

**Tratamiento de la hepatitis C crónica con antivirales
de acción directa de segunda generación: análisis de la
efectividad, seguridad e impacto sobre la calidad de
vida relacionada con la salud**

Tesis doctoral presentada por

Regina Juanbeltz Zurbano

Directores de tesis:

Ramón San Miguel Elcano

Jesús Castilla Catalán

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA

Pamplona, 2018

**Chronic hepatitis C treatment with second-generation
direct-acting antiviral agents: analysis of the
effectiveness, safety and impact on health-related
quality of life.**

Doctoral thesis presented by

Regina Juanbeltz Zurbano

Supervisors:

Ramón San Miguel Elcano, PharmD, BCPS, PhD.

Jesús Castilla Catalán, MD, PhD.

Health Science PhD Program

PUBLIC UNIVERSITY OF NAVARRE

Pamplona, 2018

A mi sobrino, Jon.

D. RAMÓN SAN MIGUEL ELCANO, DOCTOR EN FARMACIA Y
D. JESÚS CASTILLA CATALÁN, DOCTOR EN MEDICINA,

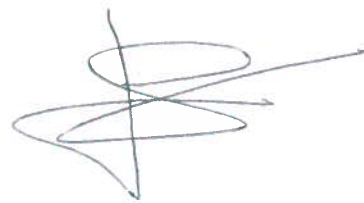
CERTIFICAN

QUE D^a. REGINA JUANBELTZ ZURBANO, LICENCIADA EN FARMACIA Y
DIPLOMADA EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA, HA REALIZADO EL
PROYECTO DE TESIS DOCTORAL TITULADO **“TRATAMIENTO DE LA
HEPATITIS C CRÓNICA CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA DE
SEGUNDA GENERACIÓN: ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD, SEGURIDAD E
IMPACTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA
SALUD”** BAJO SU DIRECCIÓN, Y REÚNE LOS REQUISITOS OPORTUNOS EN
BASE A LA NORMATIVA VIGENTE PARA SER PRESENTADO EN LA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD PÚBLICA DE
NAVARRA, Y DEFENDIDO ANTE EL TRIBUNAL CORRESPONDIENTE PARA
LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTOR.

Pamplona, 18 de Septiembre de 2018



Fdo. Ramón San Miguel Elcano



Fdo. Jesús Castilla Catalán

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría expresar mi agradecimiento a mis directores de tesis, el Dr. Ramón San Miguel Elcano y el Dr. Jesús Castilla Catalán. Gracias por la oportunidad que me habéis brindado con este proyecto de tesis doctoral, por la confianza que habéis depositado en mi persona y por vuestro esfuerzo e involucración en el proceso de enseñanza durante todo este tiempo. Siento que vuestra motivación y generosidad han sido fundamentales en mi formación en el campo de la investigación.

A los profesionales de Hepatología del Servicio de Digestivo y de la Sección de Enfermedades Infecciosas del Complejo Hospitalario de Navarra, tanto médicos/as como enfermeras, y especialmente al Dr. José Manuel Zozaya y al Dr. Jesús Repáraz. Por integrarme en el equipo durante el proyecto de investigación y permitirme aprender aspectos clínicos de la enfermedad.

A mis antiguos compañeros de Farmacia del Complejo Hospitalario de Navarra, por vuestros consejos y contribución a mi formación durante todos estos años. En particular, quisiera agradecer a mis compañeros FIR los momentos compartidos, y a Maite Sarobe por valorar mi esfuerzo y contar conmigo.

A mis actuales compañeros y compañeras del Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, y especialmente a la Sección de Enfermedades Transmisibles y Vacunaciones. Gracias Maite Arriazu por tu acogida y la alegría que sabes transmitir. A Iván Martínez e Itziar Casado, por vuestra ayuda y el ánimo que me habéis dado durante este trabajo.

También quisiera mostrar un afectuoso agradecimiento a todos los pacientes que accedieron a participar en este estudio.

Agradecer a las entidades financiadoras que han permitido desarrollar este trabajo.

No me puedo olvidar de mis amigas de siempre, Helena, Nekane, Edurne, Cristina, Amaia y Raquel; mis amigas de Torres del Río, Lorena, Yasmín y Cristine, y mis amigos de la Universidad, Itziar, Mónica, las dos Paulas, Montse, Malen y Rubén. Gracias por estar ahí y haber compartido conmigo entrañables momentos.

A mis padres, José Ignacio y M^a Cruz, por haber mostrado lo mejor de vuestra profesión en casa con vuestros hijos, y apoyarme en todo momento. A mis hermanos Aitor y

Joseba, y mi cuñada Aurora, por vuestro cariño y ser un ejemplo a seguir. A Javi, por tu paciencia y comprensión y por quererme tanto. Agradezco a toda mi familia y a la de Javi por estar a mi lado.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha realizado en el ámbito del proyecto de investigación EIPT-VHC, financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad dentro del Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud, y gestionado a través del CIBER de Epidemiología y Salud Pública del Instituto de Salud Carlos III.

Desde 2018 este trabajo se ha realizado dentro del contrato Río Hortega CM17/00095, cofinanciado por el Instituto de Salud Carlos III y el Fondo Social Europeo (Periodo de Programación 2014 – 2020. Unión Europea, «El FSE invierte en tu futuro»).

Las entidades financiadoras no participaron en el diseño del estudio, la recogida y el análisis de los datos, ni en la preparación de la presente memoria de tesis.

La autora y los directores de la tesis declaran no tener ningún conflicto de interés.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	1
ÍNDICE DE TABLAS.....	3
ÍNDICE DE FIGURAS.....	5
RESUMEN.....	7
LISTADO DE PUBLICACIONES.....	11
1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. Hepatitis C: aspectos generales.....	15
1.1.1. Epidemiología.....	15
1.1.2. Etiología: virus de la hepatitis C.....	18
1.1.3. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C.....	21
1.1.4. Diagnóstico de la hepatitis C crónica.....	23
1.1.5. Manifestaciones clínicas.....	26
1.2. Tratamiento de la hepatitis C crónica.....	29
1.2.1. Tratamiento clásico con interferón.....	30
1.2.2. Antivirales de acción directa de primera generación.....	32
1.2.2.1. Boceprevir	
1.2.2.2. Telaprevir	
1.2.2.3. Perfil de seguridad	
1.2.3. Antivirales de acción directa de segunda generación.....	36
1.2.3.1. Simeprevir	
1.2.3.2. Sofosbuvir	
1.2.3.3. Daclatasvir	
1.2.3.4. Sofosbuvir/ledipasvir	
1.2.3.5. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir	
1.2.3.6. Grazoprevir/elbasvir	
1.2.3.7. Sofosbuvir/velpatasvir	

1.3. Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud.....	52
1.3.1. Estimación de la prevalencia de hepatitis C en el entorno.....	52
1.3.2. Estrategia de tratamiento de la hepatitis C crónica con terapias libres de interferón.....	55
1.4. Calidad de vida relacionada con la salud.....	58
1.4.1. Medida de calidad de vida relacionada con la salud.....	59
1.4.2. Hepatitis C crónica y calidad de vida relacionada con la salud.....	60
2. JUSTIFICACIÓN.....	65
3. OBJETIVOS.....	69
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	73
5. RESULTADOS.....	83
5.1. Artículo 1.....	85
5.2. Artículo 2.....	97
5.3. Artículo 3.....	107
5.4. Artículo 4.....	139
6. DISCUSIÓN.....	163
7. CONCLUSIONES.....	199
8. BIBLIOGRAFÍA.....	203
9. ANEXOS.....	237
9.1. Anexo 1: Listado de publicaciones relacionadas con la memoria de la tesis doctoral que no forman parte de la misma.....	239
9.2. Anexo 2: Listado de trabajos relacionados con la memoria de la tesis doctoral presentados en Congresos.....	241
9.3. Anexo 3: Versión española del cuestionario EQ-5D-5L.....	247

ABREVIATURAS

AAD: antivirales de acción directa

ALT: alanina transaminasa

ARN: ácido ribonucleico

AST: aspartato transaminasa

AVAC: años de vida ajustados por calidad

BOC: boceprevir

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

DCV: daclatasvir

DSV: dasabuvir

EVA: escala visual analógica

GLE/PIB: glecaprevir/pibrentasvir

GZR/EBV: grazoprevir/elbasvir

HDL-C: lipoproteínas de alta densidad

IFN-a: interferón alfa

INR: razón normalizada internacional (siglas en inglés)

LDL-C: lipoproteínas de baja densidad

OBV/PTV/RTV: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

PENHC: Plan Estratégico Nacional para el abordaje de la hepatitis C

pegIFN: interferón pegilado

PRO: resultados percibidos por los pacientes (siglas en inglés)

RBV: ribavirina

RVS: respuesta viral sostenida

SMV: simeprevir

SOF: sofosbuvir

SOF/LDV: sofosbuvir/ledipasvir

SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir

SOF/VEL/VOX: sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

TEL: telaprevir

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Mecanismos de transmisión del virus de la hepatitis C.....	16
Tabla 2. Puntuación Child-Pugh.....	25
Tabla 3. Tasas de respuesta viral sostenida en ensayos clínicos fase III de sofosbuvir.....	41
Tabla 4. Ensayos clínicos de evaluación de la eficacia de daclatasvir en combinación con sofosbuvir.....	43
Tabla 5. Ensayos clínicos de sofosbuvir/ledipasvir para el tratamiento del genotipo 1.....	45
Tabla 6. Pautas de tratamiento recomendadas para sofosbuvir/ledipasvir en diferentes subgrupos de pacientes.....	47
Tabla 7. Ensayos clínicos de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir para el tratamiento del genotipo 1.....	48
Tabla 8. Combinaciones de antivirales de acción directa libres de interferón para el tratamiento de la hepatitis C crónica según el genotipo viral.....	57
Tabla 9. Ensayos clínicos con resultados percibidos por los pacientes en tratamiento con antivirales de acción directa.....	62
Tabla 10. Análisis conjunto de la eficacia de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir en ensayos clínicos fase III.....	167
Tabla 11. Resumen de los principales estudios de evaluación de la efectividad de antivirales de acción directa para el tratamiento del genotipo 1 en vida real...	169
Tabla 12. Resumen de la efectividad en vida real de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis C crónica en población coinfectada por VIH.....	173
Tabla 13. Variación en puntuaciones de calidad de vida en cuatro pacientes con fracaso virológico a antivirales de acción directa de segunda generación.....	184

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del virus de la hepatitis C.....	18
Figura 2. Genoma del virus de la hepatitis C y proteínas expresadas.....	19
Figura 3. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C.....	21
Figura 4. Esquema del estudio para la estimación de prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en Navarra.....	54
Figura 5. Cronología de los estudios de la tesis.....	75
Figura 6. Esquema para la evaluación de resultados en salud.....	77
Figura 7. Resultados en salud de los antivirales de acción directa.....	165

RESUMEN

Introducción

La hepatitis C crónica constituye un problema de salud pública de importante magnitud. El objetivo del tratamiento antiviral es eliminar la infección, para evitar la progresión de la enfermedad y sus complicaciones potencialmente graves. El tratamiento clásico basado en interferón ha sido reemplazado por antivirales orales de acción directa contra el virus, suponiendo un cambio relevante en el manejo de la enfermedad. Los ensayos clínicos de los antivirales de acción directa (AAD) de segunda generación mostraban resultados prometedores, con alta eficacia para conseguir la respuesta viral sostenida (RVS). Sin embargo, en el entorno controlado del ensayo clínico es habitual la exclusión de determinados grupos de pacientes, en los que los resultados terapéuticos pueden ser menos favorables. Los estudios observacionales en un contexto de práctica clínica permiten conocer el impacto real de esta nueva intervención terapéutica.

El objetivo fue evaluar los resultados en salud del tratamiento de la hepatitis C crónica con AAD de segunda generación en condiciones de vida real, en términos de efectividad, seguridad e impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes.

Material y métodos

La población de estudio fue la cohorte de pacientes que recibieron tratamiento libre de interferón con AAD de segunda generación en el Complejo Hospitalario de Navarra. El análisis de la efectividad y seguridad se llevó a cabo mediante el estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes que iniciaron tratamientos libres de interferón con los nuevos antivirales durante 2015. La información se obtuvo de la historia clínica informatizada del Servicio Navarro de Salud.

El tratamiento antiviral se consideró efectivo cuando se alcanzó la RVS, definida como la negativización de la viremia a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (post12). El análisis de la efectividad de los AAD se llevó a cabo por protocolo y por intención de tratar. La seguridad terapéutica se evaluó mediante variables objetivas, como la suspensión o modificación de la terapia, los fallecimientos y la variación de parámetros

de laboratorio desde la analítica basal, a la semana 4, semana 8 de tratamiento, fin de tratamiento y semana post12.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se estudió en la cohorte prospectiva de pacientes que iniciaban tratamiento entre mayo de 2016 y abril 2017. Se llevaron a cabo tres entrevistas para cada paciente con el cuestionario EQ-5D-5L: basal, semana 4 de tratamiento y semana post12. El impacto del tratamiento y de la RVS sobre la CVRS se evaluó mediante la variación en el porcentaje de problemas en cada dimensión de salud, en la mediana de utilidad y en la puntuación en la escala visual analógica (EVA), para el total de pacientes y por subgrupos.

La CVRS previa al tratamiento y una vez alcanzada la RVS se compararon con la CVRS de la población general española del mismo sexo y edad, obtenida de la Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12. Para cada dimensión de salud se calculó la razón del número de problemas observados en los pacientes del estudio y el número de problemas esperados en base a lo observado en la población general (razón O/E). Por otro lado, se calcularon las diferencias entre los valores de utilidad y las puntuaciones en la EVA de los pacientes y la media de estos valores en la población general de igual sexo y edad.

Resultados

La efectividad global de los AAD fue del 96,9% (IC 95%: 94,9-98,9) en el análisis por intención de tratar (284/293), y del 98,6% en el análisis por protocolo (284/288). Hubo 4 fracasos virológicos, en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, y uno de ellos estaba coinfectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La tasa de RVS fue superior al 95% en la mayoría de subgrupos establecidos según la presencia de cirrosis, coinfección por VIH, fracaso terapéutico previo a interferón, el genotipo viral o la combinación de AAD empleada.

El estudio de la seguridad terapéutica incluyó a 227 pacientes monoinfectados por el virus de la hepatitis C. No se produjo ningún abandono voluntario de la terapia y solamente en un caso se suspendió por toxicidad renal, en una paciente con insuficiencia renal basal estadio 3. Las alteraciones analíticas más frecuentes fueron la hiperbilirrubinemia (41,2%) y la anemia (32,6%), asociadas al empleo de ribavirina con

los AAD. Fueron de grado leve y transitorio durante el tratamiento. En el 8% de los pacientes se disminuyó la dosis de ribavirina, sin requerir el empleo de eritropoyetina ni transfusiones sanguíneas. Se produjo un aumento de colesterol total (+23 mg/dL) y LDL-c (+22 mg/dL) con la RVS, suponiendo un incremento de 38/188 (20%) pacientes con valores altos de colesterol (>200 mg/dL) después de la terapia.

La CVRS se analizó en 206 pacientes con RVS. Al comparar la CVRS referida antes del tratamiento y después de curar la infección, se observó un descenso en la proporción de pacientes que referían problemas de movilidad (35% vs 24%, $p=0,012$), dolor/malestar (60% vs 42%, $p<0,001$) y ansiedad/depresión (57% vs 44%, $p=0,012$), con un aumento en el valor de utilidad y la puntuación en la EVA (+0,053 y +10 puntos respectivamente, $p<0,001$). Los pacientes coinfectados por el VIH también tuvieron incrementos en el valor de utilidad (+0,039, $p=0,036$) y la EVA (+5, $p=0,002$) al alcanzar RVS con los AAD. El análisis estratificado según el grado de fibrosis hepática mostró un beneficio mayor en los pacientes cirróticos, con mejora en el dolor/malestar, la ansiedad/depresión, la utilidad (+0,048, $p=0,027$) y la EVA (+15, $p<0,001$). Durante el tratamiento no hubo pérdida de utilidad asociada al uso de ribavirina. La edad intermedia (45-64 años) y la ansiedad/depresión previa al tratamiento se asociaron a mejoras mayores en la utilidad con la RVS, y la fibrosis moderada-avanzada y la cirrosis con mejoras mayores en la EVA.

La comparación de la CVRS con la de la población general mostró un deterioro en todos los dominios del EQ-5D-5L en los pacientes con hepatitis C crónica, a excepción del autocuidado (O/E=1.1). Después de la RVS persistían las diferencias con respecto a la población, con principal limitación en las actividades cotidianas (O/E=3,1; IC 95% 2.4-4.0), ansiedad/depresión (O/E=2,8; IC 95% 2.2-3.4) y la utilidad (-0,086, $p<0,001$). Sin embargo, la puntuación en la EVA pasó a asemejarse a la de la población (74,8 vs 76,5, $p=0,210$). Los pacientes cirróticos no consiguieron igualar su CVRS a la de la población general, con principal dificultad en las actividades cotidianas y el autocuidado. Por el contrario, los pacientes en estadios leves de la enfermedad se equipararon a la población después de la RVS, excepto en la ansiedad/depresión (O/E=2,7; IC 95% 1,8-4,0).

Conclusiones

El tratamiento de la hepatitis C crónica con AAD de segunda generación ha conseguido óptimos resultados en salud en una cohorte de pacientes en vida real, con una tasa de respuesta viral sostenida global superior al 97%. La efectividad fue elevada incluso en poblaciones clásicamente consideradas difíciles de tratar, como los pacientes coinfectados por VIH y cirróticos. Los AAD de segunda generación han demostrado tener un buen perfil de seguridad en práctica clínica, al atribuirse las principales alteraciones analíticas, hiperbilirrubinemia y anemia, al uso de ribavirina. Se detecta un incremento de colesterol total y LDL-c después de la RVS a AAD, por lo que es recomendable la monitorización del perfil lipídico en estos pacientes. La RVS tiene un impacto positivo sobre la calidad de vida relacionada con la salud, consiguiendo equipararla a la de población general española del mismo sexo y edad para los pacientes en los estadios más leves de la enfermedad.

LISTADO DE PUBLICACIONES

La presente memoria de tesis doctoral constituye un compendio de 4 trabajos de investigación, que han sido publicados, aceptados para publicación o están siendo evaluados para publicación actualmente bajo un proceso de revisión por pares, en revistas científicas de ámbito nacional e internacional.

1. ARTÍCULOS PUBLICADOS

Artículo 1

Juanbeltz Zurbano R, Zozaya Urmeneta JM, Reparaz Padros J, Castilla Catalan J, Sarobe Carricas MT, Uriz-Otano JI, Gracia Ruiz de Alda M, San Miguel R. [Effectiveness of second-generation direct-acting antivirals in chronic hepatitis C]. An Sist Sanit Navar. 2017;40(1):57-66.

Artículo 2

Juanbeltz R, Goni Esarte S, Uriz-Otano JI, Martinez Echeverria A, Elizalde I, Zozaya JM, Castilla J, San Miguel R. Safety of oral direct acting antiviral regimens for chronic hepatitis C in real life conditions. Postgrad Med. 2017;129(4):476-83.

2. ARTÍCULOS ACEPTADOS PARA PUBLICACIÓN

Artículo 3

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.

3. PUBLICACIONES EN PROCESO DE REVISIÓN

El siguiente artículo constituye una parte fundamental del trabajo de la Tesis. No ha sido posible su publicación previa a la fecha de solicitud de depósito, pero actualmente está siendo evaluado para su publicación en una revista científica internacional. La edición del artículo para ajustar su formato al documento de la memoria de tesis no ha modificado el contenido del mismo.

Artículo 4

Juanbeltz R, Castilla J, Martínez-Baz I, O'Leary A, Sarobe M, San Miguel R. Health-related quality of life in hepatitis C patients who achieve sustained virological response to direct-acting antivirals: a comparison with the general population. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Hepatitis C: aspectos generales

1.1.1. Epidemiología

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica, y constituye un problema de salud pública de importante magnitud. Se estima que más de 120 millones de personas en el mundo presentan anticuerpos frente al virus y 80 millones tienen una infección crónica, aunque la distribución geográfica no es homogénea [Gower et al. 2014]. La seroprevalencia global es mayor en Asia central, Asia del Este y Norte de África-Oriente Medio, siendo Egipto (15%), Pakistán (4,8%) y China (3,2%) los países con prevalencia más alta. En los países europeos las cifras oscilan entre el 0,1 y 5% [Muñoz-Gómez et al. 2013]. La Organización Mundial de la Salud estima la incidencia anual mundial en 3-4 millones de casos [World Health Organization 2016].

El VHC afecta solamente a humanos. La transmisión se produce a partir de las personas con infección activa, que durante muchos años pueden permanecer asintomáticas. El principal vehículo de transmisión es la sangre, siendo la vía de transmisión más eficiente la exposición parenteral o percutánea a sangre infectada. Otros mecanismos de transmisión posibles, aunque menos frecuentes que la vía parenteral, son la transmisión horizontal, perinatal y sexual (Tabla 1).

Los mecanismos de transmisión predominantes han evolucionado con el tiempo. Durante años la transmisión iatrogénica pudo tener un papel principal, favorecida por la progresiva extensión durante el siglo XX de procedimientos quirúrgicos, odontológicos, de la administración inyectada de medicamentos y de las transfusiones de sangre y hemoderivados. Como consecuencia, la infección por el VHC se propagó ampliamente por todo el mundo antes de que se conociera el agente causal y de que pudieran emprenderse medidas preventivas específicas. Las transfusiones sanguíneas, de hemoderivados y los trasplantes también fueron mecanismos de transmisión importante, hasta que se sistematizó la detección de anticuerpos anti-VHC en las donaciones de sangre y órganos en el año 1991. Resultado de esta intervención, el riesgo actual de infección después de una transfusión es muy bajo, estimado en menos de un caso entre 28 millones de unidades transfundidas [Bolton et al. 2013]. La transmisión

nosocomial asociada al uso de material contaminado o cuidados de salud sigue siendo una vía posible de infección, pero en la medida en que se extremen las medidas de higiene en el medio sanitario este mecanismo de transmisión se mantiene en niveles mínimos [Cornberg et al. 2011].

Tabla 1. Mecanismos de transmisión del virus de la hepatitis C

Parenteral

Trasfusiones de sangre, hemoderivados o trasplantes

Inyección de drogas con material compartido

Exposición a material médico contaminado, reutilizado o esterilizado inadecuadamente

Uso de material no estéril en rituales (circuncisión), prácticas de medicina tradicional (sangrías) u otras actividades en las que se penetre la piel (piercing, tatuajes)

Exposición accidental en personal sanitario

Horizontal

Asociada al uso compartido de material de aseo entre convivientes

Perinatal o materno infantil

Sexual

En algunos países la transmisión de infecciones en consumidores activos de drogas por vía parenteral, principalmente heroína, fue causa de epidemias importantes, como fue el caso de España. Otros mecanismos de transmisión posibles son la hemodiálisis, los piercing y tatuajes con material no estéril, el consumo de drogas por vía intranasal con lesión y sangrado de la mucosa, y la transmisión vertical. El riesgo de transmisión de madre a hijo es del 4-8%, pero en los casos de infección simultánea por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede alcanzar el 25% [World Health Organization 2016]. La vía sexual se considera poco eficiente para la transmisión del VHC, pero se ve favorecida cuando se producen exposiciones repetidas, relaciones sexuales cruentas con sangrado, relaciones anales no protegidas y por la presencia de infecciones de transmisión sexual. La identificación del mecanismo de transmisión puede ser más complejo cuando coexisten relaciones sexuales de alto riesgo con el consumo de drogas inhaladas o inyectadas [Moyer 2013]. Aunque la transmisión sexual es infrecuente entre

parejas heterosexuales, es más común en personas VIH positivas, particularmente entre hombres que mantienen sexo con hombres. Se estima que el VHC, aunque menos infeccioso que el virus de la hepatitis B, es hasta diez veces más infeccioso que el VIH. Como medida de prevención primaria es recomendable advertir a los pacientes de la conveniencia de emplear métodos barrera en las relaciones sexuales. El riesgo de infección entre convivientes en un mismo domicilio es mayor que en la población general. Esta transmisión horizontal del VHC se ha atribuido a pequeñas exposiciones a objetos contaminados con sangre, principalmente por el uso compartido de utensilios de aseo (cepillos de dientes, cuchillas de afeitar, utensilios de manicura, etc.).

El VIH y VHC comparten algunas vías de transmisión, y se calcula que 2,3 millones de personas están coinfectadas por ambos virus [Platt et al. 2016]. En España, entre un 30 y un 50% de las personas con VIH también están infectadas por el VHC [Soriano et al. 2011]. Tras la infección aguda por el VHC el 90 % de los pacientes con VIH desarrolla la enfermedad crónica, mientras que el riesgo de cronicidad en personas sin infección por el VIH es significativamente menor [Hernández et al. 2011]. La progresión de la fibrosis hepática en las personas con coinfección generalmente es más rápida, sobre todo cuando el recuento de CD4 es inferior a 200 células/mm³ [Graham et al. 2001], y el riesgo de descompensación hepática también es superior al de los pacientes monoinfectados incluso cuando la infección por VIH está controlada con tratamiento antirretroviral [Lo Re et al. 2014].

La mortalidad de los pacientes con hepatitis C crónica ha aumentado en las últimas décadas, consecuencia del envejecimiento de la población infectada y el desarrollo de complicaciones graves de la enfermedad como la cirrosis y el hepatocarcinoma [World Health Organization 2016]. Se estima que 333.000 personas fallecieron en 1990, 499.000 en 2010 y 704.000 en 2013 a causa de la enfermedad [Lozano et al. 2010; GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators]. En algunos países se está produciendo un nuevo incremento de infecciones por VHC entre jóvenes usuarios de droga por vía parenteral y hombres que mantienen sexo con hombres, muchos de ellos infectados por el VIH [Wandeler et al. 2015].

1.1.2. Etiología: virus de la hepatitis C

El VHC es un virus del género Hepacivirus perteneciente a la familia Flaviviridae, de la cual forman parte otros géneros como Flavivirus ó Pestivirus [Murphy et al. 1997]. Presenta una envoltura procedente de la célula hospedadora, en la que se insertan glicoproteínas virales (E1, E2) y moléculas de azúcares. Esta cubierta rodea a una nucleocápside icosaédrica, que engloba a su vez al ácido nucleico (Figura 1) [Choo et al. 1989].

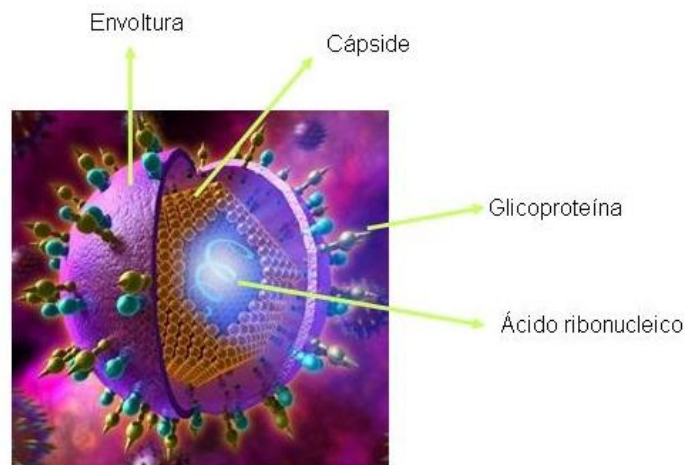


Figura 1. Estructura del virus de la hepatitis C

Fuente: elaboración propia

El genoma viral es una cadena espiral monocatenaria de ácido ribonucleico (ARN) de 9600 nucleótidos, en la que se distinguen dos regiones no codificantes en los extremos 5'UTR y 3'UTR y una región central codificante. Las regiones no codificantes son zonas altamente conservadas entre los VHC identificados en diferentes zonas del mundo, lo que sugiere una función importante en la replicación, expresión genética y estabilización del ARN viral. La región central codifica una poliproteína de 3011 aminoácidos, precursora de las diferentes proteínas virales por un proceso de proteólisis postraduccional mediado por proteasa. Estas proteínas se clasifican como estructurales (C, E1, E2) y no estructurales (NS2, NS3, NS4, NS5) (Figura 2).

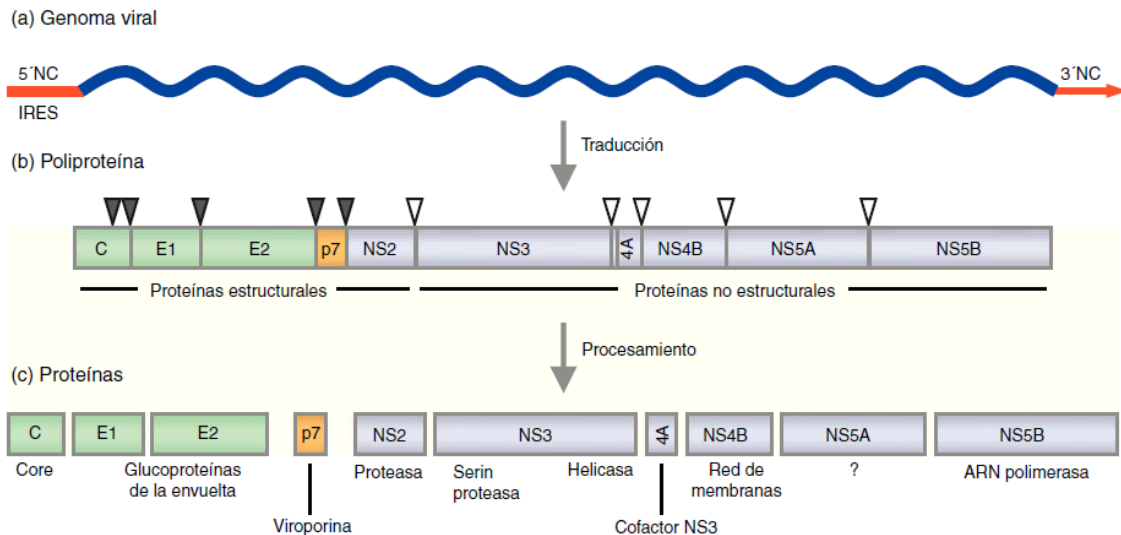


Figura 2. Genoma del virus de la hepatitis C y proteínas expresadas

Fuente: Cortesía de Koutsoudakis G, Fornis X, Perez-DeI-Pulgar S. [The molecular biology of hepatitis C virus]. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(4):280-93.

La proteína de la cápside o core se caracteriza por ser muy inmunógena, y su extremo N-terminal sirve como base antigénica para la detección de anticuerpos en el suero del paciente con hepatitis C [Hosein et al. 1991]. Las proteínas de la envoltura E1 y E2 están glicosiladas y constan de dos regiones hipervariables (HVR1 y HVR2) con alta tasa de mutabilidad, que determina la gran heterogeneidad de este virus y constituye uno de los mecanismos de escape del sistema inmunológico [Sekiya H et al. 1994]. Otras funciones identificadas para E2 son el reconocimiento y unión a la célula huésped y la fusión de membranas.

Las proteínas de la región no estructural NS2, NS3, NS4 y NS5 poseen propiedades enzimáticas, y participan en el ciclo de replicación viral. NS2 y NS3 están implicadas en el proceso autoproteolítico a nivel NS2/NS3; NS2 parece ser una metaloproteasa y NS3 tiene actividad serinproteasa en el ensamblaje del VHC y ARN helicasa para el desdoblamiento de la cadena de ácido nucleico durante la replicación y transcripción. La región NS4 codifica dos proteínas, NS4A y NS4B. La primera de ellas ejerce de cofactor de la actividad proteasa NS3. Las proteínas codificadas por la región NS5 son la NS5A, con función desconocida pero en probable relación con la replicación, y en la cual se localiza una región que podría determinar la resistencia al interferón (ISDR), y la NS5B (ARN polimerasa ARN dependiente) [Kato 2011].

La replicación del VHC es un proceso complejo, con una producción diaria de 10^{12} partículas víricas, mediado por una enzima ARN polimerasa con alta tasa de error. Los errores aleatorios que se producen durante la replicación dan lugar a mutaciones, que justifican la gran diversidad genética de este virus. Existen variaciones en las secuencias genómicas que dan lugar a la coexistencia en un mismo hospedador de varios virus estrechamente relacionados pero distintos (cuasiespecies) [Bennett et al. 2015]. Variaciones mayores en gran parte del genoma, y que se perpetúan filogenéticamente, definen poblaciones denominadas genotipos, con características comunes como una distribución geográfica concreta, mayor o menor prevalencia en determinados grupos de población, tropismo tisular o mayor o menor patogenicidad.

Actualmente el VHC se clasifica en 7 genotipos y 67 subtipos, y existen 20 secuencias genómicas que aún no se han podido clasificar [Smith et al. 2014]. Los genotipos 1, 2 y 3, y específicamente los subtipos 1a, 1b, 2a y 3a están ampliamente distribuidos y causan la mayoría de las infecciones en el mundo [Messina et al. 2015], mientras que el resto de genotipos se confinan en áreas geográficas concretas. 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]. Un nuevo genotipo del VHC, denominado genotipo 7, se ha identificado en Canadá en inmigrantes procedentes de África central [Smith et al. 2014].

Aguilera et al. han estudiado la prevalencia de genotipos en España en el periodo 2000-2015, siendo el 66,9% genotipo 1 (24,9% subtipo 1a y 37,9% subtipo 1b); 2,8% genotipo 2; 17,3% genotipo 3; 11,4% genotipo 4; 0,1% genotipo 5 y 0,02% genotipo 6 [Aguilera et al. 2017]. La distribución de los genotipos 1a, 3 y 4 se ha asociado al uso de drogas por vía parenteral, siendo más frecuentes en personas con coinfección por el VIH, y su proporción ha aumentado en los últimos años mientras que se ha producido un descenso en el genotipo 1b en España [Acero Fernández et al. 2018].

1.1.3. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C

El VHC puede causar manifestaciones agudas y crónicas. Se estima que el 15% de los pacientes debutan en forma de hepatitis aguda, con síntomas de aparición insidiosa e inespecíficos como anorexia, náuseas, vómitos, molestias gastrointestinales, mialgias o parestesias [Maheshwari et al. 2008]. Debido a que la infección es asintomática en la mayoría de los casos, raramente se diagnostica en su fase aguda [World Health Organization 2016]. El marcador más precoz de la infección es el ARN del VHC y una elevación de transaminasas.

La primoinfección por el VHC puede evolucionar de dos formas diferentes (Figura 3). Aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas eliminan el virus espontáneamente en un plazo de 6 meses, mientras que en el 55-85% restante continúa la replicación viral y el ARN-VHC permanece detectable más allá de los 6 meses, evolucionando a la forma crónica de la enfermedad [World Health Organization 2016].

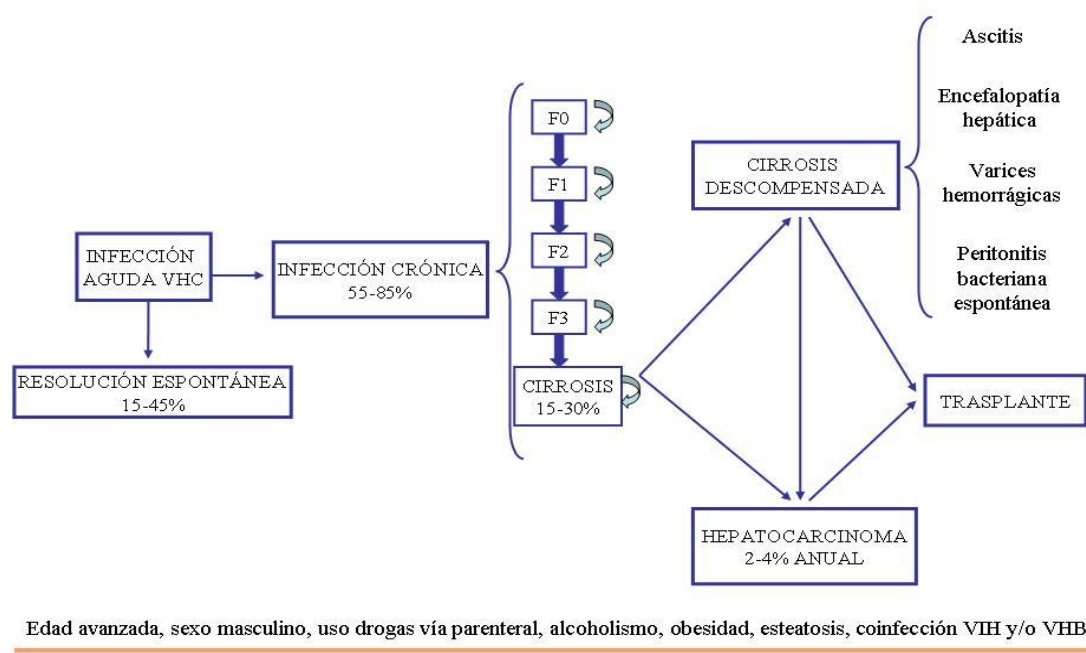


Figura 3. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C

Fuente: Elaboración propia a partir de “WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. April 2016”

Las personas con infección crónica presentan un grado variable de progresión de la inflamación y fibrosis hepática, en unos casos sin llegar a tener graves consecuencias y en otros pacientes con aparición de cirrosis y hepatocarcinoma. Se estima que entre el 15 y 30% de los pacientes con una infección crónica desarrollan cirrosis en un plazo de 20 años [World Health Organization 2016; Thein et al. 2008], con sus posibles complicaciones como el hepatocarcinoma en el 2-4% de los pacientes cada año [El-Serag et al. 2007] y la descompensación hepática en el 4-5% [Fattovich et al. 1997; Chen et al. 2006]. Además, la infección crónica por el VHC es la principal causa de trasplante hepático [Lingala et al. 2015; Ascher et al. 1994].

La progresión de la enfermedad se relaciona con una disminución de la calidad de vida de los pacientes junto a un incremento de la mortalidad [Ly et al. 2012; Spiegel et al. 2005]. En los estadios más graves, cuando se produce la descompensación de la cirrosis, la mortalidad anual asciende al 15% con una supervivencia media de 4,1 años [Sangiovanni et al. 2006, Mar et al. 2017]. Los pacientes que desarrollan hepatocarcinoma presentan una supervivencia media de 1,75 años si no reciben trasplante hepático [Mar et al. 2017].

Estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre la hepatitis C crónica y el hepatocarcinoma, con un riesgo entre 15 y 20 veces superior al de la población no infectada. En un estudio realizado en 1930 pacientes con carcinoma hepatocelular se asoció la infección por el VHC al desarrollo tumoral del 37% de los casos, y sólo el 9% de las lesiones se podían relacionar con el virus de la hepatitis B [Resnik et al. 1993]. La aparición de hepatocarcinoma generalmente tiene lugar en pacientes que ya han desarrollado cirrosis hepática, después de una media de 30 años desde el inicio de la infección. Los mecanismos moleculares implicados en este proceso han sido objeto de amplias investigaciones, sin existir datos concluyentes. La inflamación crónica y la liberación de citoquinas inducida por el VHC parecen contribuir a la proliferación celular. Esta división de los hepatocitos aumentaría las probabilidades de mutación espontánea y, por tanto, la activación de oncogenes celulares [Alonso et al. 1998; Zampino et al. 2013].

La evolución de la hepatitis C crónica se ve influenciada por ciertos factores como el contagio a una edad superior a los 40 años, el sexo masculino, el uso continuo de drogas por vía parenteral, el alcoholismo, la obesidad o esteatosis y la coinfección por el VIH o

el virus de la hepatitis B, que favorecen el avance de la enfermedad. La susceptibilidad genética de cada individuo también puede desempeñar un papel importante en la evolución de la hepatitis C, mientras que la carga viral no parece tener influencia. Del conocimiento de estos factores se deriva la posibilidad de realizar intervenciones no farmacológicas para prevenir las complicaciones hepáticas.

1.1.4. Diagnóstico de la hepatitis C crónica

El diagnóstico de la infección por el VHC se realiza mediante la detección de anticuerpos específicos frente al VHC y el ARN del virus. Entre las técnicas empleadas para la detección de anticuerpos están el enzimoimmunoanálisis de tercera generación y la prueba de inmunotransferencia recombinante [Richter 2002]. El enzimoimmunoanálisis es apropiado para el cribado de la infección, y un resultado negativo es suficiente para descartar la infección en sujetos inmunocompetentes. Para confirmar la presencia de estos anticuerpos y descartar falsos positivos se realiza la inmunotransferencia con antígenos recombinantes del VHC, que permite conocer la especificidad antigénica de los anticuerpos virales. Los anticuerpos se generan en la primoinfección, entre las semanas 2 y 8 de la infección aguda, y permanecen en el suero del paciente tanto en aquellos que tienen una resolución espontánea como en los que cronifica la infección. Por este motivo, las pruebas de detección de anticuerpos no permiten distinguir entre la fase aguda, crónica o la infección pasada [Organización Panamericana de la Salud 2017].

La confirmación de una infección activa en un paciente con resultado positivo en el enzimoimmunoanálisis se realiza mediante la detección de ARN del VHC en suero. La técnica más empleada es una prueba de amplificación genómica, denominada reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En las personas con posible exposición reciente al VHC, un análisis negativo no excluye la viremia, ya que puede ocurrir una disminución transitoria de la concentración del virus por debajo del umbral de detección de la prueba [Organización Panamericana de la Salud 2017]. En estos casos, es recomendable repetir la detección de ARN para confirmar que no hay replicación viral. En personas que se someten a un cribado sistemático (donantes, embarazadas, pacientes prequirúrgicos, etc.) un solo análisis negativo de ARN permite descartar la infección crónica.

Los resultados de estas pruebas de laboratorio permiten definir si un paciente ha tenido contacto con el virus y su sistema inmunitario lo ha eliminado (anticuerpos positivos y ARN del VHC negativo) o si presenta una infección activa en el momento de realización de las pruebas (anticuerpos positivos y ARN detectable). Sin embargo, no permiten diferenciar la infección aguda de la crónica, ya que en ambos casos habrá anticuerpos anti-VHC y ARN viral. Se considera que la infección es crónica cuando el ARN del VHC permanece en suero más de 6 meses [Chevaliez 2011]. En aquellos pacientes subsidiarios a tratamiento, habitualmente se completa la valoración mediante pruebas de cuantificación de la carga viral y de genotipado por secuenciación.

Cuando se confirma una hepatitis C crónica mediante diagnóstico microbiológico, se llevan a cabo otras pruebas de imagen y bioquímicas para valorar el estadio de la enfermedad. El estudio del grado de fibrosis hepática se ha realizado tradicionalmente mediante biopsia, considerada el “gold-standard”. Sin embargo, presenta inconvenientes como el tamaño de muestra de tejido que se puede obtener, que afecta a la fiabilidad del resultado y a la representatividad del tejido hepático, ya que la fibrosis puede no ser homogénea en el hígado. Además, es una técnica de coste elevado y no realizable en ciertos casos, por las contraindicaciones que presenta fundamentalmente si existen problemas de coagulación, o por sus posibles complicaciones. Por estos motivos, actualmente la biopsia ha sido reemplazada por la técnica de imagen elastografía (Fibroscan[®]) como método de elección para evaluar la fibrosis hepática [Marcellin et al. 2015b]. Es una prueba inocua, reproducible, fiable y de menor coste. Se basa en una onda de ultrasonidos que se transmite por el hígado, y cuya velocidad de propagación depende de la rigidez o dureza del tejido. Cuanto más duro sea el tejido la onda difunde a mayor velocidad, evidenciando un mayor deterioro hepático. La medición se expresa en kilo pascal (kPa) y permite clasificar el grado de fibrosis hepática según la escala Metavir (F0-F1, F2, F3, F4 o cirrosis) [Bedossa 1996].

Otros métodos indirectos no invasivos para la evaluación del grado de fibrosis hepática son el índice de APRI, FIB-4 o el índice de Forns, basados en fórmulas matemáticas a partir de parámetros bioquímicos, y que proporcionan un valor numérico que estima el grado de fibrosis [Wai et al. 2003; Forns et al. 2002; Vallet-Pichard et al. 2007].

Otra técnica de imagen utilizada para evaluar el estadio es la ecografía abdominal, que permite identificar signos de enfermedad hepática avanzada como la esplenomegalia, la ascitis o el hepatocarcinoma.

El diagnóstico de cirrosis no se realiza en base a signos clínicos o pruebas de laboratorio específicas, si bien ciertas alteraciones pueden ayudar a identificarla, como un incremento en la concentración sérica de bilirrubina (40%), hipoalbuminemia (10%), trombopenia o elevación de la Razón Normalizada Internacional (INR) [Lauer et al. 2001]. En la exploración física se puede encontrar hepatomegalia o esplenomegalia hasta en el 68% de los casos [Bashour et al. 2000].

La escala Child-Pugh es un sistema de estadificación que permite analizar el pronóstico de la enfermedad hepática crónica [Child et al. 1964]. Clasifica a los pacientes como clase A, B ó C en base a criterios clínicos y de laboratorio. Una puntuación total de 5-6 corresponde a Child-Pugh A; 7-9 puntos es Child-Pugh B y 10-15 puntos Child-Pugh C. Algunos regímenes terapéuticos están contraindicados en pacientes Child-Pugh B ó C, que corresponde a la existencia de cirrosis descompensada (Tabla 2).

Tabla 2. Puntuación Child-Pugh

Medición	Puntuación		
	1	2	3
Bilirrubina sérica (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albúmina sérica (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina			
*Segundos sobre el control	<4	4-6	>6
* INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada

Fuente: World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Versión actualizada abril 2016.

La concentración sérica de alfafetoproteína puede estar moderadamente elevada en la infección crónica del VHC como resultado del proceso natural de progresión de la enfermedad, sin implicar necesariamente el desarrollo de carcinoma hepatocelular o cirrosis [Taketa 1990]. No obstante, niveles elevados de alfafetoproteína requieren estudios de imagen para descartar una neoplasia.

1.1.5. Manifestaciones clínicas

El espectro clínico en pacientes con infección por VHC abarca una amplia gama de posibilidades, desde individuos asintomáticos con pruebas normales de función hepática hasta la existencia de enfermedad hepática (hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis, carcinoma hepatocelular y fallo hepático).

La infección por el VHC produce inflamación en el hígado, y su presencia crónica da lugar a una matriz extracelular fibrótica que puede degenerar en una lesión con distorsión del parénquima tisular y de la arquitectura vascular, que es la cirrosis hepática. Asimismo, la expresión de proteínas virales induce la transformación de las células mesenquimales estrelladas del espacio perisinusoidal en fibroblastos [Hernandez-Gea et al. 2011]. Lograr la eliminación del virus antes de alcanzar el estado de cirrosis puede frenar e incluso disminuir la fibrosis e inflamación, y evitar la progresión de la enfermedad. Por el contrario, una vez establecida la cirrosis es probable que la enfermedad siga progresando a pesar del aclaramiento viral, aunque a velocidad más lenta, con menor riesgo de complicaciones hepáticas y mayor supervivencia global [Shiratori et al. 2000; van der Meer et al. 2016].

El desarrollo de cirrosis suele ser silente en la mayoría de los pacientes, aunque éstos tienden a presentar más síntomas que aquellos en estadios menos avanzados. La presencia de cirrosis es un prerrequisito para la mayoría de las complicaciones hepáticas en pacientes con hepatitis C crónica, aunque no todos lleguen a desarrollarlas. Las más frecuentes son ascitis, varices esofágicas y gástricas secundarias a la hipertensión portal con posibilidad de sangrado, encefalopatía hepática y peritonitis bacteriana espontánea.

La evolución de la hepatitis C crónica está asociada a trastornos inmunológicos, autoinmunes y/o proliferativos así como a anormalidades metabólicas, por lo que los pacientes con infección crónica por el VHC pueden presentar síntomas extrahepáticos.

El sistema renal, el sistema cardiovascular, el sistema nervioso y la piel son las principales áreas afectadas, y aproximadamente el 40% de los pacientes desarrollan al menos una manifestación extrahepática [Cacoub et al. 2000]. Una de las más graves es la crioglobulinemia mixta, asociada con la infección por VHC con clara evidencia al estar presente este virus en el 90% de los casos [Latt et al. 2012]. Se trata de una vasculitis sistémica caracterizada por la formación de inmunocomplejos que precipitan a temperaturas inferiores a 37°C, afectando a vasos de mediano y pequeño calibre. La estimulación continuada de los linfocitos por la presencia de antígenos virales se ha descrito como posible causa de la aparición de crioglobulinemia [Charles et al. 2009]. Las manifestaciones clínicas pueden variar desde síntomas inespecíficos hasta púrpura, artralgias, afectación renal, neuropática y cutánea, que en algunos casos puede llegar a la acronecrosis. La edad superior a 60 años en el momento del diagnóstico y la afectación renal son los factores de peor pronóstico; la supervivencia a 5 años varía desde el 90% al 50% cuando ocurre la patología renal [Cacoub et al. 2014].

La infección por VHC se ha asociado con glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa [Johnson et al. 1993], y enfermedades hematológicas como el linfoma no-Hodgkin de células B [Peveling-Oberhag et al. 2013]. Una menor incidencia de linfoma en los pacientes que eliminan el virus confirma esta asociación y sugiere un papel preventivo del tratamiento del VHC [Kawamura et al. 2007].

El VHC también se ha relacionado con factores de riesgo cardiovascular, como la esteatosis, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. La presencia de grasa en el hígado se asocia con factores del hospedador, como la raza negra o el consumo de alcohol, y con factores relacionados con el virus. El genotipo 3 del VHC causa un incremento de esteatosis, de manera directa e indirecta como consecuencia de la resistencia a la insulina generada por el virus [Hui et al. 2003]. En personas con infección por el VHC y alto riesgo de diabetes, la probabilidad de desarrollar esta enfermedad es 11 veces superior a la de los pacientes no infectados, y el aclaramiento viral obtenido con el tratamiento disminuye el riesgo de la misma [Mehta et al. 2003; Berenguer et al. 2017]. Los mecanismos implicados no se conocen con exactitud. En modelos animales se ha identificado un incremento del factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), probablemente inducido por las proteínas del VHC, que inhibe los receptores de insulina en el hígado causando resistencia a la insulina y su posible evolución a diabetes

[Shintani et al. 2004]. Otros posibles mecanismos han sido descritos, implicando a la proteína supresora de la señalización por citocromo-7, la rapamicina en células de mamífero (mTOR), etc. La hepatitis C crónica puede considerarse un factor de riesgo cardiovascular por sí misma, al favorecer la aterosclerosis y producción de placas de ateroma, con una mayor morbi-mortalidad asociada a eventos isquémicos [Aslam et al. 2010].

Otras manifestaciones extrahepáticas descritas con mayor frecuencia en los individuos con hepatitis C son las enfermedades oftalmológicas, trastornos musculoesqueléticos y la afectación del sistema nervioso central. Éstos pacientes presentan una mayor prevalencia de deterioro cognitivo, depresión y fatiga no relacionados con el tratamiento farmacológico [Schaefer et al. 2012].

El tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica que presentan manifestaciones extrahepáticas puede ser complejo, y debe ser individualizado según la gravedad de la enfermedad hepática y la manifestación extrahepática asociada. En ocasiones puede requerir la colaboración entre especialidades médicas, para valorar la mejor opción terapéutica y optimizar el seguimiento clínico del paciente.

La hepatitis C crónica debe ser entendida como una enfermedad sistémica y no como una patología meramente hepática. Las consecuencias extrahepáticas ponen de manifiesto el impacto de esta enfermedad, que conlleva altos costes directos e indirectos.

1.2. Tratamiento de la hepatitis C crónica

El objetivo del tratamiento de la hepatitis C crónica es el aclaramiento viral para prevenir la progresión de la enfermedad y modificar su historia natural, y se mide mediante la obtención de una respuesta viral sostenida (RVS). La RVS se define como la presencia de viremia negativa 3-6 meses después de haber finalizado el tratamiento antiviral, y se ha observado su persistencia a largo plazo durante la vida del paciente [Swain et al. 2010]. Debido a que el VHC no se integra en el genoma humano, no existen células que actúen como reservorio después de eliminar la viremia, y se pueden considerar a los pacientes con RVS virológicamente curados.

La RVS se asocia a una evolución favorable de los pacientes mejorando su pronóstico y disminuyendo la mortalidad [Younossi et al. 2014b; Ng et al. 2011]. En pacientes sin cirrosis, la progresión de la enfermedad hepática tras la RVS es excepcional en ausencia de otros cofactores etiológicos (consumo de alcohol, obesidad, diabetes), por lo que se recomienda el alta médica de los pacientes sin fibrosis o con fibrosis moderada (F0-F2) con RVS [Asociación Española para el Estudio del Hígado y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2017].

En los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis compensada (F3-F4) existe mayor controversia sobre la posible evolución. La RVS se asocia a una regresión de la fibrosis, prevención de la aparición de varices esofágicas y mejora de la función hepática [Persico et al. 2017; Bruno et al. 2010], pero no se elimina el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma y otras complicaciones, principalmente en presencia de hipertensión portal [van der Meer et al. 2017 y Lens et al. 2015]. Por ello, se recomienda una monitorización continua en estos pacientes mediante estrategias de cribado con ecografía abdominal para el diagnóstico precoz del hepatocarcinoma.

El tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica ha experimentado una revolución como consecuencia de la autorización, en un corto periodo de tiempo, de nuevos antivirales orales de acción directa contra el VHC. La combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción persigue alcanzar un efecto antiviral sinérgico, disminuyendo la probabilidad de resistencia viral y permitiendo prescindir del empleo de interferón [Liang et al. 2013].

1.2.1. Tratamiento clásico con interferón

En 1991 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el interferón alfa (IFN- α), fármaco que modula la respuesta inmune frente a la infección crónica por el VHC. Administrado 3 veces a la semana durante 24 semanas, obtenía una RVS en el 8-12% de los pacientes tratados [Carithers et al. 1997], incrementándose al 13-19% con tratamientos de 48 semanas [McHutchison et al. 1998]. La tasa de RVS en pacientes genotipo 1 tratados durante 24 semanas era incluso menor, en torno al 2%. En 1998 la aprobación de la ribavirina (RBV), un análogo nucleósido oral con mecanismo de acción desconocido, aumentaba la RVS a un 35-43% cuando se asociaba a IFN- α en regímenes de 24-48 semanas [Poynard et al. 1998]. La RBV se administra diariamente en una dosis que oscila entre 800 mg y 1200 mg en función del peso corporal.

En 2001 se aprobó el interferón pegilado (pegIFN), que fija la molécula de IFN a una estructura química de la familia de los polietilenglicoles. El aumento del tamaño de la molécula conllevaba una eliminación más lenta del organismo, permitiendo mejorar la pauta de administración a una inyección subcutánea semanal en lugar de tres. Esta nueva presentación evitaba las fluctuaciones en los niveles de IFN, manteniendo un nivel estable del fármaco y aumentando la cifra de RVS cuando se administraba junto a RBV con respecto a la que se obtenía con IFN- α estándar [Lindsay et al. 2001]. No obstante, la RVS media continuaba siendo limitada, del 42-46% en los pacientes con genotipo 1 y del 76-82% en pacientes con genotipos 2 ó 3 [Fried et al. 2002; Manns et al. 2001].

El sistema inmunitario influye en la respuesta al tratamiento con pegIFN, ya que la existencia de polimorfismo en el codón que inicia la traducción del gen de la IL28B se ha asociado con la RVS [Thomas et al. 2009]. Los pacientes que presentan el polimorfismo CC tienen mayor probabilidad de obtener RVS. En concreto, estos pacientes tratados durante 48 semanas con pegIFN y RBV conseguían el doble de respuesta que los que presentaban el polimorfismo TT, con independencia de la raza. La distinta prevalencia del genotipo CC entre los americanos de origen europeo y los americanos de origen africano puede explicar hasta la mitad de las diferencias en las cifras de RVS obtenidas en ambos subgrupos [Ge et al. 2009].

Las principales limitaciones del tratamiento basado en IFN son una alta tasa de fracaso terapéutico, con efectos adversos frecuentes y cifras elevadas de abandono terapéutico.

Entre las reacciones adversas más características del IFN destaca el síndrome pseudogripal, caracterizado por la aparición de fiebre, cefalea y dolor muscular. Generalmente es de carácter leve y la administración de un fármaco antipirético como profilaxis puede atenuar el cuadro clínico.

La administración de IFN se ha asociado a un efecto mielosupresor, con una disminución del recuento total de leucocitos, plaquetas y aparición de anemia. El riesgo de desarrollar anemia era más alto en población femenina y cuando el tratamiento llevaba asociado RBV, observándose niveles de hemoglobina inferiores a 10 g/dL en el 15% de los pacientes que recibían biterapia durante 48 semanas. La alteración de los parámetros hematológicos comienza a producirse a partir de la segunda semana de tratamiento y puede requerir la disminución de la dosis, tanto de pegIFN como RBV, o incluso la suspensión del tratamiento. Se trata de una reacción adversa reversible, pudiendo recuperar los niveles basales aproximadamente después de 16 semanas [European Medicines Agency 2018a].

Con el empleo de interferones alfa se han notificado anomalías de la función tiroidea o empeoramiento de enfermedades tiroideas preexistentes. Antes de comenzar la terapia se recomendaba medir los niveles de TSH y T4, y monitorizarlos durante el curso del tratamiento si el paciente desarrollaba síntomas clínicos consistentes con una posible disfunción tiroidea.

De acuerdo al perfil de reacciones adversas hematológicas y bioquímicas de pegIFN, se recomendaba iniciar el tratamiento solamente en aquellos pacientes que tenían cifras de plaquetas $\geq 90.000/\text{mm}^3$, un recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1.500 células/ mm^3 y la función tiroidea adecuadamente controlada.

A nivel del sistema nervioso central se han observado efectos graves con pegIFN, concretamente depresión e ideación suicida durante el tratamiento e incluso tras su interrupción. Los interferones alfa también se han asociado a comportamiento agresivo, trastorno bipolar, manía, confusión y alteraciones del estado mental. El riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos secundarios a pegIFN era mayor si los pacientes presentaban problemas de abuso de sustancias, como alcohol o cannabis. Ante la aparición de síntomas psiquiátricos se consideraba la necesidad de un tratamiento adecuado, y si

persistían o empeoraban se interrumpía el tratamiento [European Medicines Agency 2018a].

1.2.2. Antivirales de acción directa de primera generación

En el año 2011, la autorización de boceprevir (BOC) y telaprevir (TEL) supuso un cambio conceptual en el tratamiento de la hepatitis C crónica. Fueron los primeros inhibidores de la proteasa NS3/4A, mecanismo de acción basado en la inhibición de la replicación viral. BOC y TEL presentan una elevada potencia frente al genotipo 1 del VHC, mientras que su eficacia frente a otros genotipos es escasa. También se caracterizan por tener baja barrera genética a la resistencia, que se manifiesta con una rápida aparición de variantes virales resistentes a la monoterapia. Debido a estas propiedades, la terapia con estos fármacos se asoció a pegIFN y RBV, y la triple terapia con BOC y TEL se convirtió en el estándar de tratamiento para los pacientes genotipo 1 [Poordad et al. 2011; Jacobson et al. 2011]. Los pacientes infectados por otros genotipos del VHC continuaron tratándose con biterapia pegIFN y RBV, a pesar de ser mal tolerada y estar contraindicada en un número elevado de pacientes.

La combinación de pegIFN y RBV junto a BOC o TEL aumentó la RVS al 70% en pacientes genotipo 1, aunque éste porcentaje variaba en función del subtipo, polimorfismo de la IL28B, el tipo de respuesta a un tratamiento previo y la gravedad del daño hepático.

Las principales limitaciones de los antivirales de acción directa (AAD) de primera generación fueron el aumento en la complejidad del régimen terapéutico, un perfil de toxicidad inesperado y superior al identificado en los ensayos clínicos pivotaes, su elevado coste y la inminente llegada de nuevos y prometedores AAD de segunda generación.

Con el objetivo de incrementar la eficiencia y la seguridad de los tratamientos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios definió unos criterios para el inicio de terapias con BOC o TEL [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014a; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014b].

Para los pacientes naïve o pretratados con grado de fibrosis F0-F1 se recomendaba esperar a la disponibilidad de AAD de segunda generación.

A los pacientes naïve con fibrosis \geq F2 y polimorfismo CC de la IL28B se les recomendaba biterapia con pegIFN y RBV durante una fase inicial de 4 semanas, denominada *lead-in*, y continuar con pegIFN/RBV si obtenían respuesta viral rápida. En cambio, si la carga viral era detectable después del *lead-in*, debían de continuar tratamiento con triple terapia con BOC o TEL. En el caso de los polimorfismos CT y TT se aconsejaba iniciar tratamiento directamente con la triple terapia.

En el caso de pacientes con recaída o respondedores parciales a interferón y con grado de fibrosis \geq F2, la triple terapia se convertía en el tratamiento de elección. Si la respuesta al tratamiento previo con interferón había sido nula, se recomendaba iniciar la fase de *lead-in* y en función de la respuesta continuar con triple terapia o suspender el tratamiento a la espera de las nuevas opciones terapéuticas.

1.2.2.1. Boceprevir

La eficacia y seguridad de BOC fue evaluada en los ensayos pivotaes SPRINT-2 y RESPOND-2. La dosis utilizada fue de 800 mg tres veces al día con comida, lo que suponía la administración diaria de doce cápsulas de 200 mg.

El estudio SPRINT-2 es un ensayo clínico fase 3 aleatorizado y controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia y seguridad de BOC en pacientes naïve genotipo 1 [Poordad et al. 2011]. Se incluyeron 1.097 pacientes que fueron aleatorizados en 3 brazos (1:1:1), con una fase de *lead-in* con pegIFN y RBV en todos los grupos. Posteriormente, el grupo control continuó recibiendo biterapia con pegIFN y RBV hasta completar 48 semanas de tratamiento. El brazo de BOC recibió triple terapia BOC/pegIFN/RBV también hasta la semana 48. El tercer brazo siguió triple terapia durante 24 semanas, guiada por respuesta: si la carga viral era indetectable en la semana 24 se finalizaba el tratamiento; la presencia de viremia suponía continuar con pegIFN y RBV hasta la semana 48.

La mayoría de los pacientes eran de raza blanca y tenían un grado de fibrosis hepática leve (80% de los casos). Se excluyeron pacientes coinfectados con el VIH y el virus de la hepatitis B, sujetos con enfermedad hepática descompensada, y aquellos con respuesta nula al tratamiento previo con pegIFN + RBV, definida como una disminución $< 2 \log_{10}$ en el ARN-VHC en la semana 12.

El parámetro empleado para evaluar la eficacia fue la RVS, definida como ARN-VHC indetectable 24 semanas después de la finalización del tratamiento. La eficacia fue similar en los dos brazos de tratamiento con BOC, alcanzando RVS el 67% de los tratados según respuesta y el 68% de los que recibieron triple terapia durante 44 semanas. El 40% de los pacientes del grupo control obtuvieron RVS.

El estudio RESPOND-2 es un ensayo clínico fase III que evaluó la eficacia de BOC en pacientes genotipo 1 tratados previamente con interferón [Bacon et al. 2011]. Se aleatorizaron 403 pacientes en 3 brazos de tratamiento, todos ellos con fase previa de *lead-in* de 4 semanas. Uno de los brazos recibió tratamiento con biterapia hasta la semana 48, otro BOC/pegIFN/RBV también hasta completar 48 semanas, y el tercer brazo recibió 32 semanas de triple terapia seguidas de 12 semanas con biterapia en el caso de tratarse de respondedores lentos (ARN-VHC detectable en la semana 8, pero indetectable en la semana 12).

La respuesta global fue del 59% RVS en el grupo con tratamiento guiado por respuesta y del 66% en el brazo que fue tratado con triple terapia durante 44 semanas. En cambio, el grupo control tuvo una RVS más modesta, del 21%. La tasa de RVS de los pacientes con una respuesta parcial previa a interferón fue de 40-52% y del 69-75% en el caso de los pacientes recaedores, en el grupo 2 y 3 respectivamente.

1.2.2.2. Telaprevir

La aprobación de TEL para el tratamiento de pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC se basó en los ensayos clínicos ADVANCE y REALIZE.

El estudio fase III ADVANCE, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo, incluyó a 1.088 pacientes para evaluar la eficacia de TEL en pacientes naïve [Jacobson et al. 2011]. Se randomizaron a los pacientes en 3 brazos paralelos de tratamiento. El primer brazo recibió placebo y pegIFN más RBV durante 12 semanas seguido de biterapia con pegIFN y RBV durante 36 semanas. Los brazos 2 y 3 incluían pacientes tratados con TEL durante 8 ó 12 semanas junto con pegIFN y RBV seguido de 12 ó 36 semanas de pegIFN y RBV en función de respuesta viral. Si se lograba una respuesta viral rápida (ARN indetectable en la semana 4) y una respuesta viral rápida extendida en la semana 12, el tratamiento se suspendía a las 24 semanas; en caso contrario se completaba el tratamiento con biterapia hasta la semana 48. El tratamiento

también se suspendía si la carga viral era superior a 1.000 UI/ml en la semana 4, no había una disminución de la carga viral de $2 \log_{10}$ UI/ml en la semana 12 o la carga viral volvía a ser positiva en cualquier momento entre las semanas 24 y 40.

La variable principal del estudio fue la RVS a las 24 semanas de la finalización del tratamiento. El 75% de los pacientes que recibieron TEL durante 12 semanas alcanzaron una RVS, el 69% de los pacientes tratados con TEL 8 semanas y 44% en el grupo control.

El ensayo clínico REALIZE fue el principal estudio realizado con TEL en pacientes previamente tratados [Zeuzem et al. 2011]. Es un estudio fase III, aleatorizado, en el que se distribuyeron los 663 pacientes incluidos en dos brazos con el fármaco de estudio y un grupo control. Los dos grupos de tratamiento recibieron TEL/pegIFN/RBV durante 12 semanas y pegIFN/RBV durante 36 semanas más; a uno de los grupos se administró la triple terapia desde el inicio mientras que el otro recibió un periodo de *lead-in* de 4 semanas. Los pacientes del grupo control tuvieron biterapia con pegIFN/RBV durante 48 semanas.

Las tasas de RVS en los pacientes que habían recaído en un tratamiento previo con interferón fueron del 88%, 83% y 24% en los grupos con y sin *lead-in* y en el brazo control, respectivamente. En los pacientes respondedores parciales a interferón los resultados de RVS fueron del 54%, 59% y 15% respectivamente, y en los respondedores nulos la RVS se limitó al 33%, 29% y 5% de los pacientes de cada grupo.

1.2.2.3. Perfil de seguridad

La asociación de BOC o TEL a pegIFN y RBV suponía un aumento de los efectos secundarios, especialmente anemia y exantema grave, respecto a los que ya presentaba el tratamiento clásico con biterapia. Los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis fueron especialmente susceptibles a estos efectos graves, e incluso presentaban mayor riesgo de mortalidad [Ghany et al. 2011].

Las reacciones adversas más destacables de TEL, por su frecuencia o gravedad, fueron la astenia (57%), náuseas (43%), anemia (37%), exantema o rash cutáneo (37%) y síntomas anorrectales (28%) como prurito, hemorroides y proctalgia [Jacobson et al. 2011].

Los efectos adversos más descritos para BOC fueron fatiga, cefalea, náuseas, disgeusia, anemia y neutropenia. Entre un 35-44% de los pacientes experimentaban disgeusia, y la neutropenia llegó a afectar al 14-25% de los pacientes [Poordad et al. 2011; Bacon et al. 2011].

Los estudios realizados con datos procedentes de la práctica clínica o vida real mostraron una toxicidad inesperada y superior a la notificada en los ensayos fase III [Hezodé et al. 2013; Hezodé et al. 2014]. El estudio realizado en la cohorte CUPIC fue uno de los principales estudios observacionales que analizó la triple terapia en pacientes cirróticos que no habían respondido a tratamiento previo con interferón. Se incluyeron 674 pacientes en tratamiento con AAD de primera generación de 56 centros de Francia, 398 con TEL y 260 con BOC. Los resultados mostraron una elevada tasa de efectos adversos, afectando a más del 40% de los pacientes, lo que provocó el abandono terapéutico en más del 10% de los casos. El manejo clínico de las reacciones adversas no fue sencillo, requiriendo la administración de eritropoyetina en el 50% de los pacientes, la suspensión o disminución de la dosis de RBV en el 16%, y transfusiones sanguíneas en 60 pacientes (12%) [Hezodé et al. 2013].

En base a los resultados obtenidos de la cohorte CUPIC, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió una nota informativa sobre el incremento de reacciones adversas en pacientes con cirrosis, plaquetopenia y niveles de albúmina por debajo de 3,5 g/dL [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014b].

1.2.3. Antivirales de acción directa de segunda generación

A finales del año 2014, se comercializan en España los primeros AAD de segunda generación. Su disponibilidad llevó asociada un incremento de las tasas de RVS, una importante disminución de la gravedad de las reacciones adversas y un acortamiento de la duración del tratamiento. Las distintas líneas de investigación se basaron en el estudio de diferentes dianas del ciclo replicativo, dando lugar a tres familias de AAD de segunda generación: inhibidores de proteasa NS3/4A de segunda oleada (*-previr*), inhibidores de la proteína NS5A (*-asvir*) e inhibidores de la polimerasa NS5B (*-buvir*).

La segunda generación de **inhibidores de la proteasa NS3/4A** sustituyó a BOC y TEL. Los nuevos fármacos se caracterizan por una mayor potencia, fundamentalmente frente a los genotipos 1, 2 y 4. No tienen actividad frente al genotipo 3, y apenas hay experiencia con los genotipos 5, 6 y 7. Por su farmacocinética son administrados una vez al día, y mejoran el perfil de tolerancia y resistencias respecto a los inhibidores de proteasa de primera generación. Recientemente se han autorizado en España los últimos fármacos de esta familia, glecaprevir y voxilaprevir, que aportan como principal mejora una actividad pangenotípica; otros comercializados son simeprevir, paritaprevir y grazoprevir.

Los **inhibidores de la proteína NS5A** tienen actividad frente a los genotipos 1 al 6, y al igual que los inhibidores de proteasa muestran más potencia frente al subtipo 1b que al 1a. Sus efectos adversos son de carácter leve y no suelen motivar la suspensión del tratamiento. Se administran en una única toma diaria y se caracterizan por tener una barrera genética a la resistencia moderada, siendo frecuente la aparición de variantes virales resistentes en pacientes que fracasan al tratamiento. Este hecho puede condicionar la elección del segundo tratamiento después del fracaso a estos AAD de segunda generación. Los inhibidores de la proteína NS5A disponibles en Europa a finales del año 2017 son daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, velpatasvir y elbasvir. Daclatasvir es el único que existe sin coformular, mientras que el resto están formulados junto a AAD de otras familias.

Los **fármacos inhibidores de la polimerasa NS5B** se clasifican en dos tipos: inhibidores de la polimerasa análogos a nucleósidos (sofosbuvir) y los no análogos (dasabuvir). Sofosbuvir es un fármaco con una elevada potencia antiviral y actividad pangenotípica. Tiene alta barrera genética, siendo excepcional la selección de cepas resistentes a este fármaco en pacientes que fracasan al mismo. Debido a estas características, es un fármaco muy utilizado en las diferentes pautas de tratamiento, tanto en primera como en segundas líneas [Hlaing et al. 2017].

A continuación se describen por orden cronológico los AAD de segunda generación disponibles en España durante el periodo de realización de esta tesis.

1.2.3.1. *Simeprevir*

Simeprevir (SMV) es activo frente a los genotipos 1, 4, 5 y 6, pero su eficacia para los genotipos 5 y 6 no se ha estudiado en ensayos clínicos, por lo que no debe utilizarse en estos pacientes. La dosis recomendada de SMV es de 150 mg una vez al día, administrada con comidas.

En 2014 se aprobaron estrategias terapéuticas basadas en la combinación de pegIFN, RBV y SMV, basadas en los resultados de los ensayos QUEST-1 [Jacobson et al. 2014], QUEST-2 [Manns et al. 2014] y PROMISE [Forns et al. 2014], que evaluaban la eficacia frente a pegIFN/RBV en pacientes mono infectados por el genotipo 1 del VHC.

Los dos estudios QUEST evaluaron la triple terapia con SMV en pacientes naïve. Los pacientes recibieron SMV/pegIFN/RBV durante 12 semanas, y según la respuesta se trataban durante 12 ó 36 semanas más con pegIFN/RBV. La cifra de RVS global fue del 80% en los pacientes que recibieron SMV, mientras que se limitó al 50% en un brazo tratado con biterapia. Los factores que influyeron en la RVS fueron el grado de fibrosis, el polimorfismo IL28B y la existencia de mutación Q80K. El 84% de los pacientes con fibrosis F0-F2 obtuvieron RVS, frente al 60% de los pacientes cirróticos. En el subgrupo con genotipo CC de la IL28B la RVS fue del 95% y en los pacientes con genotipo TT del 61%. Los pacientes infectados por el genotipo 1a con la mutación Q80K+ tuvieron una respuesta del 58%, mientras que el genotipo 1b logró una RVS del 85%.

En el ensayo PROMISE se analizó la eficacia en pacientes genotipo 1 no respondedores a interferón. Al igual que en los estudios QUEST, los pacientes fueron tratados con SMV/ pegIFN/RBV durante 12 semanas, y según la respuesta recibían pegIFN/RBV durante 12 ó 36 semanas adicionales. Igualmente, los factores asociados a peor respuesta fueron la cirrosis (74% RVS vs 82% en F0-F2), el polimorfismo IL28B (65% genotipo TT vs 89% genotipo CC) y mutación Q80K en pacientes genotipo 1a (47% Q80K+ vs 86% genotipo 1b).

El estudio RESTORE [Moreno et al. 2015] es un ensayo fase III, abierto, con un solo grupo, para evaluar la eficacia del tratamiento con SMV/pegIFN/RBV en pacientes genotipo 4 no tratados previamente o con fracaso al tratamiento previo con pegIFN/RBV. Los pacientes naïve o recaedores recibieron la triple terapia durante 12 semanas, seguido de 12 ó 36 semanas de pegIFN/RBV en función de la respuesta. En el

caso de los pacientes con respuesta parcial o nula a pegIFN se les administró pegIFN/RBV durante 36 semanas después de las 12 semanas de triple terapia con SMV. En el análisis por intención de tratar, la tasa de RVS global fue del 65% (70/107); 83% (29/35) en los pacientes naïve, 86% en los pacientes con recidiva previa (19/22), 60% (6/10) en los pacientes con respuesta parcial y 40% (16/40) en los pacientes respondedores nulos.

De acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomendó el uso de SMV en pacientes naïve y recaedores a pegIFN/RBV. La excepción fue en los pacientes infectados por el genotipo 1a que presentaron la mutación Q80K, debido a la eficacia limitada de la triple terapia con SMV en estos casos [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014c; Gimeno-Ballester et al. 2016].

En los datos agrupados de seguridad de los estudios fase 3, la mayoría de las reacciones adversas notificadas durante el tratamiento con SMV fueron de intensidad grado 1 ó 2. Las reacciones adversas con mayor incidencia fueron náuseas (22%), exantema y prurito (22%), disnea (11,8%), aumento de la bilirrubina en sangre (7,4%) y reacción de fotosensibilidad (5%). Las elevaciones de la bilirrubina directa e indirecta no se asociaron generalmente con aumento de las transaminasas hepáticas y se normalizaron al finalizar el tratamiento [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014c].

Al igual que BOC y TEL, SMV presenta un perfil de interacciones que puede dificultar su manejo en la práctica clínica. Es un fármaco que se metaboliza por el CYP3A4, por lo que no se recomienda administrar junto a sustancias que inducen o inhiben dicha isoenzima, ya que podría originar una exposición a SMV notablemente inferior o superior, respectivamente. A su vez SMV inhibe el CYP1A2 a nivel hepático, el CYP3A4 intestinal y proteínas transportadoras como la glicoproteína-P y el transportador de aniones OATP1B1, pudiendo alterar los niveles plasmáticos de los fármacos concomitantes que recibe el paciente, y por lo tanto, afectar a su seguridad.

1.2.3.2. Sofosbuvir

Sofosbuvir (SOF) es el primer análogo de nucleótidos inhibidor de la polimerasa NS5B que se autorizó en la Unión Europea para el tratamiento de la infección crónica por el

VHC, en enero de 2014. Es el primer AAD con actividad frente a todos los genotipos del VHC.

SOF es un profármaco análogo de pirimidina que es fosforilado intracelularmente a la forma activa trifosfato. El nucleósido trifosfato es un análogo de uridín trifosfato, con el cual compite por la incorporación a la zona activa de la NS5B polimerasa del VHC. La síntesis del ARN viral se inhibe al incorporarse el metabolito fosforilado a la cadena del ARN viral naciente producido por la ARN-polimerasa ARN-dependiente [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014d].

Una ventaja respecto a los inhibidores de proteasa es la pauta de administración más sencilla y cómoda de SOF, ya que los alimentos no afectan a su absorción, y por lo tanto se puede administrar con independencia de las comidas en una única dosis diaria de 400 mg.

Otra ventaja de SOF es un perfil de interacciones menos complejo que los inhibidores de la proteasa. El metabolismo de SOF es independiente de la vía del citocromo P450, por lo que se reducen las posibilidades de interacción farmacológica. No obstante, SOF es sustrato de la glicoproteína P, y fármacos inductores de la misma incrementan la expulsión del antiviral a nivel intestinal disminuyendo sus niveles plasmáticos.

Se dispone de un total de 22 estudios del desarrollo farmacológico y clínico de SOF, 4 de ellos de fase III: NEUTRINO, FISSION, FUSION y VALENCE.

El estudio NEUTRINO evaluó la eficacia de SOF/pegIFN/RBV en un solo brazo de pacientes naïve con genotipos 1, 4-6. La eficacia fue superior en los pacientes genotipo 1a respecto al 1b, y era limitada en los pacientes cirróticos [Lawitz et al. 2013].

El ensayo FISSION se llevó a cabo en pacientes naïve infectados por genotipos 2 y 3 del VHC. Es un estudio de no inferioridad, con el objetivo principal de evaluar la eficacia del tratamiento con SOF + RBV durante 12 semanas comparada con el estándar de tratamiento pegINF/RBV durante 24 semanas. La combinación SOF + RBV durante 12 semanas mostró ser no inferior, con unos porcentajes de RVS muy similares para ambos tratamientos. Los análisis de subgrupos muestran que, en el genotipo 2, la combinación de SOF + RBV durante 12 semanas consigue una RVS superior que pegIFN/RBV durante 24 semanas [Lawitz et al. 2013].

En el estudio FUSION se incluyeron pacientes con genotipo 2 ó 3 que no hubiesen respondido a un tratamiento previo basado en IFN, para evaluar la eficacia del tratamiento con SOF + RBV durante 12 ó 16 semanas. Los resultados sugieren que la prolongación del tratamiento a 16 semanas con SOF + RBV podría conseguir mayores tasas de RVS en pacientes con genotipo 3 y en pacientes cirróticos [Jacobson et al. 2013]. A raíz de estos resultados, se modificó el protocolo y se diseñó el estudio VALENCE para que pacientes infectados por genotipo 3 recibieran tratamiento durante 24 semanas. Este hecho supuso abrir el doble ciego, tratando finalmente 11 pacientes genotipo 3 durante 12 semanas y 250 durante 24 semanas [Zeuzem et al. 2014].

Los resultados obtenidos en los ensayos fase III se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Tasas de respuesta viral sostenida en ensayos clínicos fase III de sofosbuvir

	NEUTRINO	FISSION		FUSION		VALENCE	
	SOF/pegIFN/RBV 12 sem	SOF+RBV 12 sem	PegIFN/RBV 24 sem	SOF+RBV 12 sem	SOF+RBV 16 sem	SOF+RBV 12 sem	SOF+RBV 24 sem
% RVS (n RVS/N total)							
Global	91% (296/327)	67% (170/253)	67% (162/243)	50% (51/100)	73% (70/95)	-	-
F0-F3	93% (253/273)	72% (147/204)	74% (143/193)	64% (41/64)	76% (48/63)	-	-
Cirrosis	80% (43/54)	47% (23/49)	38% (19/50)	31% (11/36)	66% (21/32)	-	-
Genotipo							
1a	92% (206/225)	-	-	-	-	-	-
1b	83% (55/66)	-	-	-	-	-	-
2	-	97% (68/70)	78% (52/67)	82% (32/39)	89% (31/35)	93% (68/73)	-
3	-	56% (102/183)	63% (110/176)	30% (19/64)	62% (39/63)	27% (3/11)	84% (210/250)
4,5,6	97% (34/35)	-	-	-	-	-	-

Fuente: Elaboración propia a partir del Informe de Posicionamiento Terapéutico de Sofosbuvir [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014d].

La tolerancia de SOF fue óptima, si bien la triple terapia con SOF/pegIFN/RBV presentó un perfil de reacciones adversas similar a la doble terapia con pegIFN/RBV. Los principales efectos adversos descritos fueron fatiga, cefalea y náuseas. La buena tolerancia conllevó un bajo porcentaje de suspensiones del tratamiento, por debajo del 2%.

El estudio COSMOS tuvo como objetivo analizar la eficacia y seguridad de un régimen terapéutico libre de interferón, basado en 12 ó 24 semanas de tratamiento con SMV + SOF ± RBV en pacientes con infección crónica por el genotipo 1 del VHC [Lawitz et al. 2014]. Los resultados parecen ser independientes de la asociación o no de RBV y de la duración de tratamiento, con tasas de RVS del 90%. Esta evidencia permitió acortar la duración hasta las 12 semanas y mejorar el perfil de seguridad del tratamiento del genotipo 1.

En el momento de la comercialización, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios consideró SOF una opción para el tratamiento de pacientes en los que era necesario iniciar terapia por la progresión y gravedad de la enfermedad y no existían opciones terapéuticas alternativas. Estos pacientes eran principalmente trasplantados hepáticos o en lista de espera de trasplante hepático, pacientes cirróticos, aquellos que habían fracasado a inhibidores de la proteasa y pacientes en los que pegIFN estaba contraindicado. También se consideró el tratamiento con SOF en pacientes con menor grado de fibrosis, F2-F3, cuando se considerase que SOF aportaba valor añadido a las alternativas disponibles [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014d].

1.2.3.3. Daclatasvir

Daclatasvir (DCV) fue el primer inhibidor de la proteína NS5A disponible, y al igual que SOF presenta actividad pangotípica. Sin embargo, la ficha técnica de DCV sólo contempló regímenes de tratamiento para los genotipos 1, 3 y 4 [European Medicines Agency 2013]. Es utilizado en combinación con otros fármacos activos frente al VHC en función del genotipo, y la dosis recomendada es de 60 mg una vez al día con o sin alimentos.

La posibilidad de emplear regímenes libres de interferón se analizó en cinco estudios que combinaban DCV con SOF (Tabla 4).

Tabla 4. Ensayos clínicos de evaluación de la eficacia de daclatasvir en combinación con sofosbuvir

Ensayo clínico	Características pacientes	AAD	n RVS/N total	% RVS
AI444040	G1, naïve o fracaso a inhibidor proteasa	SOF+DCV±RBV 12 ó 24 semanas	125/126	99%
	G2, naïve	SOF+DCV±RBV 24 semanas	25/26	96%
	G3, naïve	SOF+DCV+RBV 24 semanas	16/18	89%
ALLY-1	G1, 2, 3, 4, 5 y 6 con cirrosis	SOF+DCV+RBV 12 semanas	50/60	83%
ALLY-2	G1, 2, 3, 4, 5 y 6 coinfección VIH, naïve	SOF+DCV 12 semanas	98/101	97%
	G1, 2, 3, 4, 5 y 6 coinfección VIH, fracaso IFN	SOF+DCV 12 semanas	51/52	98%
ALLY-3	G3, naïve	SOF+DCV 12 semanas	91/101	90%
	G3, fracaso terapéutico previo	SOF+DCV 12 semanas	44/51	86%
ALLY-3C	G3, cirrosis, naïve o fracaso previo	SOF+DCV+RBV 24 semanas	69/78	89%

Fuente: Elaboración propia a partir de la Ficha Técnica de daclatasvir (Daklinza®) [European Medicines Agency. Daklinza 2014].

En pacientes con genotipo 1 ó 4, DCV en combinación con SOF ± RBV durante 12 semanas se consideró una alternativa terapéutica a otras combinaciones de AAD libres de interferón. En los pacientes con fracaso previo o con presencia de cirrosis se recomendaba la extensión del tratamiento a 24 semanas.

El ensayo clínico ALLY-3 [Nelson et al. 2015] fue el principal estudio que valoró la eficacia de DCV junto a SOF en pacientes naïve y en pretratados infectados por el genotipo 3 del VHC. Se incluyeron 152 adultos que recibieron SOF/DCV durante 12

semanas. El 90% (91/101) de los pacientes no tratados previamente y el 86% (44/51) de los pacientes con fracaso previo al tratamiento alcanzaron RVS. La comparación con el estudio VALENCE, en el que SOF + RBV 24 semanas obtenía una tasa global de RVS del 84%, llevó a recomendar el uso de SOF + DCV en genotipo 3. Este hecho permitió evitar el uso de RBV y acortar la duración del tratamiento a 12 semanas en determinados subgrupos, y disponer de una combinación libre de IFN con cifras de RVS similares a las de otros genotipos. El análisis de subgrupos en el estudio ALLY-3 demostró diferencias en la respuesta al tratamiento de los pacientes genotipo 3 en función de la presencia de cirrosis. La RVS fue del 96% (105/109) en pacientes sin cirrosis y 63% (20/32) en los pacientes con cirrosis. En base a ello, la Agencia Española del Medicamento recomendó 24 semanas de tratamiento con SOF/DCV o la adición de RBV en los pacientes genotipo 3 cirróticos [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2015a].

Las principales reacciones adversas descritas para el tratamiento con SOF/DCV fueron cansancio, cefalea y náuseas; pero menos del 1% fueron categorizadas como grado 3 [European Medicines Agency 2013].

DCV se metaboliza a nivel hepático por el CYP3A4. Por este motivo, se contraindica su uso junto a fármacos o productos de herboristería que sean inductores de dicho citocromo, al poder causar una pérdida de eficacia. La dosis de DCV se debe disminuir a 30 mg cuando se emplee de manera concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4. DCV es sustrato e inhibidor de la glicoproteína P, pudiendo verse afectados sus niveles y los de otros fármacos que utilicen este transportador.

1.2.3.4. Sofosbuvir/ledipasvir

Es un fármaco coformulado que combina 400 mg de SOF, un inhibidor nucleótido de la polimerasa NS5B, y 90 mg de ledipasvir, inhibidor específico de la proteína NS5A. La dosis recomendada es de 1 comprimido una vez al día por vía oral con o sin alimentos [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2015c].

El desarrollo farmacológico de sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) se basó en 3 estudios fase III que englobaban datos de 1.950 pacientes con genotipo 1 del VHC (Tabla 5).

Tabla 5. Ensayos clínicos de sofosbuvir/ledipasvir para el tratamiento del genotipo 1

Ensayo clínico	Características pacientes	AAD	n RVS/N total	% RVS
ION-3	G1, naïve, sin cirrosis	SOF/LDV 8 semanas	202/215	94%
		SOF/LDV+RBV 8 semanas	201/216	93%
		SOF/LDV 12 semanas	208/216	96%
ION-1	G1, naïve, con o sin cirrosis	SOF/LDV 12 semanas	210/213	99%
		SOF/LDV+RBV 12 semanas	211/217	97%
		SOF/LDV 24 semanas	213/217	98%
		SOF/LDV+RBV 24 semanas	215/217	99%
ION-2	G1, fracaso IFN o inhibidores proteasa, con o sin cirrosis	SOF/LDV 12 semanas	102/109	94%
		SOF/LDV+RBV 12 semanas	107/111	96%
		SOF/LDV 24 semanas	108/109	99%
		SOF/LDV+RBV 24 semanas	110/111	99%
ION-4	G1 ó 4, coinfección VIH	SOF/LDV 12 semanas	321/335	96%

Fuente: Elaboración propia a partir de la Ficha Técnica de sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) [European Medicines Agency. Harvoni 2014].

En el estudio ION-3 la terapia con 8 semanas de SOF/LDV sin RBV mostró no inferioridad a SOF/LDV + RBV 8 semanas o SOF/LDV durante 12 semanas para los pacientes naïve sin cirrosis [Kowdley et al. 2014]. El estudio ION-1 también apoya un tratamiento de menor duración y sin RBV en pacientes naïve genotipo 1, aunque la evidencia disponible no permitió obtener conclusiones sólidas sobre la duración óptima del tratamiento en pacientes cirróticos (12 ó 24 semanas) al incluir un bajo número de pacientes [Afdhal et al. 2014a]. La eficacia en los pacientes genotipo 1 pretratados con

pegIFN+RBV ó inhibidores de proteasa se estudió en el ensayo ION-2 [Afdhal et al. 2014b].

En el momento de la autorización de SOF/LDV la recomendación general fue tratar durante 12 semanas a los pacientes no cirróticos, y en caso de existir cirrosis añadir RBV. Para el genotipo 3 del VHC se recomendó un tratamiento conservador de 24 semanas en pacientes que habían fracasado a una terapia previa o tenían cirrosis hepática (Tabla 6). No obstante, los datos clínicos para respaldar el uso de SOF/LDV en la infección por genotipo 3 son limitados, por lo que solo se debe contemplar en aquellos pacientes considerados de alto riesgo de progresión y cuando no existan opciones terapéuticas alternativas.

Inicialmente SOF/LDV se autorizó para el tratamiento de los genotipos 1, 3 y 4. En base a los resultados obtenidos en ensayos clínicos que continuaban en curso, y de acuerdo a la experiencia obtenida en vida real, la ficha técnica se ha ido modificando. En la última actualización, en diciembre de 2017, las indicaciones autorizadas son el tratamiento de los genotipos 1, 3, 4, 5 y 6 [European Medicines Agency 2014].

Los efectos secundarios más comunes son el dolor de cabeza y la fatiga de intensidad leve-moderada. La asociación de RBV incrementa los efectos secundarios, ya conocidos, como la anemia.

Ante un fracaso al tratamiento con SOF/LDV se debe llevar a cabo un estudio para evaluar la existencia de resistencias virales. Las resistencias del NS5A es posible que sean permanentes o de larga duración, y presentan resistencia cruzada para todos los miembros de la familia. En cambio, la aparición de resistencias para SOF es excepcional y se recomienda su reutilización junto a otros AAD para el retratamiento [European Association for the Study of the Liver 2017].

Tabla 6. Pautas de tratamiento recomendadas para sofosbuvir/ledipasvir en diferentes subgrupos de pacientes

Población de pacientes (monoinfectados y coinfectados por VIH)	Régimen terapéutico
Genotipos 1, 4, 5 ó 6 del VHC	
Sofosbuvir/ledipasvir 12 semanas	
No cirrosis	- <u>Genotipo 1, naïve</u> : sofosbuvir/ledipasvir 8 semanas
Cirrosis compensada	Sofosbuvir/ledipasvir + ribavirina 12 semanas ¹
Cirrosis descompensada	Sofosbuvir/ledipasvir + ribavirina 12 semanas ¹ .
Genotipo 3 del VHC	
Cirrosis compensada y/o fracaso del tratamiento anterior	Sofosbuvir/ledipasvir + ribavirina 24 semanas

¹ Se puede contemplar la administración de sofosbuvir/ledipasvir (sin ribavirina) durante 24 semanas en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento con ribavirina.

Fuente: Adaptación de la Ficha Técnica de sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni[®]) [European Medicines Agency. Harvoni 2014].

1.2.3.5. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OBV/PTV/RTV) combina dos antivirales con mecanismos de acción diferenciados y perfiles de resistencia no solapados, actuando sobre diferentes puntos del ciclo replicativo de los genotipos 1 y 4 del VHC. Este efecto se ve potenciado por la asociación en algunos pacientes de dasabuvir (DSV), un inhibidor no nucleósido de la polimerasa NS5B [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2015b].

El programa de desarrollo de OBV/PTV/RTV y DSV dispone de un importante número de ensayos clínicos que incluyen un gran número de pacientes, lo que permite obtener conclusiones sólidas en las poblaciones estudiadas. Sin embargo, comparte una limitación con otros AAD comercializados, que es la ausencia de estudios de comparación directa frente a otras alternativas sin interferón, como SOF + DCV, SOF/LDV o SOF + SMV. En la Tabla 7 se resumen los principales ensayos clínicos de fase 3 que se realizaron para evaluar la eficacia de esta combinación.

Tabla 7. Ensayos clínicos de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir para el tratamiento del genotipo 1

Ensayo clínico	Características pacientes	AAD	N RVS/N total	% RVS
SAPPHIRE-I	G1, naïve, sin cirrosis	OBV/PTV/RTV+DSV +RBV 12 semanas	456/473	96%
SAPPHIRE-II	G1, fracaso pegIFN, sin cirrosis	OBV/PTV/RTV+DSV +RBV 12 semanas	286/297	96%
PEARL III	G1b, naïve, sin cirrosis	OBV/PTV/RTV+DSV +RBV 12 semanas	209/210	99%
		OBV/PTV/RTV+DSV 12 semanas	209/209	100%
PEARL IV	G1a, naïve, sin cirrosis	OBV/PTV/RTV+DSV +RBV 12 semanas	97/100	97%
		OBV/PTV/RTV+DSV 12 semanas	185/205	90%
GARNET	G1b, naïve, sin cirrosis	OBV/PTV/RTV+DSV 8 semanas	160/163	98%
TURQUOISE-I	G1, coinfección VIH, naïve o fracaso pegIFN, con o sin cirrosis	OBV/PTV/RTV+DSV +RBV 12 semanas	29/31	94%
		OBV/PTV/RTV+DSV +RBV 24 semanas	29/32	91%
TURQUOISE-II	G1, cirrosis, naïve o fracaso pegIFN	OBV/PTV/RTV+DSV +RBV 12 semanas	191/208	92%
		OBV/PTV/RTV+DSV +RBV 24 semanas	166/172	96%

Fuente: Elaboración propia a partir de la Ficha Técnica de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®) [European Medicines Agency. Viekirax 2015].

La eficacia fue superior al 95% en pacientes genotipo 1b no cirróticos tratados con OBV/PTV/RTV + DSV 12 semanas, independientemente de una ausencia de respuesta a tratamiento previo con pegIFN/RBV o la existencia de otros factores que habitualmente condicionaban la RVS. En el paciente genotipo 1b cirrótico inicialmente se recomendó la adición de RBV con el fin de mejorar la respuesta.

La recomendación para genotipo 1a no cirrótico es la combinación OBV/PTV/RTV + DSV + RBV durante 12 semanas, tanto en pacientes naïve como en pretratados, ya que la RVS disminuía al no introducir RBV (97% RVS con RBV vs 90% sin RBV).

En pacientes genotipo 4 no cirróticos la combinación OBV/PTV/RTV + RBV consiguió el 100% de RVS, tanto en pacientes naïve como en no respondedores a tratamiento previo. El genotipo 4 con cirrosis compensada se trató inicialmente durante 24 semanas o bien se recomendaba emplear SOF/LDV o SMV/SOF, ambos durante 12 semanas [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2015b].

Los acontecimientos adversos más frecuentes con OBV/PTV/RTV + RBV fueron astenia, cefalea, náuseas, diarrea, prurito y exantema. La frecuencia de reacciones adversas fue mayor en los pacientes tratados con el régimen triple incluyendo RBV, fundamentalmente la anemia (56%) [European Medicines Agency 2015].

El perfil de interacciones de OBV/PTV/RTV y DSV es relevante, sobre todo por la inclusión de ritonavir, un inductor potente del CYP3A4. Además, OBV/PTV/RTV es metabolizado por ese mismo citocromo. Como norma general se desaconseja su uso concomitante con inductores de CYP3A4 y CYP2C8, sustratos de CYP3A4 e inhibidores de CYP3A4 y CYP2C8.

1.2.3.6. Grazoprevir/elbasvir

Grazoprevir/elbasvir (GZR/EBV) combina en un solo comprimido un inhibidor de la proteasa y un inhibidor de la NS5A. Se administra una vez al día y es eficaz frente a los genotipos 1, 4 y 6, pero ha sido autorizado exclusivamente para el tratamiento de los genotipos 1 y 4 [European Medicines Agency 2016].

Los estudios fase III que analizaron su eficacia fueron el C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE y C-EDGE H2H, con RVS superior al 90%, cifra sin diferencias significativas frente al resto de regímenes libres de interferón [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2017a; National Institute for Health and Care Excellence 2016].

Los datos apoyan el uso de GZR/EBV durante 12 semanas en pacientes con genotipo 1b. También se recomienda esta pauta en aquellos con genotipo 1a o 4 que tengan un nivel basal de carga viral ≤ 800.000 UI/ml, independientemente de haber recibido tratamiento

con pegIFN/RBV o de la existencia de cirrosis. Cuando la viremia basal es >800.000 UI/ml o existen polimorfismos de resistencia en la NS5A en pacientes genotipo 1a, los porcentajes de eficacia disminuyen. En estos casos, o cuando no se dispone del test para evaluar la existencia de resistencias basales, se recomienda administrar de manera concomitante RBV y aumentar la duración del tratamiento a 16 semanas [European Association for the Study of the Liver 2017].

Una ventaja de GZR/EBV respecto a otros AAD de segunda generación es su seguridad en pacientes con enfermedad renal grave, al no ser excretado por vía renal ($<1\%$). Es por ello la opción preferente en pacientes con insuficiencia renal estadios 4 y 5.

El metabolismo de ambos fármacos se realiza principalmente a través de CYP3A. El uso concomitante de inductores de CYP3A4 y de glicoproteína P está contraindicado, porque podrían disminuir la eficacia de los antivirales. Tampoco se recomienda el empleo junto a inhibidores potentes de CYP3A4.

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con GZR/EBV sin RBV fueron fatiga (12%) y cefalea (11%). En las pautas que llevaban asociadas RBV estos porcentajes aumentaron a 25% y 16%, respectivamente. Además, la incidencia de anemia, náuseas, fatiga, disnea y prurito fue mayor respecto a los tratados sin RBV.

1.2.3.7. Sofosbuvir/velpatasvir

La evidencia de la eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) en el tratamiento de la hepatitis C crónica proviene de 4 ensayos clínicos (ASTRAL), que demuestran tasas de RVS $>90\%$ en los genotipos 1-6. Los resultados indican que la pauta de SOF/VEL durante 12 semanas es adecuada para la mayoría de los pacientes, independientemente del genotipo y de la presencia de cirrosis compensada. Sin embargo, los pacientes con genotipo 3 y cirrosis compensada obtienen tasas de RVS algo inferiores, recomendándose en éstos la adición de RBV [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2017b]. Los efectos secundarios descritos son leves, como cefalea, náuseas y cansancio.

Mientras que la excreción de SOF se limita en gran medida a la vía renal, VEL se elimina vía biliar. El uso concomitante con inductores potentes de CYP3A4 y de glicoproteína P está contraindicado ya que pueden reducir las concentraciones

plasmáticas de SOF o VEL, y el uso concomitante con inductores moderados no está recomendado.

1.3. Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud

La disponibilidad de nuevos AAD, que permitían emplear regímenes libres de interferón, dibujó un escenario prometedor en el manejo de los pacientes con hepatitis C crónica. No obstante, el creciente arsenal de medicamentos autorizados en un corto periodo de tiempo y la complejidad en el manejo clínico a la que se enfrentaban los médicos dificultaba la elección de tratamiento, que dependía del genotipo del virus, el grado de fibrosis hepática y la situación clínica del paciente. El elevado coste con el que accedieron al mercado los nuevos fármacos, y el gran número de infecciones estimado en nuestro país, dificultaban un abordaje inmediato del tratamiento de todos los pacientes. Por estos motivos, el Ministerio de Sanidad estableció en abril de 2015 una estrategia para el acceso de los pacientes a estos nuevos medicamentos, denominado Plan Estratégico Nacional para el abordaje de la hepatitis C (PENHC) [Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2015].

El Plan se estructura en 4 líneas estratégicas, con actuaciones dirigidas a valorar la magnitud del problema de la hepatitis C en España, garantizar el acceso en condiciones de igualdad a los nuevos fármacos y la monitorización de la efectividad terapéutica de los mismos.

1.3.1. Estimación de la prevalencia de hepatitis C en el entorno

La información sobre vigilancia epidemiológica de la infección por el VHC es escasa. Algunos estudios han obtenido estimaciones de seroprevalencia en España, pero o bien han quedado desactualizadas, o son trabajos que se llevaron a cabo en determinados grupos de riesgo, y por lo tanto los resultados no deben de ser extrapolados a la población general [Bruguera et al. 2006].

En el año 2006, Bruguera y Forns llevaron a cabo una revisión que consideraba la existencia de dos picos de prevalencia según edad, en pacientes nacidos entre 1956-1971 y nacidos antes de 1946. En el primer caso podría explicarse por el uso de drogas vía parenteral, y en el segundo grupo por otros factores de riesgo como el empleo de jeringuillas de vidrio o las transfusiones sanguíneas antes de establecer el cribado del

VHC en sangre. Domínguez et al. también encontraron una mayor prevalencia de infecciones en personas nacidas antes de 1941, a partir de una encuesta seroepidemiológica poblacional realizada en Cataluña en 1996 [Domínguez et al. 2001]. La implantación de medidas de control de la transmisión a partir de 1990 ha conllevado un descenso en la incidencia de infecciones por el VHC. Por otro lado, el envejecimiento de las personas nacidas antes de la década de 1940 supone un aumento de la mortalidad en la cohorte de personas infectadas por el VHC. Estos hechos hacen esperable que la prevalencia de hepatitis C crónica en España haya descendido, al superar los fallecimientos a las nuevas infecciones [Davis et al. 2010].

La última estimación oficial de prevalencia de infección por el VHC en España es la publicada por el PENHC. Se consideró una prevalencia de anticuerpos anti-VHC en adultos del 1,7% (0,4-2,6%) y una prevalencia de viremia del 1,2% (0,3-1,8%), en base a dos revisiones publicadas en el año 2014 [Gower et al. 2014; Bruggmann et al. 2014]. En población de riesgo se estiman cifras superiores, como en personas internas en centros penitenciarios, en las que se calcula una seroprevalencia del 20% y la existencia de coinfección con el VIH en el 26,8% de los casos [Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2015].

El PENHC reconoce la escasez de información válida y actualizada para conocer la situación actual de la hepatitis C en España, y la necesidad de establecer la magnitud del problema. Se proponen como objetivo realizar una encuesta de seroprevalencia de hepatitis C en población adulta e implantar un sistema de información de nuevos diagnósticos.

En Navarra, con la implantación del PENHC se realizó un estudio transversal (ver Anexo 1) para estimar la prevalencia total de anticuerpos positivos para el VHC, así como la prevalencia de infecciones activas en el periodo 2014-2016 [Aguinaga et al. 2018]. Se incluyeron pacientes residentes en Navarra que tuvieron durante el periodo de estudio determinaciones prequirúrgicas de cribado VHC en los servicios de cirugía maxilofacial, cirugía plástica, otorrinolaringología, oftalmología y cirugía cardíaca. De manera sistemática, en la consulta prequirúrgica de estos pacientes se solicita la serología de anticuerpos frente al VHC, y en caso de ser positiva, se lleva a cabo la prueba de confirmación y/o la determinación de ARN del VHC. Estos resultados se obtuvieron de los registros del Servicio de Microbiología, y se contrastaron con

resultados de analíticas previas realizadas a los mismos pacientes. Finalmente se incluyeron 7.378 pacientes. El esquema de determinaciones de anticuerpos anti-VHC y viremia se presenta en la Figura 4.

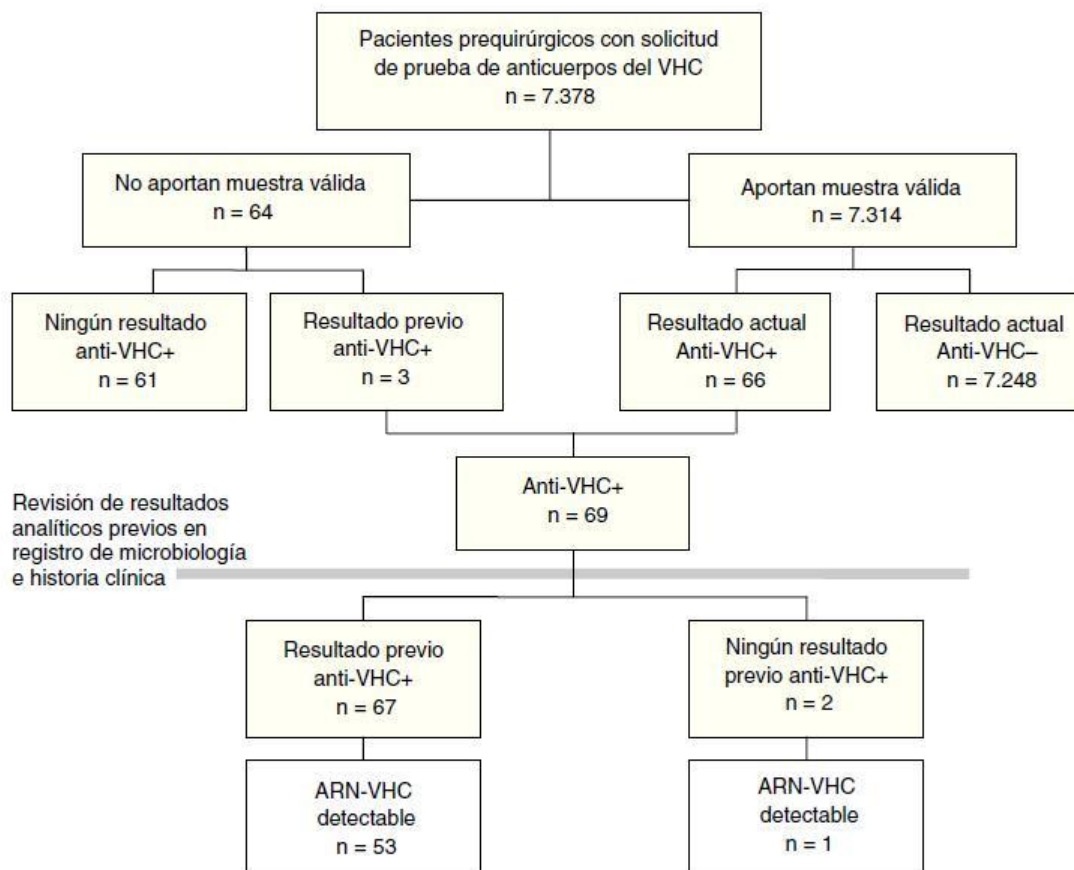


Figura 4. Esquema del estudio para la estimación de prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en Navarra.

Fuente: Aguinaga et al. 2018.

La prevalencia de anti-VHC en el total de pacientes prequirúrgicos fue del 0,94%. Con el fin de estimar la prevalencia de anticuerpos del VHC en la población, las tasas obtenidas se estandarizaron por sexo y edad según la estructura de la población de Navarra.

Los resultados estiman una prevalencia de anti-VHC del 0,83% en la población Navarra en el periodo 2014-2016, mayor en hombres (1,11%) que en mujeres (0,56%). El 97% de las personas con anti-VHC positivos tenían un diagnóstico previo conocido, y solo el 3% tuvo un resultado anti-VHC positivo por primera vez, lo que indica una proporción

muy baja de infecciones no diagnosticadas en la población. Este aspecto contrasta con la cifra del 60% de infecciones no diagnosticadas propuesta previamente para España [Razavi et al. 2014].

Los resultados de este estudio reflejan una menor prevalencia que la contemplada por el PENHC, conclusión compartida por otros trabajos realizados con posterioridad al PENHC [Saludes et al. 2017; Cuadrado et al. 2017].

1.3.2. Estrategia de tratamiento de la hepatitis C crónica con terapias libres de interferón

El PENHC contempla que todos los pacientes con hepatitis C crónica, monoinfectados o coinfectados por el VIH, naïve o no respondedores a tratamiento previo, deben ser considerados candidatos a tratamiento antiviral. Sin embargo, el tratamiento con AAD de segunda generación debe de priorizarse en aquellos enfermos con fibrosis hepática significativa o manifestaciones extrahepáticas relevantes, que comprometan la situación clínica del paciente en términos de gravedad y pronóstico [Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2015]. Inicialmente, se definieron los siguientes grupos de pacientes prioritarios para recibir tratamiento con AAD:

- Pacientes con fibrosis hepática avanzada (F2-F4), independientemente de la existencia o no de complicaciones previas de la hepatopatía.
- Pacientes en lista de espera de trasplante, hepático o no hepático.
- Pacientes trasplantados hepáticos con recidiva de la infección en el injerto, independientemente de la existencia o no de complicaciones y del estadio de fibrosis.
- Pacientes trasplantados no hepáticos con una hepatitis C, independiente del estadio de fibrosis hepática.
- Pacientes que no han respondido a triple terapia con inhibidores de la proteasa de primera generación, BOC o TEL.
- Pacientes con manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes del VHC, independiente del estadio de fibrosis hepática.

- Con independencia del grado de fibrosis, se debe indicar tratamiento en mujeres en edad fértil que deseen embarazo y pacientes con riesgo elevado de transmisión de la infección.

En base a las fichas técnicas de los medicamentos autorizados, los informes de posicionamiento terapéutico publicados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y de acuerdo a la evidencia científica disponible en cada momento, se propusieron opciones terapéuticas para cada genotipo y estadio de fibrosis de cada paciente. A medida que se comercializaron nuevos AAD, desde el año 2015, se fueron incorporando a las sucesivas actualizaciones del PENHC. Las combinaciones de AAD disponibles se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Combinaciones de antivirales de acción directa libres de interferón para el tratamiento de la hepatitis C crónica según el genotipo viral.

Genotipo virus hepatitis C	Tratamiento
G1	SOF + SMV ± RBV
	SOF + DCV ± RBV
	SOF/LDV ± RBV
	OBV/PTV/RTV ± DSV ± RBV
	GZR/EBV ± RBV
	SOF/VEL ± RBV
	GLE/PIB
SOF/VEL/VOX	
G2	SOF + RBV
	SOF + DCV ± RBV
	SOF/VEL ± RBV
	GLE/PIB
SOF/VEL/VOX	
G3	SOF + DCV ± RBV
	SOF/VEL ± RBV
	GLE/PIB
	SOF/VEL/VOX
G4	SOF/LDV ± RBV
	OBV/PTV/RTV + RBV
	GZR/EBV + RBV
	SOF/VEL ± RBV
	GLE/PIB
SOF/VEL/VOX	
G5, G6	SOF/LDV ± RBV
	SOF/VEL ± RBV
	GLE/PIB
	SOF/VEL/VOX

1.4. Calidad de vida relacionada con la salud

El abordaje tradicional de la salud se ha llevado a cabo desde el ámbito clínico, basándose principalmente en la detección, tratamiento de la enfermedad y su curación. Sin embargo, este enfoque ha sido insuficiente, requiriendo ampliar el concepto de salud a la totalidad de la vida del paciente.

La Organización Mundial de la Salud define la salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de enfermedad. La salud se ha convertido en un objetivo y bien social, y se percibe como uno de los determinantes de la felicidad del individuo [Ruiz et al. 2005].

El término calidad de vida es un concepto utilizado para evaluar el bienestar de los individuos y las sociedades. Se emplea en diferentes disciplinas como la sociología, ciencias políticas o medicina. La medida de calidad de vida se basa en elementos de riqueza y empleo, el ambiente físico y arquitectónico, la salud física y mental, la educación, el ocio y la pertenencia o cohesión social.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se define como el impacto de la salud sobre el bienestar general de la persona [López Bastida et al. 2010] o el grado subjetivo de bienestar atribuible o asociado a la carencia de síntomas, el estado psicológico y las actividades que se desea realizar [Bulpitt 1997].

La subjetividad y la multidimensionalidad son dos características de la definición de CVRS. La CVRS es una valoración subjetiva del impacto que produce una enfermedad o su tratamiento, y por ello debe de ser medida desde el punto de vista del individuo y no desde el de observadores externos como cuidadores o profesionales sanitarios. La Food and Drug Administration propuso el concepto de “resultados percibidos por los pacientes” o “patient reported outcomes” (PRO) para referirse a la medición de cualquier aspecto del estado de salud del paciente que proviene directamente del mismo y sin interpretación de las respuestas del paciente por parte del médico o de otra persona.

La CVRS es un concepto construido a partir de múltiples facetas de la vida o situaciones del paciente, normalmente relacionadas entre sí pero que miden aspectos diferentes, y se denominan dimensiones. Las dimensiones más utilizadas en la investigación sobre CVRS son el funcionamiento físico, el bienestar psicológico, el estado emocional, el

dolor y el funcionamiento social [Ruiz et al. 2005]. Estas dimensiones no deben confundirse con otras medidas informadas por el paciente, como la satisfacción con la asistencia médica y la medicación, la preferencia por el tratamiento, la adherencia o las expectativas al mismo. Son aspectos a tener en cuenta en la investigación de resultados en salud, pero éstos no se engloban en la medición de la CVRS.

1.4.1. Medida de calidad de vida relacionada con la salud

La CVRS se evalúa mediante cuestionarios diseñados específicamente para ello. El desarrollo de estos instrumentos ha seguido una tendencia exponencial en las últimas décadas. Se estima que existen más de 1275 cuestionarios en inglés y más de 500 en español a nivel mundial [BiblioPro]. La clasificación más aceptada es la propuesta por Guayatt et al., que diferencia cuestionarios genéricos y específicos.

Los cuestionarios genéricos incluyen varias dimensiones y pueden aplicarse tanto a individuos sanos como a enfermos con cualquier patología. Permiten comparar estados de salud entre diferentes poblaciones o enfermedades, y obtener puntuaciones globales y por dimensiones de salud. Los cuestionarios específicos exploran la CVRS en un grupo de población concreto (niños, ancianos...) o en personas que padecen una patología particular. Por lo tanto, sólo es posible comparar poblaciones con esa patología, aunque suelen aportar una mayor sensibilidad [Ruiz et al. 2005].

Una ventaja de ciertos cuestionarios genéricos (EQ-5D, SF-36, HUI-3) es que permiten estimar utilidades, índices basados en las preferencias que los individuos asignan a diferentes estados de salud [Ruiz et al. 2005]. Dichas preferencias pueden medirse directa o indirectamente, recomendándose la técnica indirecta por su menor coste y su facilidad de obtención e interpretación [López Bastida et al. 2010]. Los cuestionarios mencionados se emplean para clasificar a los pacientes en base a sus respuestas, si bien los valores numéricos asignados a las mismas se obtienen de tarifas sociales previamente estimadas que reflejan las preferencias de una muestra representativa de la sociedad. Las utilidades son valores numéricos, siendo 1 el estado de salud perfecto y 0 el equivalente a la muerte [Gold et al. 1996]. Puede haber valores negativos de utilidad, que corresponden a estados socialmente considerados peores que la muerte. Los valores de utilidad permiten resumir la CVRS en un único indicador, y proporcionan la información necesaria para el cálculo de años de vida ajustados por calidad (AVAC)

[Badia et al. 1999]. Los AVAC son el tipo de medida requerida en los análisis coste-utilidad, y se calculan multiplicando el número de años de vida estimados para un paciente y la calidad de vida o utilidad asociada a ese periodo [López Bastida et al. 2010]. Debido a que el cuestionario EQ-5D permite obtener valores de utilidad, es el cuestionario más utilizado en las evaluaciones económicas para el cálculo de AVAC [Devlin et al. 2010].

A pesar de que la medición de CVRS en la práctica clínica no ha sido muy generalizada [Miguel RS et al. 2008], su consideración desde una perspectiva económica está en auge, como apoyo a la asignación de recursos y la gestión sanitaria. Entre las aplicaciones de los cuestionarios de PRO y CVRS se encuentran las siguientes [BiblioPro]:

- Evaluación transversal de la salud de la población general o grupos específicos de población.
- Monitorización (longitudinal) de la salud de la población general o de grupos específicos de población.
- Evaluación del impacto de intervenciones de salud y de políticas sanitarias.
- Monitorización del estado de salud individual

1.4.2. Hepatitis C crónica y calidad de vida relacionada con la salud

La repercusión de la infección crónica por el VHC sobre la CVRS de los pacientes ha sido documentada en la literatura científica, asociándose a un deterioro respecto a la población general en cualquier estadio de la enfermedad [Foster et al. 1998; Ware et al. 1999; Chong et al. 2003]. La presencia de complicaciones secundarias a la progresión de la hepatitis C, las manifestaciones extrahepáticas, la necesidad de contactos frecuentes con el sistema sanitario, los efectos adversos de los tratamientos, así como las dificultades de los pacientes para aceptar la enfermedad y la percepción de rechazo social pueden afectar negativamente a la calidad de vida. Otros aspectos pueden influir, como la existencia de comorbilidad o factores psicosociales [Hsu et al. 2012; Hussain et al. 2001]. La fatiga y la depresión son comorbilidades frecuentes en los pacientes infectados por el VHC y se han identificado como factores predictores del deterioro en CVRS, pudiendo explicar el detrimento en los estadios iniciales de la enfermedad

[Younossi et al. 2007; Strauss et al. 2014]. Otros predictores negativos de CVRS son el insomnio, la anemia, ansiedad, co-infección por VIH y la cirrosis hepática [Younossi et al. 2015a; Kemmer et al. 2012]. Los pacientes con cirrosis compensada tienen una afectación mayor que aquellos sin fibrosis significativa [Teuber et al. 2008; Loria et al. 2013; Bjornsson et al. 2009], y la descompensación de la cirrosis se describe como el estado con mayor deterioro en CVRS [Arguedas et al. 2003; Marchesini et al. 2001].

La evaluación de PRO en la época previa a los AAD se basó en el estudio de síntomas experimentados por los pacientes durante y después del tratamiento. La repercusión de la terapia con pegIFN sobre la CVRS se estudió tanto en pacientes mono infectados por el VHC [Hassanein et al. 2004; Bezemer et al. 2012] como coinfectados por VIH y el VHC [Kemmer et al. 2012; Marcellin et al. 2014; Yeung et al. 2015]. Varios estudios mostraban una afectación negativa durante el tratamiento con pegIFN/RBV asociada a efectos adversos, y que revertía una vez finalizada la terapia [Hassanein et al. 2004; Perrillo et al. 2004]. Los pacientes con RVS obtenían mejores puntuaciones que los que fracasaban al tratamiento [Arora et al. 2006; McHutchison et al. 2001; John-Baptiste et al. 2009]. A partir del año 2011 la triple terapia aumentó la tasa de RVS, pero a los efectos adversos de pegIFN/RBV se sumaban los de BOC o TEL, generando un deterioro aún mayor sobre la CVRS de los pacientes durante el tratamiento [Fagundes et al. 2015].

La mayor parte de la información publicada sobre CVRS en pacientes tratados con AAD de segunda generación procede de ensayos clínicos de regímenes basados en SOF (Tabla 9).

Los resultados muestran una mejora temprana en CVRS para las combinaciones libres de IFN y RBV, con aumento significativo de la valoración de los componentes físico y mental durante el tratamiento [Younossi et al. 2015a; Dusheiko 2017]. Los pacientes que recibían regímenes con RBV experimentaban más efectos adversos, con un deterioro en CVRS durante la terapia que revertía a la situación basal una vez finalizada [Younossi et al. 2014a; Younossi et al. 2016a]. No obstante, el uso de RBV con AAD se asocia a una menor pérdida de utilidad que cuando se combinaba con pegIFN [Marcellin et al. 2017]. Por otro lado, la necesidad de utilizar RBV está disminuyendo al

Tabla 9. Ensayos clínicos con resultados percibidos por los pacientes en tratamiento con antivirales de acción directa

Nombre del estudio	Régimen terapéutico	Tipos de PRO
NEUTRINO	SOF + PegIFN/RBV	CVRS, fatiga, productividad laboral
FISSION	- SOF + RBV - PegIFN/RBV	CVRS
POSITRON	- SOF + RBV - Placebo	CVRS
FUSION	- SOF + RBV - Placebo	CVRS, fatiga, productividad laboral
VALENCE GS US 334-0109	SOF + RBV	CVRS, fatiga, productividad laboral
PHOTON 1 PHOTON 2	SOF + RBV (coinfectados VIH/VHC)	CVRS, fatiga, productividad laboral
ION 1, 2, 3	SOF/LDV ± RBV	CVRS, fatiga, productividad laboral
ION 4	SOF/LDV ± RBV (coinfectados VIH/VHC)	CVRS, fatiga, productividad laboral
SIRIUS	SOF/LDV + RBV/placebo	CVRS, fatiga, productividad laboral
C-SURFER	GZR/EBV (insuficiencia renal)	CVRS
C-EDGE TN	GZR/EBV	CVRS, fatiga, productividad laboral
C-EDGE CO-INFXN	GZR/EBV (coinfectados VIH/VHC)	CVRS, fatiga, productividad laboral
C-EDGE CO-STAR	GZR/EBV (coinfectados y terapia sustitutiva opiode)	CVRS
ASTRAL 1	- SOF/VEL - Placebo	CVRS, fatiga, productividad laboral
ASTRAL 2	- SOF/VEL - SOF + RBV	CVRS, fatiga, productividad laboral
ASTRAL 3	- SOF/VEL - SOF + RBV	CVRS, fatiga, productividad laboral
ASTRAL 4	SOF/VEL ± RBV	CVRS, fatiga, productividad laboral
OPTIMIST 1	SMV + SOF	CVRS, fatiga, síntomas
OPTIMIST 2	SMV + SOF	CVRS, fatiga, síntomas

Fuente: Adaptación del artículo [Younossi et al. 2015a].

disponer actualmente de combinaciones de AAD potentes [Dusheiko 2017], por lo que es esperable que la CVRS no se vea afectada durante la terapia.

Al igual que se describió para el tratamiento con pegIFN, los pacientes que alcanzaban RVS con AAD experimentaban una mejora en CVRS cuando se comparaba con su situación basal. Este resultado se observó en ensayos clínicos de SOF+RBV [Younossi et al. 2014b], SOF/LDV±RBV [Younossi et al. 2015b], SOF/VEL [Younossi et al. 2017] y GZR/EBV [Arduino et al. 2015], y ocurría con independencia del grado de fibrosis hepática o la existencia de co-infección por VIH y VHC [Younossi et al. 2015b; Younossi et al. 2016b].

Es importante señalar que el estadio de fibrosis es un marcador subrogado de la mortalidad hepática y posiblemente de la mortalidad global, pero no de la CVRS [Spiegel et al. 2005]. Los pacientes en los estadios iniciales de la hepatitis C crónica presentan fatiga y deterioro en CVRS, por lo que la obtención de RVS en estos casos puede ser beneficiosa en este aspecto, y su estudio parece procedente. La evidencia inicial de los ensayos de SOF, que muestran un beneficio en CVRS en los pacientes con baja fibrosis similar al obtenido por aquellos con fibrosis avanzada, lleva a considerar que la limitación del tratamiento por el grado de fibrosis no estaría justificada en base a los PRO.

La evidencia disponible sobre CVRS en pacientes tratados con AAD de segunda generación en un contexto de vida real es limitada [Marcellin et al. 2017]. Estudios de cohortes que miden PRO en pacientes mono infectados y coinfectados están actualmente en curso, como las cohortes francesas HEPATER y French ANRS CO13-HEPAVIH o el estudio canadiense Canadian HIV-Hepatitis C Co-infection Cohort Study [Sogni et al. 2016; Klein et al. 2010]. Existe un trabajo publicado de pacientes tratados con SOF en Egipto que muestra un detrimento en CVRS durante la terapia con una recuperación al final del tratamiento, sin existir diferencias en ese momento entre los que recibieron SOF+RBV o triple terapia con SOF + pegIFN + RBV [Youssef et al. 2017]. La afectación negativa en CVRS durante la terapia con AAD también se puso de manifiesto en un estudio transversal portugués, en el que los pacientes en tratamiento obtenían peores puntuaciones que los pacientes que ya habían finalizado [Rei et al. 2016]. En cambio, un estudio español describió una mejora desde el inicio del tratamiento en el estado físico y emocional [Cañamares et al. 2016]. En ninguno de estos trabajos se evaluó el cambio en CVRS producido por la RVS.

El efecto de la RBV sobre CVRS al asociarse a AAD ha sido estudiada en vida real por Höner et al. De manera similar a lo descrito en los ensayos clínicos, se observa un deterioro en aquellos que recibían RBV, pero con mejoras después del tratamiento [Höner et al. 2017].

Ragusa et al. compararon la CVRS medida con el cuestionario EQ-5D-5L en dos grupos de pacientes, los tratados con AAD + pegIFN + RBV y los que recibían regímenes libres de IFN. Los pacientes del grupo de pegIFN tuvieron peores puntuaciones durante el tratamiento, y los valores de utilidad después del mismo fueron superiores en el grupo que no había recibido IFN. Por el contrario, un estudio japonés reciente ha observado una mejora en la sintomatología de los pacientes al año de la RVS pero sin producirse una recuperación total de la CVRS [Ichikawa et al. 2018].

Los estudios observacionales realizados hasta la fecha fuera del marco del ensayo clínico han excluido a grupos de pacientes que a su vez se encuentran infrarrepresentados en los ensayos. De este modo, existe una carencia de información sobre CVRS en pacientes con comorbilidades como la ansiedad, depresión, demencia, insuficiencia renal o co-infección por VIH, que pueden ser frecuentes en los pacientes con hepatitis C crónica.

2. JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

La hepatitis C crónica constituye un gran problema de Salud Pública, debido a su alta prevalencia y a las complicaciones potencialmente graves que conlleva. Eliminar la infección mediante tratamiento es la medida idónea para evitar la progresión de la enfermedad y modificar su historia natural.

La disponibilidad de nuevos antivirales de acción directa de segunda generación, fármacos prometedores en base a la evidencia de los ensayos clínicos, requiere una evaluación en un contexto de vida real. En el entorno controlado del ensayo clínico es habitual la exclusión de ciertos subgrupos de pacientes, como los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad o pluripatológicos y polimedicados, en los que la respuesta terapéutica puede no ser extrapolable. En este contexto, la información disponible acerca de la eficacia y seguridad de los nuevos fármacos en el momento de su comercialización es limitada, siendo conveniente la evaluación de resultados en la práctica clínica mediante estudios observacionales.

El impacto de la RVS con antivirales de acción directa de segunda generación sobre la CVRS ha sido un aspecto al que se ha prestado menor atención que a los resultados clínicos y virológicos. Sin embargo, conocer el efecto que tiene la curación de la infección sobre la calidad de vida del paciente resulta procedente, dado el consumo de recursos sanitarios que ha supuesto la introducción de estos medicamentos; puede constituir un argumento para justificar el tratamiento de la totalidad de los pacientes y la priorización de acceso al mismo, así como orientar el seguimiento clínico del paciente una vez curado. Asimismo, la obtención de valores de utilidad directamente de los pacientes puede contribuir a la realización de estudios de coste-efectividad para la evaluación económica de los nuevos antivirales.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

- Evaluar los resultados en salud del tratamiento de la hepatitis C crónica con antivirales de acción directa de segunda generación en condiciones de vida real.

3.2. Objetivos específicos

1. Describir las características de los pacientes diagnosticados de hepatitis C crónica que iniciaron tratamiento libre de interferón con antivirales de acción directa de segunda generación en el Complejo Hospitalario de Navarra.
2. Estimar la efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica en términos de respuesta viral sostenida.
3. Evaluar la efectividad de estos tratamientos en función de variables clínicas y terapéuticas como el grado de fibrosis hepática, el genotipo viral, la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la experiencia previa de tratamiento y el régimen antiviral empleado.
4. Analizar las modificaciones o suspensiones de la terapia con los nuevos antivirales y los fallecimientos producidos durante el tratamiento.
5. Estudiar la seguridad de los antivirales de acción directa de segunda generación en base a la modificación de parámetros de laboratorio.
6. Analizar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes que inician tratamiento en función del estadio de la hepatitis C crónica, y compararla con la de la población general española.
7. Analizar el cambio en calidad de vida relacionada con la salud durante el tratamiento.
8. Estudiar el impacto de la respuesta viral sostenida a antivirales de acción directa de segunda generación sobre la calidad de vida relacionada con la salud.

9. Analizar variables clínicas y sociodemográficas que influyen sobre el cambio en calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes que alcanzan respuesta viral sostenida.
10. Comparar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con respuesta viral sostenida con la de la población general española del mismo sexo y edad.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se llevó a cabo el estudio descriptivo, observacional, de la cohorte de pacientes que recibieron tratamiento libre de IFN con AAD de segunda generación en el Complejo Hospitalario de Navarra.

El análisis de la efectividad y seguridad de los AAD de segunda generación se llevó a cabo en la cohorte retrospectiva de los pacientes que iniciaron tratamiento durante el año 2015, el primer año de tratamientos libres de IFN con los nuevos antivirales (Figura 5).

La CVRS se estudió mediante el seguimiento prospectivo de la cohorte de pacientes que iniciaban tratamiento durante el segundo año de la implantación del PENHC hasta la evaluación de la RVS (Figura 5). La evaluación se realizó mediante una comparación de la CVRS antes-después de la intervención en cada paciente.



Figura 5. Cronología de los estudios de la tesis

Se realizaron subanálisis para estudiar la coinfección por VIH y VHC, excepto para el análisis de la seguridad terapéutica, en el que se excluyeron pacientes coinfectados para evitar la posible influencia del tratamiento antirretroviral sobre las variables de laboratorio estudiadas.

Todos los estudios realizados fueron evaluados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra.

Evaluación de la efectividad terapéutica

El tratamiento antiviral se consideró efectivo cuando curaba la infección por el VHC, objetivado por la obtención de RVS. Por ello, el objetivo principal del estudio fue la evaluación de la RVS, definida como la negativización de la viremia a las 12 semanas de finalizar el tratamiento con AAD (post12), de acuerdo a las Guías de Práctica Clínica vigentes en aquél momento [European Association for the Study of the Liver 2015].

La evaluación de la RVS se llevó a cabo mediante dos tipos de análisis: por protocolo y por intención de tratar. En el primero solamente se consideraron aquellos pacientes del estudio en los que se llega a poder valorar la RVS. En el análisis por intención de tratar se incluyeron todos los pacientes que iniciaron tratamiento con AAD independientemente de si fallecieron durante el tratamiento, lo abandonaron o lo suspendieron por cualquier causa. La ventaja del análisis por intención de tratar es que admite la existencia de situaciones que ocurren en la práctica clínica, como la falta de adherencia al tratamiento o la imposibilidad de llegar a conocer el resultado terapéutico en algunos pacientes. De este modo, ofrece una visión menos sesgada de la magnitud real del efecto de la intervención [Capurro et al. 2004]. Sin embargo, en los ensayos clínicos no es habitual la evaluación de resultados mediante este tipo de análisis, porque la magnitud del efecto es más modesta respecto a la hallada en un análisis por protocolo. En este trabajo se realizaron ambos análisis para el estudio de la RVS, con el fin de poder comparar los resultados con los comunicados en ensayos clínicos y obtener una medida más válida de la eficacia de los AAD en vida real.

Debido a que tradicionalmente se han identificado ciertos factores pronósticos de mala respuesta para el tratamiento clásico con IFN, en el presente trabajo se evaluó la efectividad de los AAD tanto de manera global como estratificada por subgrupos. De este modo, se analizó de manera independiente la RVS en pacientes mono infectados por VHC, coinfectados por el VHC y el VIH, naïve, pretratados con IFN, para los diferentes genotipos del VHC, grados de fibrosis hepática y las distintas combinaciones de AAD empleadas.

Evaluación de la seguridad del tratamiento

El estudio se basó en el análisis de las siguientes variables para cada individuo:

- Suspensión del tratamiento con AAD
- Modificación o ajuste de dosis de algunos de los fármacos incluidos en el régimen de tratamiento con AAD
- Fallecimiento durante el tratamiento
- Variación de parámetros analíticos relacionados con la función hepática o alteraciones descritas para los AAD de segunda generación y RBV: aspartato transaminasa (AST), alanina transaminasa (ALT), bilirrubina total, albúmina, INR, plaquetas, hemoglobina, creatinina y perfil lipídico (colesterol total, LDL-C, HDL-C). Para estudiar el efecto del tratamiento con AAD sobre estos marcadores, se analizaron cada uno de ellos en diferentes momentos: analítica basal previa al inicio del tratamiento, semanas 4 y 8 de terapia, fin del tratamiento y 12 semanas después de la finalización (post12) (Figura 6).

La notificación de efectos adversos durante el tratamiento no se tuvo en cuenta, por la variabilidad interindividual que puede existir a la hora de comunicar los síntomas experimentados con los fármacos por parte de los pacientes, y la diversidad en la interpretación y registro de los mismos por parte de los médicos. Debido a la imposibilidad de controlar este sesgo en un estudio retrospectivo, se decidió evaluar la seguridad terapéutica exclusivamente mediante indicadores objetivos.

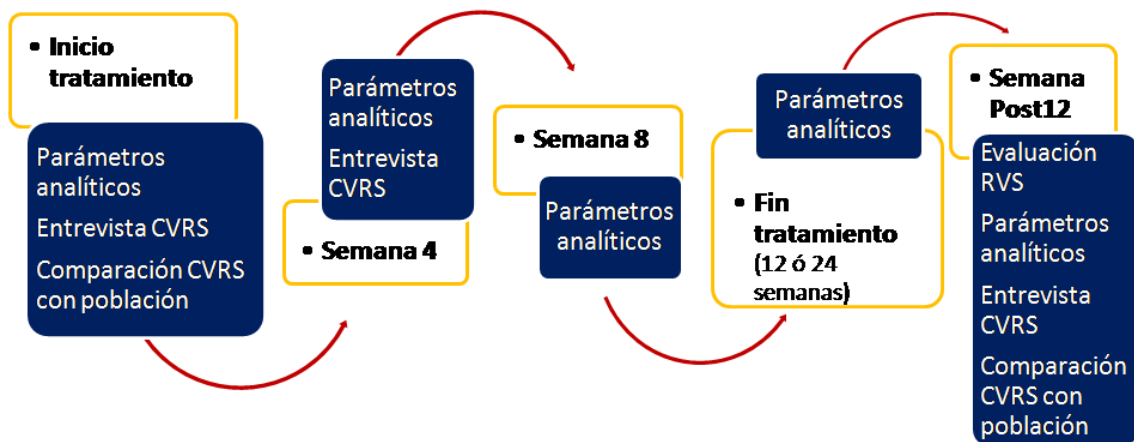


Figura 6. Esquema para la evaluación de resultados en salud

Estudio del impacto del tratamiento sobre la calidad de vida relacionada con la salud

Se incluyeron pacientes tratados con AAD de segunda generación, a los que se les había realizado tres entrevistas para medir su CVRS: antes del inicio del tratamiento (basal), durante el mismo (semana 4), y en la semana post12 previamente a la evaluación de la RVS (Figura 6). La primera visita fue presencial y en ella se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes; las entrevistas posteriores se realizaron vía telefónica. Se aplicó como criterio de exclusión el desconocimiento del idioma español, cuando el paciente no podía comprender el estudio ni el cuestionario utilizado.

Se empleó la última versión española del cuestionario diseñado por el grupo EuroQol, EQ-5D-5L, al haber mostrado mejores propiedades psicométricas que su versión anterior EQ-5D-3L [Janssen et al. 2013; Jia et al. 2014; Scalone et al. 2013; Pickard et al. 2007]. Se trata de un cuestionario genérico que proporciona los valores de utilidad y ha sido empleado en la Encuesta Nacional de Salud en España [Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2014], lo que permite disponer de valores normalizados de referencia para poder comparar los resultados obtenidos en los pacientes con la CVRS de la población general española.

El cuestionario EQ-5D-5L se compone de dos partes (Anexo 3):

1. Sistema descriptivo del propio estado de salud en cinco dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión). Cada una de estas dimensiones incluye cinco niveles de gravedad, donde el entrevistado selecciona el nivel de problemas en cada dimensión que mejor describe su estado de salud en esos momentos. Por ejemplo, si un individuo señala que no tiene problemas para caminar (1), no tiene problemas con el cuidado personal (1), tiene problemas leves para realizar sus actividades cotidianas (2), tiene dolor o malestar moderado (3) y no está ansioso o deprimido (1), se ubica en el estado de salud 11231. De este modo, queda definido el estado de salud del individuo como la combinación del nivel de problemas descrito en cada una de las dimensiones, siendo posibles 5^5 (3125) combinaciones -estados de salud- diferentes.

2. Escala visual analógica (EVA): 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 cruz un punto numérico en la escala, valor que puede ser utilizado como indicador cuantitativo del estado general de salud de la persona, y permite la comparación intra e interindividual. El uso de la EVA proporciona una puntuación complementaria al sistema descriptivo del estado de salud del individuo.

Un tercer elemento adicional del EQ-5D-5L es el índice de valores sociales que se obtiene para cada estado de salud generado por el instrumento, denominado utilidad. Se obtiene aplicando técnicas de medición de preferencias sobre los estados de salud, que consisten en ejercicios individuales de elección entre un conjunto de pares de estados de salud hipotéticos en muestras de población general [Badia et al. 2001]. La técnica más empleada se denomina Intercambio Temporal o time-trade off [Froberg et al. 1989]. Los valores de utilidad oscilan entre el 1 (mejor estado de salud posible) y el 0 (valor asignado a la muerte), aunque existen valores negativos correspondientes a aquellos estados de salud valorados como peores que la muerte. De esta manera, se cuenta con un índice que puede utilizarse directamente o, como se ha comentado previamente, puede combinarse con los años de vida para calcular AVAC, útiles para estudios de coste-efectividad o coste-utilidad.

La publicación del EQ-5D-5L, con el considerable aumento del número de estados de salud respecto a la versión 3L, ha estimulado el interés por encontrar las técnicas más adecuadas para la obtención de preferencias o utilidades. En el presente trabajo se han empleado los valores de utilidad para el 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 2012], y que se encuentran publicados en la página web del Grupo EuroQol [Grupo EuroQol].

Para analizar el impacto del tratamiento y la RVS sobre la CVRS de los pacientes se calculó la variación en las puntuaciones del EQ-5D-5L (porcentaje de problemas en cada dimensión de salud, mediana de utilidad y de la puntuación en la EVA) respecto a la situación basal, para el global y por subgrupos de pacientes.

Estudio comparativo de la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con hepatitis C crónica antes del tratamiento y después de la RVS con la de la población general española

La comparación de la CVRS de los pacientes y la CVRS referida por una muestra de población general española se llevó a cabo antes del inicio de tratamiento con AAD y en la semana post12, en aquellos que alcanzaron RVS (Figura 6). Se empleó la información obtenida en el cuestionario EQ-5D-5L cumplimentado por los pacientes en las entrevistas basal y post12, y datos procedentes de la Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12 [Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2014].

La Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12 fue realizada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en colaboración con el Instituto Nacional de Estadística. Recoge información sanitaria relativa a la población residente en España, permitiendo conocer numerosos aspectos de la salud de los ciudadanos y planificar y evaluar las actuaciones en materia sanitaria. En la serie de informes monográficos derivados de dicha encuesta existe información relativa a la CVRS en personas adultas, obtenida mediante el cuestionario EQ-5D-5L sobre 20.587 participantes. De este modo, se dispone de normas poblacionales en España, lo que nos permite comparar la CVRS referida por los pacientes con los datos medios de una muestra de población general.

Los valores de CVRS observados en cada paciente de la cohorte se compararon con el valor de referencia (esperado) de la población general del mismo sexo y edad según la Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12. Esta comparación se realizó con los valores de CVRS previos al tratamiento con AAD y los posteriores a la RVS. Del informe nacional se obtuvo el porcentaje de personas de la población general que tenía problemas en cada una de las dimensiones de salud, la media del valor de utilidad del EQ-5D-5L y de la puntuación en la EVA que correspondía al sexo y edad de cada paciente.

Para cada momento temporal, se compararon los problemas en dimensiones de salud mediante la razón del número de problemas observados en los pacientes del estudio y el número de problemas esperados en base a los individuos de la población general (razón O/E). Para comparar la utilidad y la puntuación en la EVA, se obtuvieron las diferencias

entre los valores de los pacientes y la media de estos resultados en la población general del mismo sexo y edad.

5. RESULTADOS

5.1. Artículo 1

Título:

Efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Autores:

Regina Juanbeltz, José Manuel Zozaya, Jesús Repáraz, Jesús Castilla, María Teresa Sarobe, Juan Isidro Úriz Otano, María Gracia Ruiz de Alda, Ramón San Miguel

Nombre de la revista:

Anales del Sistema Sanitario de Navarra

Referencia:

An. Sist. Sanit. Navar. 2017; 40 (1): 57-66

Factor de impacto: 0,622 (2017)

Cuartil: Q4 (Public, Environmental & Occupational Health Sciences)

Efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica

Effectiveness of second-generation direct-acting antivirals in chronic hepatitis C

doi.org/10.23938/ASSN.0006

R. Juanbeltz^{1,2,3}, J.M. Zozaya^{3,4}, J. Repáraz^{3,5}, J. Castilla^{2,3,6}, M.T. Sarobe³, J.I. Úriz Otano^{3,4}, M. Gracia Ruiz de Alda^{3,5}, R. San Miguel¹

RESUMEN

Fundamento. Los antivirales de acción directa de segunda generación (AAD) han demostrado porcentajes elevados de respuesta viral sostenida (RVS) en el tratamiento de la hepatitis C crónica en ensayos clínicos. Este estudio tiene como objetivo estimar la efectividad de los AAD en el tratamiento de esta enfermedad.

