EVA se evaluaron de acuerdo con la edad, el sexo, la coinfección con VIH, el estado basal de fibrosis, las comorbilidades, así como los valores de utilidad y EVA basales.

### **4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las distintas variables que se consideraron en nuestro trabajo fueron registradas en una base de datos que se confeccionó utilizando el programa IBM SPSS Statistics 21.0 (Chicago, Illinois, USA). Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias y porcentajes. Las medias con desviación estándar o la mediana con el rango intercuartil (RIQ) se calcularon para las variables cuantitativas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

Para la comparación de las características basales, los cambios temporales en las medianas de la elastografía hepática, de los biomarcadores séricos, del perfil lipídico y de otros parámetros analíticos se empleó la prueba de rangos de Wilcoxon.

Se efectuó una comparación de los valores de elastografía, biomarcadores séricos, recuento plaquetario y enzimas hepáticas entre los pacientes que presentaron una regresión de al menos un estadio de fibrosis hepática y los que no lo hicieron mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Con el objetivo de evaluar los factores predictores de esta regresión de la fibrosis hepática se realizó un estudio multivariado de regresión logística para las variables con un valor de  $p \leq 0.2$  en el test univariado. Las odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% se infirieron del modelo.

En cada momento del estudio de calidad de vida (basalmente, semana 12 y semana 48 tras finalizar el tratamiento), se calculó la proporción de pacientes con problemas en cada una de las cinco dimensiones del cuestionario de salud EQ-5D-5L. Se realizó un análisis antes-después para comparar la proporción de pacientes con problemas en cada una de las dimensiones mediante el test Chi-cuadrado, para el total de la cohorte, en coinfectados VIH/VHC y en cirróticos. Del mismo modo se calculó la mediana de la utilidad y de la puntuación EVA en cada momento del estudio. Se utilizó la prueba de rangos de Wilcoxon para identificar cambios significativos en las medianas de estos índices. Se obtuvo el porcentaje de cambio basal a semana 48 tras finalizar el tratamiento en la utilidad EQ-5D y en la puntuación EVA.

Se llevaron a cabo análisis de regresión lineal multivariable para investigar factores asociados con cambios en la CVRS, con sus coeficientes  $\beta$  e IC del 95%. Los análisis fueron ajustados por sexo, edad, coinfección por VIH, grado de fibrosis

hepática y número de comorbilidades, consideradas variables potencialmente confusoras de la CVRS en los pacientes con hepatitis C crónica. Se realizaron análisis estratificados con dichas variables para controlar posibles sesgos.



## **5. Resultados**



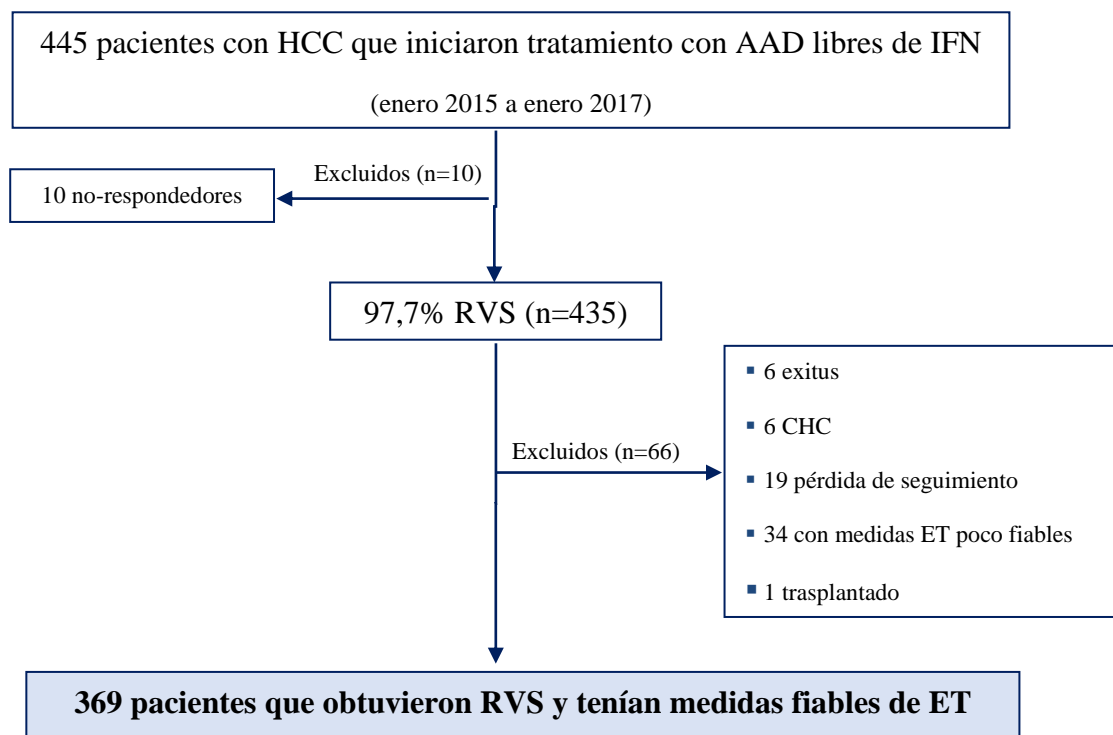


## 5.1 ESTUDIO DEL EFECTO DE LA CURACIÓN DE LA HEPATITIS C CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE LA FIBROSIS HEPÁTICA Y EL PERFIL METABÓLICO

### 5.1.1. Características basales de la cohorte evaluada

De los 445 pacientes que iniciaron tratamiento con AAD de segunda generación libre de IFN durante el periodo de estudio (de enero 2015 a enero 2017), un 97,7% obtuvo RVS (Figura 10). De los diez pacientes que no respondieron al tratamiento, nueve de ellos eran varones. Los motivos de falta de respuesta fueron; la presencia de mutaciones específicas frente a alguno de los AAD en seis de los pacientes, la aparición de una reacción adversa durante el tratamiento en uno de ellos y en tres de los pacientes la causa fue desconocida. De los 435 pacientes que obtuvieron RVS, se excluyeron 66 por diferentes motivos, siendo la causa principal el no disponer o tener mediciones no fiables de ET antes (n=30) o después (n=4) del tratamiento. Seis pacientes fallecieron antes de finalizar el año de seguimiento por causas no relacionadas con la hepatitis C crónica ni con la terapia antiviral.

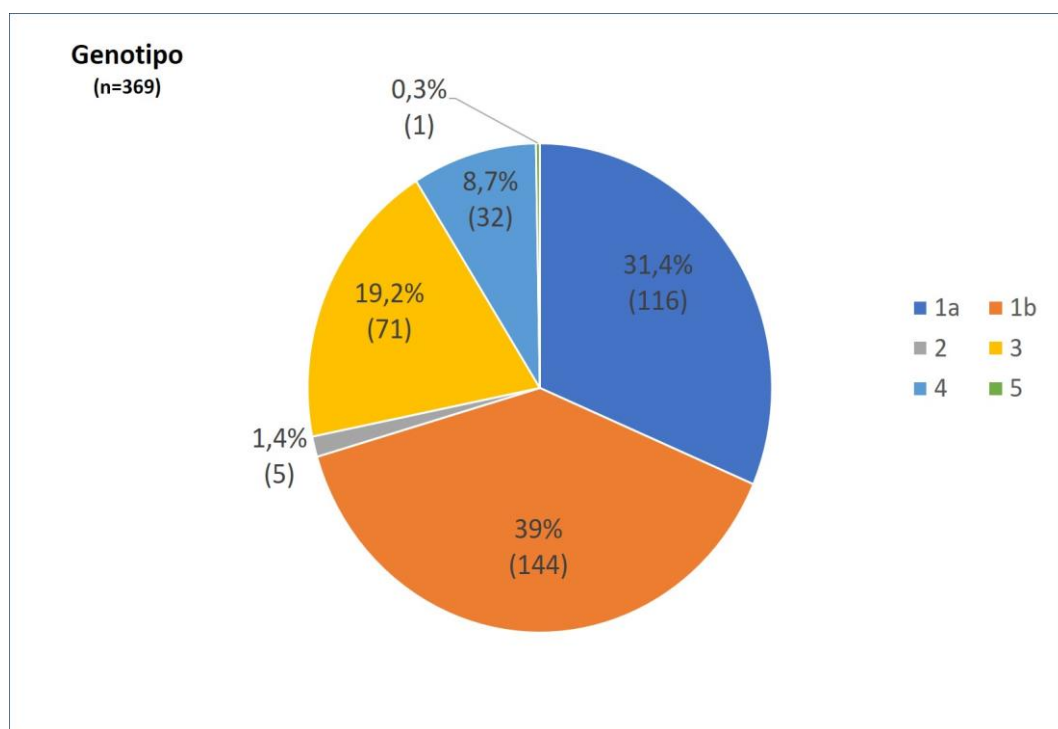
**Figura 10.** Diagrama de flujo del estudio.



HCC; hepatitis C crónica, AAD; antivirales de acción directa, IFN; interferón, RVS; respuesta viral sostenida, CHC; carcinoma hepatocelular, ET; elastografía de transición.

Finalmente, 369 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos en el análisis estadístico. De ellos 247 (66,9%) eran hombres y 122 (33,1%) mujeres. La edad media fue de 52,4 años (desviación estándar, DE 9,4) y la media del índice de masa corporal (IMC) basal fue de 26 kg/m<sup>2</sup> (DE 4,4). La distribución de genotipos del VHC se representa en la Figura 11; siendo el genotipo 1 el más frecuente (70,4%), predominando el subtipo 1b (dato que corresponde a lo descrito en nuestro país).

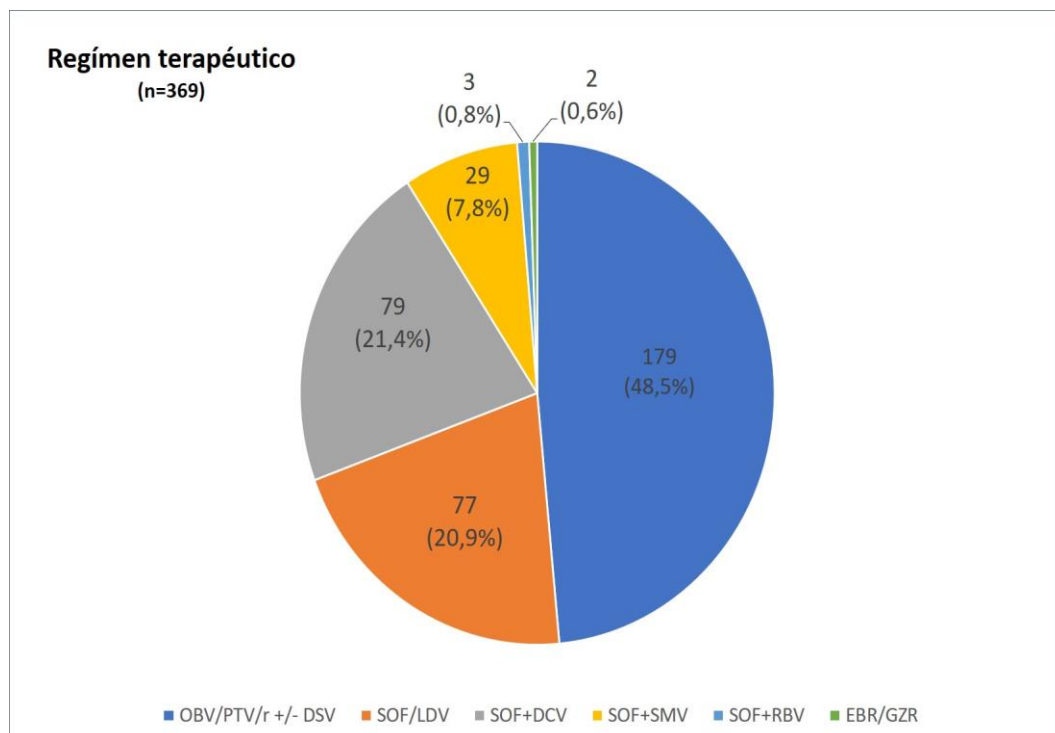
**Figura 11.** Distribución de los genotipos del VHC.



De los 369 pacientes incluidos finalmente en el estudio, la mediana de la carga viral basal fue de  $6,3 \times 10^6$  UI/ml (RIQ 5,9-6,6) y todos los pacientes que tenían un ARN de VHC indetectable a las 12 semanas de haber finalizado el tratamiento, persistieron negativos a las 24 y 48 semanas de seguimiento. Los diferentes regímenes terapéuticos utilizados se muestran en la Figura 12. En 207 pacientes (56,1%) se empleó RBV.

Respecto a la respuesta a tratamientos previos; 239 pacientes (64,8%) eran naïve, 76 (20,6%) no habían respondido a otros tratamientos, 41 (11,1%) eran recaedores, 3 (0,8%) pacientes habían presentado un rebote virológico o *breakthrough* y 10 pacientes (2,7%) habían tenido que suspender la terapia previa por efectos adversos.

**Figura 12.** Regímenes terapéuticos empleados.



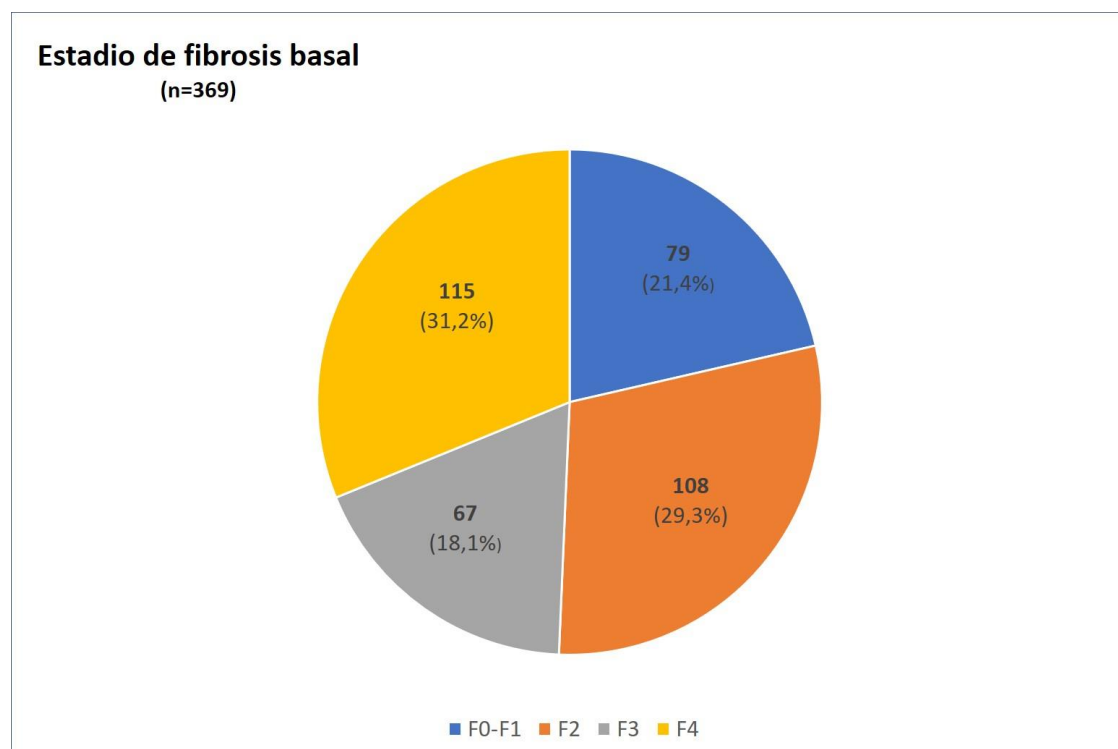
OBV/PTV/r; ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, DSV; dasabuvir, SOF/LDV; sofosbuvir/ledipasvir, SOF; sofosbuvir, DCV; daclatasvir, SMV; simeprevir, RBV; Ribavirina, EBR/GZR; elbasvir/grazoprevir.

## 5.1.2. Evaluación de la fibrosis hepática

### 5.1.2.1 Elastografía de transición hepática

Basalmente el 50,7% (n=187) de los pacientes presentaban fibrosis hepática leve-moderada (F0-F2) y el 49,3% (n=182) fibrosis avanzada ( $\geq$ F3). Dentro de estos últimos, 115 (31,2% del total) se encontraban es estadio cirrótico (F4). La distribución de los pacientes según el grado de fibrosis hepática se muestra en la Figura 13.

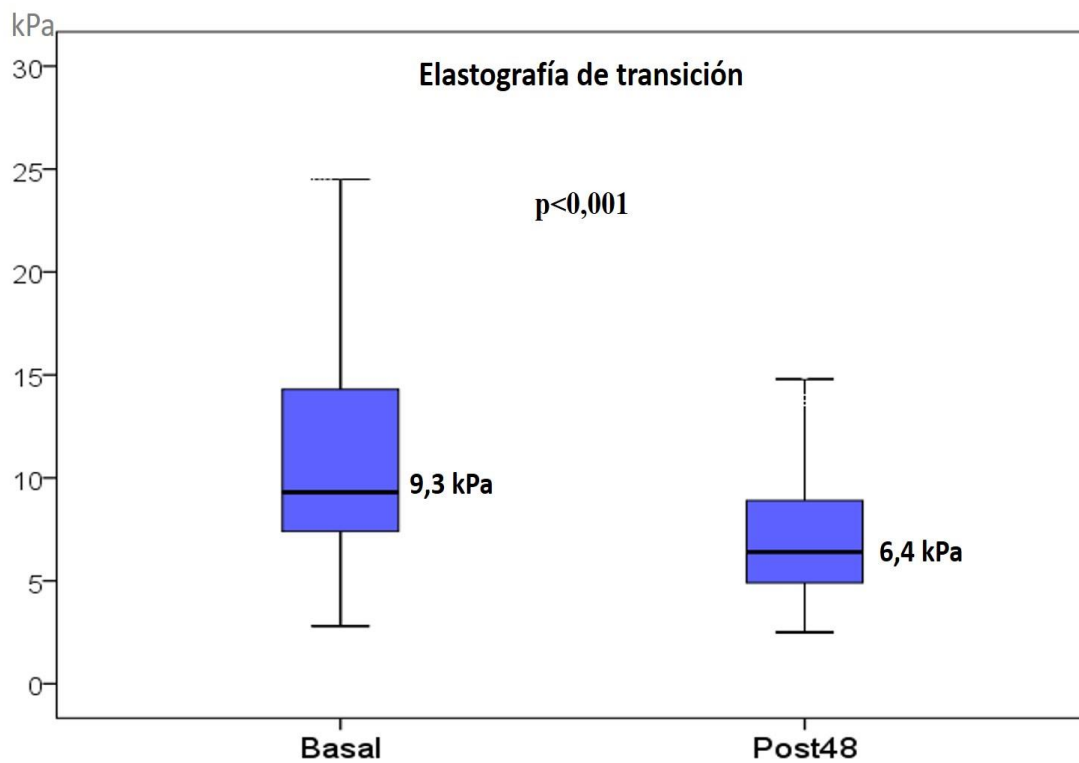
**Figura 13.** Proporción de pacientes según el estadio de fibrosis hepática basal\*.



\*Estadio de fibrosis hepática de acuerdo con el valor del Fibroscan®; < 7.1kPa estadio F0-F1, 7.1-9.4kPa estadio F2, 9.5-12.4kPa estadio F3 y  $\geq$ 12.5kPa estadio F4.

Globalmente, la mediana del valor de rigidez hepática medido por ET descendió de forma significativa de 9,3Kpa (RIQ 7,3-14,3) basalmente a 6,4Kpa (RIQ 4,9-8,9) al año de haber finalizado el tratamiento (post-48), ( $p<0,001$ ) (Figura 14). En pacientes con cirrosis (F4), la rigidez hepática disminuyó de 20,3kPa (14,8-35,3) a 13,3kPa (8,3-21,1), ( $p<0,001$ ). El descenso de los valores de la ET fue estadísticamente significativo en todos los estadios de fibrosis y en los pacientes infectados por todos los genotipos de VHC (Tabla 5).

