



PACIENTES CON INFECCIÓN POR VHC EN EL SERVICIO DE INFECCIONES DEL HUC: PASADO, PRESENTE... ¿NO FUTURO?

TRABAJO FIN DE GRADO

AUTORAS:

Alba Armas González

Estefanía Díaz Martín

TUTORAS:

Dra. María Remedios Alemán Valls. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la ULL. Médico Adjunto de la Sección de Infecciones del HUC.

Dra. María del Mar Alonso Socas. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la ULL. Médico Adjunto de la Sección de Infecciones del HUC.

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría

Servicio de Infecciones del Hospital Universitario de Canarias

Universidad de La Laguna

Grado en Medicina

Curso académico 2019-2020

20 de mayo de 2020

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	2
2. RESUMEN	3
3. INTRODUCCIÓN	5
3.1 <i>EPIDEMIOLOGÍA</i>	5
3.2 <i>PRESENTACIÓN CLÍNICA</i>	7
3.3 <i>VÍAS DE CONTAGIO</i>	7
3.4 <i>COINFECCIÓN VHC-VIH</i>	9
3.5 <i>DIAGNÓSTICO</i>	10
3.6 <i>TRATAMIENTO</i>	11
4. JUSTIFICACIÓN	14
5. OBJETIVOS Y FINALIDAD DEL ESTUDIO	14
5.1 <i>OBJETIVOS PRINCIPALES</i>	14
5.2 <i>OBJETIVOS SECUNDARIOS</i>	15
6. MATERIAL Y MÉTODOS	15
6.1 <i>DISEÑO</i>	15
6.2 <i>PACIENTES</i>	15
6.3 <i>VARIABLES A ESTUDIAR</i>	17
6.4 <i>RECOGIDA DE DATOS</i>	18
7. PLAN DE TRABAJO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	18
8. ASPECTOS ÉTICOS	19
9. RESULTADOS	19
9.1 <i>LIMITACIONES</i>	22
10. DISCUSIÓN	22
11. CONCLUSIONES	25
12. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DURANTE LA REALIZACIÓN DEL TFG? .	26
13. BIBLIOGRAFÍA	30
14. ANEXOS	32

1. ABREVIATURAS

AAD: Antivirales de Acción Directa.

ADVP: Adictos a Drogas por Vía Parenteral.

ALT/GPT: Alanino Aminotransferasa/ Transaminasa Glutámico Pirúvica.

APRI: AST to Platelet Ratio Index.

ARN: Ácido Ribonucleico.

ASP/GOT:Aspartato Aminotransferasa/ Transaminasa Glutámico Oxalacética.

CDC: Center for Disease Control.

EMA:Agencia Europea del Medicamento.

FA: Fosfatasa Alcalina.

FDA:Agencia de Medicamentos y Alimentación.

FIB-4: Fibrosis-4.

GEHEP-SEIMC: Grupo de Estudio de Hepatitis Víricas- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

GLE: Glecaprevir.

GGT: Gamma Glutamyl Transpeptidasa.

HUC: Hospital Universitario de Canarias.

IDSA: Infectious Diseases Society of America.

INF: Interferón.

INR: Índice Internacional Normalizado.

LDP: Ledipasvir.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PEAHC: Plan Estratégico Nacional para el Abordaje de la Hepatitis C.

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.

PIB: Pibrentasvir.

RBV: Ribavirina

RVS: Respuesta Viral Sostenida.

SAP: Systems, Applications, Products in Data Processing.

SITHePaC: Sistema de Información de Monitorización Terapéutica de Pacientes con Hepatitis C Crónica.

SOF: Sofosbuvir.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences/ Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales.

TAR: Terapia Antirretroviral.

TAC: Tomografía Axial Computarizada.

TFG: Trabajo Fin de Grado

TPT: Tiempo de Protrombina.

UDVP: Usuarios de Drogas Vía Parenteral.

VEL: Velpatasvir.

VHA: Virus Hepatitis A.

VHB: Virus Hepatitis B.

VHC: Virus Hepatitis C.

VHD: Virus Hepatitis D.

VHE: Virus Hepatitis E.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

VOX: Voxilaprevir

2. RESUMEN

Introducción: En mayo de 2016, la Asamblea de la Salud adoptó la primera estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas (2016-2021) cuyo objetivo final es eliminar esta enfermedad de la lista de problemas de salud pública antes de 2030.

Con la introducción de los antivirales de acción directa se ha visto unas tasas de curación superiores al 95%, con tratamientos de corta duración y asociando una tolerancia excelente.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de las características de los pacientes del servicio de infecciones del HUC vistos entre enero del año 2000 y diciembre de 2019 con diagnóstico de VHC (n= 346). Los datos se han obtenido de la historia clínica digital, principalmente del SITHepaC, de los pacientes de la muestra. Almacenando estos datos para su posterior análisis en el paquete estadístico SPSS 20.0.

Resultados: Hemos recogido una muestra de 346 pacientes (79,5% varones y 20,5% mujeres), con una media muestral de 52,26 años. El genotipo *1a* es el más prevalente en nuestros datos, presente en un 30,3% de los estudiados. Un 35% son pacientes coinfectados (VIH-VHC), estando más presente en el grupo de los hombres (91 pacientes).

Conclusiones: El estudio epidemiológico de las hepatitis C en nuestro medio es de gran valor para comprender la magnitud de este problema de salud pública y qué medidas tomar para conseguir finalmente un objetivo común, su erradicación.

Palabras clave: Virus C de la hepatitis (VHC), Antivirales de acción directa (AAD), Infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Respuesta viral, Carga viral, Organización Mundial de la Salud (OMS), Plan Estratégico Nacional para el Abordaje de la Hepatitis (PEAHC).

ABSTRACT

Introduction: The first global strategy in the health sector against viral hepatitis (2016-2021) was adopted by the Health Assembly in May 2016. The final objective was to eliminate this disease from the list of public health problems before 2030. The introduction of direct-acting antivirals has involved a cure rate of over 95% with short-term treatments and associating excellent tolerance.

Material and methods: Retrospective descriptive study of the characteristics of patients seen between January 2000 and December 2019 with a diagnosis of HCV (n = 346) from the HUC's infection service. The data has been obtained from the digital medical history of the patients in the sample, mainly from SITHepaC. These data were stored for later analysis in the SPSS 20.0 statistical package.

Results: We have collected a sample of 346 patients (79.5% male and 20.5% female) with a sample mean of 52.26 years. The 1a genotype is the most prevalent in our data, it is presented in 30.3% of those studied. The 35% are coinfecting patients (HIV-HCV), being the male group the highest affected (91 patients).

Conclusions: The epidemiological study of hepatitis C virus in our environment is of great value to understand the magnitude of this public health problem and what measures to take accordingly to finally achieve a common goal, its eradication.

Key words: Hepatitis C virus (HCV), Direct-acting antivirals (DAAs), Human Immunodeficiency virus infection (HIV), Viral response, Viral load, World Health Organization (WHO), Strategic National Plan for the Approach to Hepatitis C (PEAHC).

3. INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral es una enfermedad transmisible que produce una inflamación del hígado. Dentro de las cinco variantes conocidas, la hepatitis A y E se transmiten por la ingesta de agua o alimentos contaminados y siguen un curso agudo, mientras que la causa de los tipos B, C y D es el contacto con fluidos corporales contaminados, como la sangre. Un porcentaje de estos últimos tiende a cronificarse en el tiempo, siendo el virus de la hepatitis C el que lo hace con mayor frecuencia (1).

Es por ello que la búsqueda de un tratamiento curativo ha sido objetivo de la comunidad científica durante años. En el caso de la hepatitis C, el Interferón en combinación con la Ribavirina eran de elección, pero a costa de efectos secundarios y poca tolerabilidad.

En el año 1989, se completó la secuenciación del virus de la Hepatitis C como un virus RNA de cadena sencilla, perteneciente a la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirusse*. Sin embargo, debido a su alta tasa de mutaciones, se han identificado hasta 7 genotipos diferentes y múltiples subtipos, con distintas tasas de respuesta al tratamiento antiviral.

En España, los genotipos más frecuentes son 1b (43,8%), el 1a (25,5%) y el 3 (19,6%) (2,3).

3.1 EPIDEMIOLOGÍA

Las hepatitis víricas son un problema de salud pública mundial, comparable a otras enfermedades transmisibles importantes, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la tuberculosis y el paludismo. A pesar de la enorme carga que supone para las comunidades de todas las regiones del mundo, donde entre 130 y 150 millones de personas padecen una infección crónica por este virus, la hepatitis viral prácticamente se había pasado por alto como prioridad sanitaria. Sin embargo, con la aprobación de la resolución de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, las hepatitis víricas dejarán de ser una enfermedad oculta (1).

Es la primera estrategia mundial del sector de la salud contra esta enfermedad, contribuye a dar cumplimiento a la Agenda 2030 para el desarrollo sostenible y abarca los primeros seis años del programa de acción sanitaria después de 2015, es decir, el periodo 2016-2021 (1).

En Europa, la prevalencia oscila entre el 1 y el 1,5% (2), siendo las regiones más afectadas, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las del Mediterráneo Oriental, con una prevalencia del 2,3% (4).

En España, los últimos estudios epidemiológicos señalan que, aproximadamente el 1,2% de la población global está infectada, donde el bajo número de pacientes virémicos no supera en ningún caso al 50% de los que poseen anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (VHC) (5).

Sin embargo, las cifras de VHC, a fecha de la recopilación hecha por la OMS, indicaron que seguían en aumento favorecidas por la falta de estrategias de detección y tratamiento a nivel mundial. En el año 2016, sólo un 5% de los infectados por hepatitis crónica conocía su estado de portador y menos del 1% habían podido tener acceso a un tratamiento eficaz, por lo que se espera que, en el 2020, se consiga el diagnóstico de un 30% de los infectados y el tratamiento de más de 3 millones de personas, aumentando esta cifra hasta un 80% de los infectados con tratamiento eficaz en 2030 (1).

Por tanto, la aparición de los AAD ha supuesto una opción prometedora para el control y curación del VHC pero, su alto coste, sigue siendo un obstáculo importante en algunos países, buscando asegurar y extender la cobertura de estas nuevas terapias en la población y que el precio, o los estigmas de ciertas conductas de riesgo asociadas con mayor frecuencia al contagio del virus, supongan un impedimento hacia la curación (1).

En 2015, el 7,4% de los diagnosticados con infección por el VHC (1,1 millones de personas) estaban en tratamiento, pero de ellos, solo unas 500.000 personas habían recibido AAD y, en 2017, unos 5 millones habían sido tratadas con AAD (6).

Las estrategias a seguir deben ser individualizadas, ya que las vías de contagio y las condiciones varían de una región a otra, por lo que cada país adoptará las estrategias en función de sus carencias. Ejemplo de ello es el Plan Estratégico Nacional para el Abordaje de la Hepatitis C (PEAHC), creado en nuestro país en marzo de 2015 (7); este incluye la creación del SITHepaC, base de datos nacional en la que se recogen, las principales características a tener en cuenta en los pacientes afectados por el VHC (datos de consulta pre y post tratamiento, cambios en su carga viral, grado de fibrosis, líneas de tratamiento y cambios que ha experimentado con ellos, estado de coinfecciones, genotipos...) (*Anexo I*).

3.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA

La infección por VHC puede dar lugar tanto a un cuadro agudo como crónico. Se considera agudo si los síntomas tienen lugar dentro de los primeros seis meses posteriores al contagio (20%). Aunque no se conoce el mecanismo exacto responsable, entre un 15-45% de la población es capaz de eliminar el virus de forma espontánea en este tiempo, quedando el resto como portadores crónicos de la enfermedad. Este segundo grupo (55-85%) puede presentar fibrosis hepática en grado variable, que será medida mediante biopsia o elastógrafo en la mayoría de los casos(8), hasta progresar a cirrosis un 15-30% en los 20 años posteriores a la infección, que podría presentar las descompensaciones típicas de una cirrosis, agravando el estado del paciente pues, en un periodo de 5 años el 18-22% de ellos se descompensan (9) y, entre el 1 y el 4% de los pacientes con cirrosis van a desarrollar un carcinoma hepatocelular (4,9), por lo que en estos pacientes hay que hacer seguimiento y vigilar su posible desarrollo, ya que, podría ser la causa de muerte de los mismos.

Destaca que la asociación de VHC con VHB, VIH o consumo elevado de alcohol aumenta el riesgo tanto de cirrosis como de carcinoma hepatocelular (10).

La infección crónica también puede presentar manifestaciones extrahepáticas, destacando la crioglobulinemia, depresión, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y síndrome de Sjögren como las que más fracción atribuible tienen a la enfermedad, ya que mejoran en un porcentaje variable al tratar la enfermedad hepática (10).

3.3 VÍAS DE CONTAGIO

En regiones como Asia (central y oriental) y África (norte y occidental), la mayoría de las infecciones son secundarias a prácticas médicas en condiciones poco seguras, en cuanto a higiene y esterilidad de los materiales disponibles se refiere (11); en el resto de regiones afectadas y, principalmente en países desarrollados, el mecanismo de transmisión es el consumo de drogas por vía parenteral, estimándose que, hasta un 67% de estos consumidores están infectados por el virus.

En nuestro país, según la revisión publicada en el año 2006, existe poca prevalencia por debajo de los 20 años, sin embargo, hay dos picos según la edad, el primero entre 1956-1971, relacionado con el uso de drogas por vía parenteral y un segundo pico en pacientes

nacidos antes de 1946, en relación con el empleo de jeringuillas de vidrio y transfusiones sanguíneas (12).

En este último grupo, la prevalencia ha descendido con el comienzo del cribado en 1990 de los anticuerpos del virus en las donaciones. Actualmente, la transmisión por esta vía es prácticamente inexistente (11).

Nuestro país, como señalamos anteriormente, sigue la tendencia de los países desarrollados donde la vía más frecuente de transmisión es el uso de drogas por vía parenteral (UDVP). Dentro de este grupo, la prevalencia es de 64,4% en el grupo de edad estudiado que incluye desde los 15 a los 64 años, lo cual es una cifra elevada si la comparamos con el resto de países europeos donde el mínimo está en 14,7% y el máximo asciende hasta el 81,5% de infectados dentro de los consumidores. Por otra parte, también se sabe que en España, un tercio de los UDVP están coinfectados por VHC y VIH (13).

Otras de las posibles vías de contagio son, el consumo de drogas por vía nasal, la estancia en la cárcel, piercings en malas condiciones de asepsia, escarificación religiosa, transmisión sexual etc.

La transmisión sexual, aunque es menos común, se da sobre todo en homosexuales y en coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (14), esto es así ya que una de las vías de transmisión es común. Como medidas preventivas en este grupo de la población el uso de preservativos sigue siendo la principal opción, al igual que intentar evitar las jeringuillas usadas (15).

Esto hace que las estrategias propuestas por la OMS no estén dirigidas sólo a curar los casos prevalentes, sino también a que los países se comprometan a asegurar un mínimo de seguridad en las prácticas médicas, especialmente en aquellas técnicas invasivas, alcanzando un 50% en 2020 y hasta un 90% de inyecciones seguras en 2030 que, junto a campañas de prevención y sensibilización entre los grupos de riesgo, se conseguirá frenar la incidencia y, como objetivo último permitirá alcanzar la meta marcada (1).

Aunque no es el caso de España, una vía de contagio importante en países con un sistema sanitario más deficiente es la transfusión de hemoderivados contaminados, por lo que un objetivo importante de este proyecto es conseguir que en 2030 el 100% de los productos

sanguíneos sean sometidos a un análisis de calidad/seguridad antes de ser transfundidos (1).

Prueba de ello es que entre 2000 y 2010, las infecciones por VHC secundarias a procesos médicos se redujeron un 83%, aún así, se estima que cada año siguen causando entre 157.000 y 315.000 casos nuevos. Otro de los programas propuestos por la OMS es la distribución de jeringuillas seguras entre los consumidores de drogas, consiguiendo proporcionar entre 200 y 300 jeringuillas estériles al año entre este grupo de población de riesgo. Sin embargo, en 2017 la cobertura de este programa no llegaba al 10% (1).

3.4 COINFECCIÓN VHC-VIH

En España, según los datos publicados en el PEAHC en octubre de 2018, un 18,48% de los pacientes infectados por VHC estaban además afectados de VIH (16).

Tras la infección aguda por el VHC, aproximadamente el 15-45% de los pacientes monoinfectados son capaces de aclarar espontáneamente el VHC. Estas cifras se reducen de forma significativa en el paciente con infección VIH, donde menos del 10% lo alcanzan (17).

Además, los pacientes coinfectados tienen una progresión más rápida y desfavorable (cirrosis, cirrosis descompensada y carcinoma hepatocelular), con una supervivencia menor, sobre todo si la inmunodeficiencia es avanzada (recuento de células CD4 <200 células/mm³), en comparación con los monoinfectados (10).

No está clara la relación del VHC y el VIH, pero se ha observado que, en los pacientes coinfectados, la recuperación de las células CD4 tras el tratamiento antirretroviral (TAR) es menor, que en aquellas monoinfectadas (10). Al igual que después de conseguir, una carga viral de VIH indetectable con TAR, el riesgo de descompensación hepática es mayor en las personas con coinfección.

Esto motivó la decisión de la OMS en 2014 de incluir a las personas con una coinfección por el VIH y el VHC en el grupo prioritario para recibir los nuevos fármacos AAD, que en ese momento no se dispensaban a todos los pacientes con VHC, sino a aquellos en fases más avanzadas de la enfermedad o, como en estos casos, que se preveía una progresión más rápida y podrían beneficiarse de un tratamiento precoz.

La eficacia y seguridad de los AAD ha conseguido que en las personas con coinfección por el VIH y el VHC los resultados sean comparables con los que se obtienen en las personas con una mono infección por el VHC (10), ya no hay necesidad alguna de considerar que esas personas constituyen una población especial o difícil de tratar, pero debido a las combinaciones genóticas las interacciones farmacológicas con los TAR pueden aumentar.

La coinfección era más frecuente hace unos años, cuando ambas entidades compartían una de sus vías más importante de contagio, el UDVP (14). En la actualidad, la incidencia ha disminuido al ser desplazada por las prácticas sexuales de riesgo, en el grupo de los afectados por el VIH como su principal vía de aparición de casos nuevos; por lo que actualmente es más difícil que una persona presente estas dos infecciones a la vez, ya que tendría que presentar varias prácticas de riesgo diferentes.

3.5 DIAGNÓSTICO

Las infecciones agudas suelen ser asintomática o paucisintomática hasta en un 80% de los casos, presentando en su mayoría síntomas leves e inespecíficos (7). Esto hace más complicado su diagnóstico y retrasándolo en muchos casos hasta estadios avanzados de la enfermedad.

Una historia clínica completa, la exploración física, una analítica general con los niveles de transaminasas séricas y una serología frente a otros virus hepatotropos y VIH deben ser los primeros pasos a seguir.

El diagnóstico debe ser secuencial, en primer momento se deben detectar los anticuerpos frente al virus; un hallazgo positivo puede significar una infección antigua curada o bien la existencia de una infección activa en fase aguda o crónica.

Por tanto, un primer resultado positivo debe ser confirmado por otra técnica como los inmunoblots con antígenos recombinantes, muy específicos, descartando así un falso positivo en la detección de los anticuerpos (18).

El siguiente paso a realizar es la búsqueda del ARN viral para conocer si la infección está o no activa y cuantificar la viremia, este paso se hará con la PCR.

Esta prueba además se recomienda en personas con resultados serológicos negativos y factores de riesgo como la inmunosupresión, por el llamado período ventana y el retraso

de la positividad de los anticuerpos (18). Además, no se deben olvidar las características epidemiológicas como la prevalencia en la población, a la hora de buscar falsos positivos en personas sin factores de riesgo y baja prevalencia.

Seguimiento del tratamiento:

La carga viral es el marcador usado para conocer la eficacia del tratamiento junto con los nuevos avances en procedimientos no invasivos como la elastografía permite, de forma rápida e indolora, conocer el grado de fibrosis de los pacientes y su evolución a lo largo del tratamiento.

3.6 TRATAMIENTO

El tratamiento actual se basa en los AAD, los cuales han supuesto un antes y un después para las personas que conviven con una infección hepática crónica por el virus C. En España se autorizó y financió el primer AAD en 2011 bajo el nombre Boceprevir (19), después de éste han surgido gran cantidad de antivirales nuevos dirigidos a los complejos de replicación del virus (NS5A), la polimerasa (NS5B nucleósida o no nucleósida) y de la proteasa (NS3/4A), Sin embargo, la mutabilidad del virus y su respuesta a diferentes AAD según su genotipo retrasaba el inicio del tratamiento; todo esto cambió con la aparición de las combinaciones de AAD pangenotípicos (8), siendo los más usados en los últimos años, y que desde su inicio han sido bien acogidos tanto por los profesionales médicos como por los propios pacientes, ya que pasaron de una medicación, larga, poco efectiva y no exenta de efectos adversos, a un conjunto de fármacos con altas tasas de curación, cercana al 100% con RVS en solo 8-24 semanas de tratamiento y con una tasa menor de efectos adversos, lo que añadido a las pautas cortas, ha favorecido la adherencia terapéutica, pasando de estar indicado el tratamiento solo en los casos más avanzados y que más podrían beneficiarse de forma individual, a estar indicado desde 2018 en toda la población mayor de 12 años infectada, independientemente de su estado clínico o grado de fibrosis, consiguiendo así, no solo una mejoría a nivel individual, sino disminuyendo el reservorio viral en nuestro país, ya que ese grupo de enfermos leves no tratados continúan siendo un foco de nuevos contagios (10).

Incluso, dentro de los AAD ha habido una evolución en los últimos años, sustituyéndose unos por otros, teniendo en cuenta su eficacia y coste, cada vez más accesibles para el

conjunto de la población. Prueba de ello es la pauta *Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir* con *Dasabuvir* o *Sofosbuvir* más *Daclatasvir* o *Ledipasvir*.

Nos centraremos, por tanto, en los fármacos y combinaciones que actualmente están disponibles en España siguiendo las recomendaciones del V congreso nacional de la GEHEP-SEIMC de septiembre de 2019 (20):

Tabla 2

Regímenes de tratamiento en genotipos 1a, 1b y 2 en pacientes no expuestos a antivirales de acción directa, sin cirrosis o bien con cirrosis compensada (Child-Pugh A)

Genotipo	Tratamiento/nivel de evidencia	Estudios clínicos
1a y 1b	• Sofosbuvir/velpatasvir (A1) 12 semanas	Astral-1 y 5
	• Glecaprevir/pibrentasvir (A1) 8 semanas en pacientes sin cirrosis 12 semanas en cirróticos	Endurance-1, Expedition-1
	• Sofosbuvir/ledipasvir (BI) 8 semanas – Si la carga vírica del VHC es < 6.000.000 copias/ml, puede utilizarse una pauta de 8 semanas excepto: • Raza negra • Coinfectados por el VIH • Experiencia previa con AAD – No recomendado en cirróticos	Ion-1, 3 y 4
2	• Grazoprevir/elbasvir (AI) 12 semanas En 1b en todos los pacientes En 1a no se recomienda si la carga vírica del VHC es > 800.000 copias/ml, excepto en el caso de que haya constancia de no resistencias a elbasvir	C-edge-TN, C-edge-coinfection
	• Glecaprevir/pibrentasvir 8 semanas en pacientes sin cirrosis (AI) 12 semanas en cirróticos (AII) • Sofosbuvir/velpatasvir (AI) 12 semanas	Expedition-1 y 2 Astral-1, 2 y 5

AAD: antiviral de acción directa; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 3

Regímenes de tratamiento en genotipos 3, 4, 5 y 6 en pacientes no expuestos a antivirales de acción directa, sin cirrosis o bien con cirrosis compensada (Child-Pugh A)

Genotipo	Tratamiento/nivel de evidencia	Estudios clínicos
3	• Sofosbuvir/velpatasvir (A1) 12 semanas En cirróticos se recomienda añadir ribavirina si hay resistencia en NS5A o no se dispone de esta información	Astral-3
	• Glecaprevir/pibrentasvir (A1) – No cirróticos y sin factores de mala respuesta: 8 semanas – En cirróticos o si hay factores de mala respuesta: 12 semanas – En cirróticos ya tratados con pegilado-ribavirina: 16 semanas	Endurance-3, Expedition-2, Surveyor-2
4	• Sofosbuvir/velpatasvir (AI) 12 semanas	Astral-1 y 5
	• Glecaprevir/pibrentasvir (AI) 8 semanas (no cirrosis) o 12 semanas (cirrosis) • Grazoprevir/elbasvir (AI) 12 semanas y solo en pacientes sin tratamiento previo	Endurance-4, Expedition-1 y 2, Surveyor-2 C-edge-TN, C-edge-coinfection, C-edge-co star
5 y 6	• Sofosbuvir/velpatasvir (BI) 12 semanas	Pocos pacientes en los ensayos conjuntos ya comentados para otros genotipos que no permiten realizar una recomendación fuerte
	• Glecaprevir/pibrentasvir (BI) 8 semanas (no cirrosis) o 12 semanas (cirrosis)	

Pacientes con experiencia previa de tratamiento con AAD

(Ver Anexo II, categorización y graduación de la evidencia)

En pacientes que ya hayan recibido tratamiento con AAD se recomienda el rescate guiado por un estudio de resistencias. Si no se dispone de estudio de resistencias, se recomienda:

- **Genotipo 1:** Sofosbuvir (SOF)/ Velpatasvir (VEL)/voxilaprevir (VOX) durante 12 semanas (AI) tanto en no cirróticos como en cirrosis compensada. Con menos evidencia (BIII), se pueden utilizar pautas con glecaprevir (GLE)/pibrentasvir (PIB) y Sofosbuvir (SOF)/ Velpatasvir (VEL) en no cirróticos.
- **Genotipo 2:** Sofosbuvir (SOF)/Velpatasvir (VEL)/ voxilaprevir (VOX) durante 12 semanas (AII) y Sofosbuvir (SOF)/Velpatasvir (VEL) o glecaprevir (GLE)/pibrentasvir (PIB) durante 12 semanas (AIII) tanto en no cirróticos como en cirrosis compensada.

- **Genotipo 3:** Sofosbuvir (SOF)/Velpatasvir (VEL)/ voxilaprevir (VOX) durante 12 semanas (AI) en no cirróticos y cirrosis compensada.
- **Genotipos 4-6:** la misma pauta Sofosbuvir(SOF)/Velpatasvir (VEL)/ voxilaprevir (VOX) que para el genotipo 3 (AII).

Pacientes con cirrosis descompensada (Child B o C)

En todos los casos se recomienda remitir a un centro con posibilidad de trasplante hepático.

Se pautará SOF/VEL más RBV durante 12 semanas ante la imposibilidad del trasplante y en caso de que la RBV esté contraindicada, se prolongará el tratamiento a 24 semanas. Si hay fracaso previo a una combinación que contenga SOF o un inhibidor de la NS5A, se recomienda para cualquier genotipo la combinación SOF/VEL más RBV durante 24 semanas.

Pacientes con coinfección VHC-VIH

Encontrar el tratamiento adecuado en estos pacientes, requiere considerar las posibles interacciones farmacológicas entre ambas terapias y, cuando éstas se produzcan, valorar sustituir los antirretrovirales antes de comenzar el tratamiento para el VHC (10).

En la historia del tratamiento de los coinfectados tenemos como ejemplo el daclatasvir, un inhibidor de la NS5A cuyo empleo junto con el de sofosbuvir, fue autorizado por la EMA en el 2014 y por la FDA en el 2015. Los ensayos clínicos indicaron una buena eficacia de la asociación de daclatasvir y sofosbuvir, en personas con una hepatopatía descompensada, receptores de trasplante hepático y personas con una coinfección por el VIH y el VHC (65-68). Otra de las combinaciones pangénóticas empleadas en los VIH con una efectividad adecuada es la del Sofosbuvir con el Velpatasvir (SOF/VEL), también ha mostrado su utilidad en las personas que reciben una terapia sustitutiva de opioides.

4. JUSTIFICACIÓN

La justificación de este trabajo se basa en el proyecto liderado por la OMS para reducir el impacto de las hepatitis virales en el mundo, con el objetivo principal de conseguir una reducción de la incidencia en un 30% en 2020 y del 90% en 2030 y reducir la mortalidad hasta en un 65% menos de la existente antes de 2030. Gracias a este trabajo hemos revisado las medidas propuestas por la organización para que cada país las adapte a sus necesidades, haciendo hincapié en aquellas medidas de las que más se puede beneficiar su población. También ha servido como revisión para conocer las medidas que se han adoptado en nuestro país, siendo un tema especialmente actual este año, ya que, la primera revisión de objetivos está prevista para 2020-2021, por lo que este trabajo tenía como objetivo conocer si nuestro hospital (el Hospital Universitario de Canarias) ha cumplido los mismo, si estos se asemejan a las cifras conseguidas a nivel nacional y, por tanto, si estamos en el buen camino para conseguir la meta de eliminar las hepatitis virales de la lista de problemas de salud pública en 2030, en especial el VHC ahora que se dispone de un tratamiento eficaz.

5. OBJETIVOS Y FINALIDAD DEL ESTUDIO

5.1 OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Conocer el número de pacientes diagnosticados por VHC (tanto monoinfectados como coinfectados VHC-VIH) en el Servicio de Infecciones del HUC en el periodo establecido de estudio, y estudiar sus características epidemiológicas y características relacionadas con el propio VHC (forma de contagio, subtipo, tiempo de evolución).
2. Estudiar la prevalencia de cirrosis en pacientes con diagnóstico de infección por VHC, y comparar su incidencia por periodos a lo largo de estos casi 20 años.
3. Describir los distintos tratamientos administrados durante este tiempo y las distintas tasas de respuesta a los mismos.
4. Evaluar la proporción de pacientes con respuesta virológica sostenida entre las personas con tratamiento antiviral, y los factores determinantes

(adherencia al tratamiento, tipo de tratamiento administrado, existencia o no de coinfección por el VIH).

5. Comparar la respuesta al tratamiento y evolución de la enfermedad entre pacientes monoinfectados y coinfectados VHC-VIH.
6. Valorar la prevalencia de coinfección VHC-VIH, y qué papel juega la coinfección por el VIH sobre la evolución del VHC y sobre la respuesta a los distintos tratamientos utilizados a lo largo de estos casi 20 años.

5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar la incidencia de infección por VHC en distintos periodos del estudio y estudiar si hay diferencias en el tiempo de evolución de la enfermedad, forma de contagio, y forma de presentación.
2. Evaluar con los resultados obtenidos, qué medidas podríamos tomar para planificar un posible fin de la infección por VHC en un futuro no muy lejano, marcándonos el objetivo de llegar al 100% de los diagnósticos, y llegar al 100% de pacientes con VHC tratados.
3. Valorar las características epidemiológicas y los resultados conseguidos en este hospital con la tendencia que siguen los datos a nivel nacional.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO

Estudio retrospectivo de pacientes infectados por el VHC llevados en el Servicio de Infecciones del HUC, incluyendo tanto los pacientes monoinfectados por el VHC como los coinfectados por el VHC + VIH desde enero del año 2000 a diciembre del año 2019. Se estudiaron las características de la enfermedad (presentación y tratamiento y posibles coinfecciones).

6.2 PACIENTES

Recogimos los siguientes datos de las historias clínicas de los pacientes incluidos en SAP o en historia clínica en papel.

- **Características epidemiológicas:** Sexo, edad, forma de contagio, diagnóstico, existencia de otras coinfecciones, servicio hospitalario o centro de salud que remite al paciente.
- **Estudio de la enfermedad hepática:** Se valorará la situación de la enfermedad por parámetros habituales que indican deterioro o no de su función y estadio de la enfermedad hepática.
 - Estudio de fibrosis hepática: ya sea por biopsia en los pacientes más antiguos o por *fibroscan*, en aquellos de diagnóstico más reciente. Se valorará también situación de enfermedad hepática.
 - Estudios analíticos: en todos valoraremos los parámetros de función hepática: hemograma, transaminasas, TPT, albúmina, ferritina y Carga viral de VHC antes y después de tratamiento
 - En aquellos pacientes con infección por el VIH se estudiará además la situación de la enfermedad: estado inmunológico y virológica mediante la cifra de Carga Viral de VIH y número absoluto de CD4 y porcentaje y el cociente CD4/CD8. Estadio de la enfermedad. Control o no de la infección por el VIH mediante tratamiento antirretroviral en el momento de iniciar tratamiento para el VHC.

- **Grupos de estudio:**

Dividimos a los pacientes en 2 grupos y comparamos así características epidemiológicas, evolución y respuesta al tratamiento:

- **Grupo 1:** pacientes monoinfectados.
- **Grupo 2:** coinfectados VHC-VIH.

6.2.1 Criterios inclusión

Pacientes diagnosticados de infección por VHC (monoinfectados o coinfectados por el VIH) que han sido llevados en el Servicio de Infecciones del HUC entre 01/01/2000 al 31/12/2019.

6.2.2 Criterios de exclusión

Aquellos pacientes que no cumplan el criterio de inclusión.

6.3 *VARIABLES A ESTUDIAR*

- Variables epidemiológicas:
 - Edad.
 - Sexo.
 - Forma de contagio.
 - Tiempo de evolución de la enfermedad.
 - Hábitos tóxicos.
 - Coinfección por el VIH.
- Variables analíticas:
 - Hemograma: hemoglobina, plaquetas y neutrófilos.
 - Coagulación: Tiempo de protrombina (TPT), INR.
 - Bioquímica: GOT/GPT, FA/GGT, albúmina, Bilirrubina, ferritina, colesterol y creatinina.
- Clasificación de Child-Pugh para pacientes con Cirrosis Hepática (Ver anexo III).
- Fibrosis hepática: biopsia hepática o fibroscan. (Ver anexo IV).
- Marcadores séricos de fibrosis: relación AST/ALT, APRI, FIB-4, Índice de Forns. (Ver anexo V).
- Forma de diagnóstico: recogemos donde fue el diagnóstico y qué servicio vs Centro de salud, envió al paciente a nuestra consulta, con el fin de ahondar en aquellos lugares donde existe mayor prevalencia de VHC.
- Tratamiento o tratamientos para el VHC pautados y respuesta a los mismos (Respuesta viral sostenida (RVS) conseguida o no)
- Cumplimiento del tratamiento.
- Si no se consiguió respuesta viral sostenida, valoramos posibles causas de no respuesta al tratamiento.
- Éxitus del paciente durante el seguimiento: SÍ/NO.
- Éxitus relacionado con enfermedad hepática: SI/NO.

- Coinfección por el VIH:
 - Cumplimiento del tratamiento antirretroviral (TAR) y control de la enfermedad.
 - Tiempo de enfermedad de infección por el VIH.
 - Estadio CDC del paciente en la primera consulta (según la clasificación de 1993 del Center for Disease Control de EE.UU.).
 - Poblaciones linfocitarias: CD4/mm³ (nº absoluto), porcentaje de CD4 y coeficiente CD4/CD8.
 - Carga viral de VIH.

6.4 RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos será realizada por las alumnas que realizan el TFG.

7. PLAN DE TRABAJO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Recogimos todas las variables en una tabla de SPSS 20.0 para su posterior estudio estadístico. Para ello revisamos la historia clínica de cada paciente incluido en el estudio, la mayoría de ellas incluidas en el SAP, y algunas aún (las menos) en historia de papel. Todo ello realizado, bajo absoluta confidencialidad. Comenzamos en diciembre de 2019 con la realización del proyecto y presentación al Comité de Ética del HUC. Posteriormente, una vez aprobado, comenzamos con la inclusión de casos y análisis que durará unos 6 meses.

El objetivo era la presentación de este TFG en mayo de 2020, pero la alarma por COVID-19 ha impedido que podamos acudir al hospital a completar la base de datos prevista por las normas de confinamiento establecidas, ya conocidas por todos, por lo que la presentación de los resultados será parcial.

También disponemos de los datos recopilados sobre el VHC a nivel nacional publicados en 2018 que hacen referencia a los recogidos hasta el 30/09/18 para poder comparar los datos del Hospital Universitario de Canarias con éstos y conocer si se asemejan a la media nacional o incluso los mejoran y por tanto estamos más cerca de conseguir los objetivos propuestos de la OMS.

8. ASPECTOS ÉTICOS

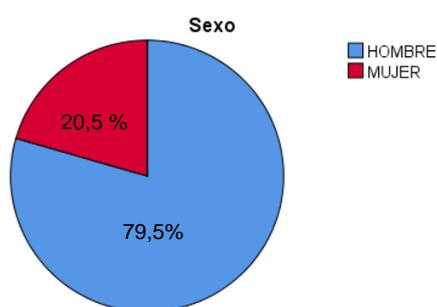
El estudio se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia en 1964 y enmendada en Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Sudáfrica (1996), Edimburgo (2000), Washington (2002), Tokio (2004) y Seúl (2008); y las Leyes y Reglamentos vigentes en Europa y España.

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo, donde con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos en el estudio, no recogimos ningún nombre en la tabla de datos de SPSS, incluyéndose los datos mediante un código asignado a cada paciente, que conocen los investigadores principales y las dos alumnas que realizan este TFG.

El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se rige por la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999.

9. RESULTADOS

Edad: En este estudio se han analizado las características epidemiológicas de los pacientes mono y coinfectados (VHC/VIH) del Servicio de Infecciones del Hospital Universitario de Canarias, recogidos entre enero del año 2000 y diciembre de 2019. En total, se dispone de una muestra de 346 pacientes (79,5% varones y 20,5% mujeres). Con una media de edad de 52,26 años, una edad máxima de 86 y mínima de 4 años, siendo la mediana en este caso de 52 años.



Estadísticos		
EDAD		
N	Válido	344
	Perdidos	2
Media	52,26	
Mediana	52,00	
Moda	51	
Rango	82	
Mínