Servicio Canario de la Salud
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

Universidad de La Laguna

# Riesgo de progresión de la fibrosis hepática en pacientes con diagnóstico subóptimo de infección por el virus de la hepatitis C


AUTORA:

Yolanda Nieto Bujalance

TUTORA:

Dra. Felicitas Díaz-Flores Estévez

COTUTORES:

Dra. Dalia Elena Morales Arraez

Dr. Manuel Nicolás Hernández-Guerra de Aguilar

**Servicio de Aparato Digestivo - Laboratorio Central**

**Hospital Universitario de Canarias**

**Sección Medicina**

**Universidad de La Laguna**


**Mayo 2019**

## ÍNDICE


**Resumen** pág. 3

**Abstract / Palabras clave** pág. 4

**Introducción** pág. 5

**Pacientes y Métodos**

Inclusion de pacientes pág. 6

Análisis estadístico pág. 7

**Resultados** pág. 8

**Conclusión / Discusión** pág. 11

**Aprendizaje en este trabajo Fin de Grado** pág 15

**Bibliografía** pág. 16

**Anexos** pág 19

Tabla 1. Características de los pacientes pág. 19

Table 2. Predictores independientes de progresión a cirrosis en el análisis multivariable pág 20

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de pacientes pág 21

Figura 2. Progresión de la fibrosis hepática en pacientes sin pruebas de ARN y con ARN no detectable pág 22

Figura 3. Probabilidad de ausencia de fibrosis y cirrosis significativas en pacientes sin prueba de ARN, con ARN indetectable y ARN detectable pág 23

Figura 4. Probabilidad de ausencia de fibrosis significativa y cirrosis durante el seguimiento en pacientes tratados y no tratados pág 24

**RESUMEN**

**Antecedentes y objetivos**: Hay pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) sin diagnóstico completo y sin tratamiento, con el consiguiente riesgo de desarrollar complicaciones. Se pretende conocer las características y el riesgo de progresión de la fibrosis en estos pacientes.

**Método**: Se identificaron pacientes con prueba de anticuerpos contra el VHC positiva durante 2005-07, y se categorizaron según el ARN fuera solicitado y su resultado hasta 2017, registrándose variables clínicas y de laboratorio. La estimación del grado de fibrosis se efectuó con cálculo de fórmula APRI.

**Resultados**: Se realizaron 38,246 pruebas, resultando en 791 (2,01%) los pacientes con resultado positivo. Al final del seguimiento, en el 49.4% (n = 391) de los sujetos el ARN no se analizó (diagnóstico incompleto), el 13.02% (n = 103) fue ARN no detectable y el 37.55% (n = 297) tenía ARN detectable (>15 UI). Los pacientes sin prueba de ARN fueron más frecuentemente hombres, consumidores de alcohol, con falta de apoyo social y tenían un mayor grado de fibrosis significativa y cirrosis, con un riesgo relativo de progresión de 3.03 (IC 95%: 1.54–5.98) y 4.31 (IC 95%: 1.42–13.10), respectivamente.

**Conclusión**: En nuestra cohorte, los pacientes con anticuerpos contra el VHC sin diagnóstico completo tienen más probabilidades de ser personas en riesgo de exclusión social, y con mayor riesgo de fibrosis avanzada y progresión a cirrosis. Por ello, se precisan de medidas y estrategias de apoyo para conseguir que estos pacientes difíciles de tratar reciban atención sanitaria de su infección.

**ABSTRACT**

**Background and objectives**: There are patients infected with the hepatitis C virus (HCV) without diagnosis and without treatment, with the consequent risk of developing complications. Our aim was to evaluate the characteristics and risk of progression of fibrosis in these patients.

**Method**: Patients with positive HCV antibody test were identified during 2005-2007, and categorized according to the RNA requested and its result up to 2017. Clinical and laboratory variables were registered. The estimation of the degree of fibrosis was assessed by the APRI score.

**Results**: 38,246 HCV tests were performed, resulting in 791 (2.01%) patients with a positive result. At the end of the follow-up, in 49.4% (n = 391) of the subjects the RNA was not requested, 13.02% (n = 103) showed non-detectable RNA and 37.55% (n = 297) had detectable RNA (> 15 IU). Patients without RNA testing were more frequently men, alcohol users, with lack of social support and had a higher degree of significant fibrosis and cirrhosis, with a relative risk of progression of 3.03 (95% CI: 1.54-5.98) and 4.31 (95% CI: 1.42-13.10), respectively.

**Conclusion:** In our cohort, patients with positive anti-HCV antibodies without RNA testing, are more likely to be people at risk of social exclusion and at higher risk of advanced fibrosis and progression to cirrhosis. Therefore, measures and support strategies are needed to ensure that these difficult-to-treat patients receive HCV health care.

**PALABRAS CLAVE:** Hepatitis C, carga viral, cirrosis, fibrosis hepática.

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública, con una alta tasa de prevalencia (1) y morbimortalidad (2). Desde el año 2014, existen regímenes de tratamiento altamente efectivos que garantizan una respuesta virológica sostenida en la práctica totalidad de los casos (98%) sin efectos adversos relevantes (3). Por lo tanto, para lograr el control epidemiológico de la infección por VHC y reducir la carga de la enfermedad, todos los pacientes deberían ser tratados. Sin embargo, actualmente se necesita mucho más esfuerzo en la fase de diagnóstico para controlar la enfermedad (4), ya que la mitad de los pacientes infectados por el VHC desconocen su infección y los que finalmente reciben tratamiento alcanzan sólo un 10% del total (5).

Por otra parte, no solo hay infradiagnóstico sino también un diagnóstico subóptimo, ya que sólo a la mitad de los diagnosticados mediante serología positiva para VHC se le realiza carga viral (ARN) para determinar si existe infección activa y completar el diagnóstico, y son remitidos para evaluación (6). Además, desde el punto de vista de salud pública este grupo de pacientes sin prueba de ARN es muy relevante al poder transmitir inconscientemente la infección y probablemente tengan más riesgo de progresión de la fibrosis al no advertir la enfermedad y no tener asistencia sanitaria.

Recientemente, la prevalencia de cirrosis entre los sujetos que desconocen la infección por el VHC se ha estimado en un 11% y existe en ellos un claro riesgo de desarrollar complicaciones (7). Sin embargo, se desconocen las características y el riesgo de progresión de la fibrosis de los pacientes con anticuerpos positivos para el VHC sin previa solicitud de ARN y diagnóstico completo. Por lo tanto, los objetivos de este estudio fueron analizar la prevalencia de fibrosis significativa (F2) y cirrosis (F4) de pacientes con anticuerpos frente al VHC sin pruebas de ARN, estudiar sus características y evaluar el riesgo de progresión de la fibrosis hepática, así como variables clínicas y epidemiológicas que pudieran interferir en la progresión de la enfermedad.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Inclusión de pacientes

Nuestra cohorte de pacientes se reclutó después de una búsqueda retrospectiva de todas las pruebas de anticuerpos contra el VHC solicitadas desde enero de 2005 hasta diciembre de 2007, recogidas en el sistema informático (OpenLab®) del Laboratorio Central del Hospital Universitario de Canarias. Este laboratorio procesa todas las solicitudes de serología de VHC de un área de salud de 380,000 habitantes.

Los pacientes con serología positiva (prueba anti-VHC) se identificaron y clasificaron en función de que se les realizara en algún momento del seguimiento (hasta enero de 2017) la carga viral (ARN) y de su resultado (no detectable o cuantificable).

Se revisaron las historias clínicas electrónicas para registrar variables demográficas y clínicas que incluían edad, sexo, apoyo social (bueno o malo, definido por CIE-9), fecha de la solicitud de serología del VHC, solicitud de ARN (sí / no, detectable / indetectable), tratamiento del VHC en pacientes (sí / no), muerte al final del seguimiento (sí / no), hábitos tóxicos (abuso de tabaco, alcohol y drogas), serología del VIH, hepatitis B, obesidad (definida como índice de masa corporal > 30), hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, enfermedad renal crónica, tratamiento con inmunosupresores, estatinas, metotrexato, ácido valproico y/o amiodarona. Además, se registraron variables de laboratorio para calcular los marcadores serológicos de fibrosis (APRI, FIB_4 y score de Forns) con alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), plaquetas, gamma-glutamil transpeptidasa y el colesterol.

En aquellos pacientes con datos para el cálculo de APRI, FIB_4 y Forns, se determinó la fibrosis basal. Para evaluar la progresión de la fibrosis hepática con APRI (no tiene en cuenta la edad), el grupo de pacientes sin prueba de ARN se comparó con el escenario más favorable, siendo el caso, el grupo de pacientes con ARN indetectable.

Se consideró fibrosis significativa si el estadio era ≥F2 y cirrosis si era F4. Utilizamos valores de corte validados previamente para APRI (≥F2 > 0.5, F4 > 2.0), FIB_4 (≥F2 ≥ 1.45, F4 > 3.25) y Forns (≥F2 ≥ 4.2, F4 > 6.9) (8). Con respecto a APRI para estimar el riesgo de progresión de la fibrosis, utilizamos valores de corte de sensibilidad más alta para fibrosis significativa (>0.5: Sensibilidad: 91%, Especificidad: 47%, NPV: 86%) y especificidad para la cirrosis (>2: Sensibilidad: 57%, Especificidad: 93%, NPV: 93%) (9).

El estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki de Octubre de 2013 y se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias, en relación con los aspectos éticos, legales y metodológicos. Los datos recopilados se trataron de forma confidencial en una base de datos cifrada a la que solo accedieron los investigadores involucrados, de conformidad con la legislación vigente (Ley Orgánica de Protección de Datos Personales 15/1999).

Análisis estadístico

Para el análisis se utilizaron la prueba de "chi cuadrado" para evaluar las variables cualitativas y la prueba de la "t de Student" o la prueba de la "U de Mann-Whitney" para las variables continuas, según si la distribución de las variables era normal o no, respectivamente. Utilizamos el análisis de covarianza para comparar medias, controlando los factores de confusión. La prueba de "McNemar" se utilizó para comparar medidas repetidas. Se analizaron los predictores independientes de cirrosis mediante regresión logística. El método de "Kaplan Meier" y la prueba de "log-rank" se utilizaron para valorar la evolución de la fibrosis hepática durante el seguimiento y la supervivencia. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Utilizamos SPSS 15.0. para el análisis estadístico.

## RESULTADOS

Características de los pacientes

En nuestra cohorte se realizaron un total de 38,246 pruebas de anticuerpos contra la hepatitis C, de los cuales 791 pacientes (2.07%) dieron positivo. Después de una mediana de seguimiento de 128.6 meses (rango 109.8-145.9), en 391 pacientes (49.43%) no se evaluó el ARN, 103 pacientes (13.02%) tenían ARN indetectable y 297 pacientes (37.55%) tenían ARN detectable (figura 1). Para la evaluación del grado de fibrosis, incluimos por disponer de las variables necesarias para la estimación, a 122 pacientes sin solicitud de ARN, 92 pacientes con ARN indetectable y 243 pacientes con ARN detectable (figura 1). En la Tabla 1 mostramos las características de dichos pacientes.

Los pacientes sin prueba de ARN en comparación con los pacientes con ARN indetectable fueron más frecuentemente hombres (68.9 vs. 46.7%, p = 0.001), con consumo de alcohol (52.6 vs. 38.2%, p = 0.048) y de drogas (53.0 vs. 39.1%, p = 0.065), sin apoyo social (50.4 vs. 29.3%, p = 0.003) y con un mayor porcentaje de pacientes con transaminasas elevadas (47.5 vs. 22.8%, p <0.001). No se encontraron diferencias en otras variables evaluadas que podrían haber influido en la evolución de la fibrosis hepática como el uso de fármacos.