**Figura 14.** Cambios en los valores de rigidez hepática estimados por ET al año de finalizar el tratamiento.



**Tabla 5.** Valores de ET según el grado de fibrosis basal o el genotipo viral.

		<b>ET Basal</b>	<b>ET Post-48</b>	<b>Valor-p<sup>1</sup></b>
		Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	
<b>Fibrosis basal*</b>	F0-F1 (n=79)	5,4 (4,5-6,1)	4,7 (4-5,5)	<0,001
	F2 (n=108)	8,1 (7,6-8,7)	5,7 (4,7-6,8)	<0,001
	F3 (n=67)	10,7 (9,9-11,8)	6,4 (5,8-8,4)	<0,001
	F4 (n= 115)	20,3 (14,8-35,3)	13,3 (8,3-21,1)	<0,001
<b>Genotipo del VHC</b>	G1b (n=144)	8,8 (7,2-13,9)	6,1 (4,9-8,6)	<0,001
	G1a (n=116)	9,3 (7,4-14,4)	6,4 (5,1-9,1)	<0,001
	G2 (n=5)	12,9 (9,4-32,1)	8,3 (5,6-20,6)	0,043
	G3 (n=71)	10,2 (7,9-17,1)	6,7 (5,1-9,9)	<0,001
	G4 (n=32)	8,4 (6-13)	6,2 (4,5-8,8)	<0,001

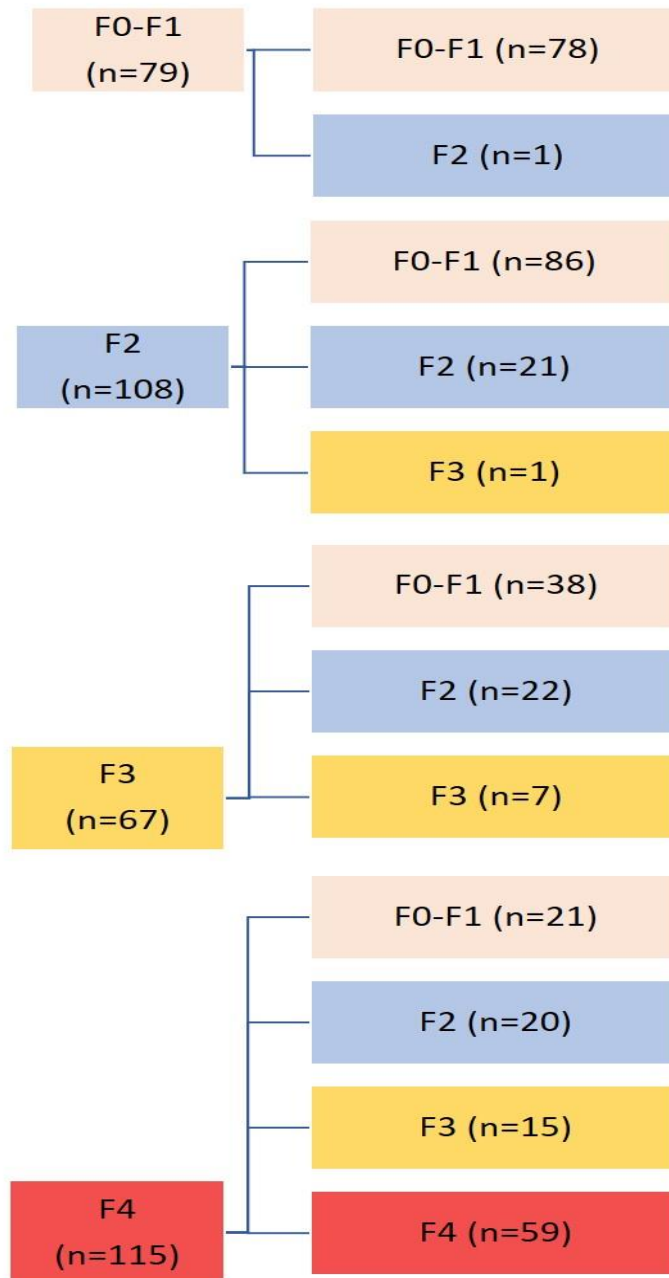
ET; elastografía de transición, RIQ; rango intercuartil.

\*Estadio de fibrosis hepática de acuerdo con el valor del Fibroscan®; < 7.1kPa estadio F0-F1, 7.1-9.4kPa estadio F2, 9.5-12.4kPa estadio F3 y ≥12.5kPa estadio F4.

<sup>1</sup>Wilcoxon

Cuando la rigidez hepática se evaluó como una variable categórica, 202 (54,7%) pacientes lograron una regresión de al menos un estadio de fibrosis hepática (referido a pacientes ≥F2), 165 (44,7%) no experimentaron cambios y 2 (0,5%) mostraron progresión de la fibrosis (Figura 15). Estos dos últimos pacientes presentaban obesidad y dislipemia como factores de riesgo adicionales y ninguno de los dos alcanzó el estadio de cirrosis. El porcentaje de pacientes cirróticos (F4) disminuyó de 31,2% a 16% y el de pacientes con fibrosis hepática avanzada (F3) de 18,1% a 6,2%.

**Figura 15.** Cambios en el estadio de fibrosis al año de finalizar el tratamiento según el estadio basal.



Estadio de fibrosis hepática de acuerdo con el valor del Fibroscan®; < 7.1kPa estadio F0-F1, 7.1-9.4kPa estadio F2, 9.5-12.4kPa estadio F3 y  $\geq 12.5$ kPa estadio F4.

Con el objetivo de descubrir si hubo factores que influyeran en una mejoría significativa en la fibrosis hepática, se realizó un análisis univariado y multivariado de regresión logística (Tabla 6). En el análisis univariado, la regresión de la fibrosis se correlacionó directamente con el recuento plaquetario e inversamente con la edad y los niveles de AST y GGT basales. En el análisis multivariado, solo el recuento de plaquetas basal emergió como un predictor independiente de regresión de la fibrosis.

**Tabla 6.** Predictores de regresión de la fibrosis hepática.

	<b>Univariante OR (IC 95%)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>Multivariante OR (IC 95%)</b>	<b><i>p</i></b>
Edad (años)	0,973 (0,947-1,000)	0,049	0,975 (0,946-1,006)	0,110
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	1,007 (1,003-1,011)	0,002	1,013 (1,008-1,018)	0,001
AST (U/L)	0,995 (0,990-1,000)	0,070	1,000 (0,993-1,006)	0,941
GGT (U/L)	0,998 (0,997-1,000)	0,098	0,998 (0,996-1,000)	0,126

OR; odds ratio, IC; intervalo de confianza, AST; aspartato aminotransferasa, GGT; gamma glutamil transpeptidasa.

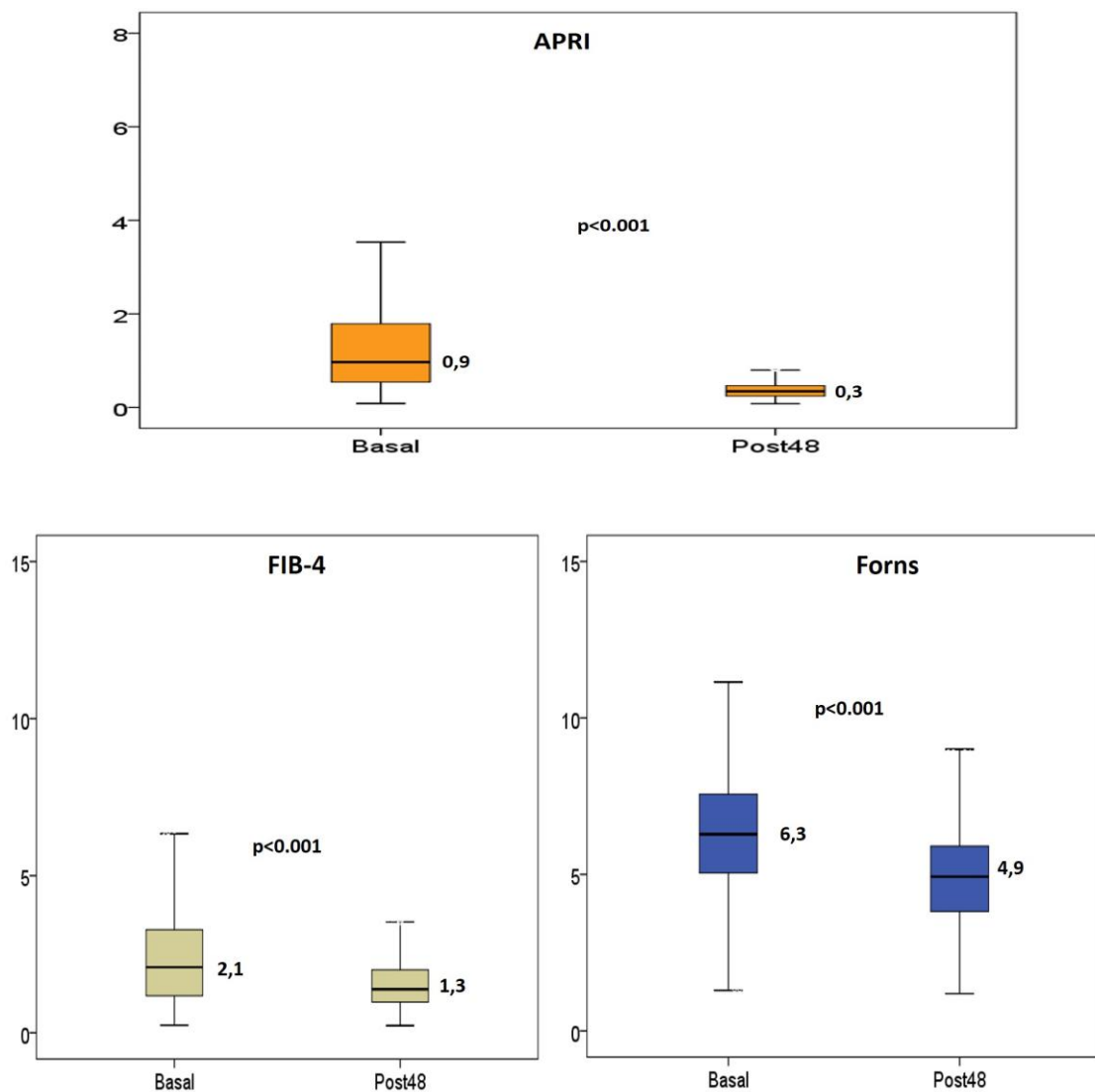
Se describieron solo los factores que se encontraron significativos en el análisis univariado (valores de  $p < 0,2$ ).



### 5.1.2.2 Biomarcadores séricos

Los biomarcadores séricos de fibrosis hepática basados en parámetros de laboratorio disminuyeron significativamente desde la determinación basal a la semana 48 tras finalizar el tratamiento. La mediana de la puntuación APRI descendió de 0,9 (RIQ 0,5-1,7) a 0,3 (RIQ 0,2-0,4). La mediana de los valores de FIB-4 y Forns disminuyeron significativamente de 2,1 (RIQ 1,2-3,3) y 6,3 (RIQ 5,0-7,6) a 1,3 (RIQ 1,0-2,0) y 4,9 (3,8-5,9) ( $p<0,001$ ) respectivamente (Figura 16).

**Figura 16.** Cambios en los biomarcadores séricos de fibrosis hepática.



APRI; Ratio AST-Recuento Plaquetario, Post-48; 48 semanas tras el fin del tratamiento, FIB-4; índice de Fibrosis 4.

Se seleccionaron los pacientes en los que el diagnóstico de cirrosis (F4) se basaba en la concordancia de 2 criterios diagnósticos ( $ET \geq 12.5 \text{ kPa}$  y  $APRI > 2$ ) ( $n=49$ ) para que el diagnóstico de cirrosis tuviera mayor validez. En ellos también se observó una disminución significativa de la fibrosis, estimada tanto por la rigidez hepática determinada por Fibroscan® como por los biomarcadores séricos (Tabla 7).

**Tabla 7.** Comparación del Fibroscan® y biomarcadores séricos de fibrosis hepática en pacientes cirróticos\*.

Variables (n=49)	Basal Mediana (RIQ)	Post-48 Mediana (RIQ)	Valor- $p^1$
Fibroscan® (kPa)	29,9 (16,6-45,7)	15,4 (8,5-26,3)	<0,001
APRI	3,1 (2,5-4,9)	0,8 (0,5-1,3)	<0,001
FIB-4	6,2 (4,0-9,6)	2,9 (1,7-4,6)	<0,001
Forns	8,7 (7,7-9,7)	7,5 (6,1-8,6)	<0,001

\*Pacientes cirróticos según 2 criterios diagnósticos (elastografía de transición  $\geq 12.5 \text{ Kpa}$  y  $APRI > 2$ ).

Post-48; 48 semanas tras finalizar el tratamiento, RIQ; rango intercuartil, kPa; kilopascal, APRI; Índice Ratio AST-recuento Plaquetario, FIB-4; índice de Fibrosis 4.

<sup>1</sup>Wilcoxon

Utilizando este mismo criterio para el diagnóstico de cirrosis, aquellos que presentaron una mejoría de al menos un estadio de fibrosis, partían de un recuento basal de plaquetas más alto, así como de rigidez hepática y de puntuaciones en los biomarcadores séricos basales significativamente más bajos (Tabla 8). No se evidenciaron diferencias significativas en los niveles basales de transaminasas entre ambos grupos.

**Tabla 8.** Datos basales de los pacientes cirróticos\* según hubieran presentado mejoría de al menos un estadio de fibrosis tras el tratamiento.

Datos basales	Reducción fibroscan SÍ	Reducción fibroscan NO	Valor- <i>p</i> <sup>1</sup>
	(n=19) Mediana (RIQ)	(n=30) Mediana (RIQ)	
Fibroscan® (kPa)	15,7 (13,9-17,5)	39,1 (26,8-66,4)	<0,001
Plaquetas x10 <sup>9</sup> /L	122 (99-160)	82 (65-99)	0,001
ALT (U/L)	105 (70-235)	86 (58-165)	0,145
AST (U/L)	119 (83-156)	99 (77-150)	0,325
GGT (U/L)	112 (49-248)	103 (59-226)	0,743
APRI	2,9 (2,4-4,3)	3,7 (2,5-6,7)	0,044
FIB-4	3,9 (3,4-6,1)	6,7 (5,6-10,5)	0,001
Forns	7,7 (6,9-8,2)	9,3 (8,7-9,9)	<0,001

\*Pacientes cirróticos según 2 criterios diagnósticos (elastografía de transición  $\geq 12.5$ Kpa y APRI $>2$ ).

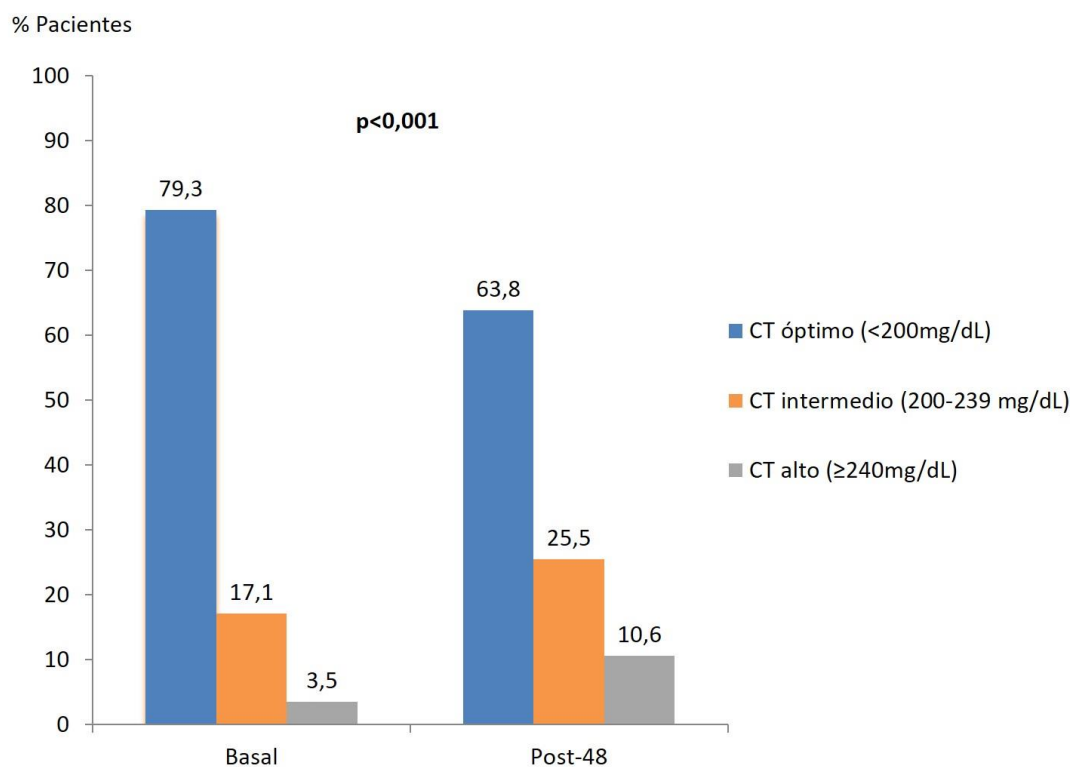
RIQ; rango intercuartil, kPa; kilopascal, ALT; alanina aminotransferasa, AST; aspartato aminotransferasa, GGT; gamma glutamil transpeptidasa, APRI; Índice Ratio AST-recuento Plaquetario, FIB-4; índice de Fibrosis 4.

<sup>1</sup>U Mann-Whitney

### 5.1.3. Evaluación de los cambios producidos en el perfil lipídico

Antes de comenzar el tratamiento antiviral, el 79,3% de la cohorte evaluada presentaba cifras de colesterol total (CT) dentro de los niveles óptimos (por debajo de 200mg/dL) y tan solo el 3,5% presentaba niveles altos de CT (mayores de 239 mg/dL). Al año de seguimiento tras haber finalizado el tratamiento antiviral, la mediana de los niveles de CT aumentó de forma significativa de 172 (151-194) mg/dL a 191 (164-213) mg/dL, ( $p<0,001$ ). En la Figura 17 se muestra como después del tratamiento se evidencia un descenso de la proporción de pacientes con niveles óptimos de CT a expensas de un incremento en el porcentaje de pacientes con CT en rango intermedio-alto.

**Figura 17.** Proporción de pacientes con colesterol total.

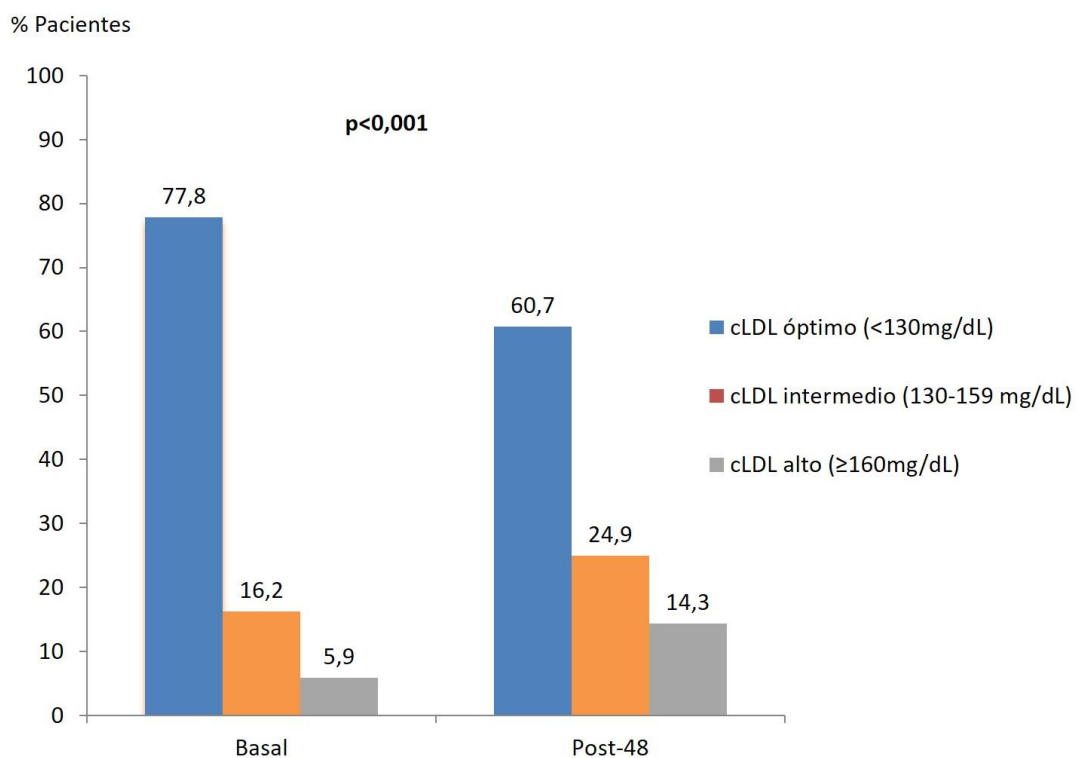


CT; colesterol total, Post-48; 48 semanas tras finalizar el tratamiento.

La proporción de pacientes con niveles óptimos de cLDL basalmente fue de 77,8%. Esta proporción disminuyó al 60,7% a las 48 semanas de finalizar el tratamiento antiviral. La mediana de los niveles de cLDL también aumentó de forma significativa de 101,5 (81-123) a 117,5 (96,7-138)mg/dL, ( $p<0,001$ ) tras el tratamiento con AAD. El número de pacientes con niveles altos de cLDL se incrementó de 22 (5,9%) basalmente a 53 (14,3%) a las 48 semanas de seguimiento tras haber finalizado el tratamiento antiviral (Figura 18).

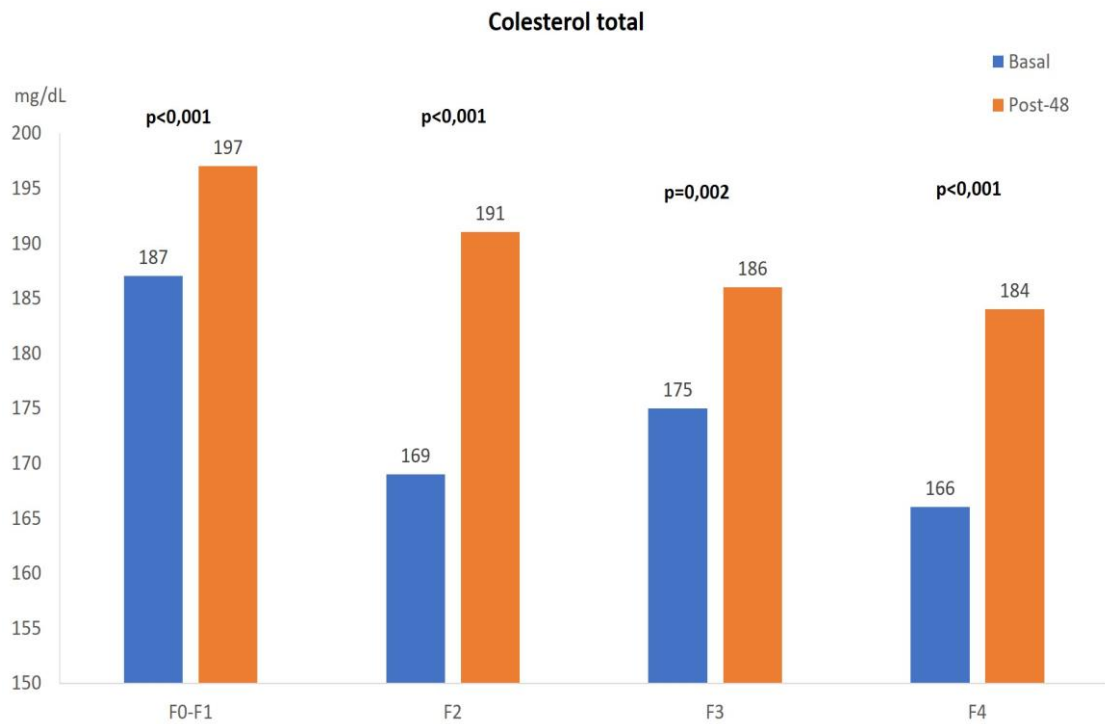
Los incrementos del CT y cLDL fueron significativos en todos los estadios de fibrosis (Figura 19 A y B).

**Figura 18.** Proporción de pacientes con colesterol-LDL.

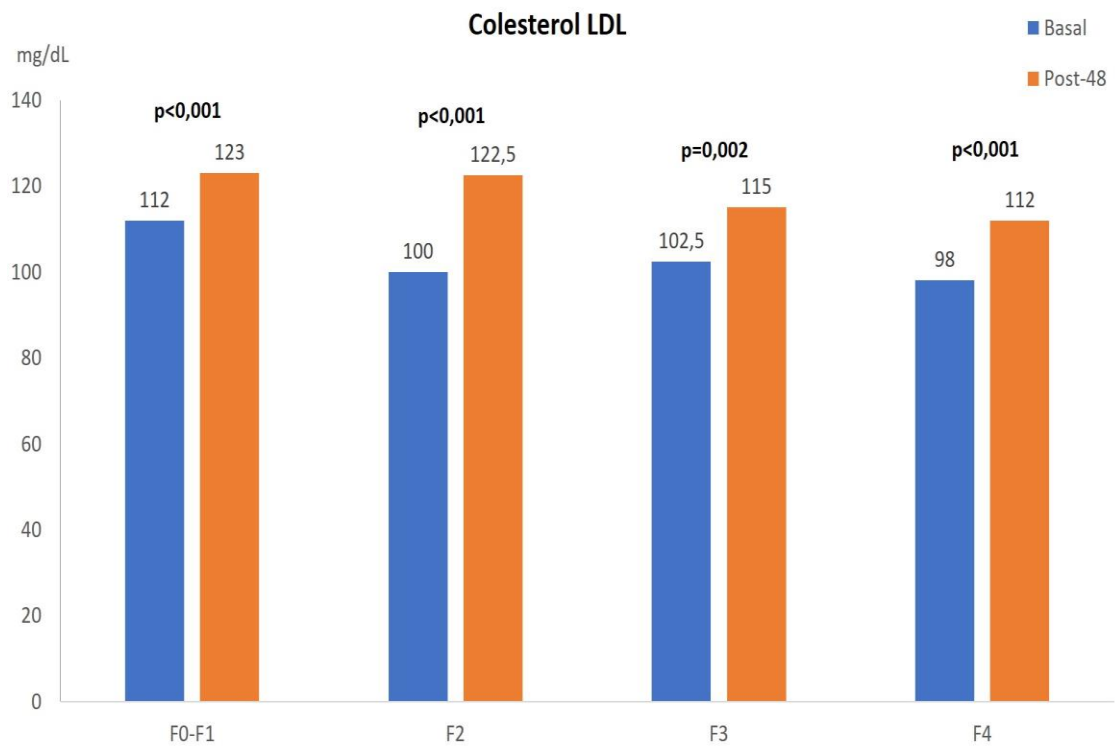


cLDL: colesterol unido a lipoproteína de baja densidad; Post-48; 48 semanas tras finalizar el tratamiento.

**Figura 19.A** Niveles de colesterol total según el grado de fibrosis basal.



**Figura 19.B** Niveles de colesterol-LDL según el grado de fibrosis basal.



Asimismo, los incrementos del CT y cLDL fueron significativos en todos los genotipos (Tabla 9). Los valores basales fueron superiores en los pacientes con infección por genotipos 1 y 4 con respecto al 3. Sin embargo, las diferencias entre genotipos desaparecieron al año de finalizar el tratamiento.

**Tabla 9.** Variaciones en los niveles de colesterol según genotipo.

		Colesterol (mg/dL)	Basal Mediana (RIQ)	Post-48 Mediana (RIQ)	Valor- <i>p</i> <sup>1</sup>
<b>Genotipo</b>	<b>1b</b> (n=144)	CT	173 (152-195)	191 (162-215)	<0,001
		cLDL	102 (83-124)	118 (96-140)	<0,001
	<b>1a</b> (n=116)	CT	176 (155-197)	187 (165-213)	<0,001
		cLDL	106 (88-131)	114 (98-142)	<0,001
	<b>3</b> (n=71)	CT	157 (122-179)	192 (165-211)	<0,001
		cLDL	91 (60-110)	117 (93-135)	<0,001
	<b>4</b> (n=32)	CT	174 (156-205)	195(178-208)	0,006
		cLDL	102 (88-121)	123 (105-139)	0,013

Post-48; 48 semanas tras el fin del tratamiento, RIQ; rango intercuartil, CT; colesterol total, cLDL; colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

<sup>1</sup>Wilcoxon

En la cohorte global de pacientes, los niveles de cHDL no experimentaron cambios significativos, objetivándose un leve incremento de 46 (37-57) mg/dL basalmente a 47 (38-47) mg/dL post-48 (p=0,311).

Dado que los fármacos hipolipemiantes (estatinas) se interrumpieron en los pacientes que recibieron la terapia combinada OBV/PTV/r +/- DSV, analizamos los cambios producidos en el perfil lipídico tanto en el grupo de pacientes que recibió esta combinación como en aquellos que hubieran llevado regímenes basados en SOF (Tabla 10). Independientemente del tratamiento antiviral recibido, se objetivaron las mismas modificaciones del perfil lipídico que en la cohorte global, es decir, un incremento significativo en los valores de CT y cLDL, sin evidenciarse cambios significativos en las cifras de cHDL.

**Tabla 10.** Variaciones en los niveles de colesterol según el régimen terapéutico.

		Colesterol (mg/dL)	Basal Mediana (RIQ)	Post-48 Mediana (RIQ)	Valor- <i>p</i> <sup>1</sup>
OBV/PTV/r	<b>Sí</b> (n=179)	CT	177 (155-199)	191 (164-214)	<0,001
		cLDL	106 (87-127)	119 (100-141)	<0,001
		cHDL	48 (39-58)	47 (39-57)	0,421
	<b>No*</b> (n=190)	CT	167 (143-188)	191 (161-212)	<0,001
		cLDL	99 (75-119)	117 (94-136)	<0,001
		cHDL	45 (34-54)	48 (37-57)	0,034

\*Regímenes de tratamiento basados en Sofosbuvir.

Post-48; 48 semanas tras el fin del tratamiento, RIQ; rango intercuartil, CT; colesterol total, cLDL; colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, cHDL; colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; OBV/PTV/r, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir;

<sup>1</sup>Wilcoxon



#### **5.1.4. Evaluación de los cambios producidos en la glucemia**

De forma global, la mediana de los niveles de glucosa en suero disminuyó de 95 mg/dL (RIQ 88-105) a 94 mg/dL (RIQ 86-103), ( $p=0,008$ ). A pesar de que el descenso fue estadísticamente significativo, el valor absoluto del cambio fue mínimo. En el grupo de pacientes cirróticos, también se objetivó un descenso significativo de 99 (RIQ 90,5-115,5) a 98,5 mg/dL (RIQ 86-112,2), ( $p=0,016$ ). La mejoría fue mayor en el grupo de pacientes con glucemia basal alterada (pacientes con prediabetes o diabetes), donde los niveles medios de glucosa disminuyeron de forma significativa de 143 mg/dL a 127 mg/dL, ( $p<0,001$ ).

Basalmente, el 8,7% de los pacientes ( $n=32$ ) presentaban niveles de glucemia sérica en rango diabético. Este porcentaje disminuyó de forma significativa al 6,2% ( $n=22$ ), al año de finalizar el tratamiento con AAD de segunda generación, ( $p<0,001$ ).

### 5.1.5. Cambios producidos en otros parámetros analíticos

El recuento de plaquetas aumentó significativamente al año de seguimiento tras la finalización del tratamiento antiviral (Tabla 11). Tras la curación de la infección por VHC, al año de seguimiento se constató un descenso significativo en el número de pacientes con trombopenia (recuento de plaquetas inferior a  $150 \times 10^9/L$ ), de 110 (29,8%) a 82 (22,2%), ( $p < 0,001$ ).

Globalmente la cifra de transaminasas se normalizó al año de finalizar el tratamiento (Tabla 11). Al año de seguimiento, la proporción de pacientes con transaminasas normales fue superior al 90%. En los pacientes cirróticos, también se evidenció un descenso significativo en los valores de transaminasas tanto en aquellos que presentaron reducción de al menos un estadio de fibrosis hepática determinada por Fibroscan® como en los que no lo hicieron (Tabla 12).

**Tabla 11.** Comparación de los parámetros analíticos en la cohorte global de pacientes.

Variables (n=369)	Basal Mediana (RIQ)	Post-48 Mediana (RIQ)	Valor- $p^1$
Plaquetas $\times 10^9/L$	185 (137-223)	194 (153-234)	<0,001
ALT (U/L)	66 (45-105)	19 (14-25)	<0,001
AST (U/L)	56 (39-86)	21 (18-28)	<0,001
GGT (U/L)	70 (39-141,5)	23 (16-36)	<0,001

RIQ; rango intercuartil, Post-48; 48 semanas tras el fin del tratamiento, ALT; alanina aminotransferasa, AST; aspartato aminotransferasa, GGT; gamma glutamil transpeptidasa.

<sup>1</sup>Wilcoxon

**Tabla 12.** Comparación de los niveles de enzimas hepáticas en los pacientes cirróticos\* según hubieran presentado mejoría de al menos un estadio de fibrosis tras el tratamiento.

Variables	Reducción fibrosca SÍ (n=19)			Reducción fibrosca NO (n=30)		
	Basal	Post-48	Valor- <i>p</i> <sup>1</sup>	Basal	Post-48	Valor- <i>p</i> <sup>1</sup>
	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)		Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	
ALT (U/L)	105 (70-235)	24 (20-32)	<0,001	86 (58-165)	25 (18-38)	<0,001
AST (U/L)	119 (83-156)	24 (21-31)	<0,001	99 (77-150)	33 (26-43)	<0,001
GGT (U/L)	112 (49-248)	26 (17-45)	<0,001	103 (59-226)	67 (35-99)	<0,001

\*Pacientes cirróticos según 2 criterios diagnósticos (elastografía de transición  $\geq 12.5$ Kpa y APRI $>2$ ).

RIQ; rango intercuartil, Post-48; 48 semanas tras el fin del tratamiento, ALT; alanina aminotransferasa, AST; aspartato aminotransferasa, GGT; gamma glutamil transpeptidasa.

<sup>1</sup>Wilcoxon

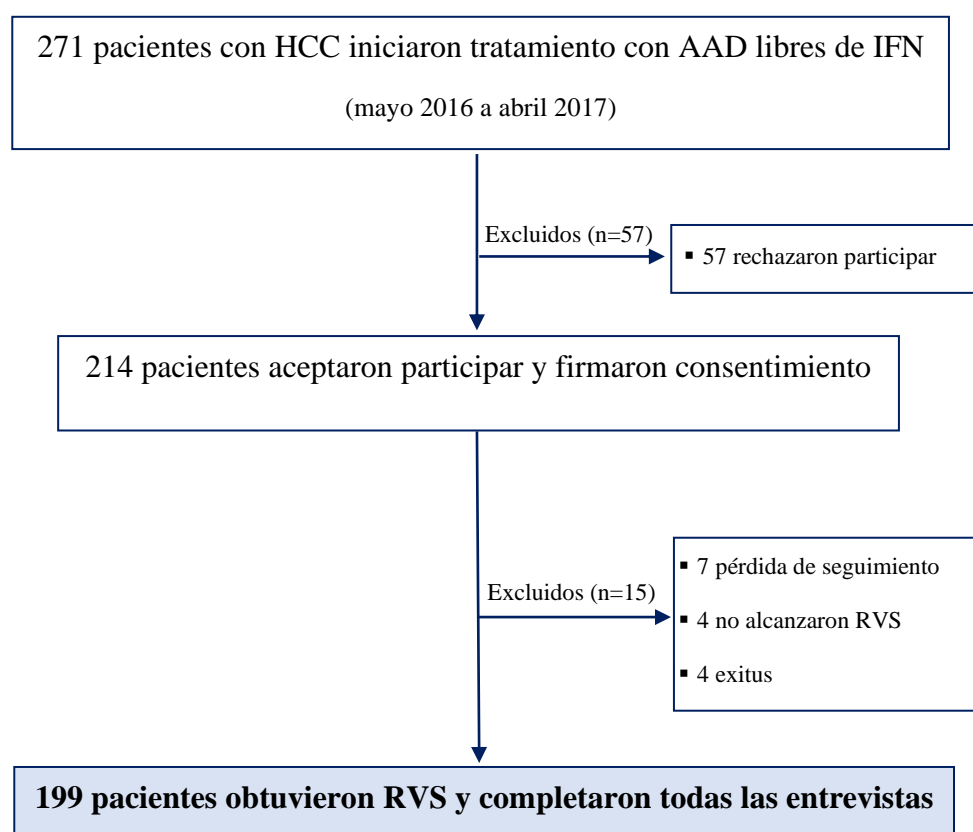
## 5.2 ESTUDIO DEL IMPACTO DE LA CURACIÓN DE LA HEPATITIS C CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

### 5.2.1. Características basales de la cohorte evaluada

En la segunda parte de nuestro trabajo se propuso participar a todos los pacientes que iniciaron tratamiento con AAD libres de IFN en el periodo de tiempo comprendido entre mayo del 2016 y abril del 2017. Cincuenta y siete pacientes rechazaron participar en el estudio y quince fueron excluidos (siendo la causa principal la pérdida de seguimiento). Cuatro pacientes fallecieron por causas no relacionadas ni con la hepatitis C crónica ni con el tratamiento antiviral.

Finalmente, 199 pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión y fueron analizados (Figura 20).

**Figura 20.** Diagrama de flujo del estudio.



HCC, hepatitis C crónica; AAD, antivirales de acción directa; IFN, interferón; RVS, respuesta viral sostenida.

Las características basales de los pacientes se muestran con detalle en la Tabla 13. Del total de los pacientes incluidos en el análisis un 65% eran varones y su edad media fue de 52,3 años (DE 9).

El genotipo más prevalente fue el 1a (40%), seguido por los genotipos 1b (24%) y 3 (21%). Los genotipos 1a y 3, habituales en usuarios de drogas por vía parenteral, constituyen el 61 % de nuestros pacientes. Este dato concuerda con el elevado número de pacientes con antecedente de consumo de drogas por esta vía (51%) (Tabla 14) y el elevado porcentaje de pacientes coinfectados con el VIH (32%), en los que dicha vía es uno de los principales mecanismos de transmisión.

El 29% de los pacientes presentaban cirrosis y dentro de este grupo, el 95% de ellos tenían una enfermedad hepática compensada (Child-Pugh A). De la población estudiada, un 90% presentaba al menos una comorbilidad, siendo las patologías más frecuentes las enfermedades psiquiátricas (33%), la hipertensión arterial (24%) y las enfermedades reumatológicas (12%). Además, el 9% de los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2.

En cuanto a los aspectos relacionados con el tratamiento; 157 pacientes (79%) eran naïve y 42 (21%) habían llevado algún tipo de tratamiento previo. La duración de la terapia antiviral con AAD varió desde 8 a 24 semanas. Los regímenes de AAD utilizados fueron: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir (40%), sofosbuvir/ledipasvir (32%), sofosbuvir + daclatasvir (22%), grazoprevir/elbasvir (3%), sofosbuvir/velpatasvir (2%), sofosbuvir + RBV (2%) y sofosbuvir + grazoprevir/elbasvir (1%). Se utilizó RBV en un 53% de los pacientes.

La mayoría de la muestra estaba casada o tenían pareja estable (44%). El alto porcentaje de pacientes desempleados (30%) concuerda con el impacto negativo de la hepatitis C crónica en la productividad laboral. Un total de 135 pacientes eran fumadores y un 30% mantenían un consumo activo de bebidas alcohólicas (Tabla 14).

**Tabla 13.** Características basales de los pacientes.

<b>Características basales</b>	<b>Total (n=199)</b>
<b>Edad en años, media (DE)</b>	52,3 (9)
<b>Sexo, n (%)</b>	
Varón	130 (65)
Mujer	69 (35)
<b>Coinfección VIH, n (%)</b>	63 (32)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), media (DE)</b>	25,8 (5)
<b>Genotipo VHC, n (%)</b>	
G1a/G1b	79 (40) /47 (24)
G2	7 (3)
G3	41 (21)
Otros	25 (12)
<b>Fibrosis hepática (Fibroscan®), n (%)</b>	
F0-F1	48 (24)
F2	52 (26)
F3	41 (21)
F4	58 (29)
<b>Número total enfermedades, media (DE)</b>	2,09 (1)
<b>Número de comorbilidades, n (%)</b>	
0	21 (10)
1-2	119 (60)
≥3	59 (30)

DE; desviación estándar, VIH; virus inmunodeficiencia humana, IMC; índice de masa corporal, VHC; virus hepatitis C.

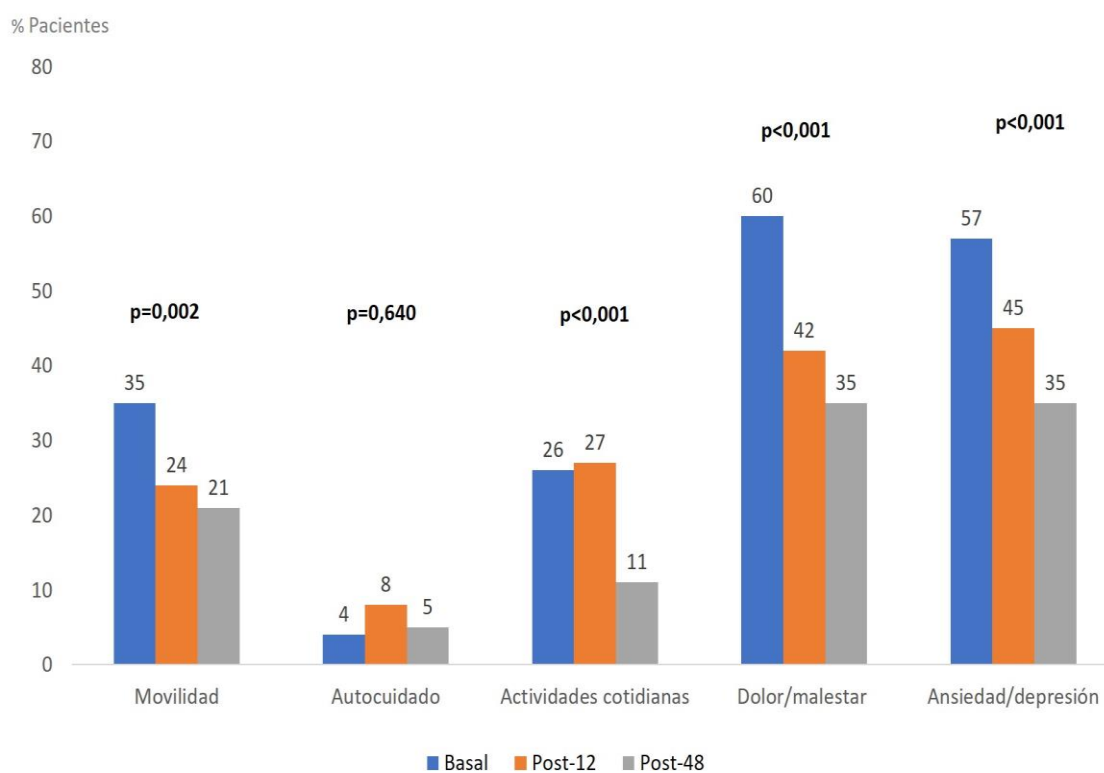
**Tabla 14.** Características sociodemográficas de los pacientes.

<b>Características sociodemográficas</b>	<b>Total (n=199)</b>
<b>Estado civil, n (%)</b>	
Soltero/a	67 (34)
Casado/a-emparejado/a	88 (44)
Divorciado/a	35 (18)
Viudo/a	9 (4)
<b>Situación laboral, n (%)</b>	
Empleado/a	101 (51)
Desempleado/a	60 (30)
Discapacitado/a	27 (14)
Jubilado/a	11 (5)
<b>Nivel de estudios, n (%)</b>	
Primarios o sin estudios	89 (45)
Secundarios/Bachillerato/Grado medio o superior	89 (45)
Universitarios	21 (10)
<b>Hábitos tóxicos, n (%)</b>	
Bebedor actual	59 (30)
Fumador actual	135 (68)
Consumo previo de drogas por vía parenteral	102 (51)

### 5.2.2. Cambios en las dimensiones de salud

Basalmente, las dimensiones en las que los pacientes mostraban una mayor incidencia de problemas eran dolor/malestar (60%), ansiedad/depresión (57%) y movilidad (35%) (Figura 21). Al incrementarse el grado de fibrosis hepática, la proporción basal de pacientes con problemas en cada una de las dimensiones aumentaba (Figura 22). Los pacientes cirróticos fueron los que más problemas refirieron comparando con la cohorte global, otros grupos de fibrosis o con pacientes VIH. Sin embargo, el porcentaje de pacientes coinfectados VIH/VHC que refirió algún problema en las dimensiones de dolor/malestar y ansiedad/depresión previo al inicio del tratamiento, fue menor respecto al de la población global (Figura 23).

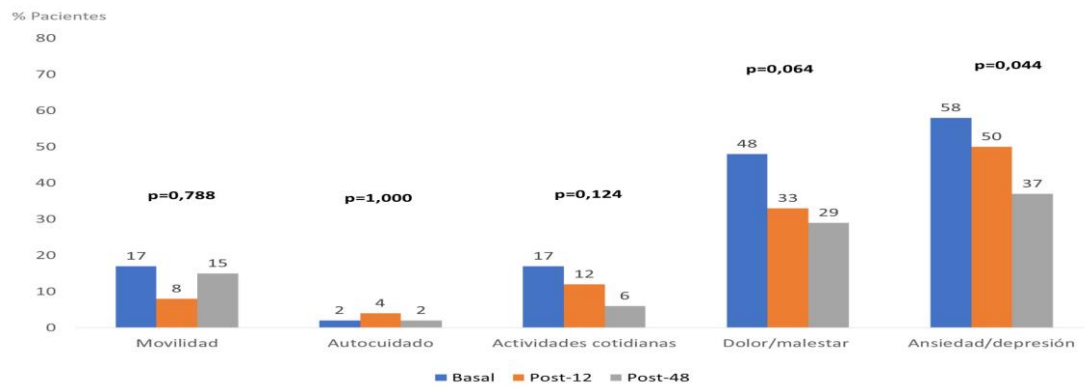
**Figura 21.** Porcentaje de pacientes con problemas en cada una de las 5 dimensiones del EQ-5D-5L en la población global. Los valores de p se refieren a la comparación entre las proporciones basales y las obtenidas al año de finalizar el tratamiento.



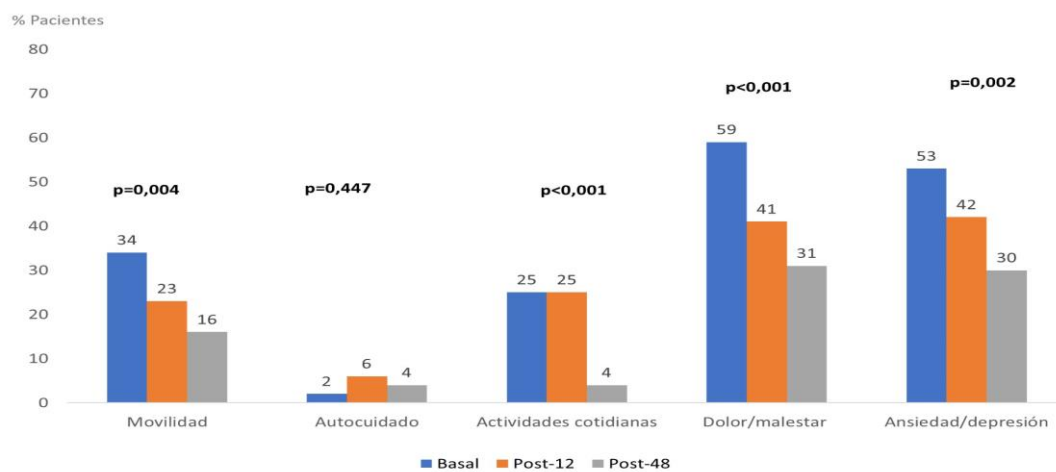


**Figura 22.** Porcentaje de pacientes con problemas en cada una de las 5 dimensiones del EQ-5D-5L por estadio de fibrosis. (A) Pacientes F0-F1; (B) Pacientes F2-F3; (C) Pacientes cirróticos (F4). Los valores de p se refieren a la comparación entre las proporciones basales y las obtenidas al año de finalizar el tratamiento.

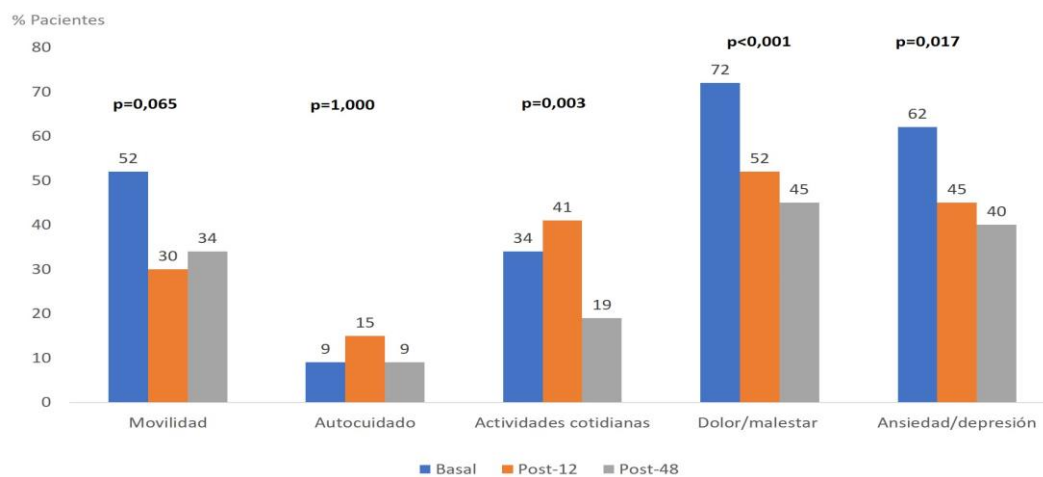
A)



B)



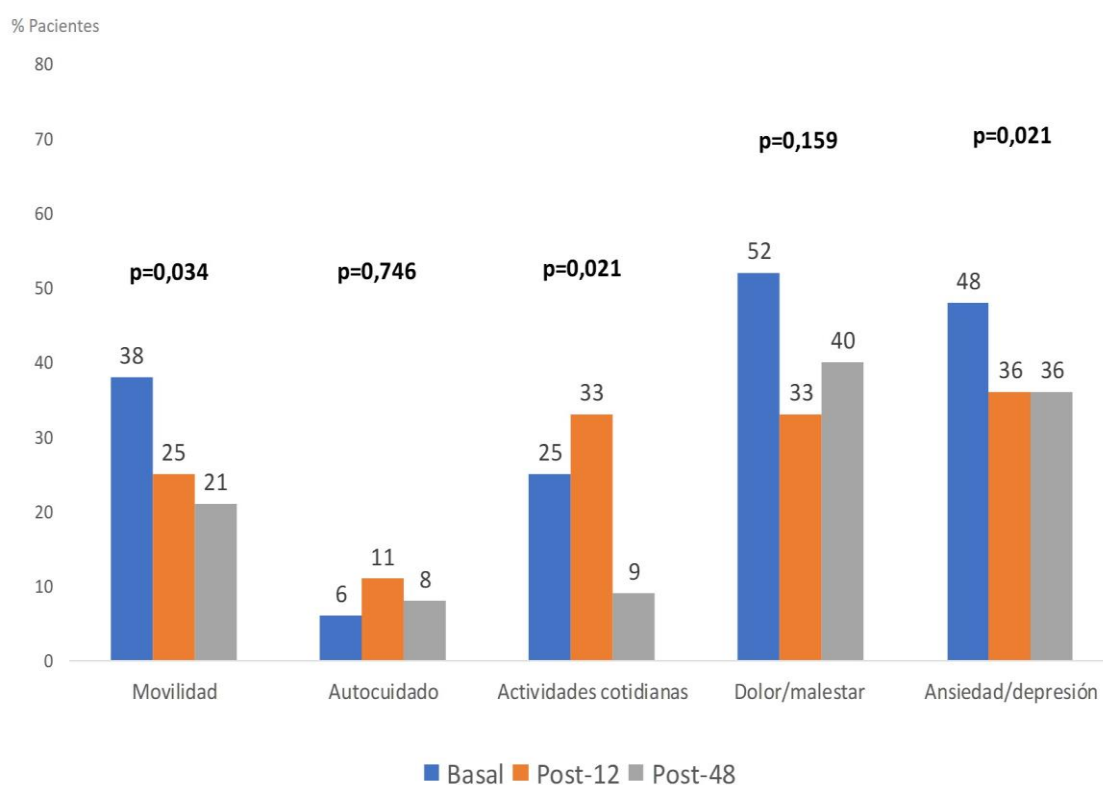
C)



Al año de seguimiento tras la finalización del tratamiento se objetiva una mejoría significativa de todas las dimensiones del cuestionario EQ-5D excepto en el autocuidado. Salvo en la dimensión de actividades cotidianas, esta mejora se produce en mayor medida precozmente (semana post-12) y continúa mejorando en menor proporción al año de haber finalizado el tratamiento antiviral.

En los pacientes coinfectados VIH/VHC (Figura 23) se observó una mejoría estadísticamente significativa en la movilidad, las actividades cotidianas y la ansiedad/depresión al año de haber finalizado la terapia antiviral. Sin embargo, la mejoría en la dimensión de dolor/malestar no alcanzó la significación estadística. La mejora de la dimensión ansiedad/depresión se produjo precozmente tras finalizar el tratamiento y se mantuvo invariable posteriormente.

**Figura 23.** Porcentaje de pacientes *coinfectados* VIH/VHC con problemas en cada una de las 5 dimensiones del EQ-5D-5L. Los valores de p se refieren a la comparación entre las proporciones basales y las obtenidas al año de finalizar el tratamiento.



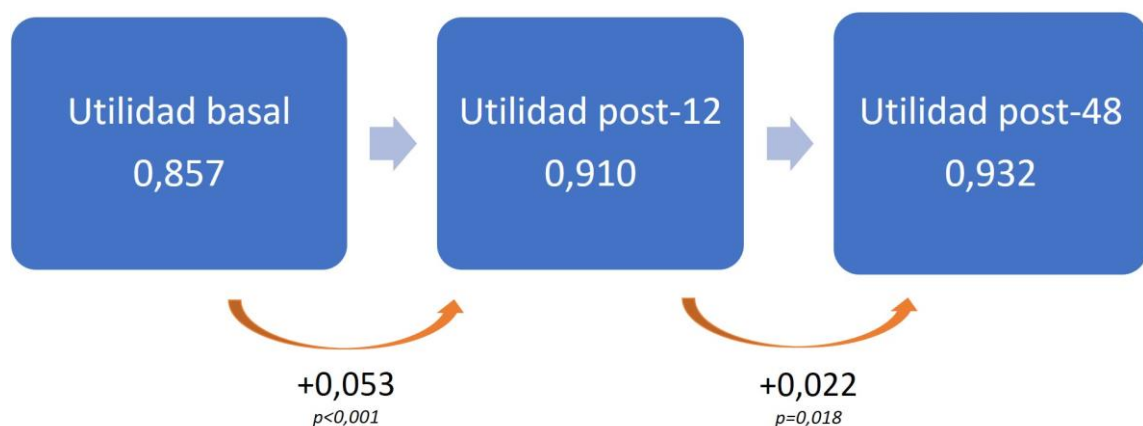
### 5.2.3. Utilidades (índice EQ-5D-5L) y Escala Visual Analógica

#### 5.2.3.1 Valor de utilidad

Se produjo un incremento en el índice de utilidad de +0,075 ( $p < 0,001$ ) en la semana post-48. Esto implicó una mejora en la utilidad del 9% (Tabla 15). Aunque en todos los subgrupos se encontró un aumento de la utilidad, la mejoría no fue estadísticamente significativa en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años y en el de pacientes con fibrosis F0-F1. Se observó un mayor porcentaje de mejoría en los hombres (16%), en los pacientes con fibrosis F2-F3 (17%), con tres o más comorbilidades y en aquellos con puntuaciones basales en los scores de CVRS más bajos ( $>20\%$ ). Sin embargo, la mejoría obtenida en los pacientes coinfectados por VIH fue modesta (7%).

El beneficio obtenido a corto plazo, a los tres meses tras finalizar el tratamiento antiviral, continuó y se incrementó de forma significativa al año de seguimiento (+0,022,  $p = 0,018$ ) (Figura 24).

**Figura 24.** Cambio en los valores de utilidad a las 12 (Post-12) y 48 semanas (Post-48) tras finalizar el tratamiento antiviral.



**Tabla 15.** Cambios en el valor de utilidad al año de finalizar el tratamiento antiviral.

	Basal (mediana)	Post-48 (mediana)	Diferencia	Valor- <i>p</i> <sup>1</sup>	% cambio
Total (n=199)	0,857	0,932	0,075	<0,001	9%
Sexo					
Hombre (n= 130)	0,863	1,000	0,137	<0,001	16%
Mujer (n=69)	0,843	0,910	0,067	<0,001	8%
Edad, años					
<45 (n=22)	0,883	0,921	0,038	0,036	4%
45-64 (n=162)	0,857	0,932	0,075	<0,001	9%
≥65 (n=15)	0,857	0,870	0,013	0,075	2%
Coinfección VIH					
Sí (n=63)	0,871	0,932	0,061	0,001	7%
No (n=136)	0,857	0,932	0,075	<0,001	9%
Fibrosis hepática					
F0-F1 (n=48)	0,910	0,932	0,031	0,051	3%
F2-F3 (n=93)	0,857	1,000	0,143	<0,001	17%
F4 (n=58)	0,809	0,890	0,081	<0,001	10%
Comorbilidades					
0 (n=21)	0,910	1,000	0,090	0,041	10%
1-2 (n=119)	0,871	0,932	0,061	<0,001	7%
≥ 3 (n=59)	0,724	0,887	0,163	<0,001	23%
Utilidad basal					
≥ mediana (n=104)	0,914	1,000	0,086	0,010	9%
<mediana (n=95)	0,699	0,871	0,172	<0,001	25%
EVA basal					
≥ mediana (n=118)	0,910	1,000	0,090	<0,001	10%
<mediana (n=81)	0,724	0,887	0,163	<0,001	23%

Post-48; 48 semanas tras el fin del tratamiento, VIH, virus inmunodeficiencia humana; EVA, escala visual analógica.

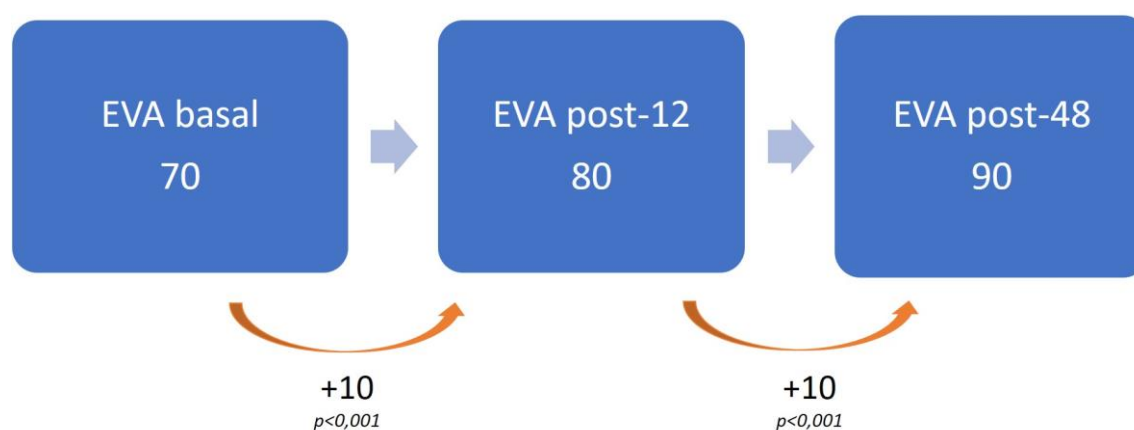
<sup>1</sup>Wilcoxon.

### 5.2.3.2 Escala Visual Analógica

En relación con la evolución global de la percepción del estado de salud por el paciente, la mediana de la puntuación EVA experimentó una mejora de 20 puntos (desde 70 puntos al inicio del estudio hasta 90 puntos en la semana post-48,  $p < 0,001$ ). Esto representaba una mejora del 29% en esta puntuación de la CVRS. El incremento de la EVA fue estadísticamente significativo en todos los subgrupos analizados, aunque fue más pronunciado en pacientes cirróticos (+22,5 puntos, 38% de mejora), pacientes con 3 o más comorbilidades (+35 puntos, 70% de mejora) y aquellos con puntuaciones basales de utilidad y EVA más bajas (+30 puntos, 60% de mejora) (Tabla 16).

De la misma forma que la utilidad, la mejoría de puntuación de la EVA no solo se produjo en las primeras semanas, sino que aumentó a largo plazo (Figura 25). La mejoría a largo plazo se produjo principalmente en los pacientes más jóvenes (<45 años), con un incremento en la puntuación EVA de +10 puntos de la semana post-12 a post-48. Sin embargo, en los pacientes cirróticos, el mayor beneficio se objetivó precozmente tras finalizar el tratamiento (+15 puntos en post-12 vs +7,5 puntos adicionales en post-48), y en los pacientes coinfectados VIH, la magnitud de la mejoría fue similar en ambos periodos (Tabla 17).

**Figura 25.** Cambio en la puntuación EVA a las 12 (Post-12) y 48 semanas (Post-48) tras finalizar el tratamiento antiviral.



**Tabla 16.** Cambios en la puntuación EVA al año de finalizar el tratamiento antiviral.

	<b>Basal (mediana)</b>	<b>Post-48 (mediana)</b>	<b>Diferencia</b>	<b>Valor-p<sup>1</sup></b>	<b>% cambio</b>
Total (n=199)	70	90	20	<0,001	29%
<b>Sexo</b>					
Hombre (n= 130)	70	87,5	17.5	<0,001	25%
Mujer (n=69)	70	90	20	<0,001	29%
<b>Edad, años</b>					
<45 (n=22)	75	90	15	0,007	20%
45-64 (n=162)	70	90	20	<0,001	29%
≥65 (n=15)	75	85	10	0,036	13%
<b>Coinfección VIH</b>					
Sí (n=63)	70	90	20	<0,001	29%
No (n=136)	70	90	20	<0,001	29%
<b>Fibrosis hepática</b>					
F0-F1 (n=48)	75	90	15	0,013	20%
F2-F3 (n=93)	70	90	20	<0,001	29%
F4 (n=58)	60	82,5	22,5	<0,001	38%
<b>Comorbilidades</b>					
0 (n=21)	80	90	10	0,001	13%
1-2 (n=119)	70	90	20	<0,001	29%
≥ 3 (n=59)	50	85	35	<0,001	70%
<b>Utilidad basal</b>					
≥ mediana (n=104)	80	90	10	<0,001	13%
<mediana (n=95)	50	80	30	<0,001	60%
<b>EVA basal</b>					
≥ mediana (n=118)	80	90	10	<0,001	13%
<mediana (n=81)	50	80	30	<0,001	60%

Post-48; 48 semanas tras el fin del tratamiento, VIH, virus inmunodeficiencia humana; EVA, escala visual analógica.

<sup>1</sup>Wilcoxon.

**Tabla 17.** Cambios en la puntuación EVA a las 12 y 48 semanas tras finalizar el tratamiento antiviral.

	Basal	Post-12	Diferencia	Valor-p <sup>1</sup>		Post-12	Post-48	Diferencia	Valor-p <sup>1</sup>
Total (n=199)	70	80	10	<0,001		80	90	10	<0,001
Sexo									
Hombre (n= 130)	70	80	10	<0,001		80	87,5	7,5	<0,001
Mujer (n=69)	70	80	10	<0,001		80	90	10	<0,001
Edad, años									
<45 (n=22)	75	80	5	0,158		80	90	10	0,124
45-64 (n=162)	70	80	10	<0,001		80	90	10	<0,001
≥65 (n=15)	75	80	5	0,072		80	85	5	0,163
Coinfección VIH									
Sí (n=63)	70	80	10	0,002		80	90	10	0,003
No (n=136)	70	80	10	<0,001		80	90	10	<0,001
Fibrosis hepática									
F0-F1 (n=48)	75	82,5	7,5	0,195		82,5	90	7,5	0,074
F2-F3 (n=93)	70	80	10	<0,001		80	90	10	<0,001
F4 (n=58)	60	75	15	<0,001		75	82,5	7,5	<0,001
Comorbilidades									
0 (n=21)	80	90	10	0,008		90	90	0	0,127
1-2 (n=119)	70	80	10	<0,001		80	90	10	<0,001
≥ 3 (n=59)	50	70	20	<0,001		70	85	15	<0,001
Utilidad basal									
≥ mediana (n=104)	80	85	5	<0,001		85	90	5	<0,001
<mediana (n=95)	50	70	20	<0,001		70	80	10	<0,001
EVA basal									
≥ mediana (n=118)	80	85	5	0,044		85	90	5	<0,001
<mediana (n=81)	50	70	20	<0,001		70	80	10	<0,001

EVA, escala visual analógica; Post-12; 12 semanas tras el fin del tratamiento, Post-48; 48 semanas tras el fin del tratamiento; VIH, virus inmunodeficiencia humana.

<sup>1</sup>Wilcoxon.

## 5.2.4. Factores asociados con el cambio a largo plazo en la calidad de vida relacionada con la salud

### 5.2.4.1 Valor de utilidad

Con el objetivo de analizar qué variables se asociaban a un mayor cambio en la CVRS se realizó un análisis de regresión lineal múltiple. Los pacientes con fibrosis moderada-avanzada (F2-F3) o con cirrosis presentaron una mejoría en el valor de utilidad un año tras la eliminación del virus mayor que el resto de los pacientes con estadio F0-F1 ( $\beta=0,06$ ; IC95%, 0,001 a 0,12 y  $\beta=0,07$ ; IC95%, 0,003 a 0,13, respectivamente) (Tabla 18).

**Tabla 18.** Factores predictivos de mejoría del valor de utilidad al año de finalizar el tratamiento antiviral.

Características basales	Valor de utilidad <sup>a, b</sup>	
	Coefficiente $\beta$ (IC95%)	Valor- <i>p</i>
Mujer vs hombre	0,03 (-0,02 a 0,08)	0,242
Edad 45-64 años vs <45años	0,02 (-0,06 a 0,09)	0,645
Edad $\geq 65$ años vs <45años	-0,04 (-0,16 a 0,08)	0,496
Coinfección VIH	-0,03 (-0,09 a 0,02)	0,222
Comorbilidad 1 o 2 vs ninguna	-0,02 (-0,10 a 0,07)	0,710
Comorbilidad ( $\geq 3$ ) vs ninguna	0,03 (-0,07 a 0,13)	0,553
Limitación en la movilidad <sup>c</sup>	0,02 (-0,04 a 0,09)	0,512
Ansiedad o depresión	0,05 (-0,01 a 0,10)	0,083
Fibrosis hepática F2-F3 vs F0-F1	0,06 (0,001 a 0,12)	0,045
Fibrosis hepática F4 vs F0-F1	0,07 (0,003 a 0,13)	0,042

IC, intervalo confianza; VIH, virus inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup>La variable dependiente es la diferencia del valor de utilidad post-48 menos basal.

<sup>b</sup>Regresión lineal ajustada por sexo, grupos de edad, coinfección por VIH, comorbilidades, limitación de la movilidad, depresión o ansiedad y fibrosis hepática.

<sup>c</sup>La limitación de la movilidad se definió como enfermedad reumática, obesidad mórbida o parálisis/hemiplejía.



### 5.2.4.2 Escala Visual Analógica

Tal y como ocurría en el valor de utilidad, en el análisis de regresión lineal múltiple la fibrosis moderada-avanzada (F2-F3) y la cirrosis también se asociaron con una mayor mejoría en la EVA al año de seguimiento ( $\beta=13,77$ ; IC95%, 5,73 a 21,81 y  $\beta=15,80$ ; IC95%, 6,96 a 24,65, respectivamente) (Tabla 19).

Además, las mujeres tuvieron un mayor beneficio en la EVA que los hombres ( $\beta=7,36$ ; IC95%, 0,46 a 14,27). Por el contrario, una edad mayor de 65 años ( $\beta=-16,22$ ; IC95%, -31,70 a -0,74) y la coinfección por VIH ( $\beta=-7,19$ ; IC95%, -14,35 a -0,04) se asociaron a una menor ganancia en la puntuación EVA.

**Tabla 19.** Factores predictivos de mejoría en la EVA al año de finalizar el tratamiento antiviral.

Características basales	Puntuación EVA <sup>a,b</sup>	
	Coefficiente $\beta$ (IC 95%)	Valor-p
Mujer vs hombre	7,36 (0,46 a 14,27)	0,037
Edad 45-64 años vs <45años	-1,20 (-10,94 a 8,56)	0,809
Edad $\geq 65$ años vs <45años	-16,22 (-31,70 a -0,74)	0,040
Coinfección VIH	-7,19 (-14,35 a -0,04)	0,049
Comorbilidad 1 o 2 vs ninguna	1,29 (-9,75 a 12,33)	0,818
Comorbilidad ( $\geq 3$ ) vs ninguna	9,62 (-3,68 a 22,10)	0,155
Limitación en la movilidad <sup>c</sup>	3,21 (-5,71 a 12,12)	0,479
Ansiedad o depresión	2,78 (-4,67 a 10,23)	0,463
Fibrosis hepática F2-F3 vs F0-F1	13,77 (5,73 a 21,81)	0,001
Fibrosis hepática F4 vs F0-F1	15,80 (6,96 a 24,65)	0,001

EVA, escala visual analógica; IC, intervalo confianza; VIH, virus inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup>La variable dependiente es la diferencia en la puntuación de la escala visual analógica post-48 menos basal.

<sup>b</sup>Regresión lineal ajustada por sexo, grupos de edad, coinfección por VIH, comorbilidades, limitación de la movilidad, depresión o ansiedad y fibrosis hepática.

<sup>c</sup>La limitación de la movilidad se definió como enfermedad reumática, obesidad mórbida o parálisis/hemiplejía.

Se repitieron los modelos del valor de utilidad y puntuación en la EVA añadiendo la puntuación respectiva en el cuestionario basal como variable dependiente, y manteniendo el ajuste por las restantes variables (edad, sexo, VIH, ansiedad, grado de fibrosis, etc.). Se observó que los valores de utilidad y EVA basales bajos fueron factores predictivos fuertes de una mayor mejoría en la semana 48 de seguimiento tras haber finalizado el tratamiento ( $\beta=-0,44$ ; IC95%, -0,55 a -0,32 y  $\beta=-37,42$ ; IC95%, -54,39 a -20,44, respectivamente).

## 6. Discusión



## 6.1 IMPACTO DE LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE LA FIBROSIS HEPÁTICA

En el presente estudio, evaluamos de forma indirecta la posible regresión de la fibrosis hepática a largo plazo tras la eliminación del VHC con antivirales de acción directa de segunda generación. Para ello, utilizamos la elastografía de transición y los biomarcadores séricos APRI, FIB-4 y Forns. Para evitar la confusión del daño hepático producido por otros virus como el VHB o el VIH, únicamente se incluyeron a aquellos pacientes mono infectados por el VHC. Analizamos una cohorte de pacientes en un escenario de “vida real” donde los pacientes habitualmente son mayores, presentan más comorbilidades y una fibrosis hepática más avanzada que los pacientes incluidos en ensayos clínicos.

Al año de finalizar el tratamiento antiviral los valores de rigidez hepática determinados mediante elastografía de transición disminuyeron de forma significativa en la cohorte global independientemente del genotipo. La regresión de la fibrosis estimada por esta técnica se objetivó en todos los estadios de fibrosis, incluidos los pacientes cirróticos, considerados como grupo de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular. De manera similar a lo observado en la elastografía, se objetivó un descenso significativo en los biomarcadores séricos de fibrosis hepática. Estos hallazgos sugieren que la mejoría de la fibrosis es universal con la obtención de RVS con antivirales de acción directa.

Estudios previos realizados en la era del IFN demostraron una mejoría en el estadio de fibrosis en una proporción significativa de pacientes tras la obtención de la respuesta viral sostenida [Chen *et al.*, 2017; Hézode *et al.*, 2011; Vergniol *et al.*, 2009]. Esta mejora del daño hepático se ha atribuido tanto al efecto antiinflamatorio causado por la eliminación del VHC como al efecto antifibrótico causado por la supresión de la liberación de citoquinas fibrogénicas como el factor de crecimiento 1 beta, el ácido hialurónico o el procolágeno III [Par *et al.*, 2006]. Cammà *et al.* compararon biopsias pareadas realizadas antes y después del tratamiento con IFN evidenciando un descenso del estadio de fibrosis en un 30-56% de los pacientes, en la segunda biopsia realizada con una mediana de seis meses postratamiento [Cammà *et al.*, 2004]. Otros estudios evidenciaron una menor progresión de la fibrosis hepática

tras años de seguimiento en los pacientes que obtuvieron RVS con regímenes basados en IFN [Morishima *et al.*, 2012].

Actualmente existen estudios que describen una regresión tanto en la elastografía como en los biomarcadores séricos de fibrosis APRI y FIB-4 en pacientes tratados con AAD, datos consistentes con el efecto observado en nuestro trabajo [Bachofner *et al.*, 2016; Sporea I *et al.*, 2017]. En una revisión sistemática realizada por Singh *et al.* observaron una mayor magnitud en la disminución de la rigidez hepática en pacientes que lograron RVS con AAD frente a la terapia basada en IFN [Singh *et al.*, 2018]. Esto puede estar relacionado con un aclaramiento más rápido de la viremia observado con los AAD, con una rápida disminución de la inflamación hepática y la fibrogénesis, o una rigidez basal potencialmente más alta en pacientes tratados con AAD, que resulta en una mayor magnitud de la disminución de la rigidez.

Al analizar el grupo de pacientes cirróticos, aquellos que presentaron una mejoría de al menos un estadio de fibrosis partían de valores basales de elastografía y biomarcadores séricos significativamente más bajos, así como de valores basales de plaquetas significativamente más elevados, independientemente del nivel de transaminasas. Teniendo en cuenta que el recuento de plaquetas está inversamente relacionada con el grado de fibrosis hepática, los pacientes que mejoraron presentaban datos indirectos de una enfermedad hepática menos avanzada.

Pietsch *et al.* evaluaron a pacientes tratados con AAD mediante ET y biomarcadores séricos de fibrosis a las 24 y 96 semanas de la finalización del tratamiento, objetivando una reducción significativa de las mediciones a corto plazo en casi todos los pacientes independientemente del estadio de la enfermedad hepática. Al igual que lo observado en nuestro estudio, evidenciaron una regresión adicional de la fibrosis a largo plazo en aquellos pacientes con cirrosis precoz pero no en individuos con una cirrosis avanzada y disfunción hepática [Pietsch *et al.*, 2018]. Un estudio llevado a cabo en pacientes trasplantados hepáticos con recurrencia de la infección por VHC, mostró una regresión histológica de la fibrosis hepática, incluso en pacientes cirróticos. Sin embargo, la presencia de unos valores basales de  $ET \geq 21$  kPa (reflejo de una enfermedad hepática más avanzada) permitía identificar a los pacientes con una menor probabilidad de regresión de la fibrosis [Mauro *et al.*, 2018].

Estos datos sugieren que los pacientes con un daño hepático más avanzado no se recuperan completamente a pesar de la erradicación del VHC. Estos pacientes pueden presentar un deterioro progresivo y, en consecuencia, deben ser monitorizados para controlar la aparición de posibles complicaciones. Por todo lo expuesto anteriormente, el tratamiento debería iniciarse precozmente, siendo especialmente importante en la población de pacientes con fibrosis avanzada.

En la cohorte global, se produjo un descenso significativo en el nivel de transaminasas junto con un aumento en el recuento de plaquetas. El descenso en el APRI y FIB-4 se puede atribuir al descenso significativo de AST y al aumento en la cifra de plaquetas, lo que sugiere una mejoría en la necroinflamación y en la fibrosis hepática, respectivamente. El descenso del índice de Forns aunque significativo, fue más modesto, quizás por el incremento que se produce en los niveles de colesterol total. A pesar de haberse descrito este modesto cambio en otros estudios [Haseltine *et al.*, 2015], este es el primer trabajo en el que se relaciona el cambio producido en el perfil lipídico con la menor mejoría del índice de Forns respecto a otros índices serológicos.

De nuevo, de acuerdo con los resultados del presente trabajo, todos los pacientes cirróticos presentaron un descenso significativo en la cifra de transaminasas, independientemente de pertenecer al grupo que hubiera presentado regresión de al menos un estadio de fibrosis hepática o no. Por consiguiente, la mejoría mostrada en la elastografía a largo plazo no parece atribuible únicamente a la disminución de la inflamación hepática sino a una verdadera reducción en la fibrosis. Estudios previos que siguieron a pacientes después de regímenes basados en interferón demostraron que la regresión de la fibrosis es posible [Toccali *et al.* 2003]. Un estudio histológico que efectuó biopsias pareadas a 37 pacientes con cirrosis por VHC demostró la regresión en las puntuaciones de fibrosis tras la obtención de RVS con terapias basadas en IFN [D'Ambrosio *et al.*, 2013].

El primer estudio con biopsias pareadas llevado a cabo en pacientes tratados con AAD mostró una verdadera regresión de la fibrosis hepática tras alcanzar la curación [Pan *et al.*, 2018]. El estudio nombrado previamente llevado a cabo por Pietsch *et al.* relacionó el rápido descenso en la ET y en los biomarcadores séricos realizados en la semana 24 con el descenso en la inflamación hepática. Por el contrario, la mejoría

significativa objetivada en la elastografía a largo plazo (2 años tras finalizar el tratamiento) no se objetivó en los biomarcadores séricos. Esto no es sorprendente teniendo en cuenta que las transaminasas se normalizaron en la mayoría de los pacientes a las 24 semanas de seguimiento [Pietsch *et al.*, 2018]. La disminución de la rigidez hepática después de la eliminación viral es probablemente una combinación de resolución de la inflamación, así como de regresión de la fibrosis. Es probable que el descenso precoz esté relacionado en gran medida con la resolución de la inflamación, mientras que la disminución más allá de un año después de finalizar el tratamiento pueda estar relacionada con la regresión de la fibrosis.

De acuerdo con nuestros datos, más de la mitad de los pacientes lograron una regresión de la fibrosis por Fibroscan® y el 49% de los pacientes cirróticos presentó regresión por debajo del nivel sugestivo de cirrosis. Tan solo dos pacientes (0,5%) mostraron progresión de la fibrosis, ninguno de ellos al estadio de cirrosis. Estos dos últimos pacientes presentaban otros factores de riesgo (obesidad y dislipemia) que probablemente contribuyeron al deterioro del daño hepático. Desde una perspectiva clínica, es importante evaluar los posibles factores que expliquen la progresión de la fibrosis hepática después de la RVS. Los cambios en el estilo de vida tras el tratamiento, el aumento en el consumo de alcohol, la ganancia ponderal o la presencia de otras comorbilidades podrían ser la causa. Estudios previos han identificado la obesidad como factor asociado con una rápida progresión de la enfermedad hepática en pacientes con infección activa por VHC [Ortiz *et al.*, 2002]. Balmaceda *et al.* en un seguimiento realizado a largo plazo tras la obtención de RVS con AAD señalaron que la progresión de la fibrosis se asociaba con el incremento del índice de masa corporal, el consumo de tabaco y la esteatosis hepática [Balmaceda *et al.*, 2019].

Nuestra experiencia en vida real apoya las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales que aconsejan que aquellos pacientes con fibrosis hepática leve-moderada (METAVIR F0-F2) que hubieran alcanzado RVS, sin comorbilidades ni otros factores de riesgo, deberían ser dados de alta. Sin embargo, los pacientes con fibrosis avanzada ( $F \geq 3$ ) o en presencia de otros cofactores de hepatopatía (obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o consumo excesivo de alcohol) deben ser sometidos a una evaluación periódica [EASL, 2018]. La continuidad de nuestro trabajo a más largo plazo será fundamental para evaluar la persistencia de la mejoría objetivada (y



posiblemente una mayor mejora) a nivel hepático con los nuevos antivirales de acción directa de segunda generación.

## 6.2 EFECTO DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO

Estudios basados en pacientes tratados con pegIFN describieron un descenso de los niveles de colesterol total durante el tratamiento. Este descenso probablemente sea la consecuencia de la anorexia que frecuentemente produce el pegIFN [Vezali *et al.*, 2010]. Sin embargo, la evidencia científica demuestra un incremento de los niveles séricos de colesterol total y cLDL respecto a los basales, tanto en la semana 24 [Tada *et al.*, 2009] como en la semana 48 [Corey *et al.*, 2009] en aquellos pacientes que alcanzaron RVS con pegIFN/RBV tanto en los pacientes mono infectados como en los coinfectados VIH/VHC [Butt *et al.*, 2012; Lange *et al.*, 2010].

En el momento actual, la evidencia existente del efecto de los AAD de segunda generación sobre el perfil lipídico a largo plazo es escasa. En 2015 se publicó un estudio que evaluó el metabolismo lipídico en pacientes mono infectados por VHC genotipo 1 tratados con SOF/RBV, objetivando un rápido incremento sérico del cLDL durante el tratamiento coincidiendo con una disminución de la concentración viral en suero, sugiriendo una relación directa entre la eliminación del VHC y el colesterol sérico [Meissner *et al.*, 2015]. En un estudio previo realizado por nuestro grupo, se constató este rápido incremento del colesterol total a expensas del cLDL durante el tratamiento con AAD, que continuaba aumentando tras la obtención de la RVS, a doce semanas después de finalizar el tratamiento con AAD [Juanbeltz *et al.*, 2017].

Hashimoto *et al.* en un estudio llevado a cabo en Japón describieron un descenso significativo de los niveles séricos de antígeno del core del VHC en los días 0-1 de tratamiento con la combinación SOF/LDV comparado con DCV/asunaprevir, que se asociaba a un aumento rápido de cLDL [Hashimoto *et al.*, 2016]. Atribuían la mayor velocidad de descenso del antígeno del core a una posible mayor eficacia de la terapia con SOF/LDV para pacientes con genotipo 1, dato confirmado posteriormente. Se ha sugerido que esta rápida supresión de la proteína del core del VHC causado por los AAD podría conllevar una disminución en la producción y acumulación de gotas lipídicas en los hepatocitos infectados por el virus, lo que conllevaría un aumento de colesterol total y cLDL en suero [Hashimoto *et al.*, 2016]. Este mismo grupo sugirió que el rápido incremento en los niveles del CT y cLDL durante el tratamiento dependía del régimen de AAD empleado, siendo superior para la terapia con

SOF/LDV que para la combinación DCV/asunaprevir. Los diferentes mecanismos de acción de SOF (inhibidor de polimerasa) y asunaprevir (inhibidor de proteasa) podrían explicar esta diferencia.

En nuestro estudio, se constata la persistencia del incremento de los niveles de colesterol total (a expensas del cLDL) a más largo plazo, concretamente al año de haber finalizado el tratamiento con AAD. Además, este incremento es independiente del estadio de fibrosis basal o de la combinación de AAD utilizada. El metabolismo lipídico del huésped modula la infección por VHC y viceversa, lo que indica que el colesterol juega un papel importante en los diferentes pasos del ciclo vital del virus incluyendo su entrada en el hepatocito, el ensamblaje y la replicación del genoma viral [Felmlee *et al.*, 2013]. Por lo tanto, el incremento del colesterol sérico parece estar más relacionado con la eliminación del VHC que con el régimen terapéutico utilizado puesto que se ha confirmado tanto en pacientes curados con regímenes basados en IFN como en pacientes tratados con AAD.

Todos los pacientes presentaron un incremento en el colesterol total y cLDL, independientemente del genotipo del VHC, aunque estos cambios fueron más pronunciados en el genotipo 3. Se ha sugerido una posible variación genética que contribuye a la acumulación lipídica a nivel hepático y por tanto a una mayor esteatosis y una menor concentración de colesterol sérico en pacientes con este genotipo [Serfaty *et al.*, 2001; Sharma *et al.*, 2004]. Esto podría dar explicación a nuestros resultados en genotipo 3, donde los pacientes partían de valores basales de colesterol total y cLDL inferiores a los genotipos 1 y 4, equiparándose en todos los genotipos al año de haber erradicado el virus de forma eficaz. Por lo tanto, la eliminación del VHC con AAD tendría una influencia directa sobre el perfil lipídico independientemente del genotipo viral.

El incremento lipídico en suero podría tener una importante repercusión en la práctica clínica rutinaria. Según las guías clínicas actuales [EASL, 2018], los pacientes sin fibrosis hepática significativa, cirrosis o sin otros factores de riesgo de enfermedad hepática, podrían ser dados de alta de la consulta especializada. Sin embargo, en base a nuestros resultados, sugerimos que estos pacientes deberían llevar controles periódicos de su perfil lipídico desde Atención Primaria.

Además, la eliminación del virus podría poner de manifiesto pacientes con riesgo coronario subyacente, no apreciados previamente o la presencia de pacientes con indicación de tratamiento hipolipemiante. No obstante, son necesarios estudios prospectivos a largo plazo para evaluar los mecanismos implicados en estos cambios y conocer el impacto real del incremento de los lípidos séricos sobre el riesgo cardiovascular de los pacientes curados de la infección por el VHC.

### 6.3 IMPACTO DE LA ELIMINACIÓN DEL VHC CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE LA GLUCEMIA

Entre las manifestaciones metabólicas producidas por la infección crónica por VHC no sólo se encuentra la alteración del metabolismo lipídico, sino que también se ha descrito su asociación con la resistencia a la insulina y con una mayor predisposición a la diabetes mellitus [Mehta *et al.*, 2000]. Por ello evaluamos el impacto de la eliminación del virus sobre los niveles de glucemia sérica, objetivando que la erradicación del VHC con AAD provocó una mejoría significativa en los niveles de glucosa tanto en los pacientes diabéticos como en los que no lo eran.

En la era del tratamiento con pegIFN, estudios en pacientes mono infectados por VHC [Dai *et al.*, 2009] o coinfectados por VIH/VHC [Butt *et al.*, 2012] describieron que la presencia de resistencia a la insulina o DM se asociaban a una peor respuesta al tratamiento. Sin embargo, en 2013 Grasso *et al.*, sugirieron que la resistencia a la insulina no parecía tener tanta influencia sobre la obtención de la RVS en pacientes con genotipo 1 tratados con AAD de primera generación [Grasso *et al.*, 2013]. Un estudio posterior llevado a cabo en Egipto en pacientes infectados por VHC genotipo 4 tratados con SOF/SIM demostró una elevada tasa de RVS independientemente del grado de resistencia a la insulina [El Sagheer *et al.*, 2018]. Estos resultados confirmaron que los factores metabólicos no influyen en la eficacia de los AAD como lo hacían sobre la eficacia en los tratamientos basados en IFN.

Dada la elevada tasa de RVS obtenida en nuestra cohorte en vida real, parece que la resistencia a la insulina no es un factor predictivo negativo de respuesta al tratamiento en pacientes tratados con AAD de segunda generación. De los diez pacientes que no respondieron al tratamiento en nuestro estudio, ocho tenían niveles basales de glucemia normales y tan solo dos presentaban niveles en rango diabético. Tras el tratamiento con AAD, los pacientes no respondedores presentaron un leve incremento no significativo en los niveles de glucemia.

El descenso significativo en los niveles de glucemia en los pacientes que alcanzaron RVS pone de manifiesto el papel del VHC sobre el metabolismo de la glucosa. Se ha descrito que el VHC induce resistencia a la insulina a través de una variedad de mecanismos directos e indirectos [Bugianesi *et al.*, 2012]. Directamente,

mediante la interacción con diferentes componentes de la vía de señalización de la insulina o con factores implicados en su regulación e indirectamente, induciendo cascadas inflamatorias [Duncan *et al.*, 2003]. La producción de citoquinas proinflamatorias desencadenadas por la infección por el VHC provoca daño a nivel hepático. La normalización de las transaminasas al eliminar el efecto citopático ejercido por el virus C objetivada en nuestro estudio, traduciría un descenso de la inflamación en el hígado y, por lo tanto, una posible explicación del descenso de la glucemia sérica evidenciado en nuestros pacientes.

En la era del tratamiento con pegIFN/RBV, diversos estudios demostraron la mejoría en los niveles de glucemia tras la obtención de RVS [Qing *et al.*, 2015]. Sin embargo, la frecuente pérdida de peso experimentada por los pacientes durante dicho tratamiento podría ser un factor de confusión importante para tener en cuenta [Vanni *et al.*, 2016]. Recientemente se han llevado a cabo estudios basados en AAD. Gitto *et al.* describieron un descenso en la resistencia a la insulina junto con un empeoramiento del perfil lipídico en forma de aumento del colesterol total, del cLDL, así como de las ratios LDL/HDL y Apolipoproteína B/apolipoproteína A1 en pacientes tratados con AAD [Gitto *et al.*, 2018]. Un estudio llevado a cabo en una gran cohorte en vida real mostró una mejoría en el control glucémico tras la erradicación del VHC con AAD en pacientes con fibrosis hepática avanzada, independientemente del IMC pre o postratamiento [Adinolfi *et al.*, 2018]. Ambos estudios evaluaron la glucemia a los seis meses tras la finalización del tratamiento antiviral. Una ventaja que aporta nuestro estudio es la obtención de resultados a doce meses tras la finalización del tratamiento con AAD.

La proporción de pacientes con diabetes en nuestro estudio fue del 9%, significativamente inferior a las tasas de diabetes en otros estudios [Morales *et al.*, 2016; Meissner *et al.*, 2015]. Al igual que lo publicado por Morales *et al.* la mejoría en los valores de glucemia séricos fue mayor en los pacientes en rango prediabético o diabético basalmente. La erradicación de la infección recurrente por VHC en receptores de trasplante hepático se asoció con una reducción en el tratamiento de la diabetes en un 38% de los pacientes [Beig *et al.*, 2018]. Aunque el objetivo del estudio no fue valorar la implicación de la eliminación del VHC en el manejo farmacológico de otras patologías concomitantes, es posible que estos cambios en los valores de la

glucemia tengan implicaciones a largo plazo sobre el tratamiento antidiabético en estos pacientes, pudiendo requerir una reducción o incluso la suspensión de los fármacos antidiabéticos.

El efecto negativo de la curación de la hepatitis C en el perfil lipídico puede ser compensado, al menos parcialmente, por una menor resistencia a la insulina, que a su vez debiera reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Resultados preliminares parecen indicar un impacto positivo de la eliminación del VHC con antivirales de acción directa sobre la aterosclerosis subclínica y los eventos cardiovasculares [Petta *et al.*, 2018; Cacoub *et al.*, 2018]. No obstante, nuestros datos no son suficientes para establecer el impacto de los antivirales de acción directa de segunda generación sobre el riesgo cardiovascular global de los pacientes con infección crónica por VHC. Por lo tanto, la continuidad de nuestro trabajo y otros estudios a largo plazo son necesarios para confirmar que la eliminación del VHC no solo lleva a una mejoría de la enfermedad hepática, sino también a un efecto positivo sobre los factores de riesgo cardiovasculares.

## **6.4 IMPACTO DE LA CURACIÓN DEL VHC CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD**

Tras el análisis de los parámetros objetivos, concluimos el estudio evaluando la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con infección crónica por VHC en condiciones de vida real. Estos pacientes se ven afectados física y mentalmente por fatiga, dolor, ansiedad o depresión, que provocan un deterioro en la CVRS. Esta alteración de la calidad de vida se ha encontrado incluso en estadios precoces de la enfermedad [Kracht *et al.*, 2018] aunque es mayor en los pacientes con cirrosis [Younossi *et al.*, 2001].

El conocimiento actual sobre la CVRS relacionada con la infección crónica por VHC se basa principalmente en ensayos clínicos [Marcellin *et al.*, 2017] o estudios en vida real que describen una rápida recuperación una vez finalizado el tratamiento con AAD. Resultados publicados previamente por nuestro grupo, describieron una mejora temprana del estado de salud, concretamente a las doce semanas tras la finalización del tratamiento antiviral, que, sin embargo, podrían reflejar la euforia inicial de haber obtenido la curación del VHC [Juanbeltz *et al.*, 2018].

En el presente estudio se evidencia una mejoría progresiva en la CVRS a largo plazo, concretamente al año de haber finalizado el tratamiento con DAA de forma satisfactoria. En el estudio inicial, se evidenciaron mejorías precoces en tres dimensiones del EQ-5D-5L (movilidad, dolor/malestar y ansiedad/depresión), traduciendo una recuperación principalmente en las dimensiones física y mental de la salud [Juanbeltz *et al.*, 2018]. Las actividades cotidianas, que guardan relación con la función social de la persona, y el autocuidado, no se beneficiaron de la RVS al evaluarse precozmente. En el presente trabajo, las mejoras se produjeron en cuatro de las cinco dimensiones del EQ-5D-5L (movilidad, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión). Además, las mejoras en la CVRS se hicieron más notorias cuando los pacientes alcanzaron el año de seguimiento. Esto proporciona evidencia adicional de la durabilidad de la mejora de la CVRS con un aclaramiento virológico sostenido, descrito a los seis meses de seguimiento por otros autores [Younossi *et al.*, 2019].



La mejora evidente en las diferentes dimensiones en un seguimiento más prolongado reafirma la idea de que la infección crónica por VHC no es una enfermedad puramente hepática. Los síntomas relacionados clásicamente con la infección crónica por VHC como el dolor, la ansiedad o la depresión, presentan una rápida mejoría después de la eliminación del virus. En pacientes tratados con regímenes orales de AAD, estas mejoras se hicieron evidentes precozmente, en la cuarta semana de tratamiento y tienen relación con la supresión o reducción de la viremia. Esta eliminación del VHC se ha relacionado con una reducción en las citoquinas y los biomarcadores de inflamación a nivel del sistema nervioso central y periférico, resultando en un impacto positivo en la calidad de vida referida por el paciente [Mascia *et al.*, 2017; Monaco *et al.*, 2015]. Sin embargo, las dimensiones de la salud asociadas indirectamente a la fatiga provocada por la infección crónica por VHC, como el autocuidado y las actividades cotidianas parecen necesitar más tiempo para mejorar.

Observamos que el porcentaje de pacientes que presentaban ansiedad en la cohorte global disminuyó de la semana 12 a la semana 48 postratamiento. Probablemente esto refleja una menor inquietud por la transmisión de la infección o una menor preocupación por las posibles complicaciones derivadas de la progresión de la enfermedad hepática. Sin embargo, la ansiedad y la depresión no cambiaron en los pacientes coinfectados VIH/VHC entre la semana 12 y 48, lo que refleja una mejoría inmediata después de la eliminación del VHC, pero su perdurabilidad en el seguimiento debido a la persistencia de la infección por VIH como una enfermedad crónica. Este aspecto también podría explicar el modesto deterioro observado en la dimensión dolor/malestar en este subgrupo desde la semana 12 a la semana 48 tras haber finalizado el tratamiento. Por otro lado, estos pacientes tuvieron un beneficio en la movilidad y en las actividades cotidianas, probablemente relacionado con la disminución de la fatiga subyacente asociada a la infección por VHC.

La mejora de las puntuaciones de utilidad en pacientes con VIH fue modesta en comparación con otros grupos de pacientes y, en el análisis multivariado, la coinfección por VIH se asoció con una menor ganancia en la puntuación EVA en comparación con los pacientes mono infectados. Estos resultados concuerdan con lo descrito por Saeed *et al.* donde observan una mejoría inmediata en las puntuaciones de

utilidad tras finalizar el tratamiento con AAD presentando una tendencia posterior “en meseta” [Saeed *et al.*, 2018].

Otro factor asociado con una menor ganancia en la puntuación EVA en el análisis multivariado fue la edad mayor de 65 años. Esto podría atribuirse a un empeoramiento de la salud general relacionado con el envejecimiento de la población estudiada o al deterioro de otras comorbilidades no asociadas al VHC [Devlin *et al.*, 2017]. Por el contrario, los pacientes que peor puntuaron su CVRS basalmente fueron los que presentaron una mayor magnitud de mejora tras la eliminación del virus C con los AAD.

De acuerdo con nuestros datos, independientemente del sexo, la coinfección por VIH o el número de comorbilidades, todos los pacientes experimentaron una mejora significativa en la valoración global subjetiva del estado de salud (EVA) al año de seguimiento. La mejoría de la EVA al año de finalizar el tratamiento fue estadísticamente significativa en todos los grupos de fibrosis. El beneficio en los pacientes cirróticos se produjo precozmente (semana 12 postratamiento), probablemente en relación con un mayor detrimento de la CVRS previo al tratamiento [Björnsson *et al.*, 2009; Younossi *et al.*, 2014c]. Este beneficio a largo plazo difirió de lo objetivado en el estudio inicial a las 12 semanas postratamiento, donde el cambio en la puntuación EVA en el subgrupo de fibrosis F0-F1 no alcanzó la significación estadística [Juanbeltz *et al.*, 2018]. Esto puede ser debido a que los pacientes con fibrosis leve tienen una menor alteración basal de la CVRS, por lo que sería necesario más tiempo para observar mejoría en la CVRS que en aquellos con enfermedad avanzada. Esto podría apoyar la universalización del tratamiento con AAD de segunda generación en todos los pacientes con infección crónica por VHC, independientemente del grado de fibrosis hepática.

Globalmente, los valores de utilidad se incrementaron de forma significativa al año de seguimiento. Los índices de utilidad son mediciones globales de calidad de vida, que se emplean para calcular años de vida ajustados por calidad para comparar diferentes intervenciones terapéuticas. En el análisis multivariado, la fibrosis moderada-avanzada (F2-F3) y la cirrosis (F4) se asociaron con un mayor incremento en la utilidad. Por lo tanto, este estudio proporciona valores de utilidad obtenidos directamente de pacientes tratados con AAD en un entorno real, lo que contribuye para

la realización de estudios de coste-utilidad o a futuras evaluaciones económicas de estos nuevos fármacos.

En resumen, nuestro estudio confirma que los pacientes que logran eliminar el VHC con regímenes libres de IFN muestran una mejora progresiva de la CVRS, evaluada por el EQ-5D-5L, incluso un año después de finalizar el tratamiento. Las mejoras en la calidad de vida logradas a los tres meses postratamiento se mantuvieron o continuaron al año de seguimiento.

## 6.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La evaluación de los diferentes resultados en salud de los AAD de segunda generación no se llevó a cabo sobre la misma cohorte de pacientes. En el estudio de los datos elastográficos y analíticos se incluyeron únicamente pacientes monoinfectados por el VHC. Sin embargo, el estudio de la CVRS se llevó a cabo en pacientes coinfectados VIH/VHC. Este trabajo presenta algunas limitaciones que se exponen a continuación:

- En primer lugar, la **ausencia de datos histológicos** que confirmaran si la mejoría en los valores de la elastografía correspondía predominantemente a una regresión de la fibrosis o a una resolución de la actividad necroinflamatoria es una limitación de nuestro estudio. Sin embargo, dado que la biopsia hepática es una prueba invasiva con posibilidad de presentar complicaciones, la falta de aceptación por parte de los pacientes hace su utilización cada vez más complicada y éticamente es difícil de justificar.

- Por otra parte, no se recogieron posibles **factores de confusión** asociados con el desarrollo de fibrosis hepática y con los cambios producidos en los niveles de colesterol o glucemia. Disponíamos del IMC basal pero no del peso ni del IMC al año de finalizar el tratamiento. Esta variable podría actuar como confusora dado que las modificaciones en el peso podrían explicar los cambios en los niveles de colesterol o glucemia. Sin embargo, existen estudios en los que no se encontraron diferencias significativas en la evolución ponderal en pacientes respondedores respecto a los no respondedores a pegIFN/RBV [Seyam *et al.*, 2005]. La cohorte Virahep-C que incluía a pacientes monoinfectados por VHC genotipo 1 tratados con pegIFN/RBV describieron una mejoría en el HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*), marcador subrogado de resistencia a la insulina, en el grupo de pacientes que alcanzó RVS a pesar de mantener su IMC previo al tratamiento [Conjeevaram *et al.*, 2011]. Existen estudios con AAD en los que se demuestra que los cambios en el metabolismo de la glucosa fueron independientes a los cambios en el IMC [Morales *et al.*, 2016; Weidner *et al.*, 2018]. No se recopiló información sobre los fármacos hipolipemiantes o antidiabéticos de los pacientes. Sin embargo, existen estudios llevados a cabo en pacientes que no tomaban estatinas que arrojan los mismos cambios en el perfil lipídico [Juanbeltz *et al.*, 2017].

▪ En cuanto al estudio de CVRS, utilizamos **únicamente el cuestionario EQ-5D-5L**, mientras que la mayoría de los ensayos clínicos utilizan diferentes instrumentos de medida de la calidad de vida. Es un instrumento genérico por lo que su combinación con un instrumento específico para enfermedades hepáticas (tales como el *Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C* o el *Liver Disease Symptom Index 2.0*) hubiera sido deseable. Sin embargo, el EQ-5D-5L, aunque genérico, ha demostrado ser simple, rápido y capaz de determinar cambios en la salud de los pacientes [Ragusa *et al.*, 2018]. Además, proporciona utilidades de salud que se usan para estudios de coste-eficacia y evaluaciones económicas de diferentes tratamientos. Los cuestionarios genéricos obtienen valores que permiten comparar a los pacientes con otras poblaciones (pacientes con otras patologías o con la población general).

▪ El objetivo fue evaluar el impacto de los AAD en la CVRS en su conjunto y, por lo tanto, no se recopiló información detallada sobre **otros tratamientos concomitantes** de cada paciente. La terapia antirretroviral en personas coinfectadas podría influir en la calidad de vida, pero el tamaño del estudio no permitió entrar en detalles. Dado que comparamos la CVRS en los mismos pacientes antes y después del tratamiento con AAD, la comparación probablemente no se vería afectada. El tamaño de la muestra podría considerarse otra limitación, sin embargo, fue similar a los presentados en los ensayos clínicos de registro de los AAD y fue lo suficientemente grande como para mostrar cambios significativos en la CVRS después del aclaramiento viral.

A pesar de las limitaciones, consideramos que los resultados obtenidos son consistentes dado el número de pacientes y la homogeneidad en el manejo de los datos procedentes de la historia clínica informatizada del Servicio Navarro de Salud.

## 6.6 IMPLICACIONES PRÁCTICAS

Los nuevos antivirales de acción directa han demostrado una mayor efectividad, menor duración y menos efectos secundarios que el tratamiento basado en IFN. Este estudio pone de manifiesto el impacto positivo de los AAD de segunda generación sobre la fibrosis hepática y la calidad de vida de los pacientes que alcanzan la RVS.

Teniendo en cuenta los resultados de este trabajo, se pueden plantear las siguientes consideraciones:

- La **detección** de los pacientes cirróticos en las fases más iniciales de su enfermedad junto con un **tratamiento precoz** con antivirales de acción directa aumentaría la probabilidad de regresión de su fibrosis y por tanto disminuiría el riesgo de presentar las complicaciones derivadas de su hepatopatía.

- Cuando, a pesar de un tratamiento antiviral exitoso, se aprecien signos indirectos de **progresión de la fibrosis** hepática, deberían investigarse **otras** posibles **causas** de daño hepático y, posiblemente, llevar a cabo un seguimiento más estrecho.

- El incremento de los niveles de colesterol total y cLDL en pacientes con infección crónica por VHC tratados eficazmente con antivirales de acción directa tiene importantes implicaciones en cuanto al manejo de la hiperlipemia en estos pacientes. Debería considerarse la **monitorización del perfil lipídico**, independientemente del grado de fibrosis hepática, con el objetivo de prevenir posibles eventos cardiovasculares asociados.

- La mejoría de la glucemia sérica parece estar más relacionada con la eliminación del VHC que con el régimen terapéutico utilizado. Su control a largo plazo podría tener implicaciones en el **manejo de los fármacos antidiabéticos**, precisando ajustes en la dosis o incluso su suspensión. Además, la disminución de la resistencia a la insulina tras la obtención de RVS con AAD, podría suprimir la progresión de enfermedades relacionadas con el VHC como la esteatosis y las enfermedades cardiovasculares.

- El beneficio obtenido en la **CVRS** en todo el espectro de la enfermedad hepática justifica la **universalización** del tratamiento antiviral independientemente del estadio de fibrosis basal. Además, dado el elevado porcentaje de pacientes con

ansiedad o depresión antes del tratamiento, el abordaje temprano y eficaz de los trastornos psicológicos podría tener un impacto beneficioso en la calidad de vida de los pacientes con infección crónica por VHC.





## **7. Conclusiones**



## 7. CONCLUSIONES

1. La determinación de la carga viral del virus de la hepatitis C a las 12 semanas de finalizar el tratamiento antiviral es equivalente a la realizada a las 24 o 48 semanas para confirmar la respuesta viral sostenida en pacientes que reciben tratamiento con antivirales de acción directa.

2. La eliminación del virus de la hepatitis C provoca una regresión de la fibrosis hepática a largo plazo, estimada mediante elastografía de transición y por biomarcadores séricos de fibrosis (APRI, FIB-4 y Forns).

3. La respuesta viral sostenida al tratamiento antiviral en pacientes con cirrosis por virus C mejora los marcadores indirectos de fibrosis a niveles sugestivos de ausencia de cirrosis, fundamentalmente en pacientes con enfermedad poco evolucionada.

4. En los pacientes mono infectados por el virus C se observa un incremento del colesterol total al año de finalizar el tratamiento con antivirales de acción directa de segunda generación. Este aumento se produce a expensas del colesterol LDL.

5. La erradicación del virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa se acompaña de un descenso en los niveles de glucemia.

6. La curación de la infección crónica por el virus C con antivirales de acción directa mejora la calidad de vida relacionada con la salud, fundamentalmente en las dimensiones de movilidad, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión.

7. La mejoría en la calidad de vida de los pacientes con hepatitis C tratados con antivirales de acción directa no se limita al periodo inmediato al tratamiento, sino que progresa a lo largo del año siguiente al tratamiento.

8. La mejoría en la calidad de vida tras el tratamiento de la hepatitis C es mayor en los pacientes con estadios de fibrosis avanzada y es menor en los pacientes con infección por VIH.

## **8. Bibliografía**



**AASLD-IDS A HCV Guidance Panel.** Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDS A Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2018;67(10):1477-1492.

**Adinolfi LE, Restivo L, Guerrera B, Sellitto A, Ciervo A, Iuliano N, et al.** Chronic HCV infection is a risk factor for ischemic stroke. *Atherosclerosis.* 2013;231(1):22-6.

**Adinolfi LE, Nevola R, Guerrera B, D'Alterio G, Marrone A, Giordano M, et al.** Hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatments and impact on insulin resistance in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(7):1379-1382.

**Afdhal NH.** Diagnosing fibrosis in hepatitis C: is the pendulum swinging from biopsy to blood tests?. *Hepatology.* 2003;37(5):972-4.

**Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al.** Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1889-98.

**Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR, et al.** Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):772-9.

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes mono infectados [Internet]. 2014a [citado 14 de marzo de 2018]. Recuperado de: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-criterios-VHC-mono infectados.pdf>

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados, coinfectados por el VIH y trasplantados hepáticos: nuevas recomendaciones [Internet]. 2014b [citado 14 de marzo de 2018]. Recuperado de: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2201/docs/NI-MUH\\_16-2013-boceprevir-telaprevir.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2201/docs/NI-MUH_16-2013-boceprevir-telaprevir.pdf)

**Agnello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang QX.** Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(22):12766-71.

**Alberti A, Bevegnù L.** Management of hepatitis C. *J Hepatol.* 2003;38 Suppl 1:S104-18.

**Alem SA, Said M, Anwar I, Abdellatif Z, Elbaz T, Eletreby R, et al.** Improvement of liver stiffness measurement, acoustic radiation force impulse measurements, and noninvasive fibrosis markers after direct-acting antivirals for hepatitis C virus G4 recurrence post living donor liver transplantation: Egyptian cohort. *J Med Virol.* 2018;90(9):1508-1515.

**Alonso J, Prieto L, Antó JM.** [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin* 1995;104(20):771-6.

**Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, et al.** The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med.* 1992;327(27):1899-905.

**Anderson KL, Burckhardt CS.** Conceptualization and measurement of quality of life as an outcome variable for health care intervention and research. *J Adv Nurs.* 1999;29(2):298-306.

**André P, Perlemuter G, Budkowska A, Bréchet C, Lotteau V.** Hepatitis C virus particles and lipoprotein metabolism. *Semin Liver Dis.* 2005;25(1):93-104.

**Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Goglia F, et al.** Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2005;28(10):2548-50.

**Aslam F, Alam M, Lakkis NM.** Hepatitis C and carotid atherosclerosis: a retrospective analysis. *Atherosclerosis.* 2010;209(2):340-3.



**Arena U, Lupson Platon M, Stasi C, Moscarella S, Assarat A, Bedogni G, et al.** Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology*. 2013;58(1):65-72.

**Bachofner JA, Valli PV, Kröger A, Bergamin I, Künzler P, Baserga A, et al.** Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int*. 2017;37(3):369-376.

**Badia X, Roset, Montserrat S, Herdman M, Segura A.** [The Spanish versión of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Med Clin (Barc)*. 1999;112 Supl 1: 79-85.

**Balmaceda JB, Aeofelbacher J, Belliveau O, Chaudhury CS, Chairez C, McLaughlin M, et al.** Long-term changes in hepatic fibrosis following hepatitis C viral clearance in patients with and without HIV. *Antivir Ther*. 2019. doi: 10.3851/IMP3327.

**Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, et al.** Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Ultrasound Q*. 2016;32(2):94-107.

**Bedossa P, Poynard T.** An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.

**Beig J, Orr D, Harrison B, Gane E.** Hepatitis C virus eradication with new interferon-free treatment improves metabolic profile in hepatitis C virus related liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2018;24(8):1031-1039.

**Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al.** Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999;30(4):1054-8.

**Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI.** Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med*. 1992;117(12):1003-9.

**Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revichi DA, Green J.** Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2002;35(3):704-8.

**Björnsson E, Verbaan H, Oksanen A, Frydén A, Johansson J, Friberg S, et al.** Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):878-87.

**Bonacci M, Lens S, Londoño MC, Mariño Z, Cid MC, Ramos-Casals M, et al.** Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):575-583.

**Bonkovsky HL, Woolley JM.** Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology*. 1999;29(1):264-70.

**Bouvier-Alias M, Patel K, Dahari H, Beaucourt S, Larderie P, Blatt L, et al.** Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology*. 2002;36(1):211-8.

**Brook RA, Kleinman NL, Su J, Corey-Lisle PK, Iloeje UH.** Absenteeism and productivity among employees being treated for hepatitis C. *Am J Manag Care*. 2011;17(10):657-64.

**Bruguera M, Forns X.** Hepatitis C in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(3):113-7.

**Bugianesi E, Salamone F, Negro F.** The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter?. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl1:S56-65.

**Butt AA, Umbleja T, Andersen JW, Sherman KE, Chung RT, ACTG A5178 Study Team.** Impact of peginterferon alpha and ribavirin treatment on lipid profiles and insulin resistance in hepatitis C virus/HIV-coinfected persons: the AIDS Clinical Trials Group A5178 Study. *Clin Infect Dis*. 2012;55(5):631-8.

**Cacoub P, Nahon P, Layese R, Blaise L, Desbois AC, Bourcier V, et al.** Prognostic value of viral eradication for major adverse cardiovascular events in hepatitis C cirrhotic patients. *Am Heart J*. 2018;198:4-17.

**Calès P, Veillon P, Konaté A, Mathieu E, Ternisien C, Chevaller A, et al.** Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem.* 2008;41(1-2):10-8.

**Cammà C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, et al.** Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology.* 2004;39(2):333-42.

**Carithers RL Jr., Emerson SS.** Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology.* 1997;26(3 Suppl 1):83S-88S.

**Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bali B, Chanteloup E, Haaser M, et al.** Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128(2):343-50.

**Castera L, Fornis X, Alberti A.** Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008;48(5):835-47.

**Castera L.** Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(2):291-303.

**Center for Disease Control and Prevention.** Health Related Quality of Life (HRQOL). [Citado 5 de septiembre de 2018]. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/hrqol/well-being.htm>.

**Chang ML.** Metabolic alterations and hepatitis C: From bench to bedside. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1461-76.

**Chao CC, Janoff EN, Hu SX, Thomas K, Gallagher M, Tsang M, et al.** Altered cytokine release in peripheral blood mononuclear cell cultures from patients with the chronic fatigue syndrome. *Cytokine.* 1991;3(4):292-8.

**Chen SL, Morgan TR.** The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci.* 2006;3(2):47-52.

**Chen Yi Mei SLG, Thompson AJ, Christensen B, Cunningham G, McDonald L, Bell S, et al.** Sustained virological response halts fibrosis progression: A long-term follow-up study of people with chronic hepatitis C infection. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185609.

**Chong CA, Gulamhussein A, Heathcote EJ, Lilly L, Sherman M, Naglie G, et al.** Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3):630-8.

**Chou R, Clark EC, Helfand M; U.S. Preventive Services Task Force.** Screening for hepatitis C virus infection: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2004;140(6):465-79.

**Conjeevaram HS, Wahed AS, Afdhal N, Howell CD, Everhart JE, Hoofnagle JH, et al.** Changes in insulin sensitivity and body weight during and after peginterferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140(2):469-77.

**Corey KE, Kane E, Munroe C, Barlow LL, Zheng H, Chung RT.** Hepatitis C virus infection and its clearance alter circulating lipids: implications for long-term follow-up. *Hepatology*. 2009;50(4):1030-7.

**D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraguelli M, Rumi MG, Donato MF, Paradis V, et al.** The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol*. 2013;59(2):251-6.

**Dai CY, Huang JF, Hsieh MY, Hou NJ, Lin ZY, Chen SC, et al.** Insulin resistance predicts response to peginterferon-alpha/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol*. 2009;50(4):712-8.

**Dai CY, Yeh ML, Huang CF, Hou CH, Hsieh MY, Huang JF, et al.** Chronic hepatitis C infection is associated with insulin resistance and lipid profiles. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(5):879-84.

**Deng L, Shoji I, Ogawa W, Kaneda S, Soga T, Jiang DP, et al.** Hepatitis C virus infection promotes hepatic gluconeogenesis through an NS5A-mediated, FoxO1-dependent pathway. *J Virol*. 2011;85(17):8556-68.

**Devlin NJ, Parkin D, Browne J.** Patient-reported outcome measures in the NHS: new methods for analysing and reporting EQ-5D. *Health Econ.* 2010;19(8):886-905.

**Devlin NJ, Brooks R.** EQ-5D and the EuroQol Group: past, present and future. *Appl Health Econ Health Policy.* 2017;15(2):127-137.

**Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al.** Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes.* 2003;52(7):1799-805.

**Dwight MM, Kwodley KV, Russo JE, Ciechanowski PS, Larson AM, Katon WJ.** Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res* 2000;49(5):311-17.

**El Sagheer G, Soliman E, Ahmad A, Hamdy L.** Study of changes in lipid profile and insulin resistance in Egyptian patients with chronic hepatitis C genotype 4 in the era of DAAs. *Libyan J Med.* 2018;13(1):1435124.

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

**European Association for the Study of the Liver.** EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66(1):153-94.

**European Association for the Study of the Liver.** EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461-511.

**European Association for Study of the Liver; Asociación Latinoamericana para el Estudio del H.** EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237-264.

**Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.** Executive Summary of the third report of the National Colesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Colesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.

**Farci P, Shimoda A, Coiana A, Diaz G, Peddis G, Melpolder JC, et al.** The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science*. 2000;288(5464):339-44.

**Felmlee DJ, Hafirassou ML, Lefevre M, Baumert TF, Schuster C.** Hepatitis C virus, cholesterol and lipoproteins-impact for the viral cycle and pathogenesis of liver disease. *Viruses*. 2013;5(5):1292-324.

**Ferreira-Gonzalez A, Shiffman ML.** Use of diagnostic testing for managing hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis*. 2004;24(Suppl 2):9-18.

**Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, Arcaini L, Roccatello D, Antonelli A, et al.** International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1145-1160.

**Fletcher NF, McKeating JA.** Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat*. 2012;19(5):301-6.

**Flores-Chávez A, Carrion JA, Fornis X, Ramos-Casals M.** Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Rev Esp Sanid Penit*. 2017;19(3):87-97.

**Fornis X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, et al.** Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):986-92.

**Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, et al.** Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*. 2002;35(2):433-9.

**Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC.** Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat*. 2003;10(2):81-6.

**Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC.** Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol*. 2004;78(10):5170-83.

**Forton D, Weissenborn K, Bondin M, Cacoub P.** Expert opinion on managing chronic HCV in patients with neuropsychiatric manifestations. *Antivir Ther.* 2018;23(Suppl 2):47-55.

**Foster GR.** Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2009;16(9):605-11.

**Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, et al.** Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology.* 2009;252(2):595-604.

**Froberg DG, Kane RL.** Methodology for measuring health-state preferences--II: Scaling methods. *J Clin Epidemiol.* 1989;42(5):459-71.

**Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C.** Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007;16(1):65-73.

**Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al.** Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology.* 2003;125(1):80-8.

**Gitto S, Cicero AFG, Loggi E, Giovannini M, Conti F, Grandini E, et al.** Worsening of serum lipid profile after direct acting antiviral treatment. *Ann Hepatol.* 2018;17(1):64-75.

**Goh J, Coughlan B, Quinn J, O'Keane JC, Crowe J.** Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(8):833-8.

**Gómez-Domínguez E, Mendoza J, Rubio S, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey, Moreno-Otero R.** Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(3):513-8.

**Goutagny N, Fatmi A, De Ledinghen V, Penin F, Couzigou P, Inchauspé G, Bain C.** Evidence of viral replication in circulating dendritic cells during hepatitis C virus infection. *J Infect Dis.* 2003;187(12):1951-8.

**Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H.** Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S45-57.

**Grasso A, Malfatti F, Testa R.** Are metabolic factors still important in the era of direct antiviral agents in patients with chronic hepatitis C?. *World J Gastroenterol.* 2013;19(41):6947-56.

**Grupo EuroQol** [internet]. [Citado 29 de agosto de 2018]. Recuperado de: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-valuesets/crosswalk-index-value-calculator/>

**Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ.** Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(9):553-62.

**Haseltine EL, Penney MS, George S, Kieffer TL.** Successful treatment with telaprevir-based regimens for chronic hepatitis C results in significant improvements to serum markers of liver fibrosis. *J Viral Hepat.* 2015;22(9):701-7.

**Hashimoto S, Yatsunami H, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Nagaoka S, et al.** Rapid increase in serum low-density lipoprotein cholesterol concentration during hepatitis C interferon-free treatment. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163644.

**Heeren M, Sojref F, Schuppner R, Worthmann H, Pflugrad H, Tryc AB, et al.** Active at night, sleepy all day--sleep disturbances in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60(4):732-740.

**Helbling B, Overbeck K, Gonvers JJ, Malinverni R, Dufour JF, Borovicka J, et al.** Host-rather than virus-related factors reduce health-related quality of life in hepatitis C virus infection. *Gut.* 2008;57(11):1597-603.

**Henry L, Younossi Z.** Patient-reported and economic outcomes related to sofosbuvir and ledipasvir treatment for chronic hepatitis C. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016;16(6):659-665.

**HEP Drug Interaction Checker, Liverpool University.** Disponible en: <http://hepdruginteractions.org/>



**Herdman M, Badia X, Berra S.** EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality of life in primary care. *Aten Primaria.* 2001;28(6):425-30.

**Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al.** Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011;20(10):1727-36.

**Herreros Martínez B, Almela Notari P, Amorós García C.** Measuring health-related quality of life (HRQoL) in functional dyspepsia: is it really important?. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(1):7-9.

**Hézode C, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, Dhumeaux D, Pawlotsky JM.** Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections. *J Viral Hepat.* 2004;11(5):455-8.

**Hézode C, Castéra L, Roudot-Thoraval F, Bouvier-Alias M, Rosa I, Roulot D, et al.** Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(6):656-63.

**Hlaing NKT, Mitrani RA, Aung ST, Phyo WW, Serper M, Kyaw AMM, et al.** Safety and efficacy of sofosbuvir-based direct-acting antiviral regimens for hepatitis C virus genotypes 1-4 and 6 in Myanmar: Real-world experience. *J Viral Hepat* 2017;24(11):927-935.

**Hsu PC, Federico CA, Krajden M, Yoshida EM, Bremmer KE, Anderson FH, et al.** Health utilities and psychometric quality of life in patients with early- and late-stage hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(1):149-57.

**Huckans M, Fuller BE, Olavarria H, Sasaki AW, Chang M, Flora KD, et al.** Multi-analyte profile analysis of plasma immune proteins: altered expression of peripheral immune factors is associated with neuropsychiatric symptom severity in adults with and without chronic hepatitis C virus infection. *Brain Behav.* 2014;4(2):123-42.

**Hung CH, Wang JH, Hu TH, Chen CH, Chang KC, Yen YH, et al.** Insulin resistance is associated with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol.* 2010;16(18):2265-71.

**Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, Gudex C, Niewada M, Scalone L, et al.** Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. *Qual Life Res.* 2013;22(7):1717-27.

**Juanbeltz R, Goñi Esarte S, Úriz-Otano JI, Martínez Echeverría A, Elizalde I, Zozaya JM, et al.** Safety of oral direct acting antiviral regimens for chronic hepatitis C in real life conditions. *Postgrad Med.* 2017;129(4):476-483.

**Juanbeltz R, Martínez-Baz I, San Miguel R, Goñi Esarte S, Cabasés JM, Castilla J.** Impact of successful treatment with direct-acting antiviral agents on health-related quality of life in chronic hepatitis C patients. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205277.

**Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Simonsen L, Kane M.** Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates. *Bull World Health Organ.* 1999;77(10):801-7.

**Kasai D, Adachi T, Deng L, Nagano-Fujii M, Sada K, Ikeda M, et al.** HCV replication suppresses cellular glucose uptake through down-regulation of cell surface expression of glucose transporters. *J Hepatol.* 2009;50(5):883-94.

**Koutsoudakis G, Fornis X, Pérez-Del-Pulgar S.** The molecular biology of hepatitis C virus. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(4):280-93.

**Kracht PAM, Lieveld FI, Amelung LM, Verstraete CJR, Mauser-Bunschoten EP, de Bruijne J, et al.** The impact of hepatitis C virus direct-acting antivirals on patient-reported outcomes: a Dutch prospective cohort study. *Infect Dis Ther.* 2018;7(3):373-385.

**Kramer-Hämmerle S, Rothenaigner I, Wolff H, Bell JE, BrackWerner R.** Cells of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus. *Virus Res.* 2005;111(2):194-213.

**Kwong AD, Kauffman RS, Hurter P, Mueller P.** Discovery and development of telaprevir: an NS3-4A protease inhibitor for treating genotype 1 chronic hepatitis C virus. *Nat Biotechnol.* 2011;29(11):993-1003.

**Lang CA, Conrad S, Garrett, Battistutta S, Cooksley WG, Dunne MP, Macdonald GA.** Symptom prevalence and clustering of symptoms in people living with chronic hepatitis C infection. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31(4):335-44.

**Lange CM, von Wagner M, Bojunga J, Berg T, Farnik H, Hassler A, et al.** Serum lipids in European chronic HCV genotype 1 patients during and after treatment with pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(11):1303-7.

**Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Esteban JI, Jardi R, Simo R.** Diabetes is the main factor accounting for the high ferritin levels detected in chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes care.* 2004;27(11):2669-75.

**Les I, Doval E, Flavià M, Jacas C, Cárdenas G, Esteban R, et al.** Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(2):221-7.

**Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al.** Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated metanalysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726-36.

**Llanes MS, Palacios NS, Piccione M, Ruiz MG, Layana.** Molecular aspects of the antiviral response against hepatitis C implicated in vaccines development. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(4):273-80.

**Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE, Carulli N, Ruggiero G.** Hepatitis C and steatosis: a reappraisal. *J Viral Hepat.* 2006;13(2):73-80.

**López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al.** [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac Sanit.* 2010;24(2):154-70.

**Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al.** Factors of accuracy of transient elastography (fibrosan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2009;49(4):1083-9.

**Maan R, van Tilborg M, Deterding K, Ramji A, van der Meer AJ, Wong F, et al.** Safety and effectiveness of direct-acting antiviral agents for treatment of patients with

chronic hepatitis C virus infection and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(12):1821-1830.

**Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al.** Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferón and ribavirin. *Hepatology*. 2010;51(4):1122-6.

**Marcellin F, Roux P, Protopopescu C, Duracinsky M, Spire B, Carrieri MP.** Patient-reported outcomes with direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: current knowledge and outstanding issues. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(3):259-268.

**Mascia C, Vita S, Zuccalà P, Marocco R, Tieghi T, Savinelli S, et al.** Changes in inflammatory biomarkers in HCV-infected patients undergoing direct acting antiviral-containing regimens with or without interferon. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179400.

**Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londoño MC, Hernández-Gea V, Ruiz P, et al.** Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology*. 2018;67(5):1683-1694.

**McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al.** Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1485-92.

**McHutchison JG, Ware JE, Jr., Bayliss MS, Pianko S, Albrecht JK, Cort S, et al.** The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol*. 2001;34(1):140-7.

**Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL.** Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):592-9.

**Meissner EG, Lee YJ, Osinusi A, Sims Z, Qin J, Sturdevant D, et al.** Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in

chronic hepatitis C virus, genotype 1-infected patients. *Hepatology*. 2015;61(3):790-801.

**Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al.** Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77-87.

**Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.** Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad; 2015 [citado 3 de marzo de 2018]. Recuperado de: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan\\_estrategico\\_hepatitis\\_C.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf)

**Miyanari Y, Atsuzawa K, Usuda N, Watashi K, Hishiki T, Zayas M, et al.** The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C production. *Nat Cell Biol*. 2007;9(9):1089-97.

**Mohamed HR, Abdel-Azziz MY, Zalata KR, Abdel-Razik AM.** Relation of insulin resistance and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2009;3(2):177-86.

**Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, Calabrese M, Zanusso G, Gajofatto A, et al.** *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):11974-83.

**Morales AL, Junga Z, Singla MB, Sjogren M, Torres D.** Hepatic C eradication with sofosbuvir leads to significant metabolic changes. *World J Hepatol*. 2016;8(35):1557-1563.

**Morishima C, Shiffman ML, Dienstag JL, Lindsay KL, Szabo G, Everson GT, et al.** Reduction in hepatic inflammation is associated with less fibrosis progression and fewer clinical outcomes in advanced hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1388-98.

**Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, et al.** Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134(2):416-23.

**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;152(1):142-156.

**Negro F, Sanyal AJ.** Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenic data. *Liver Int*. 2009;29(Suppl 2):26-37.

**Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al.** All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61(4):1127-35.

**Nielsen SU, Bassendine MF, Burt AD, Martin C, Pumeechockchai W, Toms GL.** Association between hepatitis C virus and very-low-density lipoprotein (VLDL)/LDL analyzed in iodixanol density gradients. *J Virol*. 2006;80(5):2418-28.

**Obhrai J, Hall Y, Anand BS.** Assessment of fatigue and psychologic disturbances in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32(5):413-7.

**Orive M, Antón-Ladislao A, González N, Matellanes B, Padierna JÁ, Cabriada JL, et al.** New psychometric data from the Spanish versions of the Glasgow Dyspepsia Severity Score and the Dyspepsia-Related Health Scale measures. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(1):10-18.

**Ortiz V, Berenguer M, Rayón JM, Carrasco D, Berenguer J.** Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):2408-14.

**Pan JJ, Bao F, Du E, Skillin C, Frenette CT, Waalen J, et al.** Morphometry confirms fibrosis regression from sustained virologic response to direct-acting antivirals for hepatitis C. *Hepatology Commun*. 2018;2(11):1320-1330.

**Par A, Par PG, Berki I, Miseta A, Hegedus G, Mozyk G, et al.** Peg-IFN plus ribavirin therapy suppresses plasma TGF-1 beta, hyaluronic acid and procollagen-III peptide levels in patients with chronic hepatitis C independently of virological response. *J Hepatol*. 2006;44 (Suppl 2):222.

**Pawlotsky JM.** Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S65-73.

- Pawlotsky JM.** Hepatitis C virus genetic variability: pathogenic and clinical implications. *Clin Liver Dis.* 2003;7(1):45-66.
- Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM.** Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology.* 2004;39(1):5-19.
- Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, Rini F, Caldarella R, Calvaruso V, et al.** Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *J Hepatol.* 2018;69(1):18-24.
- Pietsch V, Deterding K, Attia D, Ringe KI, Heidrich B, Cornberg M, et al.** Long-term changes in liver elasticity in hepatitis C virus-infected patients with sustained virologic response after treatment with direct-acting antivirals. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(8):1188-1198.
- Poynard T, Munteanu M, Deckmyn O, Ngo Y, Drane F, Messous D, et al.** Applicability and precautions of use of liver injury biomarker FibroTest. A reappraisal at 7 years of age. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:39.
- Price JC, Murphy RC, Shvachko VA, Pauly MP, Manos MM.** Effectiveness of telaprevir and boceprevir triple therapy for patients with hepatitis C virus infection in a large integrated care setting. *Dig Dis Sci.* 2014;59(12):3043-52.
- Pybus OG, Barnes E, Taggart R, Lemey P, Markov PV, Rasachak B, et al.** Genetic history of hepatitis C virus in East Asia. *J Virol.* 2009;83(2):1071-82.
- Qing S, Ji D, Li B, Li F, Wang Y, Niu X, et al.** Improvement of glucose and lipid metabolism with pegylated interferon-a plus ribavirin therapy in Chinese patients chronically infected with genotype 1b hepatitis C virus. *Ann Saudi Med.* 2015;35(4):293-7.
- Ragusa R, Bertino G, Bruno A, Frazzetto E, Cicciu F, Giorgianni G, et al.** Evaluation of health status in patients with hepatitis C treated with and without interferon. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):17.
- Ramcharran D, Wahed AS, Conjeevaram HS, Evans RW, Wang T, Belle SH, et al.** Associations between serum lipids and hepatitis C antiviral treatment efficacy. *Hepatology.* 2010;52(3):854-63.

**Ramos-Casals M, la Civita L, de Vita S, Solans R, Luppi M, Medina F, et al.** Characterization of B cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57 (1):161-70.

**Reed KE, Rice CM.** Overview of hepatitis C virus genome structure, polyprotein, processing, and protein properties. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2000;242:55-84.

**Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al.** Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2614-8.

**Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, Bové A, Brito-Zerón P, Gómez ME, et al.** Life-Threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: clinical description and outcome of 279 patients. *Medicine (Baltimore).* 2013;92(5):273-284.

**Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD.** American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49(3):1017-44.

**Romero-Gómez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, et al.** Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* 2005;128(3):636-41.

**Romero-Gómez M.** Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2006;12(44):7075-80.

**Ruiz MA, Pardo A.** Calidad de vida relacionada con la salud: definición y utilización en la práctica médica. *Pharmacoecon. Span. Res. Artic.* 2005;2:31-43.

**Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, et al.** Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment of HCV-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology.* 2017;153(1):49-52.

**Saeed S, Moodie EEM, Strumpf E, Gill J, Wong A, Cooper C, et al.** Real-world impact of direct acting antiviral therapy on health-related quality of life in HIV/Hepatitis C co-infected individuals. *J Viral Hepat.* 2018;25(12):1507-1514.



**Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al.** Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29(12):1705-1713.

**Scalone L, Ciampichini R, Fagioli S, Gardini I, Fusco F, Gaeta L, et al.** Comparing the performance of the standard EQ-5D 3L with the new version EQ-5D-5L in patients with chronic hepatic diseases. *Qual Life Res.* 2013;22(7):1707-16.

**Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K.** Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(32):11033-53.

**Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Chazouilleres O, Poupon R.** Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: A possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2001;34(3):428-34.

**Seyam MS, Freshwater DA; O'Donnell K, Mutimer DJ.** Weight loss during pegylated interferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C\*. *J Viral Hepat.* 2005;12(5):531-5.

**Sharma P, Balan V, Hernandez J, Rosati M, Williams J, Rodriguez-Luna H, et al.** Hepatic steatosis in hepatitis C virus genotype 3 infection: does it correlate with body mass index, fibrosis, and HCV risk factors?. *Dig Dis Sci.* 2004;49(1):25-9.

**Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT.** Magnitude and kinetics of decrease in liver stiffness after antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):27-38.

**Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al.** Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014;59(1):318-27.

**Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F.** Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology.* 2005;41(4):790-800.

**Sporea I, Gilja OH, Bota S, Sirli R, Popescu A.** Liver elastography – an update. *Med Ultrason.* 2013;15(4):304-14.

**Sporea I, Lupusoru R, Mare R, Popescu A, Gheorghe L, Iacob S, et al.** Dynamics of liver stiffness values by means of transients elastography in patients with HCV liver cirrhosis undergoing interferon free treatment. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2017;26(2):145-150.

**Steinmann E, Penin F, Kallis S, Patel AH, Bartenschlager R, Pietschmann T.** Hepatitis C virus p7 protein is crucial for assembly and release of infectious virions. *PLoS Pathog.* 2007;3(7):e103.

**Stepanova M, Kanwal F, El-Serag HB, Younossi ZM.** Insurance status and treatment candidacy of hepatitis C patients: analysis of population-based data from the United States. *Hepatology.* 2011;53(3):737-45.

**Stepanova M, Nader F, Cure S, Bourhis F, Hunt S, Younossi ZM.** Patients' preferences and health utility assessment with SF-6D and EQ-5D in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir regimens. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(6):676-85.

**Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al.** Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43(6):1317-25.

**Syed GH, Amako Y, Siddiqui A.** Hepatitis C virus hijacks host lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(1):33-40.

**Tada S, Saito H, Ebinuma H, Ojio K, Yamagishi Y, Kumagai N, et al.** Treatment of hepatitis C virus with peg-interferon and ribavirin combination therapy significantly affects lipid metabolism. *Hepatol Res.* 2009;39(2):195-9.

**Tapper EB, Castera L, Afdhal NH.** Fibroscan (vibration-controlled transient elastography): where does it stand in the United States practice. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(1):27-36.

**Toccaceli F, Laghi V, Capurso L, Koch M, Sereno S, Scuderi M, et al.** Long-term liver histology improvement in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon. *J Viral Hepat.* 2003;10(2):16-33.

**Townsend K, Meissner EG, Sidharthan S, Sampson M, Remaley AT, Tang L, et al.** Interferon-free treatment of hepatitis C virus in HIV/Hepatitis C virus coinfecting subjects results in increased serum low-density lipoprotein concentration. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32(5):456-62.

**Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al.** FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6.

**van der Poorten D, Shahidi M, Tay E, Sessa J, Tran K, McLeod D, et al.** Hepatitis C virus induces the cannabinoid receptor 1. *PLoS One*. 2010;5(9). pii: e12841.

**Van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al.** Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15.

**Vanni E, Bugianesi E, Saracco G.** Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: Myth or reality?. *Dig Liver Dis*. 2016;48(2):105-11.

**Vergniol J, Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Tournan R, Terrebonne E, et al.** Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. *J Viral Hepat*. 2009;16(2):132-40.

**Vezali E, Aghemo A, Colombo M.** A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis. *Clin Ther*. 2010;32(13):2117-38.

**Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL.** Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology*. 1999;29(3):908-14.

**Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al.** A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.

**Wallace K, Burt AD, Wright MC.** Liver fibrosis. *Biochem J*. 2008;411(1):1-18.

**Walsh MJ, Vanags DM, Clouston AD, Richardson MM, Purdie DM, Jonsson JR, et al.** Steatosis and liver cell apoptosis in chronic hepatitis C: a mechanism for increased liver injury. *Hepatology*. 2004;39(5):1230-8.

**Wang HM, Hung CH, Lu SN, Chen CH, Lee CM, Hu TH, Wang JH.** Liver stiffness measurement as an alternative to fibrotic stage in risk assessment of hepatocellular carcinoma incidence for chronic hepatitis C patients. *Liver Int*. 2013;33(5):756-61.

**Wang JH, Yen YH, Yao CC, Hung CH, Chen CH, Hu TH, et al.** Liver stiffness-based score in hepatoma risk assessment for chronic hepatitis C patients after successful antiviral therapy. *Liver Int*. 2016;36(12):1793-1799.

**Ware JE, Jr., Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL.** Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. *Hepatology*. 1999;30(2):550-5.

**Weidner P, Boettche D, Zimmerer T, Burgermeister E, Teufel A, Ebert MPA, et al.** Impact of direct acting antiviral (DAA) treatment on glucose metabolism and reduction of pre-diabetes in patients with chronic hepatitis C. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(3):281-289.

**Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chan HL.** Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(10):1095-103.

**World Health Organization (WHO).** Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF. 2006. Disponible en: URL:[http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934\\_eng.pdf?ua=125](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf?ua=125).

**WHO.** Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection [Internet]. Switzerland: World Health Organization; 2016 [acceso 5 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>.

**Yeoh SW, Holmes ACN, Saling MM, Everall IP, Nicoll AJ.** Depression, fatigue and neurocognitive deficits in chronic hepatitis C. *Hepatol Int.* 2018;12(4):294-304.

**Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D.** Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut.* 1999;45(2):295-300.

**Younossi ZM, Boparai N, Price LL, Kiwi ML, McCormick M, Guyatt G.** Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(7):2199-205.

**Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E.** Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(6):647-52.

**Younossi ZM, Singer ME, Mir HM, Henry L, Hunt S.** Impact of interferon free regimens on clinical and cost outcomes for chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Hepatol.* 2014a;60(3):530-7.

**Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Gane E, Jacobson IM, Lawitz E, et al.** Minimal impact of sofosbuvir and ribavirin on health-related quality of life in chronic hepatitis C (CH-C). *J Hepatol.* 2014b;60(4):741-7.

**Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Jacobson IM, Gane E, Nelson D, et al.** Patient-reported outcomes in chronic hepatitis C patients with cirrhosis treated with sofosbuvir-containing regimens. *Hepatology.* 2014c;59(6):2161-9.

**Younossi X, Henry L.** Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C – the impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015a;41(6):497-520.

**Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, et al.** Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: results from the ION-1, -2 and -3 clinical trials. *Hepatology.* 2015b;61(6):1798-808.

**Younossi ZM, Stepanova M, Chan HL, Lee MH, Yu ML, Dan YY, et al.** Patient-reported outcomes in Asian patients with chronic hepatitis C treated with ledipasvir and sofosbuvir. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(9):e2702.

**Younossi ZM, Stepanova M, Reddy R, Manns MP, Bourliere M, Gordon SC, et al.** Viral eradication is required for sustained improvement of patient-reported outcomes in patients with hepatitis C. *Liver Int.* 2019;39(1):54-59.

**Youssef NF, El Kassas M, Farag A, Shepherd A.** Health-related quality of Life in patients with chronic hepatitis C receiving Sofosbuvir-based treatment, with and without Interferon: a prospective observational study in Egypt. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):1.

## **9. Anexos**





**ANEXO 1: Versión española del cuestionario EQ-5D-5L**



**Cuestionario de Salud.**

**Versión en español para  
España**

***(Spanish version for Spain)***

Debajo de cada enunciado, marque UNA casilla, la que mejor describe su salud HOY.

**MOVILIDAD**

- No tengo problemas para caminar
- Tengo problemas leves para caminar
- Tengo problemas moderados para caminar
- Tengo problemas graves para caminar
- No puedo caminar

**AUTOCUIDADO**

- No tengo problemas para lavarme o vestirme
- Tengo problemas leves para lavarme o vestirme
- Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme
- Tengo problemas graves para lavarme o vestirme
- No puedo lavarme o vestirme

**ACTIVIDADES COTIDIANAS** (*Ej.: trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre*)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo problemas leves para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo problemas moderados para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo problemas graves para realizar mis actividades cotidianas
- No puedo realizar mis actividades cotidianas

**DOLOR / MALESTAR**

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo dolor o malestar leve
- Tengo dolor o malestar moderado
- Tengo dolor o malestar fuerte
- Tengo dolor o malestar extremo

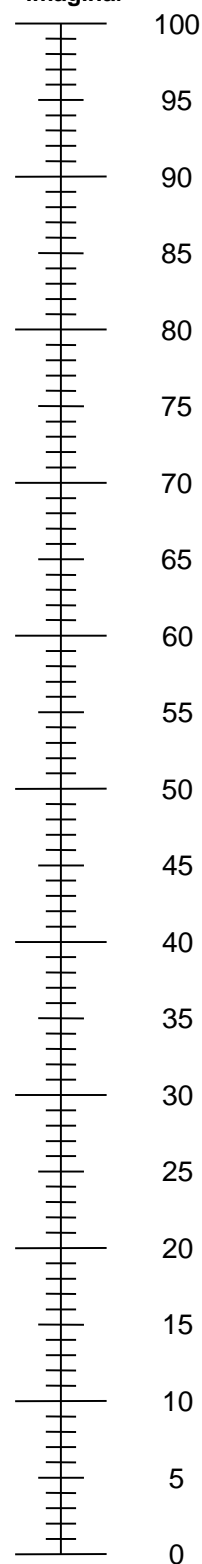
**ANSIEDAD / DEPRESIÓN**

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy levemente ansioso o deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido
- Estoy extremadamente ansioso o deprimido

- Nos gustaría conocer lo buena o mala que es su salud HOY.
- La escala está numerada del 0 al 100.
- 100 representa la mejor salud que usted se pueda imaginar.  
0 representa la peor salud que usted se pueda imaginar.
- Marque con una X en la escala para indicar cuál es su estado de salud HOY.
- Ahora, en la casilla que encontrará a continuación escriba el número que ha marcado en la escala.

SU SALUD HOY =

La mejor salud que  
usted se pueda  
imaginar



La peor salud que  
usted se pueda  
imaginar

## ANEXO 2: Índice de comorbilidad de Charlson (versión abreviada)

Enfermedad vascular cerebral	1
Diabetes	1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
Insuficiencia cardiaca/cardiopatía isquémica	1
Demencia	1
Enfermedad arterial periférica	1
Insuficiencia renal crónica (diálisis)	2
Cáncer	2
<b>Total =</b>	

---

## ANEXO 3: Actividad científica relacionada con la Tesis

### Comunicaciones en Congresos Nacionales

- Juanbeltz R, San Miguel R, **Goñi Esarte S**, Martínez Echeverría A, Elizalde I, Huarte MP, Úriz J, Gracia M, Zozaya JM. Póster: “Antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C crónica: análisis de efectividad en pacientes monoinfectados y coinfectados VHC/VIH en vida real”. 42 Congreso Anual Asociación Española para el Estudio del Hígado. 15 al 17 de febrero de 2017. Madrid.
- Juanbeltz R, **Goñi Esarte S**, San Miguel R, Elizalde I, Huarte MP, Zozaya JM, Sarobe M, Úriz JI. Póster: “Bilirrubina sérica y efecto de ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica tratados con nuevos antivirales de acción directa”. Semana de las Enfermedades Digestivas. Sociedad Española de Patología Digestiva. 9 al 11 de junio de 2017. Madrid.
- Ribeiro M, Gradín C, López Lareki M, Otero M, **Goñi Esarte S**, Juanbeltz R, López Ilundáin JM. Póster: “Y después de la cirrosis que me curen la diabetes. A propósito de un caso de manía secundaria a sofosbuvir y velpatasvir”. XX Congreso Nacional de Psiquiatría. 16 al 18 de noviembre de 2017. Barcelona.
- Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Castilla J, **Goñi Esarte S**, Úriz J, Zozaya JM, San Miguel R. Póster: “Impacto de los antivirales de acción directa sobre la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con hepatitis C crónica”. 43 Congreso Anual Asociación Española para el Estudio del Hígado. 21 al 23 de febrero de 2018. Madrid.
- **Goñi Esarte S**, Basterra Ederra M, Juanbeltz Zurbano R, Elizalde Apesteguia I, Martínez Echeverría A, Zozaya Urmeneta JM, Huarte Muniesa MP, Úriz Otano JI, Herrero Santos JI. Premio al mejor póster: “Estudio en vida real del efecto de la curación de la infección crónica por el virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa sobre la fibrosis hepática y el perfil metabólico”. XLI Reunión Vasco-Navarra de Patología Digestiva. 9 y 10 de noviembre de 2018. Bilbao.

- **Goñi Esarte S**, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Martínez A, Elizalde I, Castilla J<sup>2</sup>, San Miguel R, Herrero JI, Zozaya JM. Póster: “Curación de la infección crónica por el virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa: impacto a largo plazo sobre la calidad de vida de los pacientes”. 44 Congreso Anual Asociación Española para el Estudio del Hígado. 20 al 22 de febrero de 2019. Madrid.
- Juanbeltz R, Pérez-García A, Aguinaga A, Martínez-Baz I, Casado I, Burgui C, **Goñi-Esarte S**, Repáraz J, Zozaya JM, San Miguel R, Ezpeleta C, Castilla J. Póster: Progresos y dificultades en la eliminación de la infección por el virus de la hepatitis C en Navarra. 44 Congreso Anual Asociación Española para el Estudio del Hígado. 20 al 22 de febrero de 2019. Madrid.

### Comunicaciones en Congresos Internacionales

- Juanbeltz R, **Goñi Esarte S**, Martínez Echeverría A, Elizalde I, Zozaya JM, Castilla J, Úriz J, San Miguel R. Póster: “Lipid modification in hepatitis C virus-monoinfected patients treated with direct acting antivirals”. The International Liver Congress. The European Association for the Study of the Liver (EASL). 19 al 23 de abril de 2017. Amsterdam.
- Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Castilla Catalán J, **Goñi Esarte S**, Úriz J, Zozaya JM, San Miguel R. Póster: “Health utilities in Spanish chronic hepatitis C patients treated with direct acting antivirals in real life conditions”. The International Liver Congress. The European Association for the Study of the Liver (EASL). 11 al 15 de abril de 2018. París.
- Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Casado I, **Goñi-Esarte S**, San Miguel R, Cabasés JM, Castilla J. Comunicación oral: “Cambio en las dimensiones de salud tras la curación de la infección crónica por el virus de la hepatitis C”. XXXVI Reunión Científica Sociedad Española de Epidemiología y XIII Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia. 11 al 14 de septiembre de 2018. Lisboa.
- Juanbeltz R, **Goñi-Esarte S**, Martínez-Baz I, San Miguel R, Zozaya JM, Herrero JI, Larrayoz B, Sarobe M, Castilla J. Póster: “Health utilities in chronic hepatitis C patients one year after successful treatment with direct-acting antivirals”. 24th

Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). 27 al 29 de marzo 2019. Barcelona.

### **Cursos de formación general**

- Sesiones de formación continuada en patología del aparato digestivo (segunda edición). Impartido entre el 7 de octubre de 2016 y el 16 de junio de 2017. Pamplona.
- Beneficios globales del tratamiento antiviral en Hepatitis C. Entidad organizadora: Sociedad Española de Patología Digestiva. Impartido el 15 de septiembre de 2017. Madrid.
- Programa Ahction: Excelencia en la enfermedad hepática avanzada y trasplante hepático. Impartido entre el 25 de octubre y el 15 de diciembre de 2017. Barcelona.
- Curso de Postgrado en nuevos aspectos diagnósticos y terapéuticos en la enfermedad hepática crónica avanzada. Impartido el 21 de febrero de 2018. Madrid.
- XXXIII Jornadas de actualización en patología digestiva. Impartido del 25 al 26 de octubre de 2018. Pamplona.
- Sesiones de formación continuada en patología del aparato digestivo (tercera edición). Impartida entre el 27 de octubre de 2017 y el 29 de junio de 2018. Pamplona.

### **Colaboración docente**

- Moderación de la mesa redonda sobre Hepatitis C en las XXXII Jornadas de Actualización en Patología Digestiva. 26 al 27 de octubre 2017. Pamplona.
- Ponencia: “La simplicidad en la curación en el entorno actual”. XL Reunión Vasco-Navarra de Patología Digestiva. 24 de noviembre 2017. Pamplona.
- Coordinador de Prácticas/Profesor Clínico Asociado de la facultad de Medicina durante el curso académico 2017-2018.

- Tutor Docente/Profesor Clínico Asociado de la facultad de Medicina durante el curso académico 2018-2019.

### Publicaciones en revistas

- Juanbeltz R, **Goñi Esarte S**, Úriz-Otano JI, Martínez Echeverría, Elizalde I, Zozaya JM, Castilla J, San Miguel R. Safety of oral direct antiviral regimens for chronic hepatitis C in real life conditions. *Postgrad Med.* 2017;129(4):476-483.
- Juanbeltz R, Martínez-Baz I, San Miguel R, **Goñi Esarte S**, Cabasés JM, Castilla J. Impact of successful treatment with direct-acting antiviral agents on health-related quality of life in chronic hepatitis C patients. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205277.
- Juanbeltz R, Pérez-García A, Aguinaga A, Martínez-Baz I, Casado I, Burgui C, **Goñi-Esarte S**, Repáraz J, Zozaya JM, San Miguel R, Ezpeleta C, Castilla J; EIPT-VHC Study Group. Progress in the elimination of hepatitis C virus infection in Spain: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208554.
- **Goñi Esarte S**, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Castilla J, San Miguel R, Herrero JI, Zozaya JM. Long-term changes on health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C after viral clearance with direct-acting antiviral agents. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(6):445-452.
- **Goñi Esarte S**, Juanbeltz R, Zozaya JM, Úriz JI, Castilla J, Herrero JI. Modification of liver fibrosis, glucosa and lipid profile after hepatitis C virus clearance with direct-acting antiviral agents. [Aceptado en la revista *Gastroenterología y Hepatología*].



En esta sección se incluyen los artículos publicados por nuestro grupo de investigación que recogen parte de los resultados descritos en este trabajo:

1) Goñi Esarte S, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Castilla J, San Miguel R, Herrero JI, Zozaya JM. Long-term changes on health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C after viral clearance with direct-acting antiviral agents. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(6):445-452.

Goñi Esarte S, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Castilla J, San Miguel R, Herrero JI, Zozaya JM. Long-term changes on health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C after viral clearance with direct-acting antiviral agents. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2019, 111(6):445-452. <http://doi.org/10.17235/reed.2019.6063/2018>

2) Goñi Esarte S, Juanbeltz R, Zozaya JM, Úriz JI, Castilla J, Herrero JI. Modification of liver fibrosis, glucosa and lipid profile after hepatitis C virus clearance with direct-acting antiviral agents. [Aceptado en la revista *Gastroenterología y Hepatología*].

Goñi S, Juanbeltz R, Zozaya JM, Úriz JI, Castilla J, Herrero JI. Modification of liver fibrosis, glucosa and lipid profile after hepatitis C virus clearance with direct-acting antiviral agents. [Aceptado en la revista *Gastroenterología y Hepatología*].