Material y métodos. Se estudiaron pacientes mono infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) y coinfectados por VHC y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que iniciaron tratamientos libres de interferón con AAD durante 2015. La RVS se definió como una carga viral indetectable a las 12 semanas de finalizar el tratamiento, y fue el indicador principal de efectividad.

Resultados. Se incluyeron 293 pacientes, 52 (17,7%) coinfectados por VIH. Los genotipos VHC más prevalentes fueron el 1b en mono infectados (41,5%) y 1a en coinfectados (40,4%). La proporción de cirróticos fue superior en la población coinfectada (69,2% vs 41,1%; $p < 0,0001$), en su mayoría Child-Pugh A. La cifra global de RVS fue del 96,9% (284/293) en un análisis por intención de tratar (IC 95%: 94,9-98,9), siendo 4 los pacientes con fracaso virológico. Tanto pacientes naïve como pretratados tuvieron RVS superior al 95%, y en la mayoría de subgrupos establecidos según la presencia o no de cirrosis, la coinfección VIH y el genotipo, la efectividad se situó próxima o por encima del 90%.

Conclusiones. Los AAD presentan una efectividad elevada, igual o superior a la descrita en los ensayos clínicos, e incluso en subpoblaciones difíciles de tratar.

Palabras clave: Hepatitis C crónica. VIH. Agentes antivirales. Efectividad terapéutica. Práctica clínica.

An. Sist. Sanit. Navar. 2017; 40 (1): 57-66

1. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
2. CIBER Epidemiología y Salud Pública.
3. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra-IdiSNA. Pamplona.
4. Unidad de Hepatología. Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
5. Sección de Enfermedades Infecciosas. Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
6. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Pamplona.

Recepción: 27/10/2016

Aceptación provisional: 27/12/2016

Aceptación definitiva: 16/02/2016

ABSTRACT

Background. Second-generation direct-acting antivirals (DAA) have shown high sustained virologic response (SVR) for the treatment of chronic hepatitis C in clinical trials. The objective of this study is to estimate DAA effectiveness in treatment of this disease.

Methods. Hepatitis C virus (HCV) mono infected patients and HCV-human immunodeficiency virus (HIV) coinfecting patients who started interferon-free DAA based regimens during 2015 were included. The primary effectiveness outcome was SVR, defined as an undetectable viral load 12 weeks after the end of treatment.

Results. A total of 293 patients were enrolled, and 52 (17.7%) were HIV coinfecting. HCV 1b genotype was the most prevalent in mono infected patients (41.5%) and 1a in HIV coinfecting patients (40.4%). The proportion of cirrhosis was higher among HIV coinfecting patients (69.2% vs 41.1%; $p < 0.0001$), mostly Child-Pugh A. SVR was achieved by 96.9% of patients (284/293), in an intention-to-treat analysis (CI 95%: 94.9-98.9), in which just 4 people had virologic failure. Both naïve and pretreated patients had SVR higher than 95%, and in most of subgroups, according to the presence of cirrhosis, HIV coinfection and HVC genotype, effectiveness rates were near or above 90%.

Conclusions. DAA are highly effective, with similar or higher rates of SVR than that found in clinical trials, and even among difficult to treat populations.

Keywords: Chronic hepatitis C. HIV. Antiviral agents. Treatment outcome. Clinical practice pattern.

Correspondencia:

Regina Juanbeltz Zurbano

Servicio de Farmacia

Complejo Hospitalario de Navarra

C/Iruñlarrea 3

31008 Pamplona

E-mail: regina.juanbeltz.zurbano@navarra.es

Financiación: Este estudio forma parte del proyecto EIPT-VHC financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad a través del Plan Estratégico de la Hepatitis C.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en su fase aguda es asintomática en la mayoría de los casos y en el 55-85% de los pacientes progresa hacia la inflamación crónica y fibrosis hepática. La progresión de la fibrosis se ve acelerada en hombres, en personas mayores de 50 años, en consumidores de alcohol, y en coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por el virus de la hepatitis B¹. Aproximadamente un 15-30% de estos pacientes, tras 20-30 años, desarrollan cirrosis con un riesgo anual de carcinoma hepatocelular del 1-4%².

La infección crónica por el VHC es la principal causa de enfermedad hepática crónica y de indicación de trasplante hepático en Europa Occidental y América del Norte^{1,3}. En España se estima una prevalencia en torno a 472.000 afectados⁴, aunque dicha cifra se basa en estudios seroepidemiológicos antiguos. La infección por el VHC supone una carga importante de enfermedad para el sistema sanitario y la sociedad, constituyendo un problema de salud pública de primera magnitud⁵.

Se conocen 7 genotipos del VHC con diferentes subtipos, siendo el genotipo 1 el más frecuente en España (70%; 44% subtipo 1b y 26% subtipo 1a), y le siguen el genotipo 3 (20%), el 4 (8%) y el 2 (3%), con una presencia anecdótica del resto⁶. De acuerdo con la evidencia disponible, la progresión de la infección es similar para todos los genotipos salvo para el genotipo 3, que lleva asociado un mayor grado de esteatosis y parece progresar algo más rápido⁷. El genotipo, además de otros factores, como la respuesta a tratamientos previos o el grado de fibrosis hepática, tiene una gran importancia en la elección del tratamiento y la respuesta al mismo⁸.

Hasta 2011 los tratamientos disponibles se basaban en la combinación de peg-interferón (pIFN) y rivabirina (RBV), pero la limitada eficacia de este tratamiento, su duración y los frecuentes efectos secundarios, algunos graves, limitaron su indicación⁹. La llegada en 2011 de los antivirales de acción directa (AAD) de primera generación supuso una mejora en términos de respuesta

viral sostenida (RVS)^{10,11}. Sin embargo, sus efectos secundarios especialmente graves en pacientes con enfermedad hepática avanzada, su indicación exclusivamente en genotipo 1, el elevado coste y la inminente llegada de nuevos tratamientos, limitaron también su uso en la práctica clínica¹². Los AAD de segunda generación han cambiado de forma radical el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC, obteniéndose en algunas subpoblaciones de pacientes tasas de RVS superiores al 90%, todo ello con una menor duración de los tratamientos y una óptima tolerancia¹³. Estos avances conllevaron una elevada demanda de tratamiento por parte de los pacientes, lo que motivó la aprobación en España, en marzo de 2015, del "Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud"¹⁴, con el fin de consensuar criterios para priorizar el acceso de los pacientes al tratamiento y negociar mejores precios.

El objetivo de este estudio es estimar la efectividad de los AAD de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, en el que fueron incluidos pacientes adultos diagnosticados de hepatitis C crónica que iniciaron tratamiento con AAD de segunda generación entre enero y diciembre de 2015, en el Complejo hospitalario de Navarra. Se incluyeron tanto pacientes mono infectados por VHC como coinfectados por VHC y VIH, y se excluyeron aquellos tratados con regímenes basados en interferón.

Variables estudiadas

Los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión fueron identificados a través de las fichas de indicación y seguimiento terapéutico de AAD registradas en la historia clínica informatizada. Se anali-

zaron variables sociodemográficas (sexo y edad), el genotipo del VHC responsable de la infección, la existencia o no de coinfección por VIH, el tipo de paciente (naïve o pretratado) y la carga viral (CV). La CV se obtuvo en situación basal pre-tratamiento, a las 4 semanas de tratamiento, al finalizar el mismo y 12 semanas post-tratamiento (CV post-12), medida como niveles séricos de ARN del VHC en UI/ml, mediante el equipo Cobas 6800/8800 System® (Roche). El estadio de la enfermedad hepática se estableció por biopsia y/o elastografía (Fibroscan®), clasificando la fibrosis de acuerdo a la escala METAVIR¹⁴, de F0 a F4, indicando F0 la ausencia de fibrosis y F4 cirrosis. Los puntos de corte de la elastografía fueron $\geq 7,5$ kPa para F2 $>9,5$ kPa para F3 (fibrosis avanzada) y $\geq 12,5$ kPa para F4 (cirrosis). La escala Child-Pugh se empleó para clasificar a los pacientes cirróticos¹⁵.

Respecto al régimen terapéutico empleado, se analizaron las siguientes variables: tipo de combinación de AAD de segunda generación, uso o no de RBV y duración del tratamiento.

Evaluación de la efectividad

La negativización de la CV en la semana 4 se definió como respuesta virológica rápida (RVR), y se consideró respuesta viral sostenida cuando la CV era indetectable a las 12 semanas de haber finalizado el tratamiento, de acuerdo con lo recogido en las Guías de Práctica Clínica⁸. La presencia de viremia positiva a las 12 semanas de finalizar el tratamiento se consideró fracaso virológico. Se determinó el porcentaje de pacientes que alcanzaron RVS según diferentes subgrupos: mono infectados o coinfectados, naïve o pretratados, genotipo viral, grado de fibrosis hepática y régimen terapéutico recibido.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como medias y rango o medianas y rango intercuartílico para variables cuantitativas, así como

frecuencias y proporciones (%) para variables cualitativas. Se empleó la prueba de chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher para comparar las características de los pacientes mono infectados y coinfectados, el uso de RBV o la duración del tratamiento en los grupos cirróticos y no cirróticos y los tratamientos empleados según la presencia o no de cirrosis y de coinfección por VIH. El porcentaje de pacientes con RVS y los intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon para los subgrupos estudiados.

Aspectos éticos

El estudio recibió informe favorable del Comité Ético de Investigación con medicamentos de la Comunidad Foral de Navarra y se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki de 1975 (revisión de Fortaleza, Brasil, octubre de 2013).

RESULTADOS

Pacientes y regímenes terapéuticos

Se incluyeron en el análisis los 293 pacientes adultos diagnosticados de hepatitis C crónica y tratados con AAD de segunda generación. De ellos, 52 (17,7%) estaban coinfectados por el VIH. Las características demográficas se describen en la tabla 1 y fueron similares en mono infectados y coinfectados. Respecto a las características clínicas, la mayoría de pacientes estaban infectados por el genotipo 1 (69,6%), siendo más prevalente el subtipo 1b en los pacientes mono infectados y el subtipo 1a en los coinfectados. Otra diferencia entre estas dos subpoblaciones de pacientes fue la proporción del genotipo 3 (20,1%), siendo mayor en los coinfectados (36,5% *vs* 16,6%; $p < 0,001$). El 66,9% de los pacientes tenía una fibrosis avanzada (F3-F4), siendo el 46,1% cirróticos, en su mayoría Child-Pugh A. La proporción de pacientes cirróticos fue mayor en el grupo de pacientes coinfectados por VIH (69,2% *vs* 41,1% en mono infectados; $p < 0,0001$).

Tabla 1. Características basales demográficas y clínicas de los pacientes

Características	Total n=293	Monoinfectados n=241	Coinfectados n=52	p valor ^a
Edad en años, media (rango)	53 (27-80)	53 (27-80)	51 (38-58)	-
Sexo, n (%)				0,76
Hombres	208 (71,0)	172 (71,4)	36 (69,2)	
Mujeres	85 (29,0)	69 (28,6)	16 (30,8)	
Genotipo del virus de la hepatitis C, n (%)				<0,001
1a	91 (31,1)	70 (29,0)	21 (40,4)	
1b	107 (36,5)	100 (41,5)	7 (13,5)	
1 sin subtipo	6 (2,0)	6 (2,5)	0 (0,0)	
2	3 (1,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	
3	59 (20,1)	40 (16,6)	19 (36,5)	
4	27 (9,2)	22 (9,1)	5 (9,6)	
Tratamiento previo hepatitis C, n (%)				0,13
Naïve	176 (60,1)	145 (60,2)	31 (59,6)	
Fracaso virológico previo	100 (34,1)	85 (35,3)	15 (28,8)	
Suspensión por reacción adversa	17 (5,8)	11 (4,6)	6 (11,5)	
ARN VHC (10 ⁶ UI/mL), mediana (IQR)	2,0 (0,8-4,7)	2,0 (0,7-4,6)	2,3 (1,0-5,5)	
Grado de fibrosis hepática, n (%)				<0,0001
F0-F1	31 (10,6)	31 (12,9)	0 (0,0)	
F2	66 (22,5)	62 (25,7)	4 (7,7)	
F3	61 (20,8)	49 (20,3)	12 (23,1)	
F4	135 (46,1)	99 (41,1)	36 (69,2)	
- Child-Pugh A	123 (91,1)	93 (93,9)	30 (83,3)	
- Child-Pugh B	12 (8,9)	6 (6,1)	6 (16,7)	
- Child-Pugh C	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Fibroscan ^b				
Mediana, kPa (IQR)	11,6 (8,4-20,2)	10,4 (7,8-17,2)	19,0 (11,0-36,0)	
≥ 40 kPa, n (%)	25 (9,5)	14 (6,6)	11 (21,2)	

^ap valor para coinfectados vs monoinfectados en el estudio global de subgrupos.

^bDato disponible en 264 pacientes (212 pacientes monoinfectados y 52 coinfectados).

El régimen terapéutico más empleado fue ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OPr)+/-dasabuvir (DSV)+/-RBV (39,6%), seguido de sofosbuvir (SOF)+daclatasvir (DCV)+/-RBV (23,9%), tal y como se muestra en la tabla 2. Una cuarta parte de los pacientes cirróticos se trató con SOF/ledipasvir (LDV)+/-RBV, mientras que esta combinación se indicó en el 14% de los pacientes no cirróticos ($p<0,0001$). Comparando los tratamientos en los pacientes coinfectados y monoinfectados, la combinación SOF+DCV+/-RBV fue más frecuente en los coinfectados (46,2% vs 19,1%, $p<0,0001$), mientras que OPr+/-DSV+/-RBV y SOF/LDV+/-RBV se utilizaron más en los pacientes monoinfectados (43,6% vs 21,2%,

$p<0,0001$ y 20,3% vs 13,5%, $p<0,0001$, respectivamente).

Todas las combinaciones de antivirales se pudieron acompañar o no de RBV, fármaco que se asoció siempre a SOF para el tratamiento del genotipo 2. Globalmente, se empleó RBV en el 61,1% de los tratamientos con AAD, incorporándose principalmente a la combinación SOF+SMV (33/48; 68,8%), seguido de SOF+DCV (46/70; 65,7%), OPr+/-DSV (72/116; 62,1%) y SOF/LDV (27/56; 48,2%). El uso de RBV y la prolongación del tratamiento a más de 12 semanas fue más frecuente en los pacientes cirróticos respecto a los no cirróticos (uso RBV 81,5% vs 43,7%, $p<0,0001$ y duración de más de 12 semanas en el 63,0% vs 5,1%, $p<0,0001$).

Tabla 2. Combinaciones de antivirales empleadas y respuesta viral sostenida según tratamiento en pacientes mono infectados por VHC y coinfectados VHC-VIH

Régimen terapéutico ^a	Pacientes n (%)	RVS		p valor ^c
		Mono infectados RVS/nº total ^b (%)	Coinfectados RVS/nº total ^b (%)	
OPr + / - DSV	116 (39,6)	104/105 (99,0)	11/11 (100)	0,983
SOF + DCV	70 (23,9)	45/46 (97,8)	23/24 (95,8)	0,954
SOF / LDV	56 (19,1)	45/49 (91,8)	6/7 (85,7)	0,907
SOF + SMV	48 (16,4)	38/38 (100)	10/10 (100)	1,000
SOF + RBV	3 (1,0)	2/3 (66,7)	0/0	No disponible
Total	293 (100)	234/241 (97,1)	50/52 (96,2)	0,964

^aLas combinaciones de dos antivirales de acción directa pudieron llevar asociada ribavirina.

^bnº total: número total de pacientes en cada categoría.

^cPrueba Chi-cuadrado.

OPr: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; DSV: Dasabuvir; SOF: Sofosbuvir; DCV: Daclatasvir; LDV: Ledipasvir; SMV: Simeprevir; RBV: Ribavirina; RVS: Número de pacientes que alcanzan respuesta viral sostenida.

Efectividad

La cifra global de RVS fue del 96,9% (284/293) en un análisis por intención de tratar (IC 95%: 94,9-98,9). Un total de 253 pacientes (86,3%) tuvieron RVR y 289 tuvieron CV indetectable al finalizar el tratamiento (100% de los pacientes con CV valorada al fin del tratamiento).

De los 9 pacientes sin RVS, en 5 no se pudo determinar la CV post-12. Los motivos fueron los siguientes: 3 pacientes fallecieron, 1 paciente abandonó voluntariamente el tratamiento y otro paciente no realizó la analítica post-12 solicitada. Los 4 pacientes restantes no alcanzaron RVS debido a un fracaso virológico. El análisis por protocolo aumentó la cifra de RVS al 98,6% (284/288).

Los 4 fracasos virológicos tenían CV indetectable al finalizar el tratamiento, pero volvió a positivizarse en la semana post-12. La descripción de estos pacientes es la siguiente: un paciente coinfectado, genotipo 3, cirrótico y recaedor a pIFN+RBV que fue tratado con SOF+DCV+RBV durante 24 semanas; un paciente mono infectado,

genotipo 3, F3, naïve, obeso, tratado con SOF+DCV 12 semanas; un paciente mono infectado, genotipo 1a, naïve y F3 tratado con OPr+DSV+RBV 12 semanas y un paciente mono infectado, genotipo 2, cirrótico y respondedor nulo a pIFN+RBV que recibió SOF+RBV 16 semanas.

La respuesta a los diferentes regímenes terapéuticos con AAD de segunda generación se presenta en la tabla 2. Tanto en los pacientes naïve como en los pretratados la RVS fue superior al 95% (Fig. 1). El análisis de respuesta en los pacientes mono infectados y coinfectados mostró una RVS similar en los tratados con RBV (96,4% y 95,2%) y sin RBV (98,1% y 100%). La RVS entre los mono infectados cirróticos fue del 93,9% (IC 95% 89,2-98,6) y 99,3% (IC 95% 97,9-100) en los no cirróticos, mientras que en los coinfectados fue del 94,4% (IC 95% 86,9-100) en cirróticos y del 100% en los no cirróticos. En la mayoría de los grupos de pacientes establecidos según la presencia o no de cirrosis, la coinfección por el VIH y el genotipo, la efectividad de los AAD se situó próxima o por encima del 90% (Tabla 3).

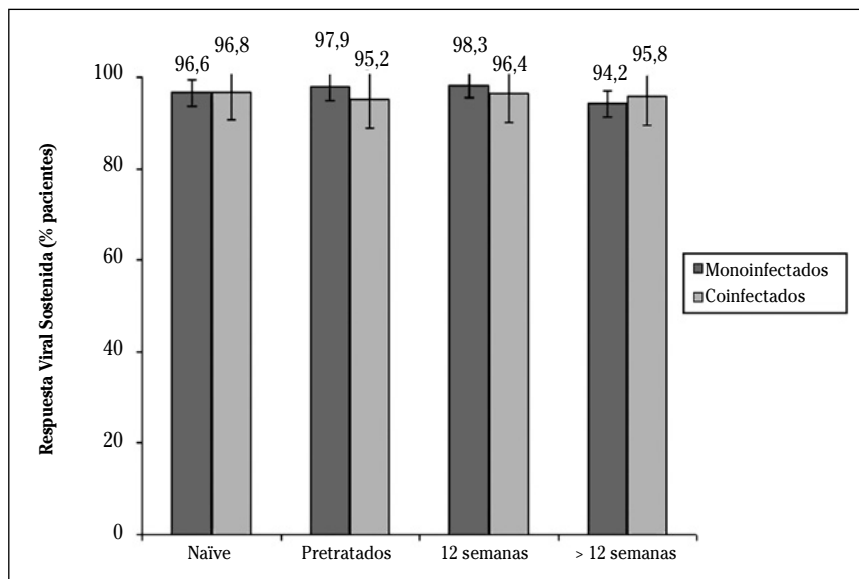


Figura 1. Respuesta viral sostenida con intervalos de confianza al 95% según experiencia previa de tratamiento y duración del tratamiento con antivirales de acción directa en pacientes monoinfectados por VHC y coinfectados por VHC y VIH.

Tabla 3. Respuesta viral sostenida según genotipo viral y grado de fibrosis hepática en pacientes monoinfectados por VHC y coinfectados VHC-VIH

	Cirróticos (F4) RVS/nº total ^b (%)	No cirróticos (F0-3) RVS/nº total ^b (%)	Total RVS/nº total ^b (%)
Monoinfectados (n=241)			
G1a	30/34 (88,2)	36/36 (100)	66/70 (94,3)
G1b	35/36 (97,2)	64/64 (100)	99/100 (99,0)
G1	2/2 (100)	4/4 (100)	6/6 (100)
G2	1/2 (50)	1/1 (100)	2/3 (66,7)
G3	16/16 (100)	23/24 (95,8)	39/40 (97,5)
G4	9/9 (100)	13/13 (100)	22/22 (100)
Total	93/99 (93,9)	140/142 (99,3)	234/241 (97,1)
Coinfectados (n=52)			
G1a	15/15 (100)	6/6 (100)	21/21 (100)
G1b	5/5 (100)	2/2 (100)	7/7 (100)
G2	—	—	—
G3	12/13 (92,3)	6/6 (100)	18/19 (94,7)
G4	2/3 (66,7)	2/2 (100)	4/5 (80)
Total	34/36 (94,4)	16/16 (100)	50/52 (96,2)

^bnº total: número total de pacientes en cada categoría.

RVS: Número de pacientes que alcanzan respuesta viral sostenida

Seguridad

Como se ha indicado previamente, se produjo el fallecimiento de tres pacientes. En dos casos la muerte fue secundaria a un fallo multiorgánico de origen séptico, a las 2 y 4 meses del inicio del tratamiento. En el tercer caso, la causa fue una intoxicación por opiáceos 6 semanas después de finalizar el tratamiento. Por lo tanto, ninguno de los fallecimientos se relacionó con los fármacos antivirales ni con la enfermedad hepática. Hubo dos pacientes (0,7%) que no completaron el tratamiento con la duración prevista, uno por abandono voluntario, y el otro debido a una suspensión por nefrotoxicidad a las 6 semanas de tratamiento con SOF/LDV, en una paciente monorrena con insuficiencia renal estadio 3. La paciente obtuvo una RVS a pesar de la corta duración del tratamiento, y fue el único caso de interrupción terapéutica relacionada con efectos adversos de los 293 pacientes tratados. Tres de los pacientes incluidos en el estudio tenían antecedentes de hepatocarcinoma. En dos de ellos se había llevado a cabo un tratamiento ablativo por microondas 2 y 4 meses antes del inicio de los antivirales, y en el otro caso una resección limitada laparoscópica 6 meses antes, sin datos de persistencia tumoral y sin criterios de recidiva durante la realización de este estudio. Ningún otro paciente presentaba antecedentes de enfermedad tumoral hepática.

DISCUSIÓN

Este estudio analiza la efectividad del tratamiento de la hepatitis C crónica con los nuevos AAD en el Complejo hospitalario de Navarra, durante el primer año de experiencia con regímenes terapéuticos libres de interferón.

Las cifras de RVS obtenidas en el presente análisis suponen una efectividad muy elevada, en una patología que hasta el año 2013 no conseguía superar el 70-80% de respuesta en los subgrupos de pacientes más favorables al tratamiento⁹, siendo para otros pacientes inferior al 40-60%^{9,16}.

A diferencia de los tratamientos basados en interferón, telaprevir o boceprevir, con los que se observaron tasas de RVS en práctica clínica inferiores a las encontradas en los ensayos clínicos¹⁶, los resultados de este estudio corroboran la alta eficacia de los AAD de segunda generación referida por los estudios de registro (86-97%)¹⁷⁻¹⁹. De hecho, una efectividad global en el 96,9% de los pacientes tratados supone una cifra superior a la obtenida en algunos ensayos clínicos. Este aspecto no parece atribuible a la existencia de factores favorables a la respuesta al tratamiento en la población del estudio, ya que el 40% era pretratada y el 46% tenía cirrosis (subgrupo que no llega a suponer el 20% de la población en la mayoría de ensayos clínicos y que obtenía peores tasas de RVS)^{17,20}. Los resultados obtenidos muestran una alta efectividad en estas poblaciones difíciles de tratar: más del 95% de los pacientes que habían fracasado a terapias previas consiguieron RVS con AAD de segunda generación, así como el 94% de los pacientes cirróticos (tanto en mono infectados como coinfectados por VIH), cifras similares a las observadas en otras cohortes de "vida real"^{21,22}. A pesar de que la mayoría de los pacientes cirróticos tenían una enfermedad compensada, un 10% presentaban cifras superiores a 40 kPa en Fibroscan®, indicando un riesgo inminente de descompensación²³. Cabe mencionar la ausencia de pacientes Child-Pugh C en este estudio, con potencial mala respuesta al tratamiento, por ser derivados a otro centro hospitalario para valorar su tratamiento e indicación de trasplante hepático. En cualquier caso, la comparación de resultados entre estudios debe hacerse con precaución, considerando que este análisis incluye el tratamiento de todos los genotipos virales, así como a pacientes coinfectados por VIH.

El análisis de subgrupos presenta limitaciones para obtener conclusiones sólidas, debido a que algunos de ellos están representados por un número reducido de pacientes. En cualquier caso, dicho análisis permite ver cómo las cifras de RVS se mantienen muy elevadas para los

pacientes infectados por el genotipo 1 y otros genotipos considerados “difíciles de tratar”, como el genotipo 3, que no conseguía tasas de respuesta globales superiores al 90% en los estudios de registro^{19,24}, y que en la presente población alcanza el 95% de RVS. La transmisión del genotipo 3 se asoció con más frecuencia que otros genotipos al uso de drogas por vía parenteral, siendo ésta la principal vía de contagio del VHC entre la población coinfectada por el VIH²⁵. Este aspecto justifica la mayor prevalencia de infección por el genotipo 3 en la población coinfectada, así como el elevado porcentaje de pacientes coinfectados tratados con SOF+DCV+/-RBV, de acuerdo a las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica para el tratamiento del genotipo 3⁸. El uso de RBV y la indicación de tratamientos de >12 semanas en los pacientes cirróticos también son acordes a las recomendaciones de las Guías⁸. Esto explica la menor cifra de RVS obtenida en los pacientes tratados con RBV respecto a los tratados sin ella, ya que son pacientes en estadios de la enfermedad más avanzados. Lo mismo ocurre en aquellos pacientes tratados durante >12 semanas, con una menor cifra de RVS encontrada en este estudio.

El alto porcentaje de respuesta de los pacientes está sin duda generado por la elevada potencia de estos tratamientos, aunque pueden haber contribuido otros factores. En primer lugar, la baja tasa de suspensión terapéutica observada en la población analizada, como ya se ha constatado en otras cohortes de “vida real”^{22,26} y que guarda relación con la buena tolerabilidad de los AAD de segunda generación. En segundo lugar, la monitorización integral de los tratamientos iniciados, basada en el estudio de posibles interacciones farmacológicas y en el refuerzo de la adherencia al tratamiento, y que ha sido llevada a cabo mediante un trabajo en equipo de los servicios de Digestivo, Enfermedades Infecciosas y Farmacia Hospitalaria.

La obtención de cifras de RVS nunca vistas hasta ahora nos lleva a considerar los beneficios en salud que pueden aportar. A corto plazo, la eliminación de la in-

fección tiene una repercusión epidemiológica evidente, evitando nuevos casos de contagio. Sin embargo, será a medio-largo plazo cuando se puedan percibir los resultados sobre las complicaciones y la mortalidad asociada a esta enfermedad, así como su impacto sobre el consumo de recursos sanitarios. La RVS se ha asociado a una regresión de la fibrosis²⁷ y a una disminución de la progresión de la enfermedad en pacientes tratados con regímenes basados en interferón²⁸. Del mismo modo, parece probable que el daño hepático se vea frenado en los pacientes que alcancen RVS con AAD, tendiendo el pronóstico a asimilarse al de la población nunca infectada cuando la fibrosis sea leve o moderada. Sin embargo, en los pacientes cirróticos, aunque el riesgo de progresión se reduzca respecto a aquellos que mantienen presencia del virus en sangre, no llegaría a desaparecer por completo^{29,30}, haciendo necesario su seguimiento después del tratamiento en la consulta del especialista. Será interesante analizar en el futuro la esperable reducción de episodios de descompensación hepática, de hepatocarcinomas, de trasplantes hepáticos y de mortalidad en los pacientes con fibrosis avanzada que obtienen RVS con los AAD de segunda generación.

Las limitaciones del presente trabajo vienen determinadas por el bajo número de pacientes presentes en ciertos subgrupos, lo que impide establecer comparaciones de efectividad entre los diferentes regímenes terapéuticos empleados o llegar a conclusiones sobre resultados según genotipos del VHC. Sin embargo, el número total de pacientes incluidos es superior incluso al de algunos de los estudios de registro.

Este es el primer estudio observacional realizado en nuestro entorno que analiza los resultados del tratamiento con AAD de segunda generación en una cohorte de pacientes con hepatitis C crónica, confirmando una alta tasa de RVS en condiciones de práctica clínica, siendo los abandonos terapéuticos o la suspensión del tratamiento por efectos adversos anecdóticos.

Agradecimientos

A. M^a Pilar Huarte Muniesa, Inmaculada Elizalde Apestegui, Silvia Goñi Esarte, Ana Martínez Echeverría, María Rivero Marcotegui, Natalia Larrea Goñi (Complejo Hospitalario de Navarra). Arkaitz Galbete Jiménez (Unidad de Metodología, Navarra-biomed).

BIBLIOGRAFÍA

- LINGALA S, GHANY MG. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 717-734.
- EL-SERAG HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273 e1.
- ASCHER NL, LAKE JR, EMOND J, ROBERTS J. Liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 24s-27s.
- Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud: Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad, 21 de Mayo de 2015. http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
- GARCIA-FULGUEIRAS A, GARCÍA-PINA R, MORANT C, DE LARREA-BAZ NF, ALVAREZ E. Burden of disease related to hepatitis C and hepatitis B in Spain: a methodological challenge of an unfolding health problem. *J Viral Hepatitis* 2011; 18: e453-e460.
- SMITH DB, BUKH J, KUIKEN C, MUEHROFF 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: 318-327.
- GOOSSENS N, NEGRO F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? *Hepatology* 2014; 59: 2403-2412.
- European Association for the Study of the Liver (EASL) Recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236.
- FRIED MW, SHIFFMAN ML, REDDY KR, SMITH C, MARINOS G, GONCALES JR FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
- POORDAD F, McCONE JR J, BACON BR, BRUNO S, MANNS MP, SULKOWSKI MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-1206.
- JACOBSON IM, McHUTCHINSON JG, DUSHEIKO G, DI BISCEGLIE AM, REDDY KR, BZOWEJ NH et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-2416.
- HEZODE C, FONTAINE H, DORIVAL C, LARREY D, ZOULIM F, CANVA V et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890. *J Hepatol* 2013; 59: 434-441.
- PAWLOTSKY JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014; 146: 1176-1192.
- BEDOSSA P, POYNARD T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289-293.
- CHILD CG, TURCOTTE JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1-85.
- 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: 3043-3052.
- AFDHAL N, REDDY KR, NELSON DR, LAWITZ E, GORDON SC, SCHIFF E et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483-1493.
- FELD JJ, KOWDLEY KV, COAKLEY E, SIGAL S, NELSON DR, CRAWFORD D et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1594-1603.
- 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: 1127-1135.
- POORDAD F, HEZODE C, TRINH R, KOWDLEY KV, ZEUZEM S, AGARWAL K et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1973-1982.
- FLISIAK R, JANCZEWSKA E, WAWRZYNOWICZ-SYCZEWSKA M, JAROSZEWICZ J, ZAREBSKA-MICHALUK D, NAZZAL K et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 946-956.
- YOUNOSSI ZM, PARK H, GORDON SC, FERGUSON JR, AHMED A, DIETERICH D et al. Real-world outcomes of ledipasvir/sofosbuvir in treatment-naive patients with hepatitis C. *Am J Manag Care* 2016; 22: Sp205-211.

23. PANG JX, ZIMMER S, NIU S, CROTTY P, TRACEY J, PRADHAN F et al. Liver stiffness by transient elastography predicts liver-related complications and mortality in patients with chronic liver disease. *PLoS One* 2014; 9: e95776.
24. LEROY V, ANGUS P, BRONOWICKI JP, DORE GJ, HEZODE C, PIANKO S et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016; 63: 1430-1441.
25. STARK K, SCHREIER E, MULLER R, WIRTH D, DRIESEL G, BIENZLE U. Prevalence and determinants of anti-HCV seropositivity and of HCV genotype among intravenous drug users in Berlin. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 331-337.
26. CURRY MP, BACON B, DIETERICH D, FLAMM SL, GUEST L, KOWDLEY KV et al. Effectiveness of 8 or 12 week LDV/SOF in treatment-naïve patients with non-cirrhotic, genotype 1 hepatitis C: real-world experience from the Trio network. Presented at: 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 13-17, 2015; San Francisco, CA.
27. SHIRATORI Y, IMAZEKI F, MORIYAMA M, YANO M, ARAKAWA Y, YOKOSUKA O et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 517-524.
28. BRUNO S, CROSIGNANI A, FACCIOTTO C, ROSSI S, ROFFI L, REDAELLI A et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010; 51: 2069-2076.
29. CARDOSO AC, MOUCARI R, FIGUEIREDO-MENDES C, RIPAULT MP, GIULY N, CASTELNAU C et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010; 52: 652-657.
30. VELDT BJ, HEATHCOTE EJ, WEDEMEYER H, REICHEN J, HOFMANN WP, ZEUZEM S et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 677-684.

5.2. Artículo 2

Título:

Safety of oral direct acting antiviral regimens for chronic hepatitis C in real life conditions.

Autores:

Regina Juanbeltz, Silvia Goñi Esarte, Juan Isidro Úriz-Otano, Ana Martínez Echeverría, Inmaculada Elizalde, José Manuel Zozaya, Jesús Castilla, Ramón San Miguel

Nombre de la revista:

Postgraduate Medicine

Referencia:

Postgrad Med. 2017 May;129(4):476-483.

Factor de impacto: 2,057 (2017)

Cuartil: Q2(Medicine, General & Internal Science)

Artículo eliminado por restricciones de derechos de autor

Puede consultar la versión del editor en

<http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2017.1311197>

5.3. Artículo 3

Título:

Impact of successful treatment with direct-acting antiviral agents on health-related quality of life in chronic hepatitis C patients

Autores:

Regina Juanbeltz, Iván Martínez-Baz, Ramón San Miguel, Silvia Goñi Esarte, Juan Manuel Cabasés, Jesús Castilla

Nombre de la revista:

PLoS One

Referencia: aceptado para publicación

Factor de impacto: 2,766 (2017)

Cuartil: Q1, D1 (Multidisciplinary Sciences)

1

2 **Impact of successful treatment with direct-acting**
3 **antiviral agents on health-related quality of life in**
4 **chronic hepatitis C patients**

5

6 Regina Juanbeltz^{1,2,3*}, Iván Martínez-Baz^{2,3}, Ramón San Miguel¹, Silvia Goñi Esarte⁴,
7 Juan Manuel Cabasés⁵, Jesús Castilla^{2,3}.

8

9 ¹Department of Pharmacy. Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain.

10 ²Instituto de Salud Pública de Navarra - IdiSNA, Pamplona, Spain.

11 ³CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain.

12 ⁴Department of Gastroenterology. Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain.

13 ⁵Department of Economics. Public University of Navarra, Pamplona, Spain.

14

15 *Corresponding Author

16 Email: regina.juanbeltz.zurbano@navarra.es (RJ)

17

18 **Abstract**

19 **Background:** Direct-acting antivirals (DAA) have demonstrated high efficacy to
20 achieve sustained virological response (SVR) in chronic hepatitis C patients. We aim to
21 assess the change in health-related quality of life (HRQoL) among patients successfully
22 treated, and to identify predictors of this variation.

23 **Methods:** In a prospective observational study, patients with chronic hepatitis C who
24 started DAA therapy between May 2016 and April 2017 completed the EQ-5D-5L
25 questionnaire at baseline and 12 weeks after the end of therapy before knowing the
26 virological result. Analysis included all patients with SVR.

27 **Results:** Median baseline EQ-5D-5L scores of the 206 enrolled patients were 0.857
28 utility and 70.0 visual analogue scale (VAS). Following SVR, a reduction occurred in
29 the proportion of patients with mobility problems (35% vs 24%, $p=0.012$),
30 pain/discomfort (60% vs 42%, $p<0.001$) and anxiety/depression (57% vs 44%,
31 $p=0.012$), with an increase in utility (+0.053, $p<0.001$) and VAS (+10, $p<0.001$). Score
32 improvements were also observed in cirrhotic (+0.048 utility, $p=0.027$; +15 VAS,
33 $p<0.001$) and HIV co-infected patients (+0.039 utility, $p=0.036$; +5 VAS, $p=0.002$). In
34 multivariate analyses, middle age (45-64 years) and baseline anxiety/depression were
35 associated to greater improvement in utility after SVR, and moderate-advanced liver
36 fibrosis and cirrhosis to greater increase in VAS score. Low baseline values were
37 associated to greater improvements in utility value and VAS score.

38 **Conclusions:** The cure of chronic hepatitis C infection with DAA has a short term
39 positive impact on HRQoL with improvement in mobility, pain/discomfort,
40 anxiety/depression, utility value and VAS score. Patients with poor baseline HRQoL
41 were the most benefited.

42 **Keywords:** Direct acting antivirals, EQ-5D, health related quality of life, health utility,
43 hepatitis C, patient reported outcomes.

44

45 **Introduction**

46 Chronic hepatitis C constitutes a well-recognized global public health issue, mainly
47 due to its worldwide high prevalence and the serious consequences of progression of
48 disease. Hepatitis C virus (HCV) leads to cirrhosis in up to 20% of those chronically
49 infected [1] and of these, 2-4% annually develop hepatocellular carcinoma [2].
50 Moreover, chronic HCV infection is the primary indication for liver transplantation in
51 developed countries [3]. The economic burden is multiplied by the impact of HCV on
52 health related quality of life (HRQoL), appreciable at any stage of severity [4,5].
53 Complications of advanced liver disease such as encephalopathy, variceal hemorrhage,
54 and ascites have been reported to negatively affect HRQoL [6,7]. Extrahepatic
55 manifestations related to HCV as fatigue, irritability, depression, muscle pain, joint pain
56 and cognitive impairment may also influence the patient's psychological well-being and
57 self-perceived health [8,9].

58 Measuring HRQoL has become important in clinical research, as it is considered
59 the gold standard to report the patient's experiences with illness and treatment [10,11].
60 Changes in HRQoL from the patient perspective before and after health care
61 interventions can be monitored with instruments like the EQ-5D [12], a standardized
62 questionnaire that provides a simple, generic measure of health for clinical and
63 economic appraisal [13]. EQ-5D provides health utilities, widely used in cost-
64 effectiveness and decision analyses where different treatments are compared.

65 Antiviral therapies can eradicate the HCV resulting in improvements in liver
66 histology, morbidity, mortality and enhancing HRQoL because of symptoms'
67 alleviation [14]. A combination of pegylated interferon (peg-IFN) and ribavirin (RBV)
68 has long been the standard treatment for chronic hepatitis C, with limited efficacy and
69 significant adverse effects [15]. The impact of peg-IFN on quality of life was studied in

70 patients with and without HIV co-infection, showing negative patient experiences [16-
71 17]. However, patients who achieved HCV clearance experienced significant
72 improvements in HRQoL compared to non-responders [17-19].

73 New direct acting antiviral regimens (DAA) have changed the landscape of
74 treatment of chronic hepatitis C. DAA provide important advantages, including higher
75 efficacy, shorter duration of treatment and an optimal safety profile [20-22]. However,
76 there is little data regarding the effect of the new regimens on HRQoL and most of the
77 evidence comes from clinical trials, in which certain subpopulations are
78 underrepresented, such as psychiatric patients, those coinfecting with HIV or those with
79 addictive behaviours [23,24]. Assessment of HRQoL in real life from chronic hepatitis
80 C patients is needed to evaluate the economic and health impact of these new therapies
81 [25].

82 The main objective of this study was to assess short-term changes in HRQoL and
83 health utilities among chronic hepatitis C patients receiving successful treatment with
84 DAA. Secondary objectives were to analyse the influence of treatment in domains of
85 EQ-5D-5L questionnaire, and to identify the predictors of change in HRQoL after HCV
86 clearance.

87

88 **Patients and methods**

89 **Design and study population**

90 A prospective observational study was conducted in a regional reference hospital
91 in northern Spain. Patients with chronic HCV infection who started interferon-free
92 treatments with DAA between May 2016 and April 2017 were invited to participate.
93 Exclusion criterion was inability to understand Spanish.

94 In accordance with the clinical practice guidelines and the centre's treatment
95 protocol, patients started therapy with a variable duration of 8 to 24 weeks. Three
96 interviews were conducted by the same investigator. The first was face-to-face,
97 providing information to the patient and obtaining the written informed consent.
98 Successive interviews were carried out by telephone in week 4 of treatment and 12
99 weeks after its completion (post-12), time when the sustained virologic response (SVR)
100 is assessed, revealing the cure or not of the HCV infection. Patients were considered to
101 have achieved SVR if they had undetectable HCV-RNA at post-12 week. The last
102 interview was conducted before the follow-up medical visit, so that the patient and the
103 interviewer were still unaware of the analytical data and treatment's outcome.

104 According to the main objective of the study, only those patients with the three
105 questionnaires completed and who had achieved SVR were included in the analysis.

106 The study fulfilled all the ethical requirements and was approved by the Clinical
107 Research Ethics Committee of Navarre.

108

109 **Assessments**

110 Sociodemographic variables of the patient were recorded at the baseline
111 interview: sex, age, marital status, educational level and occupational status. Clinical
112 variables were obtained from the electronic medical record: alcohol consumption and

113 parenteral drug use history, smoking, body mass index and concomitant diseases, which
114 were assessed using a simplified Charlson index [26] and the diagnosis count method
115 [27]. In addition, the existence of HIV co-infection, hypertension, rheumatological
116 disease, paralysis/hemiplegia, depression, anxiety or other psychiatric illness was
117 specifically collected.

118 Finally, the variables related to chronic liver disease due to HCV were included:
119 viral genotype, previous treatment experience (naïve, pre-treated with IFN or peg-IFN,
120 pre-treated with DAA), degree of liver fibrosis based on Fibroscan® test's values,
121 categorized according to cut-off points F0-F1 (<7.5 kPa), F2 (7.5 to 9.4 kPa), F3 (9.5 to
122 12.4 kPa) and F4 (\geq 12.5 kPa), Child-Pugh score in the cirrhotic patient [28], current
123 combination of DAA, and duration of treatment.

124

125 **HRQoL questionnaire**

126 All patients were asked to complete the Spanish version of the EQ-5D, an
127 instrument previously used to assess HRQoL in patients with chronic hepatitis C [6,29].
128 Currently, there are two versions of the EQ-5D of the EuroQol Group, EQ-5D-3L and
129 EQ-5D-5L. In this study the new version was used, the EQ-5D-5L, that has proven to be
130 valid and more sensitive to changes in health status [30].

131 EQ-5D-5L provides a simple description of the patient's self-perceived health
132 status covering five health dimensions: mobility, self-care, usual activities,
133 pain/discomfort and anxiety/depression, with five response options (no problems, slight
134 problems, moderate problems, severe problems and extreme problems). Any response in
135 the items “slight, moderate, severe or extreme” was considered as having “problems”,
136 for each dimension. The questionnaire also provides a self-reported Visual Analogue
137 Scale (VAS), which measures the patients' health on a scale from 0 to 100, where 0
138 reflects the worst imaginable health status and 100 the best imaginable health status.

139 The patient response in the five dimensions results in a five-digit code, which can be
140 transformed to a single measure called EQ-5D index or utility value. It ranges from 0
141 (reference value assigned to death) to 1 (perfect health), with the possibility of negative
142 values for health states considered worse than death [31]. It is a health summary score
143 used in the clinical and economic evaluation of healthcare as well as in population
144 health surveys [32]. Although the EuroQol Group has already developed a methodology
145 for eliciting value sets for the 5L version in some countries, no EQ-5D-5L value set was
146 available in Spain at the moment of the study. Therefore, following the EuroQol
147 recommendation, an interim mapping method or crosswalk to obtain 5L value sets from
148 the existing 3L values for Spain was used in this study (available at
149 [https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-](https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/)
150 [sets/crosswalk-index-value-calculator/](https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/)).

151

152 **Statistical analysis**

153 Frequencies and proportions were calculated for the categorical variables, and the
154 mean and standard deviation for continuous variables. For each interview, the
155 proportion of patients with problems in each of the EQ-5D-5L questionnaire dimension
156 was calculated, and the median of the utility and the VAS score was estimated. The
157 differences in the medians of these indices were compared using the Wilcoxon signed
158 rank test. The comparison was repeated in strata by age group, degree of liver fibrosis,
159 HIV co-infection, simplified Charlson index, duration of treatment, RBV use,
160 considering baseline utility and baseline VAS score above or below the median.
161 Multivariable linear regression analyses were carried out to identify factors associated
162 with change in HRQoL, with their β coefficients and 95% confidence intervals (CIs).
163 The differences between post-12 and baseline scores in utility value and in VAS score
164 were respectively the outcome variables. A positive β coefficient indicated

165 improvement and a negative coefficient decline in utility or VAS score after SVR. The
166 adjusted models included sex, age groups (<45; 45-64 and ≥ 65 years), HIV co-infection,
167 baseline limitation of mobility, baseline anxiety-depression disorders and degree of liver
168 fibrosis (F0-F1, F2-F3 and F4) before hepatitis C treatment.
169

170 **Results**

171 **Characteristics of patients**

172 A total of 271 patients started treatment during the study period, 214 of those
173 signing the informed consent (79%). Eight patients were excluded from the final
174 analysis, 4 due to loss during the follow-up and another 4 due to not achieving SVR,
175 leaving 206 patients cured of chronic HCV infection. The average age was 52.3 years
176 (SD=9.0) and 66% were males. HIV co-infected patients represented 32% of the
177 population. The simplified Charlson score was ≥ 2 in 22 patients (11%) and 90% had at
178 least one comorbidity, the most frequent being a psychiatric disorder (34%),
179 hypertension (23%) and rheumatological diseases (12%). A total of 66% patients were
180 smokers, 16% had a history of alcohol abuse and 52% had a history of parenteral drug
181 use as probable mode of HCV transmission (Table 1).

182 **Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the patients.**

Characteristics	Total (n=206)
Age in years, mean (SD)	52.3 (9.0)
Male sex, n (%)	135 (66)
Marital status, n (%)	
Single	70 (34)
Married/Partnered	90 (44)
Divorced	36 (18)
Widow/Widower	10 (5)
Educational level, n (%)	
No education	11 (5)
Primary	83 (40)
Secondary	91 (44)
University	20 (10)
Not reported	1 (0.5)
Occupational status, n (%)	
Employed	101 (49)
Unemployed	63 (31)
Disabled	29 (14)
Retired	13 (6)
History of parenteral drug use, n (%)	107 (52)
HIV co-infection, n (%)	65 (32)
Comorbidity: Charlson index, n (%)	
0-1	184 (89)
2	14 (7)
≥ 3	8 (4)
Total number illnesses, mean (SD)	2.1 (1.4)
Body mass index, mean (SD) ^a	25.8 (4.9)
HCV Genotype, n (%)	
1a	81 (39)
1b	49 (24)
2	7 (3)
3	43 (21)
4	24 (12)
Other	2 (1)
Prior HCV treatment experience, n (%)	
Naïve	163 (79)
Interferon failure	41 (20)
Direct acting antiviral failure	2 (1)
Duration of HCV treatment, n (%)	
8 weeks	20 (10)
12 weeks	148 (72)
> 12 weeks	38 (18)

183 Abbreviations: SD, standard deviation; HIV, human immunodeficiency virus; HCV,
 184 hepatitis C virus; RNA, ribonucleic acid; IQR, interquartile range.

185 ^aBody mass index is in Kg/m².

186

187

188 The most frequent HCV genotypes were 1a (39%), 1b (24%) and 3 (21%). Liver
189 fibrosis degree was F0-F1 in 51 (25%) patients, F2-F3 in 97 (47%) and F4 in 58 (28%)
190 patients. Among 95% of cirrhotic patients had compensated liver disease (Child-Pugh
191 A).

192 DAA combinations used were ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir
193 (39%), sofosbuvir/ledipasvir (33%), sofosbuvir + daclatasvir (22%),
194 grazoprevir/elbasvir (3%), sofosbuvir/velpatasvir (1.5%), sofosbuvir (1.5%) and
195 sofosbuvir + grazoprevir/elbasvir (0.5%). The therapeutic regimen included RBV in
196 52% of the cases, and 72% of the treatments lasted 12 weeks. A majority of the patients
197 (79%) had never received previous treatment for hepatitis C (Table 1).

198

199 **EQ-5D-5L health dimensions**

200 Prior to the start of treatment, the dimensions in which the patients showed a
201 greater incidence of problems were pain/discomfort (60%), anxiety/depression (57%)
202 and mobility (35%). The treatment started having a positive impact on these dimensions
203 from week 4, and on all liver fibrosis subgroups (Fig 1). The baseline and post-12
204 comparison of the EQ-5D-5L questionnaire's dimensions showed a decrease in the
205 proportion of patients with mobility problems (35% vs 24%, $p=0.012$), pain/discomfort
206 (60% vs 42%, $p<0.001$) and anxiety/depression (57% vs 44%, $p=0.012$). A statistically
207 non-significant deterioration was observed in the dimensions of self-care and daily
208 activities (Fig 1, panel A). Patients F0-F1 did not experience changes statistically
209 significant after treatment (panel B), but improvement on pain/discomfort happened in
210 F2-F3 ($p=0.002$; panel C). Cirrhotic patients reported more problems for all dimensions
211 before treatment, but improvements after therapy occurred in pain/discomfort (72% vs

212 52%, $p=0.036$) and in the anxiety/depression dimension (62% vs 45%, $p=0.063$),
213 although the latter did not reach statistical significance (panel D).

214

215 **Fig 1. Percentage of patients reporting problem in any EQ-5D dimension by liver**
216 **fibrosis stage and study visit.** P values are the comparison of the proportions from
217 baseline and week 12 post-treatment and were calculated by Chi-square test. (A) Total
218 of study population; (B) F0-F1 patients; (C) F2-F3 patients; (D) Cirrhotic patients.

219

220 **Utilities (EQ-5D-5L Index) and VAS score**

221 The median utility was not affected during treatment (0.857, $p=0.324$), while the
222 VAS score showed a 5-point increase, from 70 baseline points to 75 in week 4
223 ($p=0.049$). Poor baseline scores were associated to significant increases (Table 2).

224 **Table 2. Changes in health-related quality of life scores from the baseline to the**
 225 **week 4 of treatment with direct-acting antiviral agents.**

	Utility value				Visual analogical scale score			
	Baseline	Week 4	Difference	p value ^a	Baseline	Week 4	Difference	p value ^a
Total (n=206)	0.857	0.857	0.000	0.324	70.0	75.0	5.0	0.049
Age, in years								
< 45 (n=24)	0.884	0.856	-0.028	0.322	75.0	75.0	0.0	0.792
45-64 (n=165)	0.857	0.857	0.000	0.404	70.0	70.0	0.0	0.038
≥ 65 (n=17)	0.857	0.857	0.000	0.044	75.0	80.0	5.0	0.529
Liver fibrosis								
F0-F1 (n=51)	0.893	0.871	-0.022	0.704	75.0	75.0	0.0	0.420
F2-F3 (n=97)	0.857	0.871	0.014	0.324	70.0	75.0	5.0	0.053
F4 (n=58)	0.809	0.822	0.013	0.325	60.0	67.5	7.5	0.041
HIV co-infection								
Yes (n=65)	0.871	0.887	0.016	0.797	75.0	70.0	-5.0	0.706
No (n=141)	0.857	0.857	0.000	0.329	70.0	75.0	5.0	0.039
Comorbidity								
Charlson 0-1 (n=184)	0.857	0.857	0.000	0.399	70.0	75.0	5.0	0.084
Charlson ≥2 (n=22)	0.784	0.838	0.054	0.702	50.0	60.0	10.0	0.304
Current Rivabirin use								
Yes (n=106)	0.850	0.840	-0.010	0.276	70.0	70.0	0.0	0.373
No (n=100)	0.857	0.887	0.030	0.019	70.0	77.5	7.5	0.057
Baseline utility								
≥ median (n=108)	0.914	0.910	-0.004	0.001	80.0	80.0	0.0	0.540
< median (n=98)	0.696	0.783	0.087	0.001	50.0	60.0	10.0	0.005
Baseline VAS score								
≥ median (n=123)	0.910	0.910	0.000	0.141	80.0	80.0	0.0	0.018
< median (n=83)	0.719	0.799	0.080	0.004	50.0	60.0	10.0	<0.001

226 Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; HCV, hepatitis C virus; VAS,
 227 visual analogical scale.

228 ^aP value obtained by Wilcoxon's test for repeated measures.

229

230 In comparison with the baseline value, the utility in post-12 week increased by 6%
 231 (+0.053, p<0.001), and the VAS increased 10 points (+14%, p<0.001). These
 232 improvements were statistically significant in cirrhotic patients (+0.048 utility, p=0.027,
 233 +15 VAS points, p<0.001) and F2-F3 fibrosis subgroup (+0.053 utility, p=0.002, +10
 234 VAS points, p<0.001), but not in those F0-F1 (+0.039 utility, p=0.061; +5 VAS points,

235 p=0.148). Analyses stratified by HIV co-infection, Charlson index and baseline scores
 236 showed important increases in the post-12 week utility or VAS score (Table 3).

237

238 **Table 3. Changes in health-related quality of life scores from the baseline to the**
 239 **week 12 post-treatment with direct-acting antiviral agents.**

	Utility value				Visual analogical scale score			
	Baseline	Post-12	Difference	p value ^a	Baseline	Post-12	Difference	p value ^a
Total (n=206)	0.857	0.910	0.053	<0.001	70.0	80.0	10.0	<0.001
Age, in years								
< 45 (n=24)	0.884	0.892	0.008	0.962	75.0	80.0	5.0	0.100
45-64 (n=165)	0.857	0.910	0.053	<0.001	70.0	80.0	10.0	<0.001
≥ 65 (n=17)	0.857	0.857	0.000	0.286	75.0	80.0	5.0	0.139
Liver fibrosis								
F0-F1 (n=51)	0.893	0.932	0.039	0.061	75.0	80.0	5.0	0.148
F2-F3 (n=97)	0.857	0.910	0.053	0.002	70.0	80.0	10.0	<0.001
F4 (n=58)	0.809	0.857	0.048	0.027	60.0	75.0	15.0	<0.001
HIV co-infection								
Yes (n=65)	0.871	0.910	0.039	0.036	75.0	80.0	5.0	0.002
No (n=141)	0.857	0.893	0.036	<0.001	70.0	80.0	10.0	<0.001
Comorbidity								
Charlson 0-1 (n=184)	0.857	0.910	0.053	<0.001	70.0	80.0	10.0	<0.001
Charlson ≥2 (n=22)	0.784	0.857	0.073	0.316	50.0	70.0	20.0	0.004
Current HCV treatment duration								
8 weeks (n=20)	0.857	0.850	-0.007	0.532	75.0	80.0	5.0	0.312
12 weeks (n=148)	0.857	0.910	0.053	<0.001	70.0	80.0	10.0	<0.001
> 12 weeks (n=38)	0.840	0.878	0.038	0.052	60.0	80.0	20.0	<0.001
Current Rivabirin use								
Yes (n=106)	0.850	0.910	0.060	<0.001	70.0	80.0	10.0	<0.001
No (n=100)	0.857	0.902	0.045	0.014	70.0	80.0	10.0	0.001
Baseline utility								
≥ median (n=108)	0.914	1.000	0.086	0.688	80.0	85.0	5.0	0.001
< median (n=98)	0.696	0.820	0.124	<0.001	50.0	70.0	20.0	<0.001
Baseline VAS score								
≥ median (n=123)	0.910	0.932	0.022	0.051	80.0	85.0	5.0	0.061
< median (n=83)	0.719	0.843	0.124	<0.001	50.0	70.0	20.0	<0.001

240 Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; HCV, hepatitis C virus; VAS,
 241 visual analogical scale.

242 ^aP value obtained by Wilcoxon's test for repeated measures.

243

244 Multivariable linear regression showed that age between 45-64 years ($\beta=0.07$;
245 95%CI, 0.01 to 0.13) and suffering anxious or depressive disorders before starting
246 treatment ($\beta=0.08$; 95%CI, 0.03 to 0.12) were predictive factors of utility improvement
247 after SVR and moderate-advanced liver fibrosis ($\beta=5.93$; 95%CI, -0.01 to 11.86) and
248 cirrhosis ($\beta=7.15$; 95%CI, 0.64 to 13.65) favourable for increases in VAS score (Table
249 4).

250 **Table 4. Effect of socio-demographic and clinical factors on post-12 health related**
251 **quality of life improvement for sustained virological responders.**

Baseline characteristics	Utility value ^a		Visual analogical scale score ^b	
	β coefficient (CI 95%)	P value	β coefficient (CI 95%)	P value
Intercept	-0.06 (-0.16 to 0.04)	0.248	-1.26 (-12.45 to 9.92)	0.824
Female sex	0.01 (-0.04 to 0.05)	0.802	2.06 (-3.07 to 7.20)	0.429
Aged 45-64 years vs <45yrs	0.07 (0.01 to 0.13)	0.041	1.81 (-5.34 to 8.96)	0.619
Aged ≥ 65 years vs <45yrs	0.07 (-0.02 to 0.17)	0.139	-1.46 (-12.15 to 9.22)	0.788
HIV co-infection	-0.02 (-0.06 to 0.03)	0.482	-2.92 (-8.08 to 2.24)	0.266
Limitation of mobility ^c	-0.04 (-0.10 to 0.02)	0.193	-4.70 (-11.18 to 1.77)	0.153
Anxiety/Depression	0.08 (0.03 to 0.12)	0.001	4.37 (-0.75 to 9.48)	0.094
F2-F3 vs F0-F1 liver fibrosis	0.03 (-0.02 to 0.08)	0.297	5.93 (-0.01 to 11.86)	0.050
F4 vs F0-F1 liver fibrosis	0.02 (-0.04 to 0.08)	0.422	7.15 (0.64 to 13.65)	0.031

252 Linear regression adjusted by sex, age groups, HIV co-infection, limitation of mobility,
253 anxious-depression disorders and liver fibrosis.

254 Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus.

255 ^aDependent variable is the difference post-12 minus baseline utility value.

256 ^bDependent variable is the difference post-12 minus baseline visual analogical scale
257 score.

258 ^cLimitation of mobility was defined by rheumatic disease, morbid obesity or
259 paralysis/hemiplegia.

260

261 Poor baseline values of the utility and VAS score, when baseline values were
262 introduced in their respective models, were the more predictive factors of improvement
263 in the post-12 week in patients with SVR ($\beta= -0.297$; 95%CI, -0.403 to -0.190 and $\beta= -$
264 0.459; 95%CI, -0.572 to -0.347, respectively).

265 **Discussion**

266 Successful treatment with DAA on health-related quality of life in patients with
267 chronic hepatitis C was associated to significant improvement in the majority of
268 HRQoL domains measured by the EQ-5D-5L instrument. Improvement of HRQoL
269 started shortly after the initiation of therapy and enhanced after achieving SVR,
270 including cirrhotic and HIV co-infected patients, classically considered “difficult to
271 treat” populations. Main improvements occurred in mobility, pain/discomfort and
272 anxiety/depression dimensions, as well as in the health utility and VAS score. Although
273 evidence from “real life” setting is lacking [23], patient reporting outcomes with DAA
274 in clinical trials also suggest benefit after treatment [33-36]. Relationship between SVR
275 and HRQoL improvement has not been elucidated, but viral clearance has been
276 suggested to result in cytokines and inflammatory biomarkers reduction in periphery
277 and central nervous system, leading to a positively impact on patients’ experience [37,3
278 8]. The improvement observed in the well-being of patients cured with DAA reinforces
279 the idea that chronic HCV infection, far from being a purely hepatic disease, presents a
280 clearly systemic component and impaires HRQoL [39,40]. According the Spanish
281 National Health Survey 2011/12 [41], the general population aged 45-54 years referred
282 a VAS score of 77.2 and utility value of 0.928, being higher figures than those referred
283 by our patients before treatment, 70.0 and 0.875, respectively. Lower scores in our
284 patients suggest a HRQoL impairment associated to chronic hepatitis C infection [7,
285 29].

286 In the first 4 weeks of treatment, the median VAS score increased 5 points and
287 improved health dimensions that were negatively affected with interferon treatments
288 [42]. This early improvement in HRQoL has been described for DAA [35], contrary to
289 what happened with peg-IFN + RBV and triple therapy with boceprevir or telaprevir

290 [10,17,43,44], which seems to relate HRQoL deterioration during treatment to
291 interferon and not to second generation DAA. The use of RBV was not associated with
292 significant disutility, a fact that suggests a lower impact of side effects such as anaemia
293 and pruritus, when administered in combination with DAA compared to when
294 administered with interferon. This aspect reinforces the idea of the good tolerability of
295 DAA in real life conditions [45,46].

296 In clinical practice, patient reporting outcomes constitute useful tools in the
297 evaluation and monitoring of health interventions, since they provide information on
298 patient perception and needs [47]. Knowing the predictors of HRQoL improvement
299 after the treatment of hepatitis C can help to strengthen patient adherence and
300 motivation. Middle age, baseline anxiety-depression, advanced fibrosis and cirrhosis
301 were found to be the most consistent predictors of HRQoL improvements after SVR.
302 Precisely, those factors have been previously associated with impairment in HRQoL
303 among chronic hepatitis C patients [4,29,48] and appear to be key determinants for
304 HRQoL deterioration prior to therapy [14]. The high prevalence of depression and
305 anxiety in HCV patients before treatment initiation [49] would reinforce the need for
306 psychosocial screening, even more when considering that a greater HRQoL
307 improvement may occur in those patients after SVR. In our study, patients with worse
308 baseline HRQoL score showed more significant improvements, a common finding in all
309 types of clinical trials [50]. This result is consistent with the greater improvement in
310 HRQoL in cirrhotic patients, with comorbidity or HIV co-infection, observed in the
311 stratified analysis of the study.

312 This study provides useful information for cost-effectiveness analysis. Utility
313 values allow to obtain quality adjusted life years, and to estimate incremental cost-
314 utility ratios in pharmacoeconomic analysis. Since the advent of second-generation
315 DAA, some cost-utility analyses have been published to assess their efficiency [51-54],

316 with more or less favourable incremental cost-utility ratios depending on the degrees of
317 liver fibrosis, the cost of the drugs and the previous treatment experience. More
318 favourable treatment efficiency in patients with a high degree of fibrosis is derived from
319 the potential more imminent progression to severe stages, associated with greater
320 disutility and greater consumption of health resources [51 ,52]. According to our results,
321 the more significant HRQoL improvement in cirrhotic patients after the SVR reinforces
322 this idea. In any case, a decline in the cost of drugs and the possibility of currently
323 treating patients with a low degree of liver fibrosis with short 8-week regimens, would
324 reduce the incremental cost-utility ratios and improve the efficiency of treatment in all
325 patient subpopulations.

326 This real-life prospective study included hepatitis C patients who received
327 treatment in a regional reference hospital in northern Spain. Although the epidemiology
328 of HCV infection and the introduction of DAA have been relatively homogeneous in
329 Spain, we can not rule out some geographical differences which would affect
330 representativeness of our study. However, patients were infected by all HCV genotypes
331 with a distribution similar to that of the population in our environment [55], in the
332 different stages of the disease, treated with all available combinations of DAA and
333 without excluding patients with comorbidity. The indication and choice of treatment
334 was based on the same protocol, developed according to clinical and efficiency criteria.
335 HRQoL was analysed including subpopulations of patients usually underrepresented in
336 clinical trials, such as those with psychiatric disorders or persons co-infected with HIV
337 [23], which represent one third of the population in this study. All the interviews were
338 carried out by the same investigator, in order to minimize the potential bias of the
339 interviewer. The timing of the interview may affect the results. The post-12 interview
340 was conducted in our study before knowing the SVR result, in order to avoid the
341 possible overestimation on patient's HRQoL self-assessment secondary to the euphoria

342 experienced at that moment [43,56]. However, when patients know HCV become
343 negative after treatment, the worry about the complications of the disease probably
344 decrease and an improvement in the anxiety dimension could be greater than that
345 observed in our study. A long-term evaluation of HRQoL after SVR would contribute to
346 understand the effect of timing on HRQoL results.

347 Two possible shortcomings of our study need to be considered. First, the
348 population size, although similar or greater than that of other observational studies
349 [35,14,57] was not large enough to obtain conclusive results in some subanalyses. In
350 any case, the patients included accounted for 78% of the patients who received
351 treatment successfully during the study period. Second, the EQ-5D-5L is a generic
352 questionnaire. Although it has been used in many scenarios, including chronic hepatitis
353 C and its treatment, its combination with a disease-specific questionnaire would have
354 been desirable. Time-related limitations in terms of patient care in the consulting room
355 and of personnel related to completing the interviews discouraged the use of other
356 questionnaires. However, studies that use both types of tools for measurement of patient
357 reporting outcomes in patients treated with DAA therapy obtained similar results and
358 good correlation between the generic and HCV-specific questionnaires [10,35]. EQ-5D-
359 5L version was used in this study, as it has demonstrated to be a valid extension of EQ-
360 5D-3L, providing more precise measurement at both individual and group level [58-61].
361 Since no 5L value sets were yet available in Spain, the crosswalk value set was used in
362 this study, as the EuroQol recommended [31].

363 The new antivirals available recently seem to improve even more the treatment
364 outcomes, being expected this same effect on quality of life.

365

366

367

368 **Conclusions**

369 In summary, this study shows a short-term positive impact of SVR on the HRQoL
370 of patients with chronic hepatitis C treated with interferon-free DAA. The greatest
371 impact was on health dimensions of mobility, pain/discomfort, anxiety/depression, and
372 in utility values and the VAS of the EQ-5D-5L questionnaire. The treatment did not
373 produce disutility, nor did the use of RBV. Predictors of greater improvements in
374 HRQoL with SVR may be baseline depression, anxiety, moderate-advanced fibrosis and
375 cirrhosis; which may help to give priority to patients for treatment. The results obtained
376 provide the patient's perspective in the assessment of DAA and information on patient
377 reporting outcomes to be incorporated in cost-utility studies.

378 **Acknowledgments**

379 We are grateful to all the patients who participated in the study. We also thank the
380 physicians and staff for their kind cooperation during the recruitment process.

381

382

383

384

385 **References**

- 386 1. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis
387 progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-
388 regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-31.
- 389 2. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and
390 molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557-76.
- 391 3. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North*
392 *Am*. 2015;44(4):717-34.
- 393 4. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, et al. Impact of hepatitis C on health
394 related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology*.
395 2005;41(4):790-800.
- 396 5. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a
397 significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology*.
398 1998;27(1):209-12.
- 399 6. Chong CA, Gulamhussein A, Heathcote EJ, et al. Health-state utilities and
400 quality of life in hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3):630-8.
- 401 7. Córdoba J, Flavià M, Jacas C, et al. Quality of life and cognitive function in
402 hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol*. 2003;39(2):231-8.
- 403 8. Obhrai J, Hall Y, Anand BS. Assessment of fatigue and psychologic
404 disturbances in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol*.
405 2001;32(5):413-7.
- 406 9. Forton DM, Allsop JM, Cox IJ, et al. A review of cognitive impairment and
407 cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *AIDS*. 2005;19
408 Suppl 3:S53-63.

- 409 10. Younossi Z, Henry L. Systematic review: patient-reported outcomes in chronic
410 hepatitis C--the impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment Pharmacol*
411 *Ther.* 2015;41(6):497-520.
- 412 11. Anderson KL, Burckhardt CS. Conceptualization and measurement of quality of
413 life as an outcome variable for health care intervention and research. *J Adv Nurs.*
414 1999;29(2):298-306.
- 415 12. Devlin N, Parkin D, Browne J. Patient – reported outcome measures in the NHS:
416 New methods for analyzing and reporting EQ-5D data. *Health Economics.* 2010;19:
417 886-905.
- 418 13. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related
419 quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199-208.
- 420 14. Youssef NF, El Kassas M, Farag A, et al. Health-related quality of Life in
421 patients with chronic hepatitis C receiving Sofosbuvir-based treatment, with and
422 without Interferon: a prospective observational study in Egypt. *BMC Gastroenterol.*
423 2017;17(1):18.
- 424 15. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management.
425 *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S237-44.
- 426 16. Bezemer G, Van Gool AR, Verheij-Hart E, et al. Long-term effects of treatment
427 and response in patients with chronic hepatitis C on quality of life. An international,
428 multicenter, randomized, controlled study. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:11.
- 429 17. Kemmer N, Hua L, Andersen JW, et al. Health-related quality of life in subjects
430 with HCV/HIV coinfection: results from ACTG 5178 study. *J Viral Hepat.*
431 2012;19(11):792-800.
- 432 18. McHutchison JG, Ware JE, Bayliss MS, et al. The effects of interferon alpha-2b
433 in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J*
434 *Hepatol.* 2001;34(1):140-7.

- 435 19. Arora S, O'Brien C, Zeuzem S, et al. Treatment of chronic hepatitis C patients
436 with persistently normal alanine aminotransferase levels with the combination of
437 peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin: impact on health-related quality of life. *J*
438 *Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(2):406-12.
- 439 20. Leventer-Roberts M, Hammerman A, Brufman I, Hoshen M, Braun M, Ashur Y, et
440 al. Effectiveness of dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus in
441 clinical practice: A population-based observational study. *PLoS One.*
442 2017;12(7):e0176858.
- 443 21. Juanbeltz Zurbano R, Zozaya Urmeneta JM, Reparaz Padros J, et al.
444 [Effectiveness of second-generation direct-acting antivirals in chronic hepatitis C]. *An*
445 *Sist Sanit Navar.* 2017;40(1):57-66.
- 446 22. Juanbeltz R, Goñi Esarte S, Uriz-Otano JI, et al. Safety of oral direct acting
447 antiviral regimens for chronic hepatitis C in real life conditions. *Postgrad Med.*
448 2017;129(4):476-83.
- 449 23. Marcellin F, Roux P, Protopopescu C, et al. Patient-reported outcomes with
450 direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: current knowledge and
451 outstanding issues. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(3):259-68.
- 452 24. Dusheiko G. The impact of antiviral therapy for hepatitis C on the quality of life:
453 a perspective. *Liver Int* 2017;37 Suppl 1:7-12.
- 454 25. Buti M, Esteban R. Patient experience in HCV therapy: what really matters.
455 *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(2):90-2
- 456 26. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after
457 myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern*
458 *Med.* 1992;117(12):1003-9.

- 459 27. Rochon PA, Katz JN, Morrow LA, et al. Comorbid illness is associated with
460 survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective
461 comparison of three comorbidity indices. *Med Care*. 1996;34(11):1093-101.
- 462 28. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*.
463 1964;1:1-85.
- 464 29. Bjornsson E, Verbaan H, Oksanen A, et al. Health-related quality of life in
465 patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. *Scand J*
466 *Gastroenterol*. 2009;44(7):878-87.
- 467 30. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al.
468 Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-
469 5L). *Qual Life Res*. 2011;20(10):1727-36.
- 470 31. EuroQol Group [internet]. [cited 2018 Aug 29]. Available from:
471 [https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-](https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/)
472 [sets/crosswalk-index-value-calculator/](https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/)
- 473 32. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*.
474 1997;35(11):1095-108.
- 475 33. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir
476 combination improves Patient-reported Outcomes for patients with HCV infection,
477 without or with compensated or decompensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
478 2017;15(3):421-30.
- 479 34. Younossi Z, Stepanova M, Omata M, et al. Health utilities using SF-6D scores in
480 Japanese patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir-based regimens in
481 clinical trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):25.
- 482 35. Younossi ZM, Stepanova M, Chan HL, et al. Patient-reported outcomes in Asian
483 patients with chronic hepatitis C treated with Ledipasvir and Sofosbuvir. *Medicine*
484 (Baltimore). 2016;95(9):e2702.

- 485 36. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Naggie S, Henry L, Hunt S.
486 Sofosbuvir and ledipasvir improve patient-reported outcomes in patients co-infected
487 with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *J Viral Hepat.* 2016;23(11):857-
488 865.
- 489 37. Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, et al. Hepatitis C virus-associated
490 neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World J*
491 *Gastroenterol.* 2015;21(42):11974-83.
- 492 38. Mascia C, Vita S, Zuccala P, Marocco R, Tieghi T, Savinelli S, et al. Changes in
493 inflammatory biomarkers in HCV-infected patients undergoing direct acting antiviral-
494 containing regimens with or without interferon. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179400.
- 495 39. Degasperis E, Aghemo A, Colombo M. Treatment of extrahepatic manifestations
496 of hepatitis C virus. *Clin Liver Dis.* 2017;21(3):631-43.
- 497 40. Negro F, Forton D, Craxi A, et al. Extrahepatic morbidity and mortality of
498 chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2015;149(6):1345-60.
- 499 41. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [internet]. Nov 25, 2016
500 [access August 28, 2018]. Available from:
501 [https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.ht](https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm)
502 [m](https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm)
- 503 42. Scott J, Rosa K, Fu M, et al. Fatigue during treatment for hepatitis C virus:
504 results of self-reported fatigue severity in two Phase IIb studies of simeprevir treatment
505 in patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. *BMC Infect Dis.* 2014;14:465.
- 506 43. Vera-Llonch M, Martin M, Aggarwal J, et al. Health-related quality of life in
507 genotype 1 treatment-naïve chronic hepatitis C patients receiving telaprevir combination
508 treatment in the ADVANCE study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(2):124-33.
- 509 44. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, et al. An in-depth analysis of patient-
510 reported outcomes in patients with chronic hepatitis C treated with different anti-viral
511 regimens. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(6):808-16

- 512 45. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, et al. All-oral direct-acting antiviral regimens in
513 HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis are efficient and safe: real-life
514 results from the prospective ANRS CO13-HEPAVIH Cohort. *Clin Infect Dis*.
515 2016;63(6):763-70.
- 516 46. Gheorghe L, Iacob S, Curescu M, et al. Real-life use of 3 direct-acting antiviral
517 regimen in a large cohort of patients with genotype-1b HCV compensated cirrhosis. *J*
518 *Gastrointestin Liver Dis*. 2017;26(3):275-81.
- 519 47. Appleby J, Devlin N, Parkin D. Using patient reported outcomes to improve
520 health care. Chichester: Wiley; 2016.
- 521 48. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, et al. Factors associated with poor health-
522 related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001;120(1):170-8.
- 523 49. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic
524 manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and
525 economic burden. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1599-608.
- 526 50. Vickers AJ, Altman DG. Statistics notes: analyzing controlled trials with
527 baseline and follow up measurements. *BMJ*. 2001;323:1123-4.
- 528 51. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Blazquez A, et al. Cost-effectiveness
529 analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C. *Gut*. 2015;64(8):1277-88.
- 530 52. Stahmeyer JT, Rossol S, Liersch S, et al. Cost-Effectiveness of Treating
531 Hepatitis C with Sofosbuvir/Ledipasvir in Germany. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169401.
- 532 53. Gimeno-Ballester V, Mar J, O'Leary A, et al. Cost-effectiveness
533 analysis of therapeutic options for chronic hepatitis C genotype 3 infected patients.
534 *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(1):85-93.
- 535 54. Virabhak S, Yasui K, Yamazaki K, et al. Cost-effectiveness of direct-
536 acting antiviral regimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment-naïve and

537 treatment-experienced patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 1b in
538 Japan. *J Med Econ.* 2016;19(12):1144-1156.

539 55. Acero Fernandez D, Ferri Iglesias MJ, Buxo Pujolras M, et al. Changes in the
540 epidemiology and distribution of the hepatitis C virus genotypes in North-Eastern Spain
541 over the last 35 years. *Gastroenterol Hepatol* 2017.
542 <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.09.004>. [Epub ahead of print]

543 56. Bonkovsky HL, Snow KK, Malet PF, et al. Health-related quality of life in
544 patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *J Hepatol.* 2007;46(3):420-31.

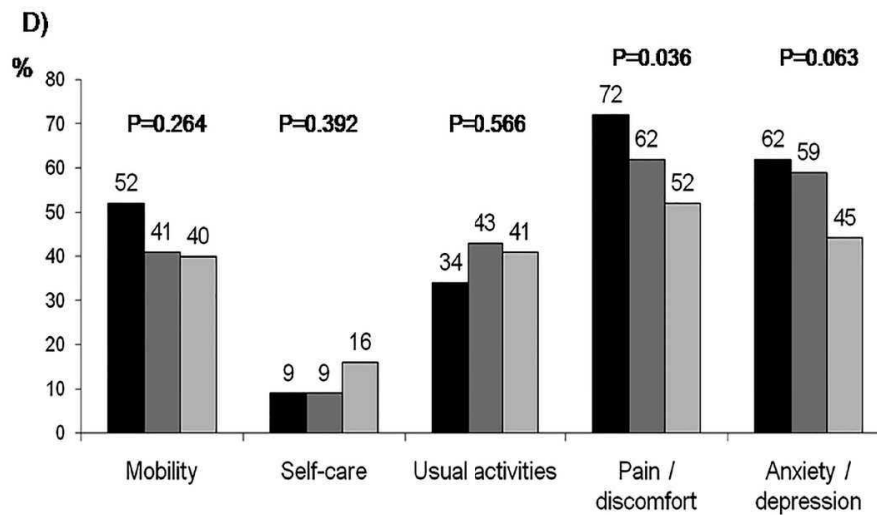
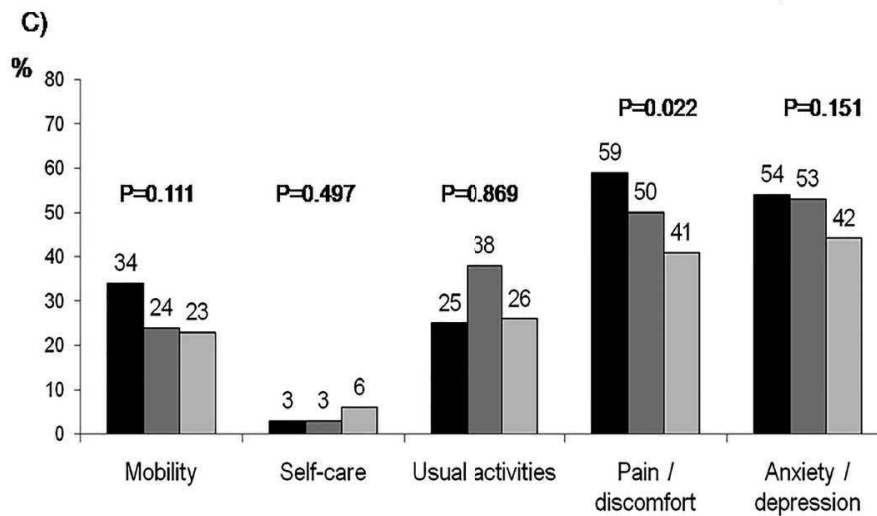
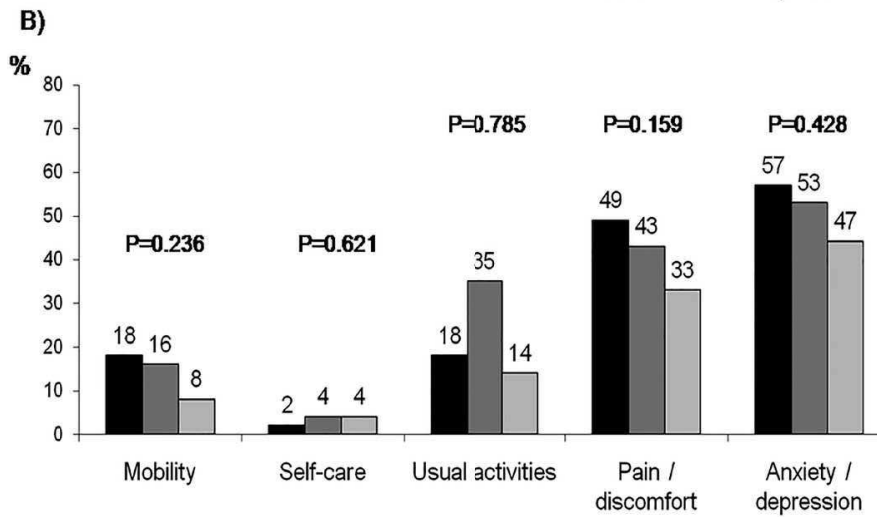
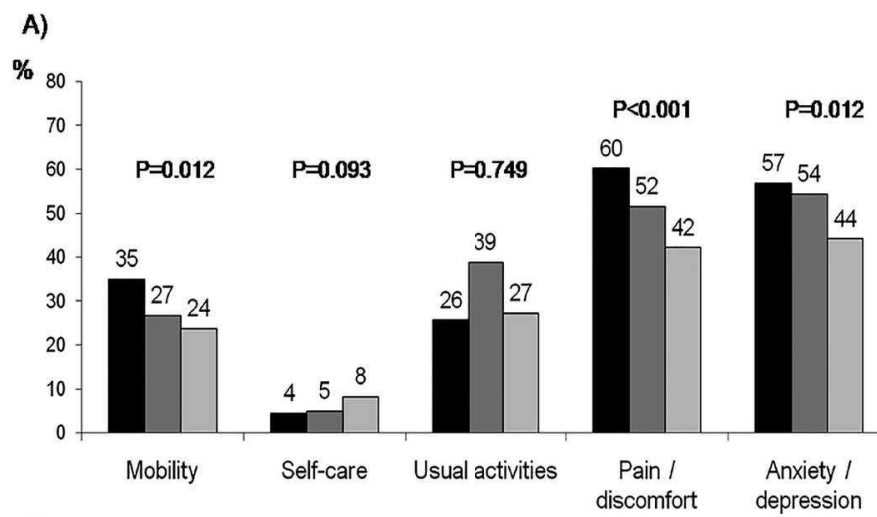
545 57. Rei A, Rocha M, Pedroto I. Health-Related Quality of Life in Portuguese
546 patients with chronic hepatitis C. *GE Port J Gastroenterol.* 2017;24(2):68-78.

547 58. Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future.
548 *Appl Health Econ Health Policy.* 2017;15(2):127-37.

549 59. Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, et al. Measurement properties of the EQ-
550 5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study.
551 *Qual Life Res.* 2013;22(7):1717-27.

552 60. Pickard AS, De Leon MC, Kohlmann T, et al. Psychometric comparison of the
553 standard EQ-5D to a 5 level version in cancer patients. *Med Care.* 2007;45(3):259-63.

554 61. Janssen MF, Bonsel GJ, Luo N. Is EQ-5D-5L Better Than EQ-5D-3L? A head-
555 to-head comparison of descriptive systems and value sets from seven countries.
556 *Pharmacoeconomics.* 2018;36(6):675-97.



■ Baseline ■ Week 4 ■ Post12

5.4. Artículo 4

Título:

Health-related quality of life in hepatitis C patients who achieve sustained virological response to direct-acting antivirals: a comparison with the general population

Autores:

Regina Juanbeltz, Jesús Castilla, Iván Martínez-Baz, Aisling O’Leary, Maite Sarobe, Ramón San Miguel.

Nombre de la revista:

Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy

Referencia: en proceso de revisión

Factor de impacto: 2,464 (2017)

Cuartil: Q2 (Health Care Sciences & Services; Pharmacology & Pharmacy)

Health-related quality of life in hepatitis C patients who achieve sustained virological response to direct-acting antivirals: a comparison with the general population

Authors: Regina Juanbeltz, PharmD; Jesús Castilla, MD, PhD; Iván Martínez-Baz, MsC, PhD; Aisling O’Leary, BSc.Pharm, PhD; Maite Sarobe, PharmD, BCOP; Ramón San Miguel, PharmD, BCPS, PhD.

Affiliations: REGINA JUANBELTZ, PharmD; MAITE SAROBE, PharmD, BCOP; and RAMÓN SAN MIGUEL, PharmD, BCPS, PhD, Department of Hospital Pharmacy, Complejo Hospitalario de Navarra- IdiSNA, Pamplona, Spain. REGINA JUANBELTZ, PharmD; JESÚS CASTILLA, MD, PhD; and IVÁN MARTÍNEZ-BAZ MsC, PhD, Instituto de Salud Pública de Navarra- IdiSNA- CIBER Epidemiología y Salud Pública, Pamplona, Spain. AISLING O’LEARY, BSc.Pharm, PhD, National Centre for Pharmacoeconomics, St Jame’s Hospital, Ireland and School of Pharmacy, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland.

Corresponding Author

Regina Juanbeltz Zurbano, PharmD.
C/Leyre 15, 31003 Pamplona, Spain.
Email: regina.juanbeltz.zurbano@navarra.es
Tel: 00 34 848423465

Co-authors

Jesús Castilla. Email: jcastilc@navarra.es
Iván Martínez-Baz. Email: imartinba@navarra.es
Aisling O’Leary. Email: aisoleary@rcsi.ie
Maite Sarobe. Email: msarobec@navarra.es
Ramón San Miguel. Email: rsanmige@navarra.es

Conflict of interest disclosure:

Dr. Juanbeltz reports grants from Spanish Ministry of Health and Carlos III Health Institute, grants from Carlos III Institute of Health with the European Regional Development Fund, during the conduct of the study.

Dr. Castilla reports grants from Spanish Ministry of Health, grants from Carlos III Health Institute, during the conduct of the study.

Dr. Martínez-Baz reports grants from Spanish Ministry of Health, grants from Carlos III Health Institute, during the conduct of the study.

Dr. O'Leary has nothing to disclose.

Dr. Sarobe reports grants from Spanish Ministry of Health, grants from Carlos III Health Institute, during the conduct of the study.

Dr. San Miguel reports grants from Spanish Ministry of Health, grants from Carlos III Health Institute, during the conduct of the study.

Funding

This work is part of the EIPT-VHC project, which was supported by the Spanish Ministry of Health and by the Carlos III Health Institute in the context of the “Strategic Plan for Tackling Hepatitis C in the Spanish National Health System”. Regina Juanbeltz and Jesús Castilla have received funding from the Carlos III Institute of Health with the European Regional Development Fund (CM17/00095, INT17/00066). These institutions did not have any role in the research and writing of this manuscript.

Manuscript word count: 2905 words (body of the manuscript); 3963 word (with references)

Abstract word count: 320 words

Number of figures and tables: 1 figure and 3 tables

Abstract

Background: Improvement in health-related quality of life (HRQoL) has been reported in hepatitis C patients after sustained virological response (SVR), although no information exists regarding the HRQoL difference compared to the general population after viral clearance.

Objective: To compare HRQoL outcomes between treated hepatitis C patients who achieve SVR and a sex and age-paired sample of the general population.

Methods: HRQoL was evaluated in patients recruited in Navarre, Spain, from May 2016 to April 2017 at baseline and after SVR to direct-acting antivirals (DAA), using the EQ-5D-5L questionnaire. Both results were compared to those of general population of the same sex and age obtained from the 2011/12 National Health Survey in Spain. Observed/expected (O/E) ratios for health dimensions and differences between O-E in EQ-5D utility and visual analogical scale (VAS) scores were calculated.

Results: 206 patients with SVR were studied. Before treatment, patients had more problems than the general population in every domain of EQ-5D-5L, except in self-care dimension (O/E=1.1). After SVR, patients continued having more limitation, especially for the usual activities (O/E=3.1), anxiety/depression (O/E=2.8) and EQ-5D utility (-0.086, $p<0.001$); however, the differences in VAS score between patients and general population disappeared (74.8 vs 76.5, $p=0.210$). F0-F1 patients with SVR had minor differences with the general population in EQ-5D-5L dimensions, utility and VAS score. Although cirrhotic patients also reduced the difference with the general population after SVR, they still had worse HRQoL, especially in usual activities and anxiety/depression domains, EQ-5D utility values (-0.152, $p<0.001$) and VAS score (-8.5, $p=0.005$).

Conclusions: HRQoL of chronic hepatitis C patients is considerably lower than that of the general population. HRQoL remains lower despite SVR, with primary problems in the domains of usual activities and anxiety/depression. F0-F1 patients are most comparable to the general population, whereas the differences remain significant in those with cirrhosis. Knowledge of these on-going problems despite cure serves to guide the on-going healthcare interventions and the patient's medical and pharmaceutical follow-up.

Summary bullets

What is already known about this subject

- Chronic hepatitis C virus (HCV) infection can significantly reduce health-related quality of life (HRQoL).
- New direct-acting antiviral agents have significantly improved outcomes in the treatment of chronic hepatitis C infection, with high cure rates, a good safety profile and an associated benefit in HRQoL during therapy and after sustained virological response (SVR).

What this study adds

- This study provides a directly comparison of HRQoL of patients with HCV infection with that of the general population, before treatment and after achieving SVR.
- The HRQoL improvement observed in cirrhotic patients after SVR is not enough to equate the general population, with on-going limitations observed in usual activities and self-care.
- Patients with minimal or low fibrosis stage achieve a HRQoL comparable to that of the general population after treatment, with the exception of the anxiety/depression dimension, so focus on mental health care should be recommended during patients' follow-up.

Introduction

Chronic hepatitis C is an important cause of liver disease and the leading indication for liver transplantation in Western Europe and the USA¹. The goal of therapy is to cure hepatitis C virus (HCV) infection in order to prevent progression to cirrhosis, the development of hepatocellular carcinoma and liver-related death. In addition it aims to improve extrahepatic manifestations including vasculitis, cryoglobulinaemia and other physical or psychological consequences related to chronic HCV infection that can affect the patients' well-being².

The availability of second-generation direct-acting antiviral agents (DAAs) since 2014 has revolutionised the approach to treatment of HCV infection, improving sustained virological response (SVR) rates with an accompanying significantly improved safety profile³⁻⁷. Worldwide, considerable economic input has been invested by healthcare administrations to facilitate access to the new DAAs⁸. This has led to the development of several effectiveness studies to assess real world outcomes, although long-term evidence related to other clinical benefits remain uncertain⁹. Chronic HCV infection has been associated with impairment in health-related quality of life (HRQoL)¹⁰⁻¹², but a significant short-term improvement has been noted following treatment with DAAs¹³. However, there is a paucity of data as to whether patients reaching an SVR return to HRQoL levels comparable to those of the general population.

Pharmacists' contributions to optimize the utilization of DAAs have been identified as an important factor in costs and cure rates¹⁴. Clinical pharmacists play an important role in the pre-treatment review of potential drug-drug interactions and the enhancement of adherence to therapy. However, shortened treatment courses have simplified the required on-treatment monitoring of hepatitis C patients, allowing the development of a new approach in the pharmaceutical care of these patients. This would aim to ensure that patients attain the maximum improvement in quality of life following achievement of SVR. Assessment of HRQoL in clinical practice is not routine^{15,16}, but could be undertaken to expand the pharmaceutical care of patients by identifying less apparent health-related problems. Knowledge of the quality of life differences between these patients and the general population could form the basis for health-care interventions during treatment and following eradication of HCV infection to ensure maximum gains in health benefit.

The aim of this study was to compare HRQoL outcomes between HCV patients and a sex and age-paired sample of the Spanish general population at two different time-points, i.e. before commencement of HCV treatment and following achievement of SVR.

Methods

Study population and procedures

The study was conducted from May 2016 to April 2017 in a regional reference hospital in Navarre, Spain. DAA treatments were restricted to availability through a hospital dispensing drug program, delivered through an outpatient hospital pharmacy service. All patients who were commenced on DAA therapy and were able to understand Spanish were invited to participate and were enrolled, having provided written consent. A specialist clinical pharmacist assessed HRQoL using the EQ-5D-5L questionnaire, by face-to-face patient interview at baseline and by telephone at week 12 post completion of therapy, prior to patient and investigator awareness of treatment outcome. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Navarre.

The HRQoL results obtained from participants who achieved SVR and completed the follow-up were compared to the HRQoL of the Spanish general population. Data on the general population were drawn from the Spanish National Health Survey 2011/12, which was a cross-sectional analysis on the health of non-institutionalized individuals resident in Spain¹⁷. This national survey evaluated HRQoL using EQ-5D-5L on 20,587 adult participants, providing population norms which allow us to compare patients with the average figures of general population of the same sex and age.

Measures

The EQ-5D-5L was used to assess HRQoL, a standardized instrument with high reliability and validity¹⁸. EQ-5D-5L is a two-part generic instrument for measuring HRQoL¹⁹. On the first “self-classifier” section, patients report their extent of problems in each of the five health dimensions of mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression, using a five-level ordinal scale categorised as no problems, slight problems, moderate problems, severe problems and extreme problems. The respondent is asked to indicate his/her health state by ticking in the box against the most appropriate statement in each of the five dimensions. For each dimension, problems were redefined as either being present or absent. The five dimensions were combined into a single index called health utility or EQ-5D utility, by 3L crosswalk techniques (available at www.euroqol.com) and using the time trade-off preference values from the Spanish population²⁰. Health utilities range from 1 (best health state) to negative values, where 0 is equal to death. On the second part of the EQ-5D-5L,

respondents record their overall health using a visual analogue scale (VAS), scoring between 0 (worst imaginable health) and 100 (best imaginable health) on a 20 cm scale. Socio-demographic and clinical information, including major chronic comorbidities and the stage of liver fibrosis at commencement of DAA treatment, were obtained from patient medical records. Patients were stratified according to their liver stage using the Metavir staging system²¹ i.e. F0-F1, F2-F3 and F4 or cirrhosis, based on a Fibroscan[®] score.

For the comparative analysis, we matched our patients to those subjects with the same gender and age extracted from the general population in the Spanish National Health Survey 2011/12. From the national survey we obtained the proportion of subjects in the general population with problems in each health dimension and the mean value of EQ-5D utility and VAS score, according to age and sex of each patient. For each health dimension, we calculated the ratio between the number of subjects with any limitation in the study population (observed) and the expected number of subjects with any limitation according to the general population (O/E). The 95% confidence intervals (95% CI) of these ratios were obtained by the Mid-P test. Differences between each patient's utility and VAS score and the mean value of general population of the same sex and age group were calculated and were tested by student t-test for repeated measures.

Results

Characteristics of patients

A total of 271 patients were commenced on interferon-free DAA regimens in the study period of whom 214 consented to participation (79%). Four patients were excluded due to failure to achieve SVR and another four due to missing data. A total of 206 patients were included in the study, representing 76% of the overall treated cohort. Baseline patient characteristics are presented in Table 1. The mean age (SD) of the cohort was 52 (9.0) years. Sixty-six percent were male and nearly a half was either partnered (44%), employed (49%) and had primary or less level of education (46%). Close to one third of the patients (32%) were co-infected with HIV and the mean number of comorbid chronic conditions was 2.1 (SD=1.4). Of the study participants, 25% were F0-F1, 47% F2-F3 and 28% were cirrhotic (F4).

Baseline health-related quality of life compared to the general population

We first compared the observed and expected number of subjects affected in each health dimension between the study cohort and the Spanish general population. The ratios between the figures observed in the study and those expected according to the frequency in the Spanish general population for each dimension are presented in Table 2.

Pre-treatment the frequency of any reported problem in each dimension was more common in the HCV population than in the general population with the same sex and age, with the exception of self-care, where no difference was found (O/E=1.1, 95% CI 0.5-2.0). Anxiety/depression was the dimension most affected relatively to the general population, being nearly 4 times more frequent in our hepatitis C cohort (O/E=3.6, 95% CI 3.0-4.3).

The probability of reporting problems before DAA treatment in any dimension of the HRQoL scale increased as the degree of fibrosis increased. The sub-group of patients who were cirrhotic (F4) were more likely to have the greatest difference compared to the general population, with at least 4 times more problems in mobility, usual activities and anxiety/depression (Table 2).

In terms of health utilities and VAS score, overall differences were also observed at baseline as compared to the general population of the same sex and age (-0.126 utility and -8.9 VAS, $p<0.001$) (Table 3).

Health-related quality of life after SVR compared to the general population

As compared to the Spanish general population, patients in our cohort at SVR time-point reported almost three times more problems in usual activities (O/E=3.1, 95% CI 2.4-4.0) and anxiety/depression (O/E=2.8, 95% CI 2.2-3.4), whereas reported problems in the remaining three health dimensions were twice that of the general population (Table 2). Achieving an SVR was associated with a reduction in the differences between the study cohort and the general population in the dimensions of mobility, pain/discomfort and anxiety/depression problems compared to baseline. In our study an overall decrement was observed in the dimensions of self-care (from 1.1 to 2.0) and usual activities (from 2.9 to 3.1) which was driven by the higher decrement in F4 patients.

Comparing problems in health dimensions after SVR stratified by liver fibrosis, the greatest differences between our cohort and the general population values were reported among cirrhotic patients, with mobility, usual activities and self-care dimensions representing the most significant differences (Figure 1). Patients with mild liver disease (F0-F1) who obtained an SVR were most comparable to the general population, with minimal differences in the mobility dimension (O/E=0.6), self-care (O/E=1.0), usual activities (O/E=1.5) and pain/discomfort (O/E=1.3). In patients who were cured of HCV infection with moderate liver fibrosis (F2-F3) similar results to the general population in the self-care dimension (O/E=1.5) were observed.

Differences in health utilities and VAS scores observed prior to DAA treatment decreased after achievement of SVR, with no difference observed for VAS scores in the HCV population as compared to that of the general population (-1.7, p=0.210) (Table 3). When stratified by fibrosis stage, achievement of SVR in mild (F0-F1) and moderate (F2-F3) liver fibrosis, no deterioration in the VAS score was observed, although F4 patients maintained statistically significant differences with the general population in both measures (-0.152 utility, p<0.001; -8.5 VAS score, p=0.005).

Discussion

This study measures the differences in the quality of life of patients with chronic HCV infection before and after reaching SVR with second-generation DAAs as compared to that of the general population. Patients with active hepatitis C infection frequently reported more baseline problems in the dimensions of the EQ-5D-5L, lower health utilities and VAS score comparing to the general population. Although achieving SVR narrowed the differences, patients with SVR continued reporting more problems in all five dimensions of the EQ-5D-5L as compared to the general population of the same sex and age, especially for the dimensions of usual activities and anxiety/depression. Values of health utilities after SVR were also lower than expected in the general population, whereas the global self-assessment of patient's health status (VAS score) returned to that of the general population.

Psychological disorders are frequent in patients with hepatitis C infection²². This is reflected in our study in the largest difference in anxiety/depression dimension values prior to treatment in our cohort as compared to the general population. Other factors may contribute to this difference including comorbidities or the socio-economic status of infected patients²². Therefore, benefit of HCV clearance on this dimension might not be sufficient and long-term and on-going follow-up may be required. Besides the specific effect of HCV infection on quality of life, other comorbidities are frequently associated with, and may be important determinants of HRQoL in HCV-infected or cured patients^{23,24}. In our study, HCV-infected patients frequently suffered from additional co-morbid chronic diseases and a higher prevalence of HIV infection than the Spanish general population²⁵. Therefore, the lower HRQoL observed in patients compared to the general population despite attaining SVR may be as a result of previous damage produced by the HCV infection, the impact of possible extrahepatic manifestations that may need more time to be resolved following HCV clearance, and by the high frequency of comorbidities.

On the other hand, an improvement in the majority of the EQ-5D-5L domains was observed when comparing HRQoL dimensions at the SVR time point to the pre-treatment scores. On-going decrements only occurred in self-care and usual activities when compared to the general population, mainly attributable to cirrhotic patients. Recent studies have reported a benefit on HRQoL after SVR with DAA therapy²⁶⁻²⁸. The present study's health utilities after SVR are similar to those observed by other

authors in patients who become negative for HCV viraemia²⁹⁻³². However, our study is the first study that directly compares HRQoL of patients with SVR with the HRQoL of the general population, suggesting that the improvement observed after HCV clearance is not enough to achieve the quality of life of the general population.

When patients were stratified by stage of liver fibrosis, it was evident that patients in the F0-F1 subgroup were most comparable to the general population, whereas the differences remained significant in cirrhotic patients despite considerable benefit in HRQoL. This result concurs with the study by Björnsson *et al.* which showed that impairment in HRQoL in HCV patients was associated with the severity of liver disease, and other studies which reported the permanence of liver damage despite regression of fibrosis and inflammation in cirrhotic patients after SVR^{33,34}. Since patients with mild liver disease are most comparable to the general population than those with cirrhosis before starting hepatitis C treatment, the improvement in HRQoL with SVR, although not large, seems to approach that of the general population. Despite this, our results may indicate that special attention to anxiety/depression in F0-F1 patients may require on-going assessment and monitoring in the post-SVR setting by the multidisciplinary team. For cirrhotic patients who are recommended to have on-going surveillance for hepatocellular carcinoma post SVR³⁵, they may in addition benefit from routine assessment of their ability to undertake usual activities of daily living, the ability to self-care and potential problems with mobility after SVR.

Knowledge of the domains of HRQoL that are most affected in patients who are 'cured' of HCV viraemia can assist in the development of specific interventions to optimise the health of these individuals post treatment. The results of our study indicate the need for monitoring mental health, daily activities and self-care at medical consultations. Clinical pharmacists are ideally placed to collaborate by using specific questionnaires at baseline visits to assess mental health (e.g. the Beck Depression Inventory), pain (e.g. numerical rating scales or visual analogue scales), fatigue (e.g. Fatigue Impact Scale), or social life, and at follow-up post SVR. Undertaking a medicines reconciliation evaluation may also be merited to determine primary care prescribing of psychoactive medications or NSAIDs, and the use of over-the-counter medications that may be required by patients to treat underlying comorbidities. This represents an additional facet to the multidisciplinary approach to managing patients with advanced liver disease in the post-SVR in the hospital setting. However, management of F0-F2 patients could

be devolved to the primary care setting, with particular focus on the potential for anxiety/depression at routine healthcare interactions.

Limitations

This study has some limitations. Patient recruitment was performed during the second year of availability of DAA treatments in our hospital, when a large proportion of patients with advanced liver disease had already been treated. This may affect the representativeness of our sample, although HIV co-infected and cirrhotic patients did account for a third of the study population. Participation rate was relatively high and no predefined exclusion criteria were applied related to comorbidity or clinical status. Secondly, the comparison of patients with a matched general population could not be adjusted for factors that may affect differences in HRQoL, such as comorbidities, socioeconomic status, educational level, etc., although a paired age and sex analysis with reference data was possible. Additionally, differences in data capture may have affected the results; we undertook a paper survey whereas the Spanish National Health Survey was conducted by computer-assisted personal interviews. This may result in some social desirability bias in the national study and thus under-reporting of symptoms. As the main aim of our study was to compare HRQoL of patients who attain SVR with that of the general population, a generic instrument appeared to be an appropriate tool. Besides, EQ-5D questionnaire has been previously validated for the Spanish population as well as for hepatitis C patients, and its results are assumed to be highly objective^{31,36}. Finally, another limitation is the single time point follow-up of 12 weeks post-treatment. The post-12 SVR changes have been shown to be sufficient to reflect improvements on HRQoL and some difference to the general population, but certainly, longer periods of time are needed to assess the effect of fibrosis regression on this issue. Nevertheless, to the best of our knowledge this is the first study to have compared HRQoL of cured hepatitis C patients with that of the general population, and provided some assessment of the impact of HCV infection prior to, and after treatment.

Conclusions

HRQoL of hepatitis C patients despite SVR with DAA therapy remains lower than that of a sex and age-paired Spanish general population, with the main differences related to patients' ability to undertake usual activities and suffering from anxiety/depression. Cirrhotic patients differ to the general population in all of the EQ-5D-5L domains,

particularly in the dimension of usual activities and self-care. Although the F0-F1 subgroup is most comparable to the general population after SVR, this still scores higher levels of anxiety/depression. The results of this study form the basis for a revised pharmaceutical care plan for patients selected for DAA treatment focussed on optimising overall patient care in the post-treatment setting, not limited to viral clearance alone.

References

1. Lingala S, Ghany MG. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(4):717-34.
2. Degasperi E, Aghemo A, Colombo M. Treatment of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Clin Liver Dis.* 2017;21(3):631-43.
3. Juanbeltz R, Zozaya JM, Reparaz J, Castilla J, Sarobe MT, Uriz Otano JI, et al. [Effectiveness of second-generation direct-acting antivirals in chronic hepatitis C]. *An Sist Sanit Navar.* 2017;40(1):57-66.
4. Juanbeltz R, Goñi Esarte S, Uriz-Otano JI, et al. Safety of oral direct acting antiviral regimens for chronic hepatitis C in real life conditions. *Postgrad Med.* 2017;129(4):476-83.
5. Kouris G, Hyderly T, Greenwood BC, Lavitas P, Price M, Clements K, et al. Effectiveness of Ledipasvir/Sofosbuvir and Predictors of Treatment Failure in Members with Hepatitis C Genotype 1 Infection: A Retrospective Cohort Study in a Medicaid Population. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(7):591-7.
6. Honer Zu Siederdisen C, Buggisch P, Boker K, Schott E, Klinker H, Pathil A, et al. Treatment of hepatitis C genotype 1 infection in Germany: effectiveness and safety of antiviral treatment in a real-world setting. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(2):213-24.
7. Hezode C. Treatment of hepatitis C: Results in real life. *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:21-7.
8. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Blazquez A, et al. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C. *Gut.* 2015;64(8):1277-88.
9. Jakobsen JC, Nielsen EE, Koretz RL, Gluud C. Do direct acting antivirals cure chronic hepatitis C? *BMJ.* 2018;361:k1382.
10. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology.* 1998;27(1):209-12.
11. Bjornsson E, Verbaan H, Oksanen A, Fryden 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.

12. Cordoba J, Flavia M, Jacas C, Sauleda S, Esteban JI, Vargas V, et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol.* 2003;39(2):231-8.
13. Dusheiko, G. The impact of antiviral therapy for hepatitis C on the quality of life: a perspective. *Liver Int.* 2017;37(1):7-12.
14. Yang S, Britt RB, Hashem MG, Brown JN. Outcomes of Pharmacy-Led Hepatitis C Direct-Acting Antiviral Utilization Management at a Veterans Affairs Medical Center. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(3):364-9.
15. San Miguel R, del Villar V, Perez C, de Frutos M, Mar J, Coma MJ. Role of health-related quality of life measurements in the design of drug clinical trials. *Farm Hosp.* 2010;34(1):16-22.
16. Miguel RS, Lopez-Gonzalez AM, Sanchez-Iriso E, Mar J, Cabases JM. Measuring health-related quality of life in drug clinical trials: is it given due importance? *Pharm World Sci.* 2008;30(2):154-60.
17. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud de España. November 25, 2016. Available at: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/home.htm>. Accessed May 22, 2018.
18. 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.
19. Devlin NJ, Parkin D, Browne J. Patient-reported outcome measures in the NHS: new methods for analysing and reporting EQ-5D data. *Health Econ.* 2010;19(8):886-905.
20. EuroQol Group. Available at: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/>. Accessed September 3, 2018.
21. 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.
22. Fotos NV, Elefsiniotis I, Patelarou A, Giakoumidakis K, Patelarou E, Kouros A, et al. Psychological Disorders and Quality of Life Among Patients With Chronic Viral Hepatitis: A Single-Center Cross-Sectional Study With Pair-Matched Healthy Controls. *Gastroenterol Nurs.* 2018;41(3):206-18.

23. Hussain KB, Fontana RJ, Moyer CA, Su GL, Sneed-Pee N, Lok AS. Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2737-44.
24. Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology*. 2007;45(3):806-16.
25. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017. Available at: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/home.htm>. Accessed June 25, 2018.
26. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Sulkowski M, Foster GR, et al. Sofosbuvir and velpatasvir combination improves patient-reported outcomes for patients with HCV infection, without or with compensated or decompensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(3):421-30.e6.
27. 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):259-68.
28. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Hunt S. An In-Depth Analysis of Patient-reported outcomes in patients with chronic hepatitis C treated with different anti-viral regimens. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(6):808-16.
29. 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.
30. Thein HH, Krahn M, Kaldor JM, Dore GJ. Estimation of utilities for chronic hepatitis C from SF-36 scores. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(3):643-51.
31. 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.
32. Van Rooijen EM, Hotho D, Agthoven M, Van Der Kolk A, Hansen BE, Knegt R, Uyl-De Groot CA. The cost and quality of life of hepatitis C in the Netherlands [abstract]. *Value in Health*. ISPOR 14th Annual European Congress Madrid Spain. 5–8 November 2011. pp A394

33. Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, Londoño MC, Llop E, Martinez J, et al. Effects of all-oral anti-viral therapy on HVPg and systemic hemodynamics in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1273-83.e1.
34. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(2):532-43.
35. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018 Apr 9. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026. [Epub ahead of print].
36. Badia X, Monserrat S, Roset M, Herdman M. Feasibility, validity and test-retest reliability of scaling methods for health states: the visual analogue scale and the time trade-off. *Qual Life Res*. 1999;8(4):303-10.

Table 1. Baseline characteristics of study population according to the stage of liver fibrosis.

Characteristics	F0-F1 (n=51)	F2-F3 (n=97)	F4 (n=58)	Total (n=206)
Age in years, mean (SD)	52 (9.2)	52 (9.5)	52 (7.8)	52 (9.0)
Male sex, n (%)	24 (47)	69 (71)	42 (72)	135 (66)
Marital status, n (%)				
Married/partnered	26 (51)	40 (41)	24 (41)	90 (44)
Others ^a	25 (49)	57 (59)	34 (59)	116 (56)
Educational level, n (%) ^b				
Primary school or less	17 (33)	44 (45)	33 (57)	94 (46)
Middle/high school	26 (51)	44 (45)	21 (36)	91 (44)
University	8 (16)	8 (8)	4 (7)	20 (10)
Occupational status, n (%)				
Employed	32 (63)	50 (52)	19 (33)	101 (49)
Unemployed	13 (25)	27 (28)	23 (40)	63 (31)
Disabled	3 (6)	14 (14)	12 (21)	29 (14)
Retired	3 (6)	6 (6)	4 (7)	13 (6)
HIV infection, n (%)	7 (14)	39 (40)	19 (33)	65 (32)
Total number illnesses, mean (SD)	1.6 (1.2)	2.1 (1.4)	2.5 (1.5)	2.1 (1.4)

^aIncludes single, divorced and widow/widower

^bAvailable data in 205 patients

HIV: human immunodeficiency virus

Table 2. Comparison of health dimension problems of the study cohort at the baseline and after sustained virological response to the Spanish general population^a.

Health dimensions problems by stage of liver fibrosis	General population	Study population			
		Baseline		Sustained virological response	
	Expected cases ^b , n	Observed cases, n	Ratio observed/expected (95% CI) ^c	Observed cases, n	Ratio observed/expected (95% CI) ^c
Mobility					
Overall	25.0	72	2.9 (2.3-3.6)	49	2.0 (1.5-2.6)
F0-F1	6.2	9	1.4 (0.7-2.6)	4	0.6 (0.2-1.5)
F2-F3	12.0	33	2.8 (1.9-3.8)	22	1.8 (1.2-2.7)
F4	6.8	30	4.4 (3.0-6.2)	23	3.4 (2.2-5.0)
Self-care					
Overall	8.5	9	1.1 (0.5-2.0)	17	2.0 (1.2-3.2)
F0-F1	2.0	1	0.5 (0.02-2.4)	2	1.0 (0.2-3.3)
F2-F3	4.0	3	0.7 (0.2-2.0)	6	1.5 (0.6-3.1)
F4	2.4	5	2.0 (0.8-4.5)	9	3.7 (1.8-6.8)
Usual activities					
Overall	18.1	53	2.9 (2.2-3.8)	56	3.1 (2.4-4.0)
F0-F1	4.5	9	2.0 (1.0-3.6)	7	1.5 (0.7-3.1)
F2-F3	8.6	24	2.8 (1.8-4.1)	25	2.9 (1.9-4.2)
F4	5.0	20	4.0 (2.5-6.1)	24	4.8 (3.2-7.1)
Pain/discomfort					
Overall	50.9	124	2.4 (2.0-2.9)	87	1.7 (1.4-2.1)
F0-F1	13.6	25	1.8 (1.2-2.7)	17	1.3 (0.8-2.0)
F2-F3	23.6	57	2.4 (1.8-3.1)	40	1.7 (1.2-2.3)
F4	13.8	42	3.1 (2.2-4.1)	30	2.2 (1.5-3.1)
Anxiety/depression					
Overall	32.7	117	3.6 (3.0-4.3)	91	2.8 (2.2-3.4)
F0-F1	8.8	29	3.3 (2.3-4.7)	24	2.7 (1.8-4.0)
F2-F3	15.0	52	3.5 (2.6-4.5)	41	2.7 (2.0-3.7)
F4	9.0	36	4.0 (2.8-5.5)	26	2.9 (1.9-4.2)

^aObserved number of patients with limitations regarding each health dimension at the baseline and after sustained virological response and comparison to the expected number according to the Spanish general population of the same sex and age group.

^bExpected number of subjects with any limitation in a sample of the general population with similar sex and age than hepatitis C patients according to the Spanish National Health Survey 2011/12.

^cMid-P exact test to obtain observed/expected ratio and its 95% confidence interval (CI).

Table 3. Comparison of EQ-5D utility and visual analogue scale scores of the study cohort at the baseline and after sustained virological response to the Spanish general population.

	General population	Study population					
		Baseline			Sustained virological response		
	Mean expected value ^a	Mean observed value	Difference observed-expected	P value	Mean observed value	Difference observed-expected	P value
EQ-5D utility							
Total (n=206)	0.922	0.796	-0.126	<0.001	0.836	-0.086	<0.001
F0-F1 (n=51)	0.919	0.855	-0.064	0.003	0.879	-0.040	0.072
F2-F3 (n=97)	0.923	0.807	-0.116	<0.001	0.852	-0.071	0.001
F4 (n=58)	0.923	0.728	-0.196	<0.001	0.772	-0.152	<0.001
Visual analogue scale							
Total (n=206)	76.5	67.6	-8.9	<0.001	74.8	-1.7	0.210
F0-F1 (n=51)	76.4	75.8	-0.6	0.809	79.3	+2.9	0.207
F2-F3 (n=97)	76.5	68.5	-8.0	<0.001	76.5	0.0	0.980
F4 (n=58)	76.6	58.8	-17.8	<0.001	68.1	-8.5	0.005

^aExpected values were calculated for the general population from the Spanish National Health Survey 2011/12, by matching to patients with same sex and age.

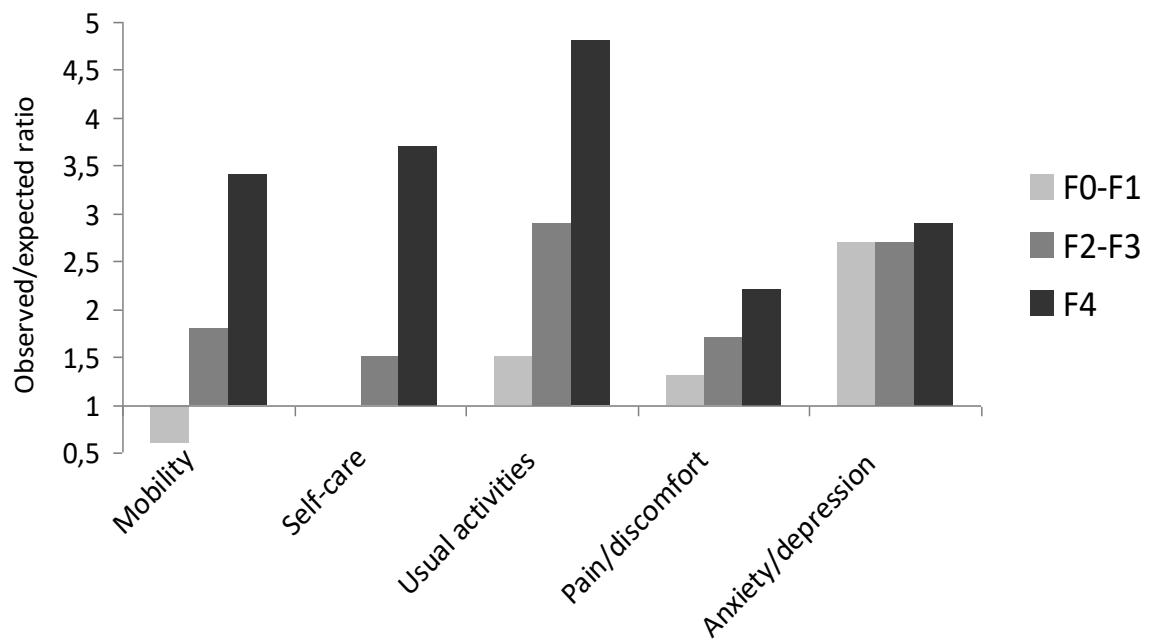


Figure 1. Comparison of health dimension problems after sustained virological response to that of the Spanish general population

6. DISCUSIÓN

El presente trabajo aporta una evaluación temprana de los efectos del tratamiento de la hepatitis C crónica con AAD de segunda generación en vida real, y supone una de las primeras evaluaciones publicadas en España. Los efectos de estos nuevos fármacos fueron evaluados desde distintos puntos de vista relacionados con la salud de los pacientes: la efectividad del tratamiento sobre la respuesta viral sostenida, la seguridad terapéutica y el efecto de los fármacos sobre la calidad de vida autopercebida por los pacientes (Figura 7). Estos aspectos complementan el conocimiento sobre la contribución del tratamiento antiviral a la mejora de la salud de las personas que tenían hepatitis C crónica, un objetivo establecido en el Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud.



Figura 7. Resultados en salud de los antivirales de acción directa

6.1. Efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica

En el primer artículo se evalúa la efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación, definida como el porcentaje de pacientes tratados que obtiene RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento. El análisis se realizó por protocolo y por intención de tratar, con el fin de comprobar la variación del resultado según la perspectiva adoptada. Además, el análisis se estratificó por subgrupos para valorar el efecto de la coinfección por VIH, el fracaso terapéutico previo con pautas basadas en IFN, el genotipo viral, el grado de fibrosis hepática o el régimen antiviral sobre la respuesta terapéutica. En el estudio se incluyeron los pacientes monoinfectados por el VHC y coinfectados por el VHC y el VIH que recibieron regímenes libres de IFN durante el primer año de disponibilidad de los nuevos fármacos.

La efectividad global de los AAD fue del 96,9% en un análisis por intención de tratar, y del 98,6% en el análisis por protocolo, cuando se consideraban exclusivamente los pacientes que tenían una determinación de CV en la semana post-12 de tratamiento. El porcentaje elevado de RVS apenas difirió entre ambos análisis. Este aspecto puede explicarse por la óptima seguridad y tolerabilidad asociada a los AAD, características que favorecen la adherencia por parte de los pacientes. En el estudio solamente hubo un abandono terapéutico, una pérdida de seguimiento y tres fallecimientos, por lo que el resultado de efectividad no experimentó una variación significativa en los dos tipos de análisis realizados.

La disponibilidad de combinaciones de AAD libres de IFN rápidamente modificó el panorama de tratamiento de la hepatitis C crónica. Los ensayos clínicos habían informado de resultados muy prometedores, con tasas de RVS superiores al 90% en la mayoría de pacientes [Afdhal et al. 2014a; Feld et al. 2014; Nelson et al. 2015]. En la Tabla 10 se presentan datos agrupados de los ensayos clínicos de fase 3 de la combinación OBV/PTV/RTV+DSV, donde se observan los elevados porcentajes de RVS para 1075 pacientes tratados.

Tabla 10. Análisis conjunto de la eficacia de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir en ensayos clínicos fase III

Características pacientes	AAD	n RVS/ N total	% RVS
G1b, sin cirrosis	OBV/PTV/RTV+DSV 12 semanas	301/301	100%
G1b, cirrosis compensada	OBV/PTV/RTV+DSV 12 semanas	60/60	100%
G1a, sin cirrosis	OBV/PTV/RTV+DSV+RBV 12 semanas	569/593	96%
G1a, cirrosis compensada	OBV/PTV/RTV+DSV+RBV 12 semanas	115/121	95%

Fuente: Elaboración propia a partir de la Ficha Técnica de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax[®]) [European Medicines Agency. Viekirax 2015].

Los resultados de efectividad evaluados en vida real habitualmente son inferiores a la eficacia observada en los ensayos clínicos, al no tratarse de pacientes seleccionados, incluir una mayor diversidad de situaciones clínicas, personales y sociales, lo que suele acompañarse de peor adherencia al tratamiento. Sin embargo, no fue el caso del presente estudio, en el que las combinaciones de AAD libres de IFN alcanzaron una efectividad en práctica clínica similar e incluso superior a la obtenida en los ensayos clínicos que avalaron el registro de estos fármacos.

La introducción de los nuevos antivirales en el arsenal terapéutico tuvo lugar en el año 2015 en la mayoría de los países, y las primeras estimaciones de efectividad en práctica clínica fueron surgiendo a partir del 2016 [Flisiak et al. 2017]. Los resultados globales de RVS presentados por otros autores son consistentes con el efecto observado en nuestro trabajo. La diversidad de situaciones en función de las combinaciones de AAD empleadas para tratar los diferentes genotipos del VHC, asociados o no a RBV o con distinta duración de tratamiento en función de la complejidad clínica del paciente, dificulta la comparación directa de resultados en poblaciones heterogéneas. No obstante, hay que entender que en vida real el objetivo principal no es evaluar la eficacia de una pauta terapéutica concreta sino aplicar el tratamiento más adecuado para cada paciente para conseguir la curación de la mayor proporción de ellos.

La mayoría de los trabajos publicados evalúan el tratamiento del genotipo VHC más prevalente en Europa y Estados Unidos, el genotipo 1, con los regímenes OBV/PTV/RTV±DSV, SOF/LDV y SOF+DCV, tres de las cuatro combinaciones de AAD disponibles para el tratamiento del genotipo 1 en el momento de la realización de nuestro estudio. La terapia con SOF+SMV±RBV, primera combinación libre de IFN disponible, finalmente fue reemplazada por nuevas combinaciones de AAD que presentaban ventajas de efectividad en ciertos subgrupos y menor coste. En la Tabla 11 se resume la eficacia en vida real de diferentes combinaciones de AAD libres de IFN para el tratamiento del genotipo 1 del VHC.

Las estimaciones de efectividad presentadas en la tabla para el tratamiento del genotipo 1 con la combinación OBV/PTV/RTV+DSV muestran tasas de RVS comprendidas entre 93% y 99%, como se ha documentado en revisiones sistemáticas de estudios en vida real [Flisiak et al. 2017; Hézode 2018]. La RVS para el conjunto de los 7837 pacientes de los nueve estudios fue del 94%, y del 91% en 5595 pacientes con cirrosis. En nuestra cohorte, la combinación OBV/PTV/RTV+DSV fue la más empleada para el tratamiento del genotipo 1 del VHC, con una RVS del 99% para pacientes mono infectados y del 100% en el caso de co-infección. De este modo, los resultados del presente estudio son equiparables a las cifras más elevadas de RVS que se han documentado en estudios de práctica clínica, sin verse afectados por la existencia de cirrosis. En el estudio multicéntrico español que analizó la mayor serie clínica de pacientes en nuestro país, no se encontraron diferencias en la obtención de RVS según el grado de fibrosis o genotipo viral [Calleja et al. 2017]. No obstante, Petta et al. obtuvieron una diferencia estadísticamente significativa en la RVS según subtipos, con una menor tasa de respuesta para el genotipo 1a que para el genotipo 1b (93% y 96%, respectivamente). En nuestro estudio el único fracaso virológico a OBV/PTV/RTV+DSV ocurrió en un paciente infectado por el genotipo 1a.

Tabla 11. Resumen de los principales estudios de evaluación de la efectividad de antivirales de acción directa para el tratamiento del genotipo 1 en vida real.

Referencia	País	AAD	Total pacientes n	Cirrosis n	RVS global n (%)	RVS cirrosis n (%)
Calleja et al. 2017	España	OBV/PTV/RTV+DSV	1422	671	1376 (97)	649 (97)
Chamorro et al. 2018 [†]	España	OBV/PTV/RTV+DSV	78	78	75 (96)	75 (96)
Flisiak et al. 2016a	Polonia	OBV/PTV/RTV+DSV	209	119	207 (99)	117 (98)
Ioannou et al. 2016	EEUU	OBV/PTV/RTV+DSV	2128	1522	1979 (93)	1415 (93)
Leventer et al. 2017	Israel	OBV/PTV/RTV+DSV	564	231	411 (99)	-
Petta et al. 2017 ^{††}	Italia	OBV/PTV/RTV+DSV	745	745	712 (96)	712 (96)
Preda et al. 2018 [†]	Rumanía	OBV/PTV/RTV+DSV	2070	2070	1999 (97)	1999 (97)
Welzel et al. 2017a	Alemania	OBV/PTV/RTV+DSV	505	127	486 (96)	121 (95)
Juanbeltz et al. 2017	España	OBV/PTV/RTV+DSV	116	32	115 (99)	31 (97)
Afdhal et al. 2016	EEUU	SOF/LDV	1979	679	1936 (98)	654 (96)
Backus et al. 2016	EEUU	SOF/LDV	5390	1641	4911 (91)	1436 (88)
Buggisch et al. 2017	Alemania	SOF/LDV	1231	175	1208 (98)	165 (94)
Calleja et al. 2017	España	SOF/LDV	1745	1005	1672 (96)	955 (95)
Cheung et al. 2016	Reino Unido	SOF/LDV	162	162	147 (91)	147 (91)
Flisiak et al. 2016b	Polonia	SOF/LDV	86	43	81 (94)	37 (86)
Terrault et al. 2016 ^º	EEUU	SOF/LDV	1788	677	1716 (96)	633 (94)
Juanbeltz et al. 2017	España	SOF/LDV	56	34	51 (91)	29 (85)

[†]Estudio realizado en pacientes genotipo 1b con cirrosis compensada.

^{††}Estudio realizado en pacientes genotipo 1 con cirrosis hepática.

^ºDatos procedentes de la cohorte HCV-TARGET

Las estimaciones de la efectividad en vida real de la combinación SOF/LDV están comprendidas entre el 91% y 98% [Flisiak et al. 2017]. Agregando la información de ocho estudios realizados en distintos países, se obtuvo RVS en 11.722 de 12.437 pacientes infectados por genotipo 1 (94%), y en 4.056 de los 4.416 pacientes cirróticos tratados con esta combinación (92%). En un estudio en 11.000 pacientes americanos de la Administración de Veteranos, los que recibieron SOF/LDV tuvieron mayor

probabilidad de alcanzar RVS que los tratados con OBV/PTV/RTV (96,2% vs 91,8%) [Fox et al. 2017]. Sin embargo, nuestros resultados por intención de tratar sugieren una menor respuesta para el régimen SOF/LDV, tanto en pacientes monoinfectados por el VHC como coinfectados por el VHC y el VIH (91,8% y 85,7%, respectivamente), explicable por los fallecimientos y abandonos terapéuticos que ocurrieron en este subgrupo de pacientes. En un análisis por protocolo, el 100% de los pacientes hubiera alcanzado RVS. El mayor estudio llevado a cabo en pacientes genotipo 1 tratados con SOF/LDV no encontró diferencias según la existencia o no de coinfección [Backus et al. 2016]. En los análisis de subgrupos se ha constatado una menor respuesta a SOF/LDV en los pacientes cirróticos, con RVS del 85-96% (Tabla 11). El mismo hallazgo fue constatado por Curry et al. en una revisión de cuatro estudios en vida real, con el 85% de RVS en pacientes cirróticos después de 12 semanas de tratamiento sin RBV [Curry et al. 2016]. Este aspecto lleva a considerar que en algunos subgrupos de pacientes el tratamiento con SOF/LDV durante 12 semanas pueda ser insuficiente, y justifica la ausencia de recomendación para acortar la terapia a 8 semanas en pacientes con fibrosis avanzada [European Association for the Study of the Liver 2018].

El régimen terapéutico SOF/DCV fue también evaluado en cohortes de vida real para el tratamiento de la infección por el genotipo 1 del VHC [Pol et al. 2017; Young et al. 2017]. Un estudio multicéntrico francés incluyó 768 pacientes genotipo 1, alcanzando una RVS del 95% con SOF/DCV±RBV [Pol et al. 2017]. En la cohorte analizada en el presente trabajo, SOF/DCV±RBV se empleó exclusivamente para el tratamiento del genotipo 3, en base a las recomendaciones vigentes y el protocolo de tratamiento aprobado en el centro hospitalario. La infección por el genotipo 2 se trató con SOF+RBV en nuestro estudio, aunque posteriormente dejó de recomendarse como primera opción de tratamiento y fue reemplazada por la combinación SOF/DCV±RBV. En la cohorte internacional HCV-TARGET, 194 pacientes genotipo 2 tratados con SOF+RBV alcanzaron RVS en una proporción inferior al 90% [Welzel et al. 2017b]. En nuestro trabajo la RVS fue del 67%, si bien solo tres pacientes infectados por genotipo 2 recibieron este tratamiento, dificultando la obtención de conclusiones para este genotipo viral en base a nuestros resultados. El fracaso virológico ocurrió en un paciente cirrótico que había tenido un fracaso terapéutico previo con pegIFN, ambas circunstancias asociadas a peor respuesta [Welzel et al. 2017b].

Desde la disponibilidad de los AAD, la infección por el genotipo 3 del VHC se ha considerado la más difícil de tratar [Zhang et al. 2016]. Este genotipo se ha asociado a un mayor riesgo de presentar esteatosis hepática, con una progresión más rápida de la fibrosis hacia la cirrosis y al hepatocarcinoma [Fathi et al. 2017]. Por tanto, la identificación del régimen terapéutico óptimo para este subgrupo de pacientes constituyó inicialmente un desafío. De acuerdo a la evidencia procedente de los ensayos clínicos con AAD, donde las tasas de RVS eran iguales o superiores al 90%, las Guías de práctica clínica recomendaron combinaciones libres de IFN basadas en SOF+DCV o SOF/VEL. La duración del tratamiento y la necesidad o no de usar RBV fue más debatida. En un estudio francés realizado sobre 333 pacientes infectados por genotipo 3, la adición de RBV a SOF+DCV durante 24 semanas no conllevó beneficio adicional para los pacientes no cirróticos (RVS 83% vs 98%) ni para aquellos cirróticos (RVS 82% vs 86%) [Hézode et al. 2017]. Sin embargo, los factores asociados a una menor RVS fueron la ausencia de respuesta a un tratamiento previo con IFN y la cirrosis [Welzel et al. 2016]. Es por ello que las Guías recomendaron o bien añadir RBV o prolongar el tratamiento a 24 semanas con SOF+DCV para los pacientes cirróticos o pretratados. En nuestro estudio, hubo un fracaso virológico en un paciente naïve, con fibrosis avanzada y obesidad, que recibió 12 semanas de SOF+DCV. Posiblemente la presencia de grasa en el hígado enmascaró un grado de fibrosis más avanzado, donde la adición de RBV o la prolongación del régimen a 24 semanas podrían haber mejorado la respuesta terapéutica. Los porcentajes de RVS en los pacientes genotipo 3 tratados con SOF+DCV±RBV en nuestra cohorte fueron superiores a las de otros estudios en vida real, tanto en pacientes monoinfectados como coinfectados por VIH [Wehmeyer et al. 2018; Uriarte-Pinto et al. 2018]. El empleo de RBV en el 66% de los regímenes con SOF+DCV puede explicar estos resultados positivos, que se asemejan a los porcentajes de RVS iguales o superiores al 95% obtenidos con AAD más potentes, disponibles recientemente para el tratamiento del genotipo 3 [Fathi et al. 2017].

Globalmente, los porcentajes de RVS en estudios de vida real superaron el 95% en pacientes no cirróticos [Hézode et al. 2017], como también ha puesto de manifiesto este estudio.

En nuestro trabajo se incluyeron todos los pacientes tratados con AAD en el Complejo Hospitalario de Navarra durante el primer año de su disponibilidad en España. Debido a

los criterios de priorización de tratamiento establecidos en el PENHC, la proporción de pacientes cirróticos y pretratados fue considerable. Los resultados obtenidos en nuestra cohorte para estos subgrupos de pacientes fueron muy satisfactorios, a pesar de que la cirrosis y el fracaso terapéutico previo son considerados predictores de mala respuesta. Los pacientes con fracaso a pegIFN no tuvieron cifras de RVS significativamente inferiores a aquellos que nunca habían recibido tratamiento. El empleo de RBV, el tratamiento más prolongado o la combinación de ambos para estos pacientes, en base a un protocolo establecido por criterios de eficiencia, pudo contribuir a estos óptimos resultados.

La coinfección por el VHC es frecuente en los pacientes VIH, y clásicamente se ha considerado una población difícil de tratar [Hézode et al. 2017]. Este concepto se estableció en base a la mayor progresión de la enfermedad por VHC en las personas coinfectadas por VIH, la menor efectividad de la terapia basada en interferón en estos pacientes y las posibles interacciones farmacológicas entre los antirretrovirales y los fármacos para tratar la infección por el VHC [Sulkowski 2016]. Actualmente, los regímenes libres de IFN con AAD presentan una elevada efectividad en los pacientes coinfectados, comparable a la observada en los monoinfectados. Es por ello que las Guías recomiendan emplear los mismos regímenes terapéuticos con AAD para ambas poblaciones, prestando especial atención a las interacciones farmacológicas en los pacientes coinfectados [European Association for the Study of the Liver 2018].

Los resultados de efectividad en población coinfectada por VHC y VIH, en nuestra cohorte y en otros trabajos de vida real, se presentan en la Tabla 12.

En una revisión sistemática publicada recientemente, la eficacia documentada para los AAD de segunda generación en los pacientes coinfectados fue excelente, con una RVS global superior al 93% [Sikavi et al. 2018]. En nuestra cohorte se obtuvieron tasas de RVS aún superiores (96%), como en la cohorte TRIO (98%) y el Programa de Cobertura Universal Portugués (97%) [Dieterich et al. 2016; Rodrigues et al. 2016]. Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la RVS entre los pacientes sin infección y con coinfección por el VIH (97% y 96%, respectivamente; $p=0,964$).

Tabla 12. Resumen de la efectividad en vida real de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis C crónica en población coinfectada por VIH.

Referencia	Población	Total pacientes, n	RVS global, n (%)
Bhattacharya et al. 2017	EEUU	905	823 (91%)
Juanbeltz et al. 2017	España	52	50 (96%)
Milazzo et al. 2016	Italia	58	53 (91%)
Navarro et al. 2017	España	170	158 (93%)
Piroth et al. 2017	Cohorte HEPAVIH	323	302 (94%)
Rodrigues et al. 2016	Portugal	288	279 (97%)

En nuestro estudio tampoco se obtuvieron diferencias en la RVS entre los pacientes coinfectados naïve y aquellos pretratados. El porcentaje de RVS fue similar frente a los subtipos 1a y 1b e inferior frente a los genotipos 3 y 4, si bien el número de pacientes en estos subgrupos era limitado para la obtención de conclusiones sólidas. No obstante, otros estudios encontraron resultados similares [Uriarte-Pinto et al. 2018; Piroth et al. 2017]. El porcentaje de pacientes coinfectados cirróticos que alcanzó RVS fue menor que los no cirróticos (94% vs 100%). De nuevo, el número de pacientes en estos subgrupos era limitado, y no se pudo concluir si la existencia de cirrosis fue un factor predictor de mala respuesta. Otros estudios han descrito resultados similares de efectividad de los AAD independientemente del grado de fibrosis hepática para los pacientes coinfectados [Uriarte-Pinto et al. 2018; Vijai et al. 2018; Piroth et al. 2017; Naggie et al. 2015].

Nuestros resultados indican una mejora considerable de la efectividad del tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados por VIH mediante los AAD de segunda generación. Como consecuencia, la población coinfectada podría dejar de ser considerada difícil de tratar [Flisiak et al. 2017]. Sin embargo, estos pacientes continúan requiriendo especial atención por la mayor probabilidad de reinfección después del tratamiento, las interacciones farmacológicas con el régimen antirretroviral y el efecto que pueden tener las terapias cortas con AAD en estos pacientes.

El primer artículo de esta tesis pone de manifiesto la elevada efectividad del tratamiento libre de interferón con AAD de segunda generación en los pacientes con hepatitis C crónica, incluso en grupos de población clásicamente considerados complicados de tratar. Los resultados confirman la elevada eficacia observada en los ensayos clínicos en un contexto de vida real, para los genotipos virales más prevalentes y todas las combinaciones disponibles de AAD.

6.2. Seguridad de los antivirales de acción directa de segunda generación en condiciones de vida real

Una vez analizada la efectividad de los AAD para el tratamiento de la hepatitis C crónica en nuestra práctica clínica, consideramos relevante estudiar su seguridad terapéutica. Este fue el objetivo del segundo artículo de la memoria de tesis, que evaluó la seguridad de los AAD de segunda generación durante el primer año de su utilización. El estudio se basó en el análisis de las modificaciones o suspensiones del régimen terapéutico, los fallecimientos y la monitorización de parámetros de laboratorio. El diseño retrospectivo dirigió el trabajo al registro único de variables objetivas relativas a la seguridad, al no disponer de un cuaderno de recogida de datos sobre reacciones adversas a medicamentos que pudiese minimizar la variabilidad asociada a su comunicación y registro. Este trabajo proporcionó información de todas las combinaciones de AAD disponibles en el momento de su realización, y no se limitó al estudio de la seguridad del tratamiento de un genotipo viral o un grado de fibrosis concreto.

Los resultados del estudio sugieren un perfil óptimo de seguridad de los AAD, que dista en un sentido positivo de la experiencia previa de tratamiento de la hepatitis C crónica con los inhibidores de proteasa de primera generación, BOC y TEL. El estudio de la triple terapia con BOC y TEL en la cohorte CUPIC puso de manifiesto la elevada toxicidad de estos fármacos, fundamentalmente hematológica, que comprometía la adherencia de los pacientes y conllevaba el empleo de eritropoyetina para el manejo de la anemia y la suspensión del tratamiento en un porcentaje alto de pacientes, afectando a la efectividad del tratamiento [Hézode et al. 2013]. En base a esta experiencia previa, realizamos un análisis similar con los AAD de segunda generación.

La buena tolerancia de los AAD quedó constatada por la ausencia de abandonos voluntarios de tratamiento, que los ensayos clínicos habían informado en cifras inferiores al 2% [Lawitz et al. 2014; Ferenci et al. 2014]. Solamente hubo que suspender el régimen antiviral en una paciente diagnosticada de insuficiencia renal estadio 3, que experimentó un síndrome nefrótico al comenzar el tratamiento con SOF/LDV. SOF es un fármaco que se excreta por vía renal, y su uso en pacientes con deterioro renal grave

ha sido cuestionado [European Association for the Study of the Liver 2018]. En los ensayos clínicos de SOF no se documentaba nefrotoxicidad durante el tratamiento de la hepatitis C, probablemente por la exclusión de pacientes con insuficiencia renal avanzada. Posteriormente, el empleo de SOF en práctica clínica ha puesto de manifiesto la existencia de deterioro renal agudo en pacientes con insuficiencia renal. Dashti-Khavidaki et al. han sugerido que el fallo renal agudo puede ocurrir en el 1-15% de los pacientes que reciben SOF, siendo un factor de riesgo el deterioro basal de la función renal. En la cohorte TARGET se observó un empeoramiento de la insuficiencia renal cuando estos pacientes eran tratados con combinaciones de SOF, que fue más frecuente y pronunciado en aquellos con tasas de filtrado glomerular basal inferior a 45 ml/min/1,73 m² [Saxena et al. 2016]. Por el contrario, en un estudio retrospectivo de 98 pacientes con insuficiencia renal estadios 1-3, la mayoría mantuvo una función renal estable durante el tratamiento con SOF, con un incremento de creatinina menor de 0,3 mg/dL [Sise et al. 2017]. En nuestra cohorte tampoco se detectaron cambios en los niveles de creatinina durante el tratamiento, en el conjunto de pacientes ni en el subgrupo que recibió SOF. No obstante, nuestro estudio no permite obtener conclusiones acerca de la seguridad de SOF en pacientes con insuficiencia renal. La evidencia acumulada va mostrando un beneficio-riesgo aceptable en estos pacientes [Lens et al. 2017]. De acuerdo a las Guías, SOF no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve o moderada, pero no se recomienda en pacientes con filtrado glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m², ya que su seguridad no ha sido evaluada [European Association for the Study of the Liver 2018].

En nuestra cohorte hubo tres fallecimientos. Uno se produjo después de finalizar el tratamiento y no se relacionó con los AAD. Los otros dos fallecidos presentaban cirrosis compensada y durante el tratamiento de la hepatitis C sufrieron un shock séptico con fallo multiorgánico que desencadenó el fallecimiento. El diagnóstico en ambos casos fue complicación de una neumonía neumocócica. Los pacientes tenían patología concomitante grave, en un caso un linfoma esplénico no-Hodgkin en progresión tratado con un fármaco inmunosupresor, y en el otro, asma severo con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El papel de los AAD en el fallecimiento no es sencillo de establecer por el contexto clínico en el que se encontraban los pacientes, aunque en otros estudios la causa más común de fallecimiento asociado a los AAD coincide con el shock séptico y el fallo multiorgánico [Banerjee et al. 2016; Charlton et al. 2015]. La cirrosis hepática

se asocia a un mayor riesgo de infecciones, favorecido por defectos adquiridos y progresivos en la inmunidad. La revisión del estado de vacunación previo al inicio del tratamiento con AAD sería recomendable en los pacientes con cirrosis.

La infección por el VHC y la respuesta inmunitaria desencadenada, principalmente la mediada por linfocitos T citotóxicos, producen una lesión en los hepatocitos liberando enzimas hepáticas al torrente sanguíneo y elevando los niveles de transaminasas en suero [Chatterjee et al. 2015; Chang et al. 1997]. Parece esperable que la curación de la infección conlleve una normalización de dichos niveles, tal y como observamos en nuestro estudio. El descenso se produce de manera precoz desde la semana 4 de tratamiento, y se mantiene una vez finalizado el mismo. Otras enfermedades hepáticas subyacentes podrían continuar afectando al hepatocito, e interferir sobre los niveles de transaminasas después de la RVS. La enfermedad hepática grasa se ha identificado como la principal responsable de esta alteración [Oliveira et al. 2018]. Khan et al. evaluaron si la normalización temprana de las transaminasas puede ser un predictor de la respuesta positiva al tratamiento, concluyendo que una razón AST/ALT inferior a 0,9 se asocia a la RVS [Khan et al. 2017]. El tamaño de muestra y los niveles séricos de AST y ALT antes y durante el tratamiento fueron similares a los de nuestro estudio. El valor predictivo positivo de la normalización de transaminasas en la semana 4 de tratamiento para la obtención de RVS avala este indicador en la monitorización de los tratamientos con AAD, y se podría valorar su uso en sustitución de la cuantificación de ARN del VHC en algunos controles. La determinación de transaminasas es común en los estudios analíticos y de menor coste que la cuantificación de la viremia, por lo que supondría un menor consumo de recursos y un ahorro económico para el sistema sanitario.

La mayoría de las alteraciones que tuvieron lugar en los parámetros analíticos se asociaron al empleo de RBV, y fueron la hiperbilirrubinemia y la anemia. La elevación de bilirrubina durante el tratamiento fue relativamente frecuente en comparación con lo descrito en otros trabajos [Solund et al. 2018; Kumada et al. 2014], aunque en la mayoría de los casos fue de carácter leve y transitorio. La hiperbilirrubinemia es un efecto adverso descrito para determinados AAD, y se ha postulado la inhibición de transportadores de bilirrubina en el hepatocito como un posible mecanismo [Baba et al. 2016; Huisman et al. 2010]. El mayor incremento ocurrió en pacientes tratados con combinaciones de SMV y DCV, inhibidores del transportador OATP1B1/3 y de la

glicoproteína-P del hepatocito, implicados en el transporte de bilirrubina [European Medicines Agency 2014]. La disfunción del transportador puede explicar la aparición de hiperbilirrubinemia sin elevación de transaminasas en estos pacientes. Una vez finalizado el tratamiento, el descenso gradual de la concentración de los fármacos implicaría una recuperación del transportador, y con ello una normalización de los valores de bilirrubina sérica, como se observó en nuestro estudio. Otro posible mecanismo de hiperbilirrubinemia es la hemólisis inducida por RBV [Tahata et al. 2016]. En el trabajo de Ahmed et al. el subgrupo de pacientes tratado con SOF+DCV+RBV experimentó incrementos de bilirrubina, a diferencia de los tratados sin RBV [Ahmed et al. 2018]. En nuestro trabajo analizamos la variación de este parámetro para cada combinación de AAD asociada o no a RBV, y la hiperbilirrubinemia no se producía cuando los regímenes terapéuticos eran libres de RBV. Este aspecto sugiere que las variaciones en la bilirrubina puedan guardar más relación con la hemólisis secundaria a RBV que con los propios antivirales, aunque ambos mecanismos podrían potenciarse al emplear los AAD junto a RBV. En cualquier caso, la hiperbilirrubinemia no se asoció con ningún efecto clínico adverso sobre el hígado.

Cerca de un tercio de los pacientes del estudio presentaron anemia, mayoritariamente de grado 1 ó 2. La prevalencia y gravedad de la anemia fueron menores que las que se habían descrito para los tratamientos previos de la hepatitis C, que afectaban a aproximadamente el 50% de los pacientes tratados y al 10% de los casos con gravedad 3-4 [Belperio et al. 2013]. No obstante, en nuestra cohorte este efecto adverso fue más frecuente que en los ensayos clínicos de los AAD, donde la experimentaron en torno al 10% de los pacientes [Banerjee et al. 2016]. La aparición de anemia se asoció a regímenes que contenían RBV, debido a la hemólisis que produce este fármaco. Los eritrocitos transportan de manera activa la RBV al interior de la célula, y la fosforilan a su forma trifosfato mediante kinasas intracelulares, quedando de esta forma retenida la RBV en el interior del eritrocito. La elevada concentración intracelular desencadena un estrés oxidativo que resulta en la lisis del eritrocito [Feld et al. 2005; Lau et al. 2002]. Como era esperable, otros trabajos describen la presencia de anemia en el grupo tratado con RBV, principalmente de grado 1 [Medeiros et al. 2017; Solund et al. 2018].

Las alteraciones fueron transitorias durante las semanas de tratamiento y de fácil manejo clínico, ya que apenas hubo que suspender la RBV o disminuir su dosis, realizar transfusiones de sangre o emplear eritropoyetina para estimular la síntesis de glóbulos rojos. La disminución de dosis de RBV se llevó a cabo en el 8% de los pacientes que la recibían, proporción similar a otros estudios de vida real (7%) [Feld et al. 2018; Medeiros et al. 2017]. Este aspecto contrasta con la toxicidad de RBV cuando se asociaba a pegIFN, supresor de la médula ósea que contrarrestaba la reticulocitosis compensatoria a la anemia inducida por RBV [Krampera et al. 2006]. Durante la triple terapia de pegIFN + RBV + BOC o TEL, era necesario disminuir la dosis de RBV en más del 35% de los pacientes, emplear eritropoyetina en el 25-55% de los tratados y transfundir concentrados de hematíes en más del 5% de los casos [Belperio et al. 2013; Hézode et al. 2013].

A pesar de que la incidencia de efectos adversos fue superior para los regímenes que contenían RBV, ésta ha tenido un papel importante en el tratamiento de la infección por el VHC. Su adición a los AAD ha permitido aumentar las tasas de curación en pacientes cirróticos, pretratados o en pacientes infectados por subpoblaciones resistentes del virus. Además, ha permitido disminuir la duración de los tratamientos sin reducir la tasa de RVS [Reddy et al. 2015; Ahmed et al. 2018]. La RBV es relativamente bien tolerada en todos los regimenes orales de AAD, y aunque se asocia a un aumento transitorio de efectos adversos, no parece afectar a la adherencia de los pacientes al tratamiento.

El estudio del perfil lipídico durante y después de la terapia con AAD puso de manifiesto una elevación temprana de los niveles de colesterol total y LDL-C, que se mantuvo a las 12 semanas de finalizar el tratamiento. Sin embargo, el HDL-C no experimentó variación.

Pocos estudios han analizado el impacto de los AAD sobre el metabolismo lipídico. Meissner y colaboradores observaron un aumento rápido y mantenido en la concentración de LDL-C en 54 pacientes mono infectados por genotipo 1 del VHC tratados durante 24 semanas con SOF+RBV, y en 54 pacientes coinfectados por VIH y VHC tratados con SOF/LDV [Meissner et al. 2015; Townsend et al. 2016]. Los cambios en LDL-C continuaban después del tratamiento en pacientes que habían alcanzado RVS, mientras que descendía a niveles basales en aquellos que tenían fracaso terapéutico. El incremento en los niveles séricos de LDL-C se asocia con la eliminación del VHC en

suero, sugiriendo la influencia directa del aclaramiento viral sobre el colesterol. Gitto et al., en un subanálisis de los pacientes con fracaso a AAD tampoco encontraron cambios en el perfil lipídico, a diferencia de los pacientes con RVS en los que el perfil lipídico empeoraba [Gitto et al. 2018].

Un estudio japonés puso de manifiesto que el aumento de LDL-C y colesterol total dependía del régimen de AAD empleado, siendo superior para la terapia con SOF/LDV que para la combinación DAC/asunaprevir [Hashimoto et al. 2016]. Los diferentes mecanismos de acción de SOF (inhibidor de polimerasa) y asunaprevir (inhibidor de proteasa) podrían explicar esta diferencia. Sin embargo, un estudio de más de 500 pacientes tratados con AAD también encontró aumento de colesterol sin diferencias entre los regímenes de AAD empleados [Mauss et al. 2017].

Otro resultado interesante del estudio japonés fue el descenso en el antígeno del core del VHC en los días 0-1 de tratamiento, que se asociaba a un aumento rápido de LDL-C [Hashimoto et al. 2016]. El metabolismo lipídico del hospedador desarrolla un papel importante en la circulación del VHC, ensamblaje, entrada al hepatocito y su replicación [Ye 2007; Felmler et al. 2013], y la infección se ha asociado a un descenso de colesterol total y LDL-C séricos [Negro et al. 2009]. La proteína del core o cápside del VHC se localiza en la superficie de partículas lipídicas y contribuye a la acumulación de componentes lipídicos en la célula huésped [Miyazaki et al. 2007]. La rápida supresión de la proteína del core del VHC causada por los AAD podría conllevar un descenso de la síntesis y acumulación de partículas lipídicas en las células infectadas por el virus, resultando en un rebote del colesterol total y LDL-C circulantes en suero [Hashimoto et al. 2016].

A diferencia del tratamiento de la hepatitis C crónica con AAD, la terapia basada en pegIFN se relacionó con un descenso en el colesterol total, que volvía a aumentar al alcanzar la RVS [Lange et al. 2010]. El efecto del pegIFN sobre el metabolismo lipídico podría estar infraestimado por la frecuente anorexia asociada a este fármaco [Vezali et al. 2010]. En pacientes que recibieron pegIFN+SOF+RBV se detectó un incremento del LDL-C después de finalizar la terapia, que podría ser atribuible al efecto del antiviral directo (SOF), como se ha comentado anteriormente, y a un aumento de la ingesta después de acabar la terapia con pegIFN [Mauss et al. 2017].

Hasta la realización de nuestro estudio solamente un trabajo español presentado al Congreso de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado había referido un incremento de colesterol y LDL-C en pacientes coinfectados por VIH y VHC [Aldámiz-Echevarna et al. 2016]. Por lo tanto, el trabajo de esta memoria supone la primera publicación en España describiendo un aumento lipídico en pacientes mono infectados por el VHC y tratados con AAD en práctica clínica. Futuros estudios prospectivos son necesarios para evaluar los mecanismos implicados en estos cambios y conocer el impacto a largo plazo del aumento de colesterol total y LDL-C sobre el riesgo cardiovascular de los pacientes curados de la infección por el VHC.

En resumen, los resultados de este trabajo evidencian un perfil óptimo de seguridad para los AAD de segunda generación, que contrasta con la toxicidad de los tratamientos anteriormente disponibles, pegIFN + RBV y triple terapia con BOC o TEL. Este aspecto favorece un cambio en el seguimiento del paciente, pudiendo disminuir la realización de consultas médicas presenciales o la monitorización analítica durante la terapia. La reciente disponibilidad de regímenes terapéuticos de corta duración y libres de RBV favorece esta praxis, con el consiguiente ahorro de recursos sanitarios y económicos, y menores molestias para el paciente.

6.3. Impacto de los antivirales de acción directa de segunda generación sobre la calidad de vida relacionada con la salud

La infección crónica por el VHC se ha asociado a un deterioro de la CVRS [Foster et al. 1998]. El efecto negativo del VHC sobre la calidad de vida se produce por las complicaciones de la enfermedad hepática avanzada [Marchesini et al. 2001], aunque el detrimento también se ha observado en los estadios más leves de la enfermedad [Spiegel et al. 2005; Björnsson et al. 2009]. En estos casos, el mecanismo por el que se produce no es tan evidente. El deterioro en la CVRS puede relacionarse con la infección vírica, las manifestaciones extrahepáticas, los síntomas somáticos o el propio conocimiento del diagnóstico de la infección [Córdoba et al. 2003], pero también pueden estar implicados factores psicosociales como el nivel socioeconómico o la afectación psiquiátrica secundaria al abuso de drogas por vía parenteral [Foster et al. 1998; Zickmund et al. 2003]. El nivel de ingresos y la comorbilidad se han identificado como factores determinantes de la CVRS de los pacientes con hepatitis C [Hsu et al. 2012; Hussain et al. 2001].

El efecto del tratamiento y el aclaramiento del VHC sobre la CVRS había sido estudiado principalmente en pacientes tratados con pegIFN. Debido a que los efectos adversos eran frecuentes, la terapia repercutía de manera negativa sobre la CVRS, aumentando el absentismo laboral y disminuyendo la productividad [Bezemer et al. 2012; Brook et al. 2011]. Sin embargo, aquellos pacientes que alcanzaban RVS experimentaban una mejoría en su CVRS respecto a los no respondedores [Arora et al. 2006; McHutchison et al. 2001], aunque no conseguían igualar su CVRS a la de la población general [Hsu et al. 2012; Björnsson et al. 2009].

El tratamiento de la hepatitis C crónica con AAD de segunda generación ofrece importantes ventajas, al haber demostrado una elevada efectividad y un buen perfil de seguridad con regímenes de corta duración. La evaluación de estos nuevos fármacos en base a medidas tradicionales puede complementarse con los resultados percibidos por los pacientes, cada vez más presentes en la valoración de intervenciones sanitarias.

El concepto de CVRS incorpora la percepción del paciente en la evaluación de resultados en salud. Consideramos interesante estudiar el efecto que tiene una nueva intervención, como es el tratamiento de una enfermedad hepática crónica con AAD, sobre el bienestar de los pacientes. El tercer artículo de la memoria de tesis analiza los cambios en la calidad de vida percibida por los pacientes durante el tratamiento con AAD de segunda generación y una vez alcanzada la RVS. Por lo tanto, evalúa el impacto de los AAD sobre la CVRS de los pacientes.

La evidencia disponible sobre la CVRS de los pacientes tratados con AAD en un contexto de vida real era limitada antes de la realización de este estudio. La información procedía principalmente de los ensayos clínicos, a pesar de que la medición de CVRS no era frecuente [Marcellin et al. 2017; Dusheiko 2017]. En ellos se observaba una mejora temprana del estado de salud cuando se empleaban regímenes libres de pegIFN, y especialmente si eran libres de RBV. La principal recuperación se producía en la dimensión física y mental de la salud [Dusheiko 2017]. Esta recuperación coincide con la observada en nuestro estudio, ya que se produjo una mejora en las dimensiones de ansiedad/depresión, vinculadas al bienestar psíquico, y en el dolor/malestar y la movilidad, relacionadas con el bienestar físico. Las actividades cotidianas, que guardan relación con la función social de la persona, y el autocuidado, no se beneficiaron de la RVS. En otras cohortes de vida real, los pacientes también refirieron mejora en el estado físico y emocional desde el inicio del tratamiento [Cañamares et al. 2016]. En base a nuestros resultados, durante el tratamiento hubo un incremento en la puntuación de la EVA del EQ-5D-5L, pero no en el valor de utilidad como indicaron algunos ensayos clínicos que utilizaron el cuestionario SF-36 [Younossi et al. 2017]. Aspectos relativos a las diferentes propiedades métricas de los cuestionarios empleados para la obtención de utilidades, las distintas características de las cohortes tratadas, y el diferente contexto del ensayo clínico respecto a la vida real pueden explicar esta variabilidad.

Otra diferencia entre nuestros resultados y la información proporcionada por los ensayos fue el efecto de la RBV sobre la CVRS de los pacientes. En los ensayos clínicos, los grupos tratados con regímenes que incluían RBV experimentaban deterioro en puntuaciones de CVRS, que posteriormente se recuperaban al finalizar el tratamiento [Younossi et al. 2017; Younossi et al. 2015a].

Tabla 13. Variación en puntuaciones de calidad de vida en cuatro pacientes con fracaso virológico a antivirales de acción directa de segunda generación

	Basal	Fracaso virológico	Valor de P
Utilidad, mediana	0,910	0,871	0,223
Escala visual analógica, mediana	80	72,5	0,412

El subgrupo de pacientes tratados con RBV en nuestro estudio no tuvo deterioro significativo ni en la utilidad ni en la puntuación de la EVA en la semana 4 de tratamiento, y una vez curada la infección, la mejoría en estos parámetros ocurrió igualmente en los tratados con y sin RBV. El uso de RBV en nuestra cohorte fue frecuente (52%), y la conservación de la utilidad en los tratamientos con RBV se ve apoyado por la óptima seguridad y buena tolerabilidad cuando se asocia a AAD de segunda generación, tal y como se observó en el segundo trabajo de la tesis.

Los resultados de nuestro estudio confirman la mejoría de la CVRS de los pacientes al curar la infección por el VHC. Como ya se había observado con los tratamientos basados en pegIFN, la RVS obtenida con AAD también proporciona una recuperación de la CVRS. Este resultado positivo fue informado por los ensayos clínicos y se ha confirmado en otros estudios realizados en vida real [Buchanan-Hughes et al. 2018; Younossi et al. 2018b; Marcellin et al. 2017; Scheiner et al. 2016; Younossi et al. 2016a; Stepanova et al. 2014]. Hasta la fecha, solamente se ha publicado un trabajo que señala un efecto positivo de la eliminación del VHC sobre la sintomatología pero no en la recuperación de la CVRS después del tratamiento con AAD [Ichikawa et al. 2018]. Nuestro estudio muestra una mejora en la mayoría de los parámetros del cuestionario EQ-5D-5L, como la movilidad, el dolor/malestar, la ansiedad/depresión, la utilidad y la puntuación en la EVA para los pacientes que obtienen RVS con AAD de segunda generación. La inclusión en el análisis de los 4 pacientes que tuvieron fracaso virológico no modificó los resultados del estudio. La evaluación del cambio en la CVRS antes-después de la terapia en estos pacientes que fracasaron a los AAD mostró un deterioro en los valores de utilidad y las puntuaciones en la EVA, aunque no estadísticamente significativo (Tabla 13).

Los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC también tuvieron incrementos en el valor de utilidad y la puntuación de la EVA al alcanzar RVS con los AAD. La mejoría en CVRS para el paciente VIH también ha sido señalada por otros autores, principalmente con una repercusión positiva sobre la dimensión física [Marcellin et al. 2015a]. En el estudio de Yeung et al. la puntuación pre-tratamiento en la EVA de los pacientes coinfectados coincide con la de nuestros pacientes (75 puntos), pero el aumento en la puntuación después de la RVS fue mayor en ese trabajo que en nuestro estudio (11 vs 5 puntos). Sin embargo, la mejora en los valores de utilidad fue superior en nuestros pacientes (0,910 vs 0,880) [Yeung et al. 2015].

El análisis estratificado según el grado de fibrosis hepática mostró un beneficio de la RVS para los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis. Como era esperable, los pacientes cirróticos tenían las peores puntuaciones en todas las mediciones del cuestionario EQ-5D-5L antes del inicio del tratamiento. Aunque los pacientes en cualquier estadio de la enfermedad experimentaron mejoras en la CVRS con la RVS, el mayor beneficio se observó en los pacientes cirróticos, con ganancias tanto durante el tratamiento como después de la RVS. En un análisis post hoc de 4 ensayos clínicos (ASTRAL 1-4), se observó igualmente una mejora más pronunciada sobre la CVRS en aquellos pacientes con enfermedad hepática avanzada, con cirrosis compensada y descompensada [Younossi et al. 2017]. Otro trabajo analizó la información procedente de 16 ensayos clínicos para evaluar el impacto de los AAD sobre la CVRS de pacientes con bajo grado de fibrosis, mostrando un beneficio de la RVS en estos casos más leves, aunque durante el tratamiento hubo pérdida transitoria de utilidad con los regímenes que contenían RBV. Cuando emplearon como controles los pacientes F2-F3 y F4 incluidos en los ensayos clínicos, encontraron igualmente un mayor beneficio para aquellos con enfermedad más avanzada [Younossi et al. 2018a]. Además de la repercusión positiva del aclaramiento viral sobre la CVRS, la mejora de la función hepática obtenida con la RVS en los pacientes cirróticos podría explicar su ganancia en CVRS. No obstante, a pesar del beneficio de la RVS, los pacientes cirróticos continuaron presentando peores puntuaciones en el EQ-5D-5L. Por lo tanto, la CVRS del paciente cirrótico después de eliminar la infección por el VHC continúa siendo inferior a la de aquellas personas en estadios más leves de la enfermedad [Younossi et al. 2015b].

El presente estudio ha evidenciado un impacto positivo del tratamiento y la RVS con AAD de segunda generación sobre la CVRS de los pacientes con hepatitis C crónica. En primer lugar, hubo un beneficio durante el tratamiento en el aspecto físico, emocional y en la valoración global subjetiva del estado de salud (EVA) de los pacientes. Esta mejoría fue más evidente en los pacientes con enfermedad hepática avanzada. A diferencia de otros estudios, la RBV no se asoció a pérdidas de utilidad, confirmando un buen perfil de seguridad para todos los regímenes terapéuticos en un contexto de vida real. El efecto positivo temprano de los AAD sobre la CVRS coincide con la negativización de la viremia al comenzar el tratamiento, confirmando indirectamente el efecto negativo de la infección por el VHC sobre la CVRS. Posteriormente, la RVS supuso un beneficio aún mayor en base a los resultados percibidos por los pacientes, que podría explicarse por el descenso de la inflamación hepática y la mejora de la función hepática. El impacto positivo sobre la CVRS también se observó en el paciente coinfectado por VIH cuando se eliminó la infección del VHC con AAD de segunda generación. El presente estudio aporta valores de utilidad obtenidos directamente de pacientes durante el tratamiento y después de curar la infección por el VHC en vida real, de especial relevancia para la realización de estudios coste-utilidad en nuestro entorno.

6.4. Comparación de la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con hepatitis C crónica antes del tratamiento y después de la RVS con la de la población general española

Los pacientes con hepatitis C crónica experimentan un deterioro en la CVRS en comparación con la población general [Foster et al. 1998; Bonkovsky et al. 1999; Ware et al. 1999]. A pesar de que el objetivo principal del tratamiento de la infección es eliminar el VHC para evitar la progresión de la enfermedad, los nuevos AAD pueden contribuir a aliviar los síntomas y mejorar el bienestar de los pacientes.

Como se ha objetivado en el trabajo expuesto previamente, los pacientes refieren una mejoría de su CVRS al obtener RVS con AAD de segunda generación. Sin embargo, se desconoce si el beneficio es suficiente para alcanzar los valores referidos por la población general. El aclaramiento del VHC puede conllevar una recuperación de la histología y función hepática, con alivio de los síntomas [Youssef et al. 2017]. No obstante, las manifestaciones extrahepáticas pueden requerir más tiempo para resolverse, y otras comorbilidades pueden continuar repercutiendo sobre la CVRS del paciente después de la RVS.

Björnsson et al. señalaron que la CVRS de los pacientes con RVS a pegIFN era menor que la esperada. A pesar de presentar una mejora significativa respecto a la situación basal, continuaban teniendo peores puntuaciones que los controles sanos. La presencia de otras comorbilidades afectaba a la CVRS después de la RVS, principalmente a la dimensión física de la salud [Björnsson et al. 2009]. Actualmente, el perfil del paciente tratado con AAD de segunda generación difiere del paciente candidato a tratamiento en la época de pegIFN. Debido a la buena tolerabilidad y seguridad de los nuevos fármacos, los pacientes reciben tratamiento independientemente de la existencia de otras comorbilidades, como la enfermedad psiquiátrica o la insuficiencia renal, que desaconsejaban la terapia con pegIFN. La principal limitación es el manejo de la polifarmacia por la posibilidad de interacciones farmacológicas con los AAD, pero la revisión previa de la medicación concomitante, su ajuste y su monitorización posibilita

el tratamiento de la hepatitis C en la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, la existencia de comorbilidad en el paciente tratado es más frecuente que en la época de pegIFN, y este hecho podría afectar a la CVRS de los pacientes después de la RVS. Desde la disponibilidad de los AAD no se ha comparado la CVRS del paciente curado de la infección por el VHC con la de la población general. El cuarto trabajo presentado para la memoria de la Tesis Doctoral se plantea este objetivo principal, tomando como referencia la población general del mismo sexo y edad de la Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12.

Los resultados del estudio muestran un deterioro de la CVRS de los pacientes con hepatitis C crónica respecto a la población general en todos los dominios del EQ-5D-5L, que persiste después de la RVS. A pesar de la mejoría observada tras la eliminación de la viremia, continúa existiendo un detrimento en dimensiones de salud y valores de utilidad respecto a los referidos por población general española. No obstante, la valoración global del estado de salud, medida en base a la puntuación en la EVA, consigue equipararse a la de la población. La valoración de la CVRS de los pacientes después del tratamiento se llevó a cabo antes de conocerse el resultado terapéutico, para minimizar el efecto positivo de la conciencia de curación sobre la autopercepción del estado de salud.

En nuestro estudio se mantuvieron las diferencias especialmente en los problemas relativos a la ansiedad/depresión y las actividades cotidianas, hasta tres veces más frecuentes en los pacientes curados del VHC que en la población española del mismo sexo y edad. La ansiedad y la depresión son frecuentes en los pacientes con hepatitis C, presentes hasta en el 15% y más del 40% de los casos, respectivamente [Kraus et al. 2000; Fotos et al. 2018]. En nuestro estudio, previamente al inicio del tratamiento la mayor diferencia en problemas de salud respecto a la población general se observaba en la dimensión psíquica. Otros autores también han asociado la hepatitis C crónica con la existencia de depresión, afectada a su vez por el estatus socioeconómico y la existencia de otras comorbilidades [Fotos et al. 2018]. La coexistencia de varias patologías puede provocar sentimiento de desesperación, la aparición de miedos por posibles complicaciones, pérdida de capacidad e incapacidad laboral, dificultad para el cuidado de la familia, etc. Este aspecto puede explicar la persistencia del deterioro psicológico de los pacientes en comparación con la población general a pesar de la eliminación del

VHC con el tratamiento. Conviene señalar que la población de referencia empleada en nuestro trabajo, procedente de la Encuesta Nacional de Salud 2011/12, era población general y no exclusivamente población sana. Más del 50% de la población tenía 2 o más enfermedades crónicas diagnosticadas de una relación de 30 patologías por las que preguntaba la encuesta. No obstante, no todas las enfermedades crónicas tienen una repercusión idéntica sobre la CVRS declarada por el individuo [Manuel et al. 2002]. En nuestra cohorte era frecuente la infección por el VIH, en cerca de un tercio de los pacientes con RVS, patología no recogida en la Encuesta Nacional de Salud. La infección por el VIH se asocia a un detrimento considerable sobre la CVRS, por el efecto de la propia infección VIH y la mayor frecuencia de vulnerabilidad socio-económica entre la población afectada, relacionada, por ejemplo, con el uso de droga parenteral [Braitstein et al. 2005]. Este aspecto también puede explicar la mayor proporción de problemas psicológicos observados en nuestra cohorte después de la RVS al compararla con la población general.

La RVS se asoció a una reducción de las diferencias con la población española en todas las dimensiones de salud, excepto en los problemas en el autocuidado y en las actividades cotidianas. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes con infección crónica por el VHC referían problemas en el autocuidado en una magnitud equiparable a la de la población general (ratio O/E= 1,1). Sin embargo, después de la RVS se observó que la problemática en esta dimensión era el doble que en la población española. Los problemas en las actividades cotidianas se mantuvieron sin cambios respecto a la población después de la RVS. En el análisis estratificado por el grado de fibrosis hepática, podemos observar que el mayor distanciamiento respecto a la población en estas dimensiones de salud después de la RVS era atribuible al paciente cirrótico. En la discusión del tercer artículo de esta memoria se ha comentado que el paciente con cirrosis fue el que tuvo una mayor magnitud de mejora en la calidad de vida al curar la infección, pero que su CVRS continuaba siendo inferior que la de aquellos pacientes en estadios más leves de la enfermedad, como ya han señalado otros autores [Younossi et al. 2015b]. En la comparación con la población general se observa que, a pesar de la mejoría en la mayoría de las dimensiones de salud, en la utilidad y en la puntuación en la EVA con la RVS, el distanciamiento respecto a la población general española continúa siendo mayor para los pacientes cirróticos. Sin embargo, los pacientes F0-F1 consiguieron igualar a la población española en la mayoría de los parámetros de CVRS

evaluados. Debido a que los pacientes en los estadios leves de la enfermedad se asemejan más a la población general que los pacientes cirróticos, la mejoría en la CVRS con la RVS, aunque no sea de gran magnitud, parece ser suficiente para equipararlos a la población general.

La normalización de los resultados percibidos por los pacientes puede tardar meses o años desde la obtención de la RVS. El beneficio incremental observado por algunos autores sobre la CVRS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento respecto a las 12 semanas parece apoyar esta idea [Younossi et al. 2018b]. El seguimiento a largo plazo de los pacientes curados de la infección por el VHC parece necesario, no solo desde un punto de vista hepático, sino también mediante la aplicación de intervenciones dirigidas a mejorar su calidad de vida. Conocer los dominios de la CVRS que se ven más afectados en este tipo de pacientes puede orientar a establecer medidas específicas sobre el cuidado de la salud. En este sentido, los resultados del presente trabajo apoyan la recomendación del seguimiento del paciente con enfermedad hepática avanzada por el especialista [European Association for the Study of the Liver 2018]. No obstante, en base a los resultados del estudio sería recomendable evaluar en la consulta médica la capacidad del paciente para el autocuidado, las actividades cotidianas y la movilidad. En el caso de los pacientes en estadios leves de la enfermedad, el seguimiento después de la RVS se lleva a cabo habitualmente desde Atención Primaria, y el empleo de cuestionarios específicos de salud mental podría orientar al cuidado del paciente. La colaboración multidisciplinar entre profesionales sanitarios para abordar el tratamiento de la comorbilidad resulta fundamental antes y después de curar la hepatitis C, con el fin de contribuir al bienestar del paciente.

6.5. Limitaciones y sesgos

Los estudios presentados en esta memoria de tesis pueden tener sesgos y limitaciones, que se han intentado minimizar. A continuación se exponen las principales limitaciones identificadas.

- Diseño

Se llevaron a cabo estudios observacionales, y por lo tanto pueden existir limitaciones propias de este diseño. La principal limitación es la ausencia de evaluación de los medicamentos en sí mismos, que hubiera sido posible en un diseño experimental. Sin embargo, en nuestro trabajo se evaluó el efecto del uso de AAD en vida real, y en estas condiciones el diseño observacional parece el más adecuado. En los ensayos clínicos de los medicamentos, la selección controlada de los sujetos y la intervención de tratamiento sobre los brazos de pacientes limita la generalización de los resultados, y su evaluación en el ámbito de la práctica clínica mediante estudios observacionales es razonable. Se han evaluado tratamientos que ya habían demostrado su eficacia en ensayos clínicos y su uso estaba recomendado, por lo que no hubiera sido ético aleatorizar la asignación del tratamiento dejando un grupo de pacientes sin tratar. Por tanto, todos los pacientes estudiados fueron tratados y no se dispuso de un grupo control no tratado. La mayoría de las comparaciones realizadas han sido comparaciones antes-después en los mismos pacientes lo que proporciona una buena comparabilidad.

- Población de 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 tratados. Los estudios del análisis de la efectividad y la seguridad de los tratamientos se realizaron mediante un diseño retrospectivo del primer año de disponibilidad generalizada de las terapias, y en el primero se incluyeron pacientes mono infectados por el VHC y coinfectados por el VIH y el VHC. Sin embargo, para evaluar la seguridad de los AAD se excluyeron los pacientes con infección por VIH. A pesar del interés que puede tener un subanálisis de la seguridad de los AAD en estos pacientes, en los que la polifarmacia es frecuente y la toxicidad farmacológica superior, no se llevó a cabo para evitar las posibles interferencias de los fármacos antirretrovirales sobre los parámetros de laboratorio

estudiados. La evidencia posterior acumulada sobre la experiencia en vida real de uso de AAD en pacientes coinfectados por VHC y VIH ha confirmado la seguridad de estos fármacos en esta subpoblación [Gonzales Zamora 2018].

Los trabajos de evaluación de la CVRS se llevaron a cabo sobre la cohorte de pacientes tratados durante el segundo año del PENHC en España. Desde su implantación se priorizó el tratamiento de los pacientes más graves, y por ello, una proporción importante ya se había tratado durante el primer año de la disponibilidad de AAD y no pudieron incluirse en el estudio. A pesar de ello, un tercio de los pacientes incluidos eran cirróticos, y fue posible realizar un análisis estratificado por grados de fibrosis para conocer el impacto de la misma sobre la CVRS. La comparación de la CVRS de los pacientes con RVS y la población general se llevó a cabo con población española. Debido a que la mayoría de los pacientes eran residentes en Navarra, lo ideal hubiera sido comparar su calidad de vida con la de población Navarra. Sin embargo, la no disponibilidad de esta información nos llevó a emplear la Encuesta Nacional de Salud española.

- Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra ha sido suficiente para llevar a cabo la mayoría de los análisis planteados. Sin embargo, el estudio de ciertos subgrupos ha estado limitado por el bajo número de pacientes incluidos, como el análisis de la efectividad para los genotipos menos prevalentes (genotipos 2 y 4) o para combinaciones de AAD que pronto fueron reemplazadas en la práctica clínica, por lo que el número de pacientes tratados no fue elevado (SOF+RBV y SOF+SMV).

El bajo número de pacientes que fracasó al tratamiento con AAD en nuestro estudio imposibilitó el estudio de factores predictores de mala respuesta.

El estudio de la seguridad terapéutica no fue posible en ciertos subgrupos de pacientes por un tamaño de muestra limitado, como los pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal.

En algunos estratos de los análisis no ha habido potencia estadística para poder establecer conclusiones sólidas. No obstante, el tamaño de muestra en estos estudios ha sido superior al de algunos de los estudios de registro de los AAD.

- Sesgo de información

El análisis de la efectividad y seguridad de los AAD de segunda generación se realizó a partir de información procedente de la historia clínica informatizada del Servicio Navarro de Salud. Esta herramienta sustituyó a la historia clínica en papel, y desde el año 2000 es utilizada por todos los médicos de la red asistencial pública, tanto de atención primaria como de atención especializada. Las variables resultado evaluadas se limitaron a parámetros de laboratorio, microbiológicos y el registro de fallecimientos, volcados de forma sistemática en la historia clínica del paciente. Asimismo, la combinación de AAD empleada y la duración del régimen terapéutico se obtuvieron de las fichas de indicación de tratamiento disponibles en la historia clínica. De este modo, la información incluida en el trabajo es de alta calidad y exhaustividad.

Debido a que el estudio de seguridad de los AAD tuvo un diseño sin intervención y retrospectivo, no se pudo protocolizar ni sistematizar el registro de los efectos adversos en la historia clínica para garantizar la calidad de la información, por lo que se decidió no incluirla como variable resultado de la seguridad terapéutica. La información sobre los efectos adversos del tratamiento puede estar sesgada, al existir una variabilidad interindividual en la comunicación por parte de los pacientes, y a un registro no homogéneo en la historia clínica por parte de los clínicos. En contrapartida se analizó la CVRS, para incluir el componente subjetivo de la valoración del efecto del tratamiento por parte del paciente. La CVRS es un tipo de resultado percibido por el paciente (PRO), pero existen otros que no se han monitorizado y que pueden afectar al paciente con hepatitis C, como la fatiga o el absentismo laboral. El impacto de la RVS sobre la CVRS se evaluó a las 12 semanas de haber finalizado la terapia, por lo que desconocemos el efecto a más largo plazo sobre el bienestar del paciente.

En los estudios de evaluación de la CVRS se empleó el cuestionario EQ-5D-5L, última versión diseñada por el grupo EuroQol, que ha demostrado validez para población española. Debido a que es un cuestionario genérico, hubiera sido deseable poder combinarlo con un cuestionario específico para hepatopatías, con la finalidad de constatar los principales problemas referidos por los pacientes con hepatitis C crónica que afectan a su CVRS. No obstante, el cuestionario EQ-5D-5L ya ha sido previamente utilizado en este escenario. Además, existen normas poblacionales en España obtenidas mediante esta herramienta, lo que nos ha permitido comparar la CVRS de los pacientes

antes y después del tratamiento con AAD con respecto a la población general. La información sobre CVRS en población general procede de la Encuesta Nacional de Salud realizada en los años 2011/12, y actualmente los resultados nacionales podrían ser diferentes. Se empleó la última Encuesta Nacional disponible que analizó la CVRS con el cuestionario EQ-5D-5L.

- Sesgo de confusión

Los posibles factores de confusión se trataron de controlar en el estudio. En el análisis de la seguridad terapéutica, los cambios producidos en el perfil lipídico se evaluaron en pacientes que no tomaban estatinas, fármacos hipolipemiantes, con el fin de evitar su influencia sobre los resultados. Debido a que el número de pacientes tratados con estatinas era limitado, no hubo potencia estadística para realizar un análisis de subgrupos y comparar el perfil lipídico de los que tomaban o no estos fármacos.

Las variables frecuentemente reconocidas como potenciales confusoras de la CVRS en los pacientes con hepatitis C crónica son el sexo, la edad, el grado de fibrosis hepática, la coinfección por el VIH y las comorbilidades. En nuestro trabajo los análisis fueron ajustados por estas variables y se realizaron análisis estratificados para la edad, grados de fibrosis hepática, coinfección por VIH, comorbilidad en base al índice de Charlson abreviado, el uso de RBV, la duración del tratamiento y la situación basal de CVRS, para controlar estos sesgos.

El diagnóstico de ansiedad y depresión se recogió antes de iniciar el tratamiento con AAD desde la historia clínica informatizada, pero son trastornos que pueden experimentar variaciones en el tiempo al verse afectadas por varios factores. Sin embargo, es difícil examinar cómo impactan de manera independiente sobre los niveles de ansiedad o depresión cada una de las condiciones previas de los participantes, y no pudieron revisarse con exactitud.

En la comparación de la CVRS de los pacientes con la población general se ajustó por sexo y edad, pero no fue posible ajustar por variables que pueden afectar a la calidad de vida, como la comorbilidad, el nivel socioeconómico o el nivel educativo.

- Validez externa

El estudio se ha realizado en un periodo de tiempo determinado y sobre población cubierta por el Servicio Navarro de Salud, aspectos a tener presentes en cuanto a la representatividad de los resultados. El PENHC en España recomendó priorizar el tratamiento de los pacientes en estadios más avanzados de la enfermedad, de manera que nuestros estudios incluyeron inicialmente pacientes tratados en esa fase y algunos resultados pueden no ser extrapolables a los pacientes en estadios más leves que se tratan actualmente. La distribución de genotipos virales en nuestra cohorte fue similar a la descrita en otras regiones de España, países europeos y norteamericanos, pero las características de la población en relación a los estadios de la hepatitis C crónica, prevalencia de coinfección por VHC y VIH o la presencia de comorbilidades puede ser distinta, por lo que los resultados obtenidos en los diferentes trabajos deben ser tomados con cautela a la hora de generalizarlos a otras poblaciones. No obstante, en nuestro país el acceso a los AAD fue relativamente homogéneo, y las coincidencias de nuestros resultados con los de estudios realizados en zonas geográficas distintas apoyan la validez externa de nuestro trabajo.

Desde la disponibilidad de los AAD de segunda generación la situación ha sido muy cambiante en nuestro entorno, con la comercialización de nuevos fármacos pangenotípicos no incluidos en este estudio, para los cuales no se deben extrapolar los resultados obtenidos.

El análisis de los niveles de colesterol sérico en los pacientes mono infectados por el VHC se llevó a cabo en aquellos que no tomaban estatinas, por lo que el aumento detectado después de la RVS no es generalizable a los pacientes que reciben fármacos hipolipemiantes.

La evaluación del efecto de los AAD sobre la CVRS de los pacientes se llevó a cabo sobre aquellos que alcanzaban RVS, con el fin de conocer el impacto que tiene la curación de la infección desde la perspectiva del paciente. El bajo número de pacientes que fracasa a los AAD dificulta el estudio de CVRS en estos casos. No obstante, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad incluyendo a los cuatro pacientes que tuvieron fracaso virológico en nuestro estudio, sin verse afectados los resultados de CVRS.

El estudio comparativo de la CVRS de los pacientes curados de la infección por el VHC con la CVRS de la población general se llevó a cabo con población general española, teniendo en cuenta que la información procede de la Encuesta Nacional de Salud 2011/12, para población adulta no institucionalizada. La extrapolación de los resultados para poblaciones de otros ámbitos geográficos debe de hacerse con precaución.

6.6. Implicaciones prácticas

Este estudio pone de manifiesto los efectos positivos de los AAD de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica en condiciones de vida real. Los AAD han demostrado una elevada efectividad, con cifras de curación de la infección por el VHC en el 97% de los pacientes, un buen perfil de seguridad y un impacto positivo sobre la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes.

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

- El acceso universal al tratamiento libre de interferón con AAD de segunda generación de los pacientes con hepatitis C crónica parece justificado en base a los resultados de efectividad, seguridad e impacto positivo sobre la CVRS de los pacientes. Sin embargo, desde una perspectiva global, las opciones terapéuticas descritas en este trabajo solo son viables en ciertos países desarrollados, por su elevado coste e impacto presupuestario. El principal desafío para el tratamiento universal de la hepatitis C crónica es favorecer el acceso a los fármacos en los países con recursos económicos más limitados.
- Los antivirales han demostrado excelentes resultados en pacientes previamente considerados “difíciles de tratar”, como el paciente cirrótico, coinfectado por el VIH o que no respondieron a la terapia con interferón. Actualmente estos pacientes deben de ser candidatos al tratamiento para mejorar el pronóstico de su enfermedad, sin necesidad de una monitorización especial durante el tratamiento con AAD de segunda generación.
- El buen perfil de seguridad observado en vida real para los AAD contribuye a disminuir la monitorización del tratamiento. Las principales alteraciones observadas fueron transitorias, sin repercusión clínica significativa, y asociadas a la RBV, un fármaco en desuso desde la disponibilidad de nuevos AAD pangenotípicos. Por lo tanto, parece razonable disminuir el número de consultas médicas presenciales y la realización de analíticas de sangre durante el tratamiento, con el consiguiente beneficio para el paciente y sobre el consumo de recursos sanitarios y económicos.

- La detección de un incremento de colesterol total y LDL-C después del tratamiento con AAD de segunda generación nos lleva a recomendar monitorizar el perfil lipídico durante el seguimiento clínico de los pacientes curados, bien desde la atención especializada o desde atención primaria. Futuros estudios que evalúen la prescripción de fármacos hipolipemiantes y la prevalencia de eventos cardiovasculares en los pacientes con RVS pueden contribuir a esclarecer estos resultados.
- La mejoría observada sobre la CVRS justifica el tratamiento de todos los pacientes, independientemente del estadio de la enfermedad. Sin embargo, el mayor beneficio alcanzado por los pacientes cirróticos orienta a una priorización para estos pacientes, tal y como estableció el PENHC en España.
- La presencia de ansiedad o depresión antes de iniciar el tratamiento con AAD se ha asociado a una mejora de la CVRS después de la RVS. Debido a la alta prevalencia de estas comorbilidades en los pacientes con hepatitis C crónica, el cribado previo de problemas de salud mental puede ser útil para favorecer la motivación del paciente y la adherencia terapéutica, y contribuir de este modo a un mayor beneficio del tratamiento.
- A pesar del beneficio obtenido con la RVS sobre la CVRS, no se consigue igualar al estado de salud de la población general española del mismo sexo y edad. Este resultado debe servir de estímulo para implantar intervenciones dirigidas a mejorar la comorbilidad del paciente una vez curada la hepatitis C, principalmente en lo que respecta a la ansiedad y la depresión.

7. CONCLUSIONES

1. La infección por el virus de la hepatitis C afectaba a un número importante de personas en Navarra, buena parte de las cuales presentaban fibrosis hepática avanzada o tenían coinfección por el VIH, por lo que fueron priorizados para el tratamiento de acuerdo con el Plan Estratégico Nacional.
2. Los antivirales de acción directa de segunda generación presentan una elevada efectividad en el tratamiento de la hepatitis C crónica, con tasas de respuesta viral sostenida del 97% en una cohorte de vida real.
3. La efectividad es igualmente elevada en poblaciones consideradas difíciles de tratar, como los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, pacientes cirróticos, no respondedores a terapia previa con interferón o infectados por el genotipo 3 del virus de la hepatitis C, con respuesta viral sostenida en más del 95% de los casos.
4. Los antivirales de acción directa poseen un buen perfil de seguridad en vida real, evidenciado por la ausencia de abandonos voluntarios de la terapia, una única suspensión por efectos adversos y la ocurrencia de dos fallecimientos difícilmente atribuibles a estos fármacos.
5. Las principales alteraciones analíticas fueron la anemia e hiperbilirrubinemia, atribuibles a ribavirina. Los efectos adversos fueron leves y transitorios, sin apenas requerir ajustes posológicos.
6. El colesterol total y el LDL-colesterol aumentaron en los pacientes monoinfectados durante el tratamiento con antivirales de acción directa, y se mantuvieron elevados después de la respuesta viral sostenida.
7. Los pacientes con hepatitis C crónica presentan un deterioro en la calidad de vida relacionada con la salud respecto a la población general española, más pronunciado en los estadios avanzados de la enfermedad, y con principal afectación del dolor/malestar, la ansiedad/depresión y la movilidad.

8. Durante el tratamiento se observa una mejora en estas dimensiones de salud y en la valoración global del estado de salud de los pacientes, sin pérdida de utilidad asociada al uso de ribavirina.
9. La respuesta viral sostenida tiene un impacto positivo sobre la calidad de vida relacionada con la salud, con un mayor beneficio para los pacientes cirróticos.
10. A pesar de la mejoría en los pacientes cirróticos, su calidad de vida no consigue equipararse a la de población general española del mismo sexo y edad después de la respuesta viral sostenida.
11. Los pacientes en estadios leves que curan la infección consiguen asemejar su calidad de vida a la población general, excepto en la dimensión ansiedad/depresión.
12. El tratamiento de la hepatitis C crónica con antivirales de acción directa de segunda generación obtiene resultados positivos en términos de efectividad, seguridad y calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Acero Fernandez D, Ferri Iglesias MJ, Buxo Pujolras M, Lopez Nunez C, Serra Matamala I, Queralt Moles X, et al. Changes in the epidemiology and distribution of the hepatitis C virus genotypes in north-eastern Spain over the last 35 years. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(1):2-11.
2. Afdhal N, Bacon B, Curry M, et al. No effect of proton pump inhibitor (PPI) use on SVR with ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF): real world data from 2034 genotype 1 patients in the Trio network. *J Hepatol*. 2016;64(Suppl. 2):S222.
3. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1483-93.
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.
5. 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>
6. 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
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de simeprevir (Olysio®) [Internet]. 2014c [citado 14 de marzo de 2018]. Recuperado de: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-simeprevir-olysio.pdf>

8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de sofosbuvir (Sovaldi[®]) [Internet]. 2014d [citado 14 de marzo de 2018]. Recuperado de: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sofosbuvir-sovaldi.pdf>
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de daclatasvir (Daklinza[®]) [Internet]. 2015a [citado 15 de marzo de 2018]. Recuperado de: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-daclatasvir-daklinza.pdf>
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax[®]) y dasabuvir (Exviera[®]) [Internet]. 2015b [citado 15 de marzo de 2018]. Recuperado de: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-viekirax-exviera.pdf>
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni[®]) [Internet]. 2015c [citado 16 de marzo de 2018]. Recuperado de: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ledipasvir-sofosbuvir-harvoni.pdf>
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de elbasvir y grazoprevir (Zepatier[®]) [Internet]. 2017a [citado 16 de marzo de 2018]. Recuperado de: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-elbasvir-grazoprevir-Zepatier-hepatitisC.pdf>
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa[®]) [Internet]. 2017b [citado 16 de marzo de 2018]. Recuperado de: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sofosbuvir-velpatasvir-Epclusa-hepatitisC.pdf>

14. Aguilera A, Navarro D, Rodriguez-Frias F, Viciano I, Martinez-Sapina AM, Rodriguez MJ, et al. Prevalence and distribution of hepatitis C virus genotypes in Spain during the 2000-2015 period (the GEHEP 005 study). *J Viral Hepat.* 2017;24(9):725-32.
15. Aguinaga A, Diaz-Gonzalez J, Perez-Garcia A, Barrado L, Martinez-Baz I, Casado I, et al. The prevalence of diagnosed and undiagnosed hepatitis C virus infection in Navarra, Spain, 2014-2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(6):325-31.
16. Ahmed EI, Abdel Wahed WY, Hassan EA, Ahmed TI. Study of adverse drug effects of direct-acting antivirals for chronic HCV infection at Fayoum Governorate, Egypt - A Pharmacovigilance study. *Curr Drug Saf.* 2018. doi: 10.2174/1574886313666180716111529. [Epub ahead of print].
17. Aldámiz-Echevarría T, Diez C, Miralles P, et al. Increase in 10-Year framingham cardiovascular risk following HCV eradication with DAA-based therapy in HIV/HCV-coinfected patients [abstract]. In: AASLD abstract supplement: the liver meeting; 2016 nov 11-15; Boston, USA. *Hepatology.* 2016;64(1 Suppl):S1009A.
18. Alonso Alonso A, San Miguel Hernández A, Eiros Bouza JM, Orduña Domingo A, Rodriguez Torres A. (1998). *El virus de la hepatitis C*. Valladolid: Universidad de Valladolid, Secretariado de Publicaciones e Intercambio Científico.
19. Arduino JM, Wang Y, Brown DD, et al. C-EDGE TN: Impact of 12-week oral regimen of grazoprevir (GZR, MK-5172)/elbasvir (EBR, MK-8742) on patient-reported outcomes (PROs) in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype (GT) 1, 4, or 6 infection. En: AASLD LiverLearning®; 2015.
20. Arguedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2003;48(8):1622-6.
21. Arora S, O'Brien C, Zeuzem S, Shiffman ML, Diago M, Tran A, et al. Treatment of chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase

- levels with the combination of peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin: impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(2):406-12.
22. Ascher NL, Lake JR, Emond J, Roberts J. Liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 1994;20(1 Pt 2):24s-7s.
23. Aslam F, Alam M, Lakkis NM. Hepatitis C and carotid atherosclerosis: a retrospective analysis. *Atherosclerosis*. 2010;209(2):340-3.
24. Asociación Española para el Estudio del Hígado y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la hepatitis C. [Internet]. 2017 [citado 12 de marzo de 2018]. Recuperado a partir de: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2017/06/consenso.pdf>
25. Baba H, Tajiri K, Nagata K, Kawai K, Minemura M, Sugiyama T. Hyperbilirubinemia without transaminitis during combined therapy with daclatasvir and asunaprevir. *Case Rep Gastroenterol*. 2016;10(2):352-9.
26. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Comparative effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir +/- ribavirin vs. ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir +/- ribavirin in 6961 genotype 1 patients treated in routine medical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(4):400-10.
27. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-17.
28. Badia X, Roset M, Herdman M, Kind P. A comparison of United Kingdom and Spanish general population time trade-off values for EQ-5D health states. *Med Decis Making*. 2001;21(1):7-16.
29. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Med Clin (Barc)*. 1999;112 Suppl 1:79-85.

30. Banerjee D, Reddy KR. Review article: safety and tolerability of direct-acting anti-viral agents in the new era of hepatitis C therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(6):674-96.
31. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2936-9.
32. Belperio PS, Hwang EW, Thomas IC, Mole LA, Cheung RC, Backus LI. Early virologic responses and hematologic safety of direct-acting antiviral therapies in veterans with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):1021-7.
33. Bennett J, Dolin R, Blaser M. (2015). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 8^a ed. Philadelphia: Elsevier.
34. Berenguer J, Rodriguez-Castellano E, Carrero A, Von Wichmann MA, Montero M, Galindo MJ, et al. Eradication of hepatitis C virus and non-liver-related non-acquired immune deficiency syndrome-related events in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Hepatology.* 2017;66(2):344-56.
35. Bezemer G, Van Gool AR, Verheij-Hart E, Hansen BE, Lurie Y, Esteban JI, et al. Long-term effects of treatment and response in patients with chronic hepatitis C on quality of life. An international, multicenter, randomized, controlled study. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:11.
36. Bhattacharya D, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Goetz MB, Mole LA, et al. Effectiveness of all-oral antiviral regimens in 996 human immunodeficiency virus/hepatitis C virus genotype 1-coinfected patients treated in routine practice. *Clin Infect Dis.* 2017;64(12):1711-20.
37. BiblioPRO. Biblioteca de Patient Reported Outcomes (PRO) en español [Internet]. Barcelona: Fundació IMIM; [citado 17 de abril de 2018]. Recuperado de: <http://www.bibliopro.org/>
38. Bjornsson E, Verbaan H, Oksanen A, Fryden 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.

39. Bolton-Maggs PH, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol.* 2013;163(3):303-14.
40. Bonkovsky HL, Woolley JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology.* 1999;29(1):264-70.
41. Braitstein P, Montessori V, Chan K, Montaner JS, Schechter MT, O'Shaughnessy MV, et al. Quality of life, depression and fatigue among persons co-infected with HIV and hepatitis C: outcomes from a population-based cohort. *AIDS Care.* 2005;17(4):505-15.
42. 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.
43. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat.* 2014;21 Suppl 1:5-33.
44. Bruguera M, Forns X. [Hepatitis C in Spain]. *Med Clin (Barc).* 2006;127(3):113-7.
45. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology.* 2010;51(6):2069-76.
46. Buchanan-Hughes AM, Buti M, Hanman K, Langford B, Wright M, Eddowes LA. Health state utility values measured using the EuroQol 5-dimensions questionnaire in adults with chronic hepatitis C: a systematic literature review and meta-analysis. *Qual Life Res.* 2018. doi: 10.1007/s11136-018-1992-3. [Epub ahead of print].
47. Buggisch P, Vermehren J, Mauss S, Gunther R, Schott E, Pathil A, et al. Real-world effectiveness of 8-week treatment with ledipasvir/sofosbuvir in chronic

- hepatitis C. *J Hepatol.* 2017. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.009. [Epub ahead of print].
48. Bulpitt CJ. Quality of life as an outcome measure. *Postgrad Med J.* 1997;73(864):613-6.
 49. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis.* 2014;46 Suppl 5:S165-73.
 50. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(1):47-56.
 51. Calleja JL, Crespo J, Rincon D, Ruiz-Antoran B, Fernandez I, Perello C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol.* 2017;66(6):1138-48.
 52. Cañamares Orbis I, Saez de la Fuente J, Escobar Rodriguez I, Esteban Alba C, Such Diaz A. [Self-reported experience in patients treated with hepatitis C direct acting antivirals]. *Farm Hosp.* 2016;40(n06):569-78.
 53. Capurro D, Gabrielli L, Letelier LM. [Intention to treat and follow up are important in assessing validity of a randomized clinical trial]. *Rev Med Chil.* 2004;132(12):1557-60.
 54. Carithers RL, Jr., Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology.* 1997;26(3 Suppl 1):83s-8s.
 55. Chamorro-de-Vega E, Gimenez-Manzorro A, Rodriguez-Gonzalez CG, Escudero-Vilaplana V, De Lorenzo-Pinto A, Iglesias-Peinado I, et al. Twelve weeks of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir without ribavirin is effective and safe in the treatment of patients with HCV genotype 1b infection and compensated cirrhosis: results from a real-world cohort study. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(3):235-41.

56. Chang KM, Rehermann B, Chisari FV. Immunopathology of hepatitis C. Springer Semin Immunopathol. 1997;19(1):57-68.
57. Charles ED, Dustin LB. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. Kidney Int. 2009;76(8):818-24.
58. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. Gastroenterology. 2015;149(3):649–659.
59. Chatterjee R, Mitra A. An overview of effective therapies and recent advances in biomarkers for chronic liver diseases and associated liver cancer. Int Immunopharmacol. 2015;24(2):335-45.
60. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. Int J Med Sci. 2006;3(2):47-52.
61. Cheung MCM, Foster GR, Irving WL, et al. Antiviral treatment in patients with advanced HCV cirrhosis using sofosbuvir and ledipasvir/daclatasvir with or without ribavirin—6 and 12 month outcomes compared to untreated patients. J Hepatol. 2016;64(Suppl. 2):S185-186.
62. Chevaliez S. Virological tools to diagnose and monitor hepatitis C virus infection. Clin Microbiol Infect. 2011;17(2):116-21.
63. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major Probl Clin Surg 1964;1:1-85.
64. 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.
65. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989;244:359-362.

66. Córdoba J, Reyes J, Esteban JI, Hernandez JM. Labeling may be an important cause of reduced quality of life in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(1):226-7.
67. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int*. 2011;31 Suppl 2:30-60.
68. Cuadrado A, Perelló C, Llerena S, Gómez M, Escudero MD, Rodríguez L, et al. Estudio de la prevalencia de la hepatitis C en la población española. Estudio PREVHEP/cohorte ETHON. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(Espec Congr 1):1-5.
69. Curry M, Modi AA, Pungpapong S, et al. Real world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) in treatment-experienced cirrhotic genotype 1 patients with chronic hepatitis C: a comparative analysis of Gilead sponsored trials with 4 real-world cohorts. *J Hepatol*. 2016;64(Suppl. 2):S797.
70. Dashti-Khavidaki S, Khalili H, Nasiri-Toosi M. Potential nephrotoxicity of sofosbuvir-based treatment in patients infected with hepatitis C virus: a review on incidence, type and risk factors. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(5):525-9.
71. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology*. 2010;138(2):513-21, 21.e1-6.
72. Devlin NJ, Parkin D, Browne J. Patient-reported outcome measures in the NHS: new methods for analysing and reporting EQ-5D data. *Health Econ*. 2010;19(8):886-905.
73. Dieterich D, Bacon B, Curry M, et al. Ledipasvir/sofosbuvir+/-ribavirin in patients co-infected with HCV and HIV: real-world heterogeneous population from the Trio network. *J Hepatol*. 2016;64(Suppl.2):S756-757.
74. Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol*. 2001;65(4):688-93.

75. Dusheiko G. The impact of antiviral therapy for hepatitis C on the quality of life: a perspective. *Liver Int.* 2017;37 Suppl 1:7-12.
76. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007;132(7):2557-76.
77. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63(1):199-236.
78. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66(1):153-94.
79. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461-511.
80. European Medicines Agency. Daklinza: Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. 2014. [citado 8 de mayo de 2018]. Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf
81. European Medicines Agency. Harvoni: Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. 2014. [citado 10 de mayo de 2018]. Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf
82. European Medicines Agency. Pegasys: Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. [citado 5 de mayo de 2018].2018. Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf
83. European Medicines Agency. Viekirax: Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. 2015. [citado 10 de mayo de 2018].Recuperado de:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf

84. European Medicines Agency. Zepatier: Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. 2016. [citado 15 de mayo de 2018]. Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf
85. Fagundes RN, Ferreira LE, Pace FH. [Health-Related Quality of Life in patients with hepatitis C treated with dual and triple therapy]. *Rev Esc Enferm USP*. 2015;49(6):939-45.
86. Fathi H, Clark A, Hill NR, Dusheiko G. Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: a large-scale systematic review. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):722.
87. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463-72.
88. Feld JJ, Bernstein DE, Younes Z, Vlierberghe HV, Larsen L, Tatsch F, et al. Ribavirin dose management in HCV patients receiving ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with ribavirin. *Liver Int*. 2018;38(9):1571-75.
89. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*. 2005;436(7053):967-72.
90. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1594-603.
91. Felmler DJ, Hafirassou ML, Lefevre M, Baumert TF, Schuster C. Hepatitis C virus, cholesterol and lipoproteins--impact for the viral life cycle and pathogenesis of liver disease. *Viruses*. 2013;5(5):1292-324.

92. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014;370(21):1983-92.
93. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarebska-Michaluk D, Nazzal K, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(9):946-56.
94. Flisiak R, Łucejko M, Mazur W, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir±ribavirin in the real-world HARVEST study. *Clin Exp Hepatol.* 2016;2:80.
95. Flisiak R, Pogorzelska J, Flisiak-Jackiewicz M. Hepatitis C: efficacy and safety in real life. *Liver Int.* 2017;37 Suppl 1:26-32.
96. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-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.
97. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1669-79.e3.
98. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology.* 1998;27(1):209-12.
99. Fotos NV, Elefsiniotis I, Patelarou A, Giakoumidakis K, Patelarou E, Kouros A, et al. Psychological disorders and quality of life among patients with chronic viral hepatitis: a single-center cross-sectional study with pair-matched healthy Controls. *Gastroenterol Nurs.* 2018;41(3):206-18.
100. Fox DS, McGinnis JJ, Tonnu-Mihara IQ, McCombs JS. Comparative treatment effectiveness of direct acting antiviral regimens for hepatitis C: Data from the Veterans administration. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(6):1136-42.

101. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-82.
102. Froberg DG, Kane RL. Methodology for measuring health-state preferences--II: Scaling methods. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(5):459-71.
103. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
104. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461(7262):399-401.
105. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(4):1433-44.
106. Gimeno-Ballester V, Simon MA, Trigo C, Mar J, San Miguel R. Sofosbuvir plus simeprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C: a review of evidence. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(11):1289-303.
107. Gitto S, Cicero AFG, Loggi E, Giovannini M, Conti F, Grandini E, et al. Worsening of serum lipid profile after direct acting antiviral areatment. *Ann Hepatol*. 2018;17(1):64-75.
108. Gold M, J Siegel, L Russell, y M Weinstein (eds.). (1996). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press, Oxford.
109. Gonzales Zamora JA. Adverse effects of direct acting antivirals in HIV/HCV coinfectd patients: A 4-year experience in Miami, Florida. *Diseases*. 2018;6(2).
110. 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.

111. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):562-9.
112. Grupo EuroQol [internet]. [Citado 29 de agosto de 2018]. Recuperado de: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/>
113. 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.
114. Hassanein T, Cooksley G, Sulkowski M, Smith C, Marinos G, Lai MY, et al. The impact of peginterferon alfa-2a plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2004;40(4):675-81.
115. Hernández MD, Sherman KE. HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;6(6):478-82.
116. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:425-56.
117. Hézode C. Treatment of hepatitis C: Results in real life. *Liver Int*. 2018;38 Suppl 1:21-7.
118. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol*. 2013;59(3):434-41.
119. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014;147(1):132-42.e4.
120. Hézode C, Lebray P, De Ledinghen V, Zoulim F, Di Martino V, Boyer N, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme. *Liver Int*. 2017;37(9):1314-24.

121. 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):927-35.
122. Höner Zu Siederdisen C, Schlevogt B, Solbach P, Port K, Cornberg M, Manns MP, et al. Real-world effect of ribavirin on quality of life in HCV-infected patients receiving interferon-free treatment. *Liver Int.* 2017;38(5):834-41.
123. Hosein B, Fang CT, Popovsky MA, Ye J, Zhang M, Wang CY. Improved serodiagnosis of hepatitis C virus infection with synthetic peptide antigen from capsid protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(9):3647-51.
124. Hsu PC, Federico CA, Krajden M, Yoshida EM, Bremner 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.
125. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology.* 2003;125(6):1695-704.
126. Huisman MT, Snoeys J, Monbaliu J, et al. In vitro studies investigating the mechanism of interaction between TMC435 and hepatic transporters. *Hepatology.* 2010;52(Suppl. 1):461A–2A.
127. Hussain KB, Fontana RJ, Moyer CA, Su GL, Sneed-Pee N, Lok AS. Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2737-44.
128. Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Motoyoshi Y, Akahoshi H, et al. Hepatitis C virus-related symptoms, but not quality of life, were improved by treatment with direct-acting antivirals. *Hepatol Res.* 2018;48(3):E232-e9.
129. Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, Green PK, Lowy E, Tsui JI, et al. Effectiveness of sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir, or paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir regimens for treatment of patients

- with hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology*. 2016;151(3):457-71.e5.
130. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9941):403-13.
131. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1867-77.
132. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-16.
133. 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.
134. Jia YX, Cui FQ, Li L, Zhang DL, Zhang GM, Wang FZ, et al. Comparison between the EQ-5D-5L and the EQ-5D-3L in patients with hepatitis B. *Qual Life Res*. 2014;23(8):2355-63.
135. John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, Krajden M, Heathcote EJ, Laporte A, et al. Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(10):2439-48.
136. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 1993;328(7):465-70.
137. Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. *Acta Med Okayama*. 2001;55(3):133-59.

138. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, et al. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. *Am J Med.* 2007;120(12):1034-41.
139. Kemmer N, Hua L, Andersen JW, Chung RT, Butt AA, Sherman KE. Health-related quality of life in subjects with HCV/HIV coinfection: results from ACTG 5178 study. *J Viral Hepat.* 2012;19(11):792-800.
140. Khan ST, McGuinty M, Corsi DJ, Cooper CL. Liver enzyme normalization predicts success of hepatitis C oral direct-acting antiviral treatment. *Clin Invest Med.* 2017;40(2):E73-e80.
141. Klein MB, Saeed S, Yang H, Cohen J, Conway B, Cooper C, et al. Cohort profile: the Canadian HIV-hepatitis C co-infection cohort study. *Int J Epidemiol.* 2010;39(5):1162-9.
142. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1879-88.
143. Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A, et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2006;24(2):386-98.
144. Kraus MR, Schafer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics.* 2000;41(5):377-84.
145. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology.* 2014;59(6):2083-91.
146. 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.

147. Latt N, Alachkar N, Gurakar A. Hepatitis C virus and its renal manifestations: a review and update. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8(7):434-45.
148. Lau JY, Tam RC, Liang TJ, Hong Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology*. 2002;35(5):1002-9.
149. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001;345(1):41-52.
150. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1878-87.
151. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014;384(9956):1756-65.
152. Lens S, Rincon D, Garcia-Retortillo M, Albillos A, Calleja JL, Banares R, et al. Association between severe portal hypertension and risk of liver decompensation in patients with hepatitis C, regardless of response to antiviral therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(10):1846-53.e1.
153. Lens S, Rodriguez-Tajes S, Llovet LP, Maduell F, Londono MC. Treating hepatitis C in patients with renal failure. *Dig Dis*. 2017;35(4):339-46.
154. Leventer-Roberts M, Hammerman A, Brufman I, Hoshen M, Braun M, Ashur Y, et al. Effectiveness of dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus in clinical practice: A population-based observational study. *PLoS One*. 2017;12(7):e0176858.
155. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1907-17.
156. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to

- interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001;34(2):395-403.
157. Lingala S, Ghany MG. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(4):717-34.
158. 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.
159. Lo Re V, 3rd, Kallan MJ, Tate JP, Localio AR, Lim JK, Goetz MB, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):369-79.
160. Loria A, Escheik C, Gerber NL, Younossi ZM. Quality of life in cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15(1):301.
161. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
162. Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med*. 2012;156(4):271-8.
163. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet*. 2008;372(9635):321-32.
164. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9941):414-26.

165. Manuel DG, Schultz SE, Kopec JA. Measuring the health burden of chronic disease and injury using health adjusted life expectancy and the Health Utilities Index. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56(11):843-50.
166. Mar J, Martinez-Baz I, Ibarrodo O, Juanbeltz R, San Miguel R, Casado I, et al. Survival and clinical events related to end-stage liver disease associated with HCV prior to the era of all oral direct-acting antiviral treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017:1-10. doi: 10.1080/17474124.2017.1383155. [Epub ahead of print].
167. Marcellin F, Demoulin B, Spire B, Suzan-Monti M, Roux P, Protopopescu C, et al. Spontaneous and post-treatment HCV clearance: relationships with health-related quality of life in HIV infection (ANRS-VESPA2 study). *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(5):701-13
168. Marcellin P, Grotzinger K, Theodore D, Demuth D, Manns M, Banares Canizares R, et al. Severity of liver disease among chronic hepatitis C patients: an observational study of 4594 patients in five European countries. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(2):364-71.
169. 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):259-68.
170. Marcellin F, Roux P, Winnock M, Lions C, Dabis F, Salmon-Ceron D, et al. Using patient-reported outcomes to improve the management of co-infection with HIV and HCV: the ANRS CO13 HEPAVIH cohort. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(4):351-8.
171. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001;120(1):170-8.
172. Mauss S, Berger F, Wehmeyer MH, Ingiliz P, Hueppe D, Lutz T, et al. Effect of antiviral therapy for HCV on lipid levels. *Antivir Ther*. 2017;21(1):81-8.

173. 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.
174. 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.
175. Medeiros T, Salviato CM, do Rosario NF, Saraiva GDN, Esberard EBC, Almeida JR, et al. Adverse effects of direct acting antiviral-based regimens in chronic hepatitis C patients: a Brazilian experience. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(6):1304-11.
176. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology.* 2003;38(1):50-6.
177. 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.
178. 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.
179. Miguel RS, Lopez-Gonzalez AM, Sanchez-Iriso E, Mar J, Cabases JM. Measuring health-related quality of life in drug clinical trials: is it given due importance? *Pharm World Sci.* 2008;30(2):154-60.
180. Milazzo L, Lai A, Calvi E, Ronzi P, Micheli V, Binda F, et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. *HIV Med.* 2017;18(4):284-91.
181. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud. España 2011/12. Calidad de vida relacionada con la salud en adultos: EQ-5D-5L. Serie Informes monográficos nº 3 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad,

- Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [citado 14 de mayo de 2018]. Recuperado de: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/informesMonograficos/CVRS_adultos_EQ_5D_5L.pdf
182. 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
183. Miyanari Y, Atsuzawa K, Usuda N, Watashi K, Hishiki T, Zayas M, et al. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol.* 2007;9(9):1089-97.
184. Moreno C, Hézode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naive or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol.* 2015;62(5):1047-55.
185. Moyer VA. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013;159(5):349-57.
186. Muñoz-Gámez JA, Salmerón J. Prevalence of hepatitis B and C in Spain - further data are needed. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(5):245-8.
187. Murphy FA, Fauquet CM, Bishop DHL, Ghabrial SA, Jarvis AW, Martelli GP et al. Virus Taxonomy. Sixth Report of International Committee on Taxonomy of Viruses. Wien-New York: Springer-Verlag; 1997: 415-427.
188. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med.* 2015;373(8):705-13.
189. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal Elbasvir-grazoprevir for treating chronic hepatitis C [ID842] [Internet].

- Londres: NICE; 2016 [citado 16 de marzo de 2018]. Recuperado de: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA413/documents/committee-papers>.
190. Navarro J, Laguno M, Vilchez HH, Guardiola JM, Carrion JA, Force L, et al. Efficacy and safety of direct antiviral agents in a cohort of cirrhotic HCV/HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(10):2850-6.
 191. Negro F, Sanyal AJ. Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenic data. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 2:26-37.
 192. 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.
 193. Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(11):923-30.
 194. Oliveira A, Domnguez L, Troya J, Arias A, Pulido F, Ryan P, et al. Persistently altered liver test results in hepatitis C patients after sustained virological response with direct-acting antivirals. *J Viral Hepat.* 2018;25(7):818-24.
 195. Organización Panamericana de la Salud. (2017). El control de las enfermedades transmisibles. 20ª ed. Washington, D.C.: OPS.
 196. Perrillo R, Rothstein KD, Rubin R, Alam I, Imperial J, Harb G, et al. Comparison of quality of life, work productivity and medical resource utilization of peginterferon alpha 2a vs the combination of interferon alpha 2b plus ribavirin as initial treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2004;11(2):157-65.
 197. Persico M, Rosato V, Aglitti A, Precone D, Corrado M, De Luna A, et al. Sustained virological response by direct antiviral agents in HCV leads to an early and significant improvement of liver fibrosis. *Antivir Ther.* 2018;23(2):129-38.
 198. Petta S, Marziani M, Russo P, Aghemo A, Alberti A, Ascione A, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir, with or without dasabuvir, plus ribavirin for patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection with cirrhosis

- (ABACUS): a prospective observational study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(6):427-34.
199. Peveling-Oberhag J, Arcaini L, Hansmann ML, Zeuzem S. Hepatitis C-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. Epidemiology, molecular signature and clinical management. *J Hepatol.* 2013;59(1):169-77.
200. Pickard AS, De Leon MC, Kohlmann T, Cella D, Rosenbloom S. Psychometric comparison of the standard EQ-5D to a 5 level version in cancer patients. *Med Care.* 2007;45(3):259-63.
201. Piroth L, Wittkop L, Lacombe K, Rosenthal E, Gilbert C, Mialhes P, et al. Efficacy and safety of direct-acting antiviral regimens in HIV/HCV-co-infected patients - French ANRS CO13 HEPAVIH cohort. *J Hepatol.* 2017;67(1):23-31.
202. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):797-808.
203. Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hézode C, Dorival C, Larrey D, et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol.* 2017;66(1):39-47.
204. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1195-206.
205. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet.* 1998;352(9138):1426-32.
206. Preda CM, Popescu CP, Baicus C, Voiosu TA, Manuc M, Pop CS, et al. Real-world efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/r+dasabuvir+ribavirin in genotype 1b patients with hepatitis C virus cirrhosis. *Liver Int.* 2018;38(4):602-10.

207. 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.
208. 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.
209. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat.* 2014;21 Suppl 1:34-59.
210. Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology.* 2015;62(1):79-86.
211. Rei A, Rocha M, Pedroto I. Health-related quality of life in Portuguese patients with chronic hepatitis C. *GE Port J Gastroenterol.* 2017;24(2):68-78.
212. Resnick RH, Koff R. Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. Prevalence and significance. *Arch Intern Med.* 1993;153(14):1672-7.
213. Richter SS. Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol.* 2002;40(12):4407-12.
214. Rodrigues J, Tato-Marinho R, Mota-Filipe H, et al. Evidence of impressive real world SVR from the Portuguese ledipasvir/sofosbuvir and Sofosbuvir Universal Coverage Program to eradicate (eliminate) hepatitis C. *J Hepatol.* 2016;64(Suppl. 2):S224.
215. Ruiz MA, Pardo A. Calidad de vida relacionada con la salud: definición y utilización en la práctica médica. *Pharmacocon. Span. Res. Artic.* 2005;2:31-43.
216. Saludes V, Folch C, Morales-Carmona A, Ferrer L, Fernandez-Lopez L, Munoz R, et al. Community-based screening of hepatitis C with a one-step RNA detection algorithm from dried-blood spots: Analysis of key populations in Barcelona, Spain. *J Viral Hepat.* 2018;25(3):236-44.

217. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43(6):1303-10.
218. Saxena V, Korashy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int*. 2016;36(6):807-16.
219. Scalone L, Ciampichini R, Faggioli 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.
220. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaeys G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol*. 2012;57(6):1379-90.
221. Scheiner B, Schwabl P, Steiner S, Bucsics T, Chromy D, Aichelburg MC, et al. Interferon-free regimens improve health-related quality of life and fatigue in HIV/HCV-coinfected patients with advanced liver disease: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e4061.
222. Sekiya H, Kato N, Ootsuyama Y, Nakazawa T, Yamauchi K, Shimotohno K. Genetic alterations of the putative envelope proteins encoding region of the hepatitis C virus in the progression to relapsed phase from acute hepatitis: humoral immune response to hypervariable region 1. *Int J Cancer*. 1994;57(5):664-70.
223. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2004;126(3):840-8.
224. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):517-24.

225. Sikavi C, Chen PH, Lee AD, Saab EG, Choi G, Saab S. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection in the era of direct-acting antiviral agents: No longer a difficult-to-treat population. *Hepatology*. 2018;67(3):847-57.
226. Sise ME, Backman E, Ortiz GA, Hundemer GL, Ufere NN, Chute DF, et al. Effect of sofosbuvir-based hepatitis C virus therapy on kidney function in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1615-23.
227. 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.
228. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, Piroth L, Rosenthal E, Mialhes P, et al. All-oral direct-acting antiviral regimens in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis are efficient and safe: real-life results from the prospective ANRS CO13-HEPAVIH Cohort. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):763-70.
229. Solund C, Andersen ES, Mossner B, Laursen AL, Roge BT, Kjaer MS, et al. Outcome and adverse events in patients with chronic hepatitis C treated with direct-acting antivirals: a clinical randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(10):1177-86.
230. Soriano V, Martin-Carbonero L, Vispo E, Labarga P, Barreiro P. [Human immunodeficiency virus infection and viral hepatitis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(9):691-701.
231. 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.
232. 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.

233. Strauss E, Porto-Ferreira FA, de Almeida-Neto C, Teixeira MC. Altered quality of life in the early stages of chronic hepatitis C is due to the virus itself. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38(1):40-5.
234. Sulkowski MS. HCV-HIV co-infected patients: no longer a 'special' population? *Liver Int*. 2016;36 Suppl 1:43-6.
235. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1593-601.
236. Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yamada R, et al. The impact of an inosine triphosphate pyrophosphatase genotype on bilirubin increase in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin. *J Gastroenterol*. 2016;51(3):252-9.
237. Taketa K. Alpha-fetoprotein: reevaluation in hepatology. *Hepatology*. 1990;12(6):1420-32.
238. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, et al. Effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir combination in patients with hepatitis C virus infection and factors associated with sustained virologic response. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1131-40.e5.
239. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-31.
240. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009;461(7265):798-801.
241. 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-coinfected subjects results in increased serum low-density lipoprotein concentration. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32(5):456-62.

242. Uriarte-Pinto M, Navarro-Aznarez H, De La Llama-Celis N, Arazo-Garces P, Martinez-Sapina AM, Abad-Sazatornil MR. Effectiveness and security of chronic hepatitis C treatment in coinfecting patients in real-world. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(3):608-16.
243. 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.
244. Van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol.* 2016;65(1 Suppl):S95-s108.
245. Van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, Almasio PL, Calvaruso V, Fernandez-Rodriguez CM, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol.* 2017;66(3):485-93.
246. 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.
247. 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.
248. Vijay G, Rajib HM, Mazin K, Sandipan C, Osama M, Sumit D, et al. Real-world clinical efficacy and tolerability of direct-acting antivirals in hepatitis C monoinfection compared to hepatitis C/HIV coinfection in a community care setting. *Gut Liver.* 2018. doi: 10.5009/gnl18004. [Epub ahead of print].
249. 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.
250. Wandeler G, Schlauri M, Jaquier ME, Rohrbach J, Metzner KJ, Fehr J, et al. Incident hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: Changes in treatment uptake and outcomes between 1991 and 2013. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(1):ofv026.

251. 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.
252. Wehmeyer MH, Ingiliz P, Christensen S, Hueppe D, Lutz T, Simon KG, et al. Real-world effectiveness of sofosbuvir-based treatment regimens for chronic hepatitis C genotype 3 infection: Results from the multicenter German hepatitis C cohort (GECCO-03). *J Med Virol*. 2018;90(2):304-12.
253. Welzel TM, Hinrichsen H, Sarrazin C, Buggisch P, Baumgarten A, Christensen S, et al. Real-world experience with the all-oral, interferon-free regimen of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in the German Hepatitis C Registry. *J Viral Hepat*. 2017;24(10):840-9.
254. Welzel TM, Nelson DR, Morelli G, Di Bisceglie A, Reddy RK, Kuo A, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 2 infection: results of the real-world, clinical practice HCV-TARGET study. *Gut*. 2017;66(10):1844-52.
255. Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut*. 2016;65(11):1861-70.
256. World Health Organization. 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/>.
257. Ye J. Reliance of host cholesterol metabolic pathways for the life cycle of hepatitis C virus. *PLoS Pathog*. 2007;3(8):e108.
258. Yeung MW, Young J, Moodie E, Rollet-Kurhajec KC, Schwartzman K, Greenaway C, et al. Changes in quality of life, healthcare use, and substance use in HIV/hepatitis C coinfecting patients after hepatitis C therapy: a prospective cohort study. *HIV Clin Trials*. 2015;16(3):100-10.

259. Young J, Weis N, Hofer H, Irving W, Weiland O, Giostra E, et al. The effectiveness of daclatasvir based therapy in European patients with chronic hepatitis C and advanced liver disease. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):45.
260. Younossi Z, 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.
261. Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology.* 2007;45(3):806-16.
262. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol.* 2015b;63(2):337-45.
263. Younossi ZM, Stepanova M, Asselah T, Foster G, Patel K, Brau N, et al. Hepatitis C in patients with minimal or no hepatic fibrosis: the impact of treatment and sustained virologic response on patient-reported outcomes. *Clin Infect Dis.* 2018a;66(11):1742-50.
264. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Sulkowski M, Foster GR, et al. Sofosbuvir and velpatasvir combination improves patient-reported outcomes for patients with HCV infection, without or with compensated or decompensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(3):421-30.e6.
265. 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.* 2014a;60(4):741-7.
266. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Gane E, Jacobson IM, Lawitz E, et al. Effects of sofosbuvir-based treatment, with and without interferon, on outcome and productivity of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014b;12(8):1349-59.e13.

267. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Hunt S. An in-depth analysis of patient-reported outcomes in patients with chronic hepatitis C treated with different anti-viral regimens. *Am. J. Gastroenterol.* 2016a;111(6):808–816.
268. 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.* 2018b. doi: 10.1111/liv.13900. [Epub ahead of print].
269. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Naggie S, Henry L, Hunt S. Sofosbuvir and ledipasvir improve patient-reported outcomes in patients co-infected with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *J Viral Hepat.* 2016b;23(11):857-65.
270. 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):18.
271. Zampino R, Marrone A, Restivo L, Guerrera B, Sellitto A, Rinaldi L, et al. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J Hepatol.* 2013;5(10):528-40.
272. Zhang J, Nguyen D, Hu KQ. Chronic hepatitis C virus infection: A review of current direct-acting antiviral treatment strategies. *N Am J Med Sci (Boston).* 2016;9(2):47-54.
273. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2417-28.
274. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.* 2014;370(21):1993-2001.
275. Zickmund S, Ho EY, Masuda M, Ippolito L, LaBrecque DR. "They treated me like a leper". Stigmatization and the quality of life of patients with hepatitis C. *J Gen Intern Med.* 2003;18(10):835-44.

9. ANEXOS

ANEXO 1: Listado de publicaciones relacionadas con la memoria de la tesis doctoral que no forman parte de la misma

- Mar J, Martínez-Baz I, Ibarrondo O, **Juanbeltz R**, San Miguel R, Casado I, O'Leary A, Castilla J. Survival and clinical events related to end-stage liver disease associated with HCV prior to the era of all oral direct-acting antiviral treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;3:1-10.
- Aguinaga A, Diaz-Gonzalez J, Perez-Garcia A, Barrado L, Martinez-Baz I, Casado I, **Juanbeltz R**, Ezpeleta C, Castilla J. The prevalence of diagnosed and undiagnosed hepatitis C virus infection in Navarra, Spain, 2014-2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(6):325-31.
- Mar J, Ibarrondo O, Martinez-Baz I, **Juanbeltz R**, San Miguel R, Casado I, Arrospide A, Castilla J. Economic evaluation of a population strategy for the treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(10):621-28. doi: 10.17235/reed.2018.5605/2018. [Epub ahead of print].
- **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 and the EIPT-VHC study group. Progress in the elimination of hepatitis C virus infection in Spain: a population-based cohort study. [En proceso de revisión en la revista *PLosOne*].
- Goñi S, **Juanbeltz R**, Zozaya JM, Úriz JI, Castilla J, Herrero JI. Viral clearance reduces liver fibrosis and modifies glucose and lipid profile in patients with chronic hepatitis C infection treated with direct-acting antiviral agents. [En proceso de revisión en la revista *Digestive Diseases and Sciences*].

ANEXO 2: Listado de trabajos relacionados con la memoria de la tesis doctoral presentados en Congresos

Reconocimientos

- Beca joven investigador otorgada por la “European Association for the Study of the Liver” (EASL). Amsterdam, abril 2017.
- **Juanbeltz R**, Pérez García A, Casado I, Castilla J, Sarobe M, San Miguel R. Calidad de vida del paciente con hepatitis C crónica: un resultado más allá de la respuesta viral sostenida.
Congreso: Jornada de Actualización en Atención Farmacéutica al paciente con Patologías Víricas. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
Año: 11 y 12 de mayo de 2017.
Lugar de celebración: Madrid, España.
Tipo de presentación: Comunicación oral. Premio-reconocimiento mejor Pecha Kucha.
- Martínez-Baz I, Pérez García A, **Juanbeltz R**, Casado I, Fernandino L, Díaz-González J, Ezpeleta C, Castilla J. Características de las infecciones activas por el virus de la hepatitis C y de los nuevos diagnósticos en Navarra.
Congreso: XXXV Reunión Científica Sociedad Española de Epidemiología.
Año: 6 al 8 de septiembre de 2017
Lugar de celebración: Barcelona, España.
Tipo de presentación: Comunicación oral. Premio a la mejor comunicación presentada por personal investigador joven.

Presentaciones a Congresos

- **Juanbeltz R**, Fernández González J, Monteserín I, Larrea N, Sarobe MT, San Miguel R. Modificación del régimen antirretroviral en pacientes que inician tratamiento para hepatitis C crónica y costes asociados.
Congreso: 61 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
Fecha: 4 al 7 de octubre de 2016.
Lugar de celebración: Gijón, España.
Tipo de presentación: Póster.
- **Juanbeltz R**, Monteserín I, Coma M, Fontela C, Sarobe MT, San Miguel R. Antivirales de acción directa de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica: experiencia en vida real.
Congreso: 61 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
Fecha: 4 al 7 de octubre de 2016.
Lugar de celebración: Gijón, España.
Tipo de presentación: Póster.
- **Juanbeltz R**, Úriz J, Elizalde I, Huarte MP, Rivero M, Larrea N, Zozaya JM. Efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica en condiciones de práctica clínica en el Complejo Hospitalario de Navarra.
Congreso: XXXIX Reunión vasco-navarra de patología digestiva.
Fecha: 18 al 19 de noviembre de 2016.
Lugar de celebración: Vitoria, España.
Tipo de presentación: Póster.
- **Juanbeltz R**, San Miguel R, Goñi Esarte S, Martínez Echeverría A, Elizalde I, Huarte MP, Úriz J, Gracia M, Zozaya JM. 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.
Congreso: 42 Congreso Anual Asociación Española para el Estudio del Hígado.
Fecha: 15 al 17 de febrero de 2017.
Lugar de celebración: Madrid, España.
Tipo de presentación: Póster.

- **Juanbeltz R**, Goñi Esarte S, Martínez Echeverría A, Elizalde I, Zozaya JM, Castilla J, Úriz J, San Miguel R. Lipid modification in hepatitis C virus-monoinfected patients treated with direct acting antivirals.
Congreso: The International Liver Congress. The European Association for the Study of the Liver (EASL).
Fecha: 19 al 23 de abril de 2017.
Lugar de celebración: Amsterdam, Holanda.
Tipo de presentación: Póster.
- Pérez García A, Aguinaga A, Díaz-González J, **Juanbeltz R**, Castilla J, Ezpeleta C. Patients diagnosed with HCV: analysis of mortality and its predictors in the population cohort in Navarre (2015-2016).
Congreso: 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Fecha: 22 al 25 de abril de 2017.
Lugar de celebración: Viena, Austria.
Tipo de presentación: Póster.
- Pérez García A, Aguinaga A, Fernandino L, **Juanbeltz R**, Castilla J, Ezpeleta C. Epidemiological, clinical and microbiological characteristics of patients diagnosed with HCV in treatment with the new direct acting antiviral drugs: analysis of the 2015-2016 cohort in Navarre.
Congreso: 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Fecha: 22 al 25 de abril de 2017.
Lugar de celebración: Viena, Austria.
Tipo de presentación: Póster.
- Pérez García A, Aguinaga A, Fernandino L, **Juanbeltz R**, Castilla J, Ezpeleta C. Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de los pacientes diagnosticados de hepatitis C en tratamiento con los nuevos fármacos antivirales de acción directa: dos años de experiencia.
Congreso: XXI Congreso Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
Fecha: 11 al 13 de mayo de 2017.
Lugar de celebración: Málaga, España.
Tipo de presentación: Póster.

- **Juanbeltz R**, Goñi Esarte S, San Miguel R, Elizalde I, Huarte MP, Zozaya JM, Sarobe M, Úriz JI. Bilirrubina sérica y efecto de ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica tratados con nuevos antivirales de acción directa.
Congreso: Semana de las Enfermedades Digestivas. Sociedad Española de Patología Digestiva.
Fecha: 9 al 11 de junio de 2017.
Lugar de celebración: Madrid, España.
Tipo de presentación: Póster.
- **Juanbeltz R**, Herrero JI, Cabasés JM, Martínez-Baz I, Castilla J, Larrea N, Zozaya JM, San Miguel R. Calidad de vida relacionada con la salud e índice de utilidad EQ-5D en pacientes con trasplante hepático por hepatitis C crónica.
Congreso: Semana de las Enfermedades Digestivas. Sociedad Española de Patología Digestiva.
Fecha: 9 al 11 de junio de 2017.
Lugar de celebración: Madrid, España.
Tipo de presentación: Póster.
- Castilla J, **Juanbeltz R**, Pérez García A, Aguinaga A, San Miguel R, Martínez-Baz I, Casado I, Fernandido L, Ezpeleta C. Impacto del tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en la reducción de la mortalidad, Navarra 2014-2016.
Congreso: XXXV Reunión Científica Sociedad Española de Epidemiología.
Fecha: 6 al 8 de septiembre de 2017.
Lugar de celebración: Barcelona, España.
Tipo de presentación: Comunicación oral.
- Casado I, Pérez García A, Aguinaga A, **Juanbeltz R**, Fernandino L, Martínez-Baz I, Díaz-González J, Ezpeleta C, Castilla J. Prevalencia de infección diagnosticada y no diagnosticada por el virus de la hepatitis C en Navarra.
Congreso: XXXV Reunión Científica Sociedad Española de Epidemiología.
Fecha: 6 al 8 de septiembre de 2017.
Lugar de celebración: Barcelona, España.
Tipo de presentación: Póster.

- **Juanbeltz R**, Etxeberría M, Rivero M, Elizalde I, Polo J, Coma M, San Miguel R, Sarobe M. Insuficiencia suprarrenal iatrogénica por interacción entre ritonavir y corticoides exógenos. Presentación de 3 casos clínicos.
Congreso: 62 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
Fecha: 18 al 21 de octubre de 2017.
Lugar de celebración: Madrid, España.
Tipo de presentación: Póster.
- **Juanbeltz R**. Resultado del tratamiento de la hepatitis C crónica en Navarra: más allá de la respuesta viral sostenida.
Congreso: XXXII Jornadas de Actualización en Patología Digestiva.
Fecha: 26 al 27 de octubre de 2017.
Lugar de celebración: Pamplona, España.
Tipo de presentación: Mesa redonda “Hepatitis C”.
- Ribeiro M, Gradín C, López Lareki M, Otero M, Goñi Esarte S, **Juanbeltz R**, López Ilundáin JM. Y después de la cirrosis que me curen la diabetes. A propósito de un caso de manía secundaria a sofosbuvir y velpatasvir.
Congreso: XX Congreso Nacional de Psiquiatría.
Fecha: 16 al 18 de noviembre de 2017.
Lugar de celebración: Barcelona, España.
Tipo de presentación: Póster.
- **Juanbeltz R**, Martínez-Baz I, Castilla J, Goñi Esarte S, Úriz J, Zozaya JM, San Miguel R. Impacto de los antivirales de acción directa sobre la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con hepatitis C crónica.
Congreso: 43 Congreso Anual Asociación Española para el Estudio del Hígado.
Fecha: 21 al 23 de febrero de 2018.
Lugar de celebración: Madrid, España.
Tipo de presentación: Póster.
- **Juanbeltz R**, Martínez-Baz I, Castilla Catalán J, Goñi Esarte S, Úriz J, Zozaya JM, San Miguel R. Health utilities in Spanish chronic hepatitis C patients treated with direct acting antivirals in real life conditions.

Congreso: The International Liver Congress. The European Association for the Study of the Liver (EASL).

Fecha: 11 al 15 de abril de 2018.

Lugar de celebración: París, Francia.

Tipo de presentación: Póster.

- **Juanbeltz R.** Impacto de la respuesta viral sostenida en la calidad de vida del paciente.

Congreso: Jornada de Actualización en Atención Farmacéutica al paciente con Patologías Víricas. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Fecha: 10 al 11 de mayo de 2018.

Lugar de celebración: Madrid, España.

Tipo de presentación: Mesa redonda “Más allá de la respuesta viral sostenida”.

- **Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Casado I, Goñi-Esarte S, San Miguel R, Cabasés JM, Castilla J.** Cambio en las dimensiones de salud tras la curación de la infección crónica por el virus de la hepatitis C.

Congreso: XXXVI Reunión Científica Sociedad Española de Epidemiología.

Fecha: 11 al 14 de septiembre de 2018.

Lugar de celebración: Lisboa, Portugal.

Tipo de presentación: Comunicación oral.

ANEXO 3: 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

AUTO-CUIDADO

- 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 =