Fibrosis basal de los grupos

Con respecto a la fibrosis basal, los pacientes sin solicitud de ARN en comparación con los pacientes con ARN no detectable mostraron puntuaciones más altas en scores de fibrosis (APRI, 0,6 ± 0,9 vs 0,4 ± 0,8, p = 0,071; FIB_4, 1,5 ± 1,9 vs 1,0 ± 0,9, p = 0,036; Forns , 4.0 ± 2.8 vs. 3.2 ± 2.7, p = 0.013) y un mayor porcentaje de pacientes con menos fibrosis significativa (F2) calculado con los distintos scores (APRI, 26.2 vs. 10.9%, p = 0.004; FIB_4, 31.1 vs. 18.5%, p = 0.025; Forns, 43.4 vs. 28.3%, p = 0.016) y mayor porcentaje de cirrosis (APRI, 9.0 vs. 3.3%, p = 0.077; FIB_4, 9.0 vs. 3.3%, p = 0.077; Forns, 12.3 vs. 6.5%, p = 0.119).

Los pacientes con ARN detectable mostraron los valores más altos de fibrosis (APRI, 0.9 ± 1.7; FIB_4, 1.8 ± 2.6; Forns, 4.6 ± 2.5).
Este grupo de pacientes en comparación con pacientes sin solicitud de ARN y ARN no detectable mostró un porcentaje menor de pacientes con falta de apoyo social (19.3 vs. 68.9 vs. 46.7%, respectivamente, p = 0.001), obesidad (7.0 vs. 20.5 vs. 20.7%, p = 0.001) y dislipemia (26.3 vs. 39.3 vs. 32.6%, p = 0.038), y un mayor porcentaje de hombres (69.5 vs. 68.9 vs. 46.7%, p = 0.001), con un uso de drogas (59.3 vs. 53.0 vs. 39.1%, p = 0.003) y fumadores (72.8 vs. 65.8 vs. 52.8%, p = 0.001).

Riesgo de fibrosis

Tras un seguimiento amplio con una mediana de 95,5 meses (rango 6,8-153,5) de seguimiento (figura 2A), los pacientes sin solicitud de ARN en comparación con los pacientes con ARN indetectable mostraron un aumento significativo de la fibrosis hepática (APRI valor medio 1,1, [rango 0,5-6,2] vs. final 1.7, [0.5-9.3] y 1.0, [0.6-3.0] vs. 0.6, [0.6-4.6]; p = 0,043, respectivamente). El grupo de pacientes sin solicitud de ARN en comparación con el grupo ARN indetectable, tuvo un período de seguimiento más corto (media 72,1 ± 28,9 meses frente a 84,4 ± 25,3 meses, p = 0,001), a pesar de lo cual tienen un mayor porcentaje de pacientes con fibrosis significativa (p = 0,035) y de cirrosis (p = 0,022) (figura 2B ). El riesgo relativo de fibrosis significativa y cirrosis en pacientes sin solicitud de ARN fue de 3.03 (IC 95%: 1.54-5.98) y 4.31 (IC 95%: 1.42-13.10), respectivamente. La figura 3 muestra el porcentaje de pacientes libres de fibrosis significativa (figura 3A) y cirrosis (figura 3B) según la puntuación APRI durante el seguimiento.

El grupo de pacientes sin solicitud de ARN en comparación con los grupos de pacientes con ARN indetectable y con ARN detectable mostró un mayor riesgo de desarrollar al menos fibrosis significativa (rango de registro: 16.98, p <0.001) y cirrosis (rango de registro: 12.82, p = 0.002).

En el grupo de pacientes con ARN detectable, después de una mediana de seguimiento de 102,0 meses (rango 9.3-147.7), no hubo cambios en la fibrosis (mediana de referencia de 0.43, rango de 0.09-12.81 frente a 0.42 final, rango de 0.08-24.9) o en la tasa de fibrosis significativa (línea de base de 41.5 frente a 44.8% final) y cirrosis (línea de base de 8.2 vs final de 11.9%).

Entre estos pacientes con ARN detectable, 67.5% de los pacientes fueron referidos a especialistas y solo 37% recibieron tratamiento. Respecto al tratamiento, los pacientes tratados mostraron un menor riesgo de alcanzar una fibrosis significativa ($p = 0.005$) y desarrollar cirrosis ($p = 0.016$) (figura 4).

En el análisis de regresión logística múltiple, los predictores independientes para el desarrollo de cirrosis fueron: no tener solicitado el ARN ($p = 0.035$), edad $\geq 52$ años ($p = 0.029$), consumo de alcohol ($p = 0.029$) y el uso de estatinas ($p = 0.038$) (tabla 2).

## CONCLUSIÓN / DISCUSIÓN

En nuestro estudio, alrededor de la mitad de los pacientes con una prueba positiva de anticuerpos contra el VHC no tuvieron pruebas de ARN después de una mediana de seguimiento de más de 10 años. En estos pacientes el riesgo de progresión de fibrosis es elevado.

Estudios previos han mostrado resultados similares con respecto al diagnóstico inadecuado de la infección por VHC (10), y que sitúan en un 50-75% los pacientes infectados por el VHC que desconocen su estado de infección y sólo una minoría de los pacientes infectados recibe tratamiento (11, 12). Nuestro datos muestran que los pacientes sin solicitud de ARN tienen un riesgo elevado de progresión de la fibrosis hepática, lo cual contrasta con las firmes recomendaciones de las guías clínicas actuales sobre el diagnóstico del VHC, por lo que se debe poner un mayor esfuerzo para mejorar el cumplimiento de las guías (13, 14).

Un mejor cumplimiento de las guías y mejorar la tasa de diagnósticos completos sería posible con distintos abordajes que se han propuesto. En primer lugar, si la prueba de ARN se pudiera llevar a cabo en un solo paso, sin la necesidad de que el paciente regrese para una segunda extracción de sangre se evitarian pérdidas en el proceso diagnóstico. Sin embargo, esta estrategia no es factible en todos los laboratorios debido a dificultades técnicas y por ser compleja de implementar en algunas áreas de salud debido a una baja tasa de positividad de ARN que encarecería el proceso diagnóstico (15). Además, todavía hay escasos datos disponibles que demuestren que esta estrategia tiene impacto reduciendo el riesgo de progresión de la fibrosis en la práctica real. Otra estrategia recientemente implementada se basa en la puesta en conocimiento del facultativo del resultado y recomendacion a través de una alerta electrónica, para recordar al médico solicitar la prueba de ARN después de un anticuerpo positivo contra el VHC.

Más recientemente, se han desarrollado pruebas diagnósticas que facilitan el acceso a las pruebas para el diagnóstico del VHC. Esta innovación diagnóstica permite la determinación de anticuerpos e incluso ARN a partir de muestra de sangre seca sobre soporte de papel, en vez de la tradicional muestra de sangre en tubo de ensayo y que puede, obviamente, reducir la tasa de pacientes con VHC que desconocen la infección activa actual, especialmente en pacientes vulnerables y con dificil acceso a la atención sanitaria convencional como son los pacientes atendidos en centros de atención a la drogadicción. (16, 17). Finalmente, la consulta virtual electrónica es otro método que puede ayudar a completar el proceso de diagnóstico, especialmente en el entorno de Atención Primaria al facilitar la consulta con el especialista después de un anticuerpo positivo contra el VHC (18).

En nuestra cohorte, los pacientes sin análisis de ARN mostraron una mayor fibrosis basal (26% de ≥F2 y 9% de cirrosis) y terminaron hasta un tercio de los pacientes con fibrosis, al menos significativa, y 16,4% con cirrosis. Los valores de corte seleccionados de la puntuación APRI se utilizaron para lograr una mayor sensibilidad para la fibrosis significativa y una mayor especificidad para la cirrosis dadas las consecuencias relevantes que esta última etapa tiene en el pronóstico de los pacientes (9), evitando así la superposición entre ellos. Estos resultados coinciden con los datos de estudios previos que estiman que alrededor del 16% de los pacientes con infección crónica por el VHC no tratada progresarán a cirrosis durante 20 años (19).

Nuestros datos son de gran robustez, ya que no hubieron diferencias entre otras variables evaluadas que podrían haber influido en la evolución de la fibrosis hepática, como la edad, el síndrome metabólico, la hepatitis B y la coinfección por VIH, la enfermedad renal crónica y el uso de tratamientos crónicos como las estatinas, por lo que este incremento en la fibrosis hepática es probable que sea atribuible a la infección por VHC no diagnosticada (2).

Los pacientes sin pruebas de ARN fueron más frecuentemente hombres, con abuso de alcohol y drogas y sin apoyo social. Otro de los hallazgos relevantes de nuestro estudio fue describir las características de los pacientes sin análisis de ARN, ya que identificar a los pacientes que se beneficiarían de intervenciones específicas puede ayudar a ser más eficaces y eficientes para mejorar el diagnóstico y el acceso al tratamiento (20, 21).

Con respecto al grupo de pacientes con ARN detectable, aproximadamente un tercio recibió tratamiento después de 10 años de seguimiento. Como se esperaba, en general, estos pacientes mostraron menos progresión de la fibrosis que los pacientes sin pruebas de ARN, ya que recibir tratamiento y lograr una respuesta virológica sostenida se asocia con un menor riesgo de lograr una fibrosis y cirrosis significativas durante el seguimiento (22, 23).

La solicitud sin ARN fue un predictor independiente para la cirrosis que enfatiza la necesidad de una evaluación completa de los pacientes infectados por el VHC y refuerza nuestros resultados. La edad y el consumo de alcohol también predijeron la progresión de la fibrosis hepática (3), todos ellos cofactores bien conocidos para la progresión de la fibrosis hepática. Curiosamente, el uso de estatinas prescritas debido a la presencia de dislipemia fue un factor protector hacia la cirrosis, como lo han sugerido estudios anteriores (24-26).

Entre las fortalezas de este estudio se incluyen el número de pacientes incluidos y el seguimiento a largo plazo, pero también tiene algunas limitaciones. En primer lugar, que tiene un diseño retrospectivo y se excluyó un alto porcentaje de sujetos debido a la falta de datos de laboratorio en el seguimiento. Sin embargo, el diseño del estudio es la única manera ética de evaluar el riesgo de progresión de la fibrosis hepática en nuestro grupo objetivo de pacientes. Además, nuestras cifras enfatizan la gran cantidad de pacientes encontrados sin transaminasas durante el seguimiento, que se utiliza con frecuencia para controlar el VHC. En segundo lugar, los pacientes sin pruebas de ARN pueden haber buscado y recibido atención relacionada con el VHC en centros privados. Sin embargo, esta posibilidad es bastante improbable dada la característica de los pacientes, el alto coste del tratamiento sin financiación pública y la dispensación de medicacion obligatoria por parte de la farmacia hospitalaria de referencia. Además, en nuestro país el porcentaje de pacientes con seguro privado es aún bajo (27). Finalmente, nuestro análisis de la progresión de la fibrosis hepática se basó en estimaciónes a partir de variables clínicas y de laboratorio que pueden limitar nuestros resultados, si bién son marcadores serológicos que se utilizan desde hace más de una década para la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática. En concreto las puntuaciones APRI (9), FIB_4 (28) y Forns (29) se han validado previamente, y representan una herramienta simple y económica para la estadificación de la fibrosis hepática y para el seguimiento de pacientes con cirrosis (30).

Además, aunque la elastografía es el método preferible no invasivo (8), para este tipo de estudios retrospectivos con un período tan largo de seguimiento, las estimaciones serológicas representan la mejor herramienta para estimar la progresión de la fibrosis hepática ya que la elastografía esta disponible tan solo desde hace 5 años.

En conclusión, alrededor de la mitad de los pacientes con diagnóstico mediante anticuerpos de VHC recién diagnosticados no tienen pruebas de ARN después de un largo período de seguimiento y por lo tanto sin diagnóstico completo, mostrando al diagnóstico altas tasas de fibrosis avanzada y cirrosis. Los pacientes que desconocen el ARN mostraron un aumento de 3 y 4 veces mayor en el riesgo de presentar fibrosis significativa y cirrosis, respectivamente. Por lo tanto, dado el mayor riesgo de fibrosis avanzada y la progresión a cirrosis en estos pacientes, instamos a implementar las medidas y estrategias de apoyo necesarias para mejorar el vínculo entre diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

## APRENDIZAJE EN ESTE TRABAJO FIN GRADO

En este proyecto he podido adquirir conocimientos para llegar a crear una hipótesis, tras entender las dificultades que aún existen en el tratamiento de la infección del virus de la hepatitis C. Para ello he estudiado esta enfermedad en todos sus apartados, especialmente en su diagnóstico y tratamiento.

He practicado la búsqueda de datos, tanto clínicos como analíticos, en un gran número de pacientes, con su registro en distintos programas (excel, SPSS) y conociendo las normas de confidencialidad y manejo de la información para sacar conclusiones reales y que aporten información útil.

He podido apreciar y reconocer el valor del registro electrónico informatizado de los resultados de laboratorio necesarios para la elaboración de este trabajo y poder obtener información retrospectiva. Además, para ello reconozco el importante valor que tiene trabajar en equipo siendo asistida por el Servicio de Aparato Digestivo y Sistema de Información de este centro.

Por último, y más importante, he podido sentirme orgullosa de que grandes profesionales, con importantes currículum y trayectorias en el sector sanitario, tanto docente como clínico, aceptaran formar parte de este proyecto. Gracias a su compromiso, exigencia y dedicación puedo defender este Trabajo Fin de Grado con seguridad.

## BIBLIOGRAFIA


1. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. Hepatology 2015;61:77-87.
2. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. J Hepatol 2014;61:S58-68.
3. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol 2018;69:461-511.
4. Thomas DL. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. Nat Med 2013;19:850-858.
5. Afdhal NH, Zeuzem S, Schooley RT, Thomas DL, Ward JW, Litwin AH, Razavi H, et al. The new paradigm of hepatitis C therapy: integration of oral therapies into best practices. J Viral Hepat 2013;20:745-760.
6. Konerman MA, Lok AS. Hepatitis C Treatment and Barriers to Eradication. Clin Transl Gastroenterol 2016;7:e193.
7. Udompap P, Mannalithara A, Heo NY, Kim D, Kim WR. Increasing prevalence of cirrhosis among U.S. adults aware or unaware of their chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol 2016;64:1027-1032.
8. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015;63:237-264.
9. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003;38:518-526.
10. McGowan CE, Monis A, Bacon BR, Mallolas J, Goncales FL, Goulis I, Poordad F, et al. A global view of hepatitis C: physician knowledge, opinions, and perceived barriers to care. Hepatology 2013;57:1325-1332.
11. Denniston MM, Klevens RM, McQuillan GM, Jiles RB. Awareness of infection, knowledge of hepatitis C, and medical follow-up among individuals testing positive for hepatitis C: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2008. Hepatology 2012;55:1652-1661.

12. Yehia BR, Schranz AJ, Umscheid CA, Lo Re V, 3rd. The treatment cascade for chronic hepatitis C virus infection in the United States: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9:e101554.

13. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, Sheron N. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. J Hepatol 2018;69:718-735.

14. Albillos Martínez A, Cañada Merino JL, Molero García JM, Pérez Cachafeiro S, Pérez Escanilla F, Simón Marco MA, Turnes Vázquez J; AEEH, SEMERGEN, semFYC, SEMG. Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria. Madrid: Luzán 5; 2017.

15. Spradling PR, Tong X, Rupp LB, Moorman AC, Lu M, Teshale EH, Gordon SC, et al. Trends in HCV RNA testing among HCV antibody-positive persons in care, 2003-2010. Clin Infect Dis 2014;59:976-981.

16. Iwamoto M, Calzia A, Dublineau A, Rouet F, Nouhin J, Yann S, Pin S, et al. Field evaluation of GeneXpert((R)) (Cepheid) HCV performance for RNA quantification in a genotype 1 and 6 predominant patient population in Cambodia. J Viral Hepat 2019;26:38-47.

17. Llibre A, Shimakawa Y, Mottez E, Ainsworth S, Buivan TP, Firth R, Harrison E, et al. Development and clinical validation of the Genedrive point-of-care test for qualitative detection of hepatitis C virus. Gut 2018;67:2017-2024.

18. Venkatesh RD, Campbell EJ, Thiim M, Rao SK, Ferris TG, Wasfy JH, Richter JM. E-consults in gastroenterology: An opportunity for innovative care. J Telemed Telecare 2018:1357633x18781189.

19. 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;48:418-431.

20. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, Marinho RT, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. J Viral Hepat 2014;21 Suppl 1:5-33.

21. Bruggmann P. Accessing Hepatitis C patients who are difficult to reach: it is time to overcome barriers. J Viral Hepat 2012;19:829-835.

22. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. Gastroenterology 2017;152:142-156.e142.
23. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, Aghemo A, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. J Hepatol 2016;64:1217-1223.
24. Pose E, Trebicka J, Mookerjee RP, Angeli P, Gines P. Statins: Old drugs as new therapy for liver diseases? J Hepatol 2019;70:194-202.
25. Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernandez-Guerra M, Genesca J, Rodriguez M, et al. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. Gastroenterology 2016;150:1160-1170.e1163.
26. Kamal S, Khan MA, Seth A, Cholankeril G, Gupta D, Singh U, Kamal F, et al. Beneficial Effects of Statins on the Rates of Hepatic Fibrosis, Hepatic Decompensation, and Mortality in Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2017;112:1495-1505.
27. Cantarero-Prieto D, Pascual-Saez M, Gonzalez-Prieto N. Effect of having private health insurance on the use of health care services: the case of Spain. BMC Health Serv Res 2017;17:716.
28. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology 2007;46:32-36.
29. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, Bruguera M, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. Hepatology 2002;36:986-992.
30. Kelly ML, Riordan SM, Bopage R, Lloyd AR, Post JJ. Capacity of non-invasive hepatic fibrosis algorithms to replace transient elastography to exclude cirrhosis in people with hepatitis C virus infection: A multi-centre observational study. PLoS One 2018;13:e0192763.

## ANEXOS

**Tabla 1**. Características de los pacientes

| | Sin ARN n=122 | ARN Indetectable n=92 | ARN Detectable n=243 |
|---|---|---|---|
| Edad, años (media±SD) | 54.1±18.4 | 50.8±16.1 | 51.2±13.0 |
| Género (hombre, %) | 68.9 | 46.7 | 69.5 |
| HIV (si, %) | 11.2 | 12.2 | 15.2 |
| Hepatitis B (si, %) | 2.5 | 5.5 | 3.7 |
| Apoyo social (carente, %) | 50.4 | 29.3 | 19.3 |
| Drogas (si, %) | 53.0 | 39.1 | 59.3 |
| Consumo de alcohol (si, %) | 52.6 | 38.2 | 49.4 |
| Fumador (si, %) | 65.8 | 52.8 | 72.8 |
| Obesidad (si, %) | 20.5 | 20.7 | 7.8 |
| Hipertensión arterial (si, %) | 33.6 | 28.3 | 23.5 |
| Diabetes (si, %) | 20.5 | 10.9 | 14.8 |
| Dislipidemia (si, %) | 39.3 | 32.6 | 26.3 |
| Enfermedad renal crónica (si, %) | 6.6 | 13.0 | 12.3 |
| Immunosupresores (si, %) | 1.6 | 5.4 | 8.6 |
| Estatinas (si, %) | 20.5 | 28.3 | 11.5 |
| Metotrexate (si, %) | 0.0 | 0.0 | 0.4 |
| Acido valproico (si, %) | 1.6 | 1.1 | 1.6 |
| Amiodarona (si, %) | 0.0 | 1.1 | 0.8 |
| ALT (anormal, %) | 47.5 | 22.8 | 66.7 |
| AST (anormal, %) | 47.5 | 22.8 | 56.4 |

SD: Desviación estándar, HIV: virus inmunodeficiencia humana, ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa

**Tabla 2**. Predictores independientes de progresión a cirrosis en el análisis multivariable

| n=457 | HR | 95% CI | P value |
|---|---|---|---|
| Solicitud ARN (no vs. si) | 2.22 | (1.05-4.55) | 0.035 |
| Edad≥52 años (si vs. no) | 2.22 | (1.09-4.56) | 0.029 |
| Género (mujer vs. hombre) | 1.07 | (0.51-2.24) | 0.857 |
| Apoyo social (carente vs. bueno) | 1.43 | (0.64-3.22) | 0.387 |
| Drogas (si vs. no) | 1.43 | (0.55-3.70) | 0.473 |
| Consumo alcohol (si vs. no) | 2.50 | (1.10-5.68) | 0.029 |
| Fumador (si vs. no) | 1.14 | (0.46-2.78) | 0.777 |
| Hepatitis B (si vs. no) | 0.00 | (0.00- ) | 0.998 |
| HIV (si vs. no) | 1.64 | (0.65-4.16) | 0.298 |
| Enferm. hematológica (si vs. no) | 1.28 | (0.21-7.63) | 0.787 |
| Obesidad (si vs. no) | 0.44 | (0.13-1.45) | 0.176 |
| Hipertensión arterial (si vs. no) | 0.62 | (0.26-1.47) | 0.273 |
| Diabetes (si vs. no) | 1.70 | (0.66-4.42) | 0.268 |
| Dislipidemia (si vs. no) | 0.38 | (0.16-0.94) | 0.036 |
| Estatinas (si vs. no) | 0.23 | (0.06-0.92) | 0.038 |

HIV: virus inmunodeficiencia humana

**Figura 1**. Diagrama de flujo de la selección de pacientes

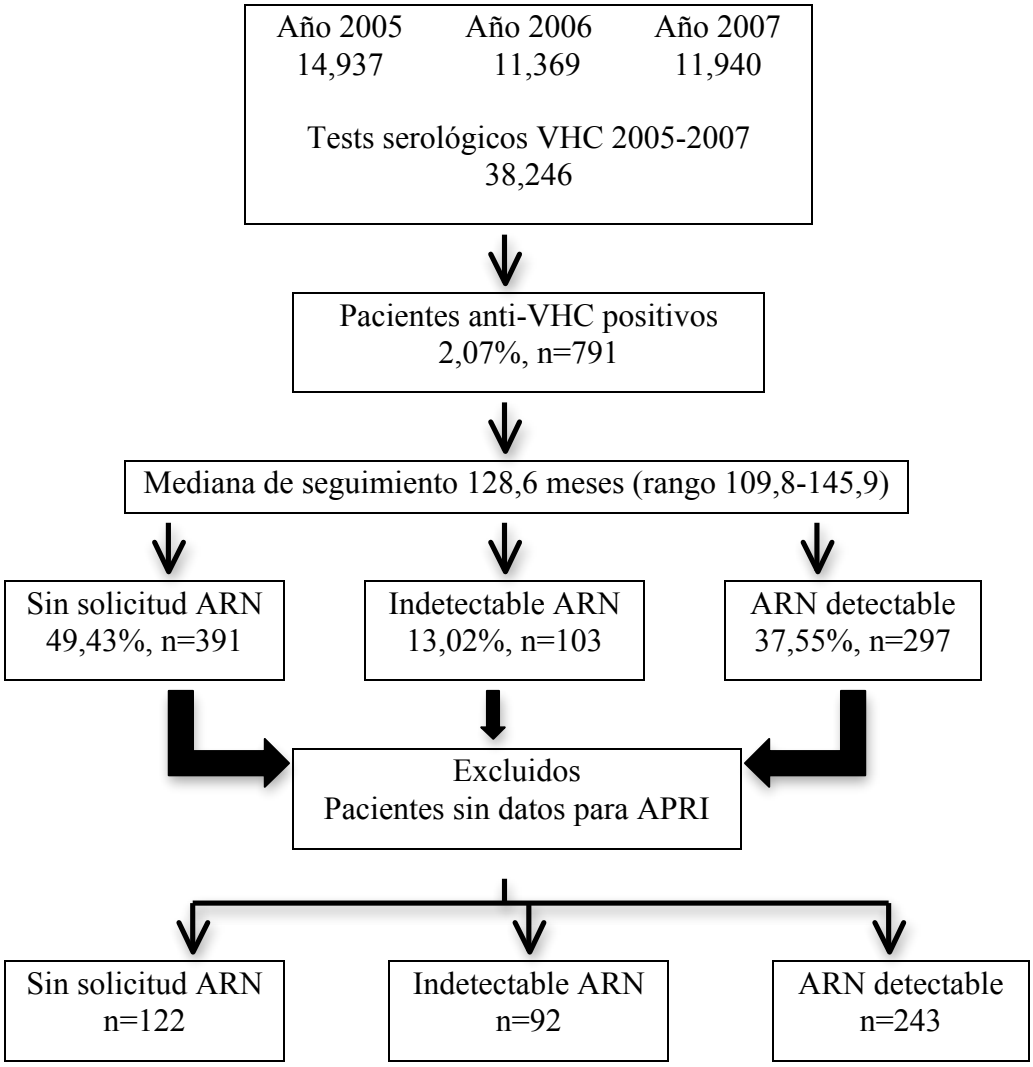
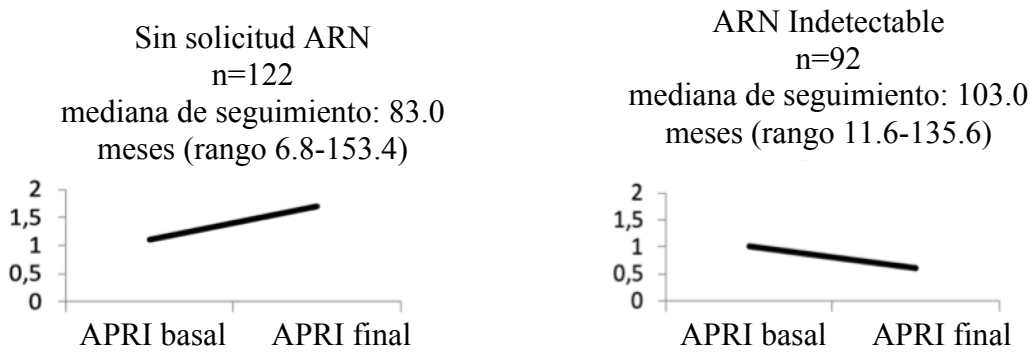


**Figura 2**. Progresión de la fibrosis hepática en pacientes sin pruebas de ARN y en pacientes con ARN no detectable

A. Evolución de la fibrosis hepática según la puntuación APRI durante el seguimiento

B. Porcentaje de pacientes sin fibrosis, F2-F3 y cirrosis al inicio y al final del período de seguimiento

**A**




**B**

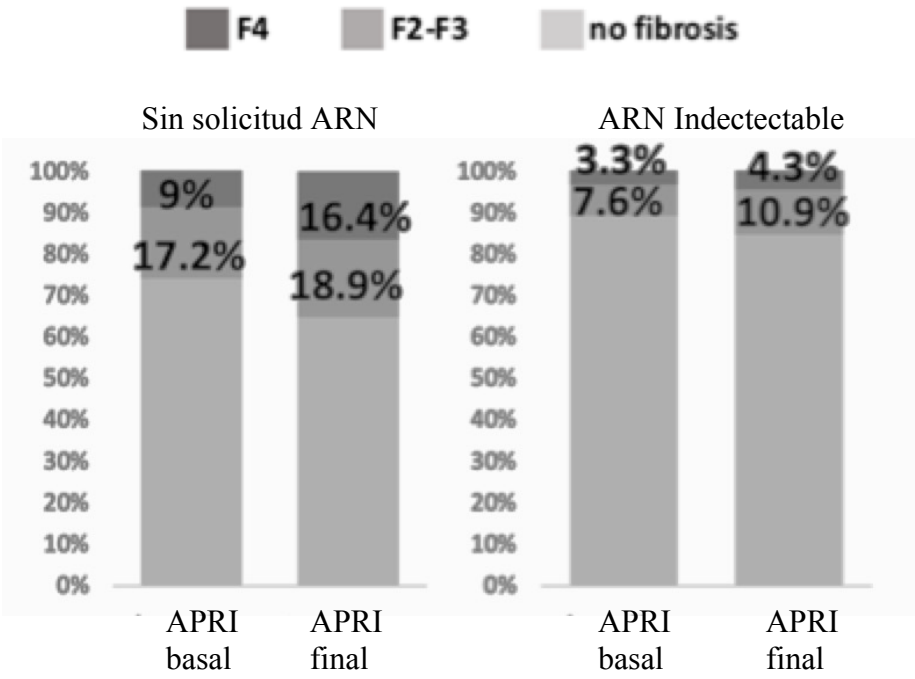
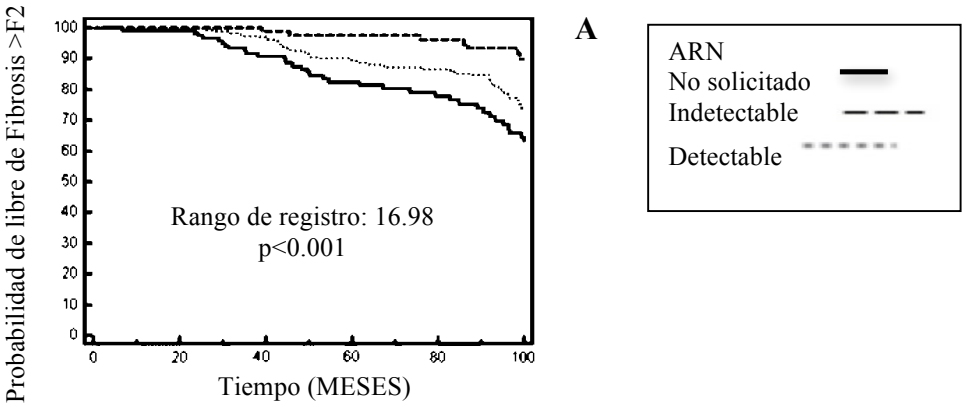


**Figura 3.** Probabilidad de ausencia de fibrosis y cirrosis significativas durante el seguimiento en pacientes sin prueba de ARN, con ARN indetectable y ARN detectable

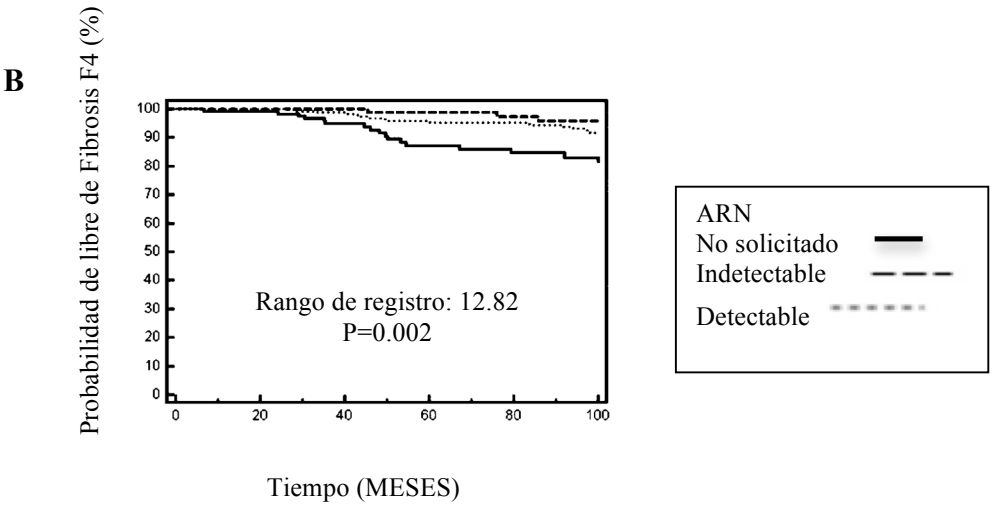
A. Porcentaje de probabilidad de pacientes sin fibrosis al menos significativa durante el seguimiento

B. Porcentaje de probabilidad de pacientes sin cirrosis durante el seguimiento




Número de riesgo

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Grupo: ARN no solicitado | | | | | |
| 122 | 118 | 96 | 76 | 63 | 43 |
| Grupo: Indetectable | | | | | |
| 92 | 89 | 85 | 75 | 66 | 52 |
| Grupo: Detectable | | | | | |
| 243 | 240 | 216 | 185 | 172 | 132 |




Número de riesgo

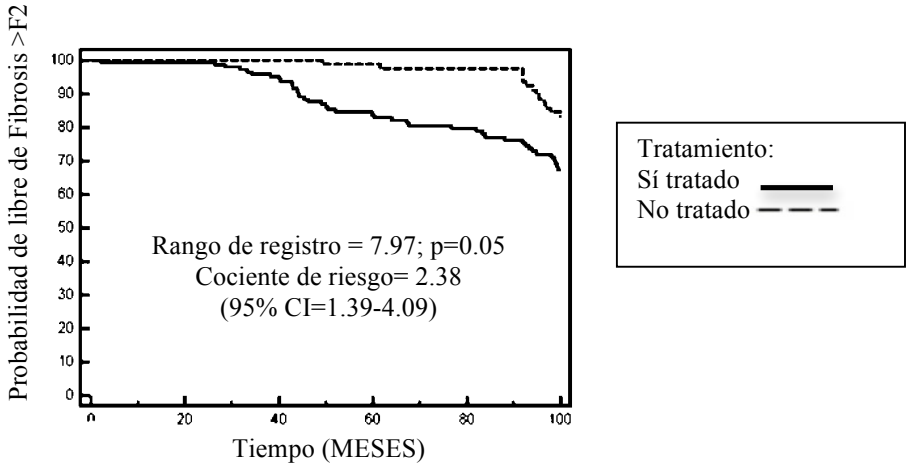
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Grupo: ARN no solicitado | | | | | |
| 122 | 118 | 96 | 76 | 63 | 43 |
| Grupo: Indetectable | | | | | |
| 92 | 89 | 85 | 75 | 66 | 52 |
| Grupo: Detectable | | | | | |
| 243 | 240 | 216 | 185 | 172 | 132 |

**Figura 4.** Probabilidad de ausencia de fibrosis significativa y cirrosis durante el seguimiento en pacientes tratados y no tratados

A. Porcentaje de probabilidad de pacientes sin fibrosis, al menos significativa, durante el seguimiento

B. Porcentaje de probabilidad de pacientes sin cirrosis durante el seguimiento

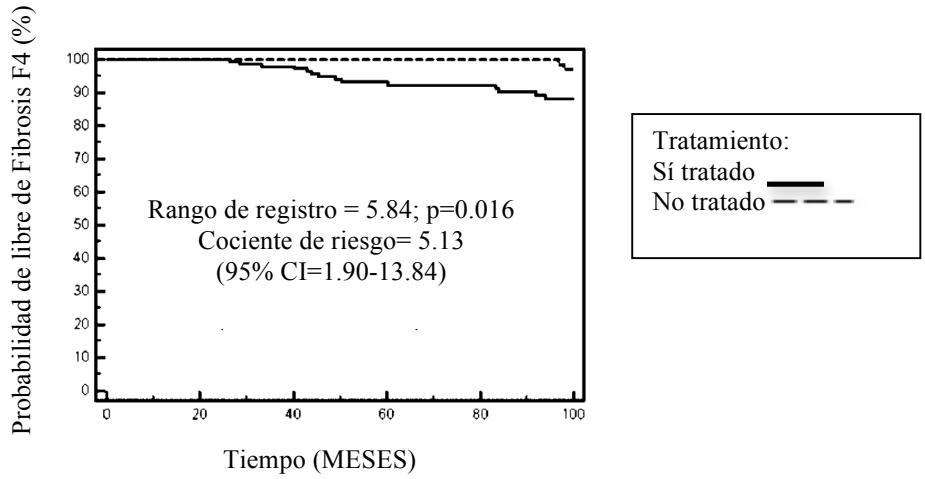
**A**




Número de riesgo

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Grupo: No tratado | | | | | | |
| | 153 | 151 | 132 | 104 | 94 | 73 |
| Grupo: Sí tratado | | | | | | |
| | 90 | 89 | 84 | 81 | 78 | 59 |

**B**




Número de riesgo

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Grupo: No tratado | | | | | | |
| | 153 | 151 | 132 | 104 | 94 | 73 |
| Grupo: Sí tratado | | | | | | |
| | 90 | 89 | 84 | 81 | 78 | 59 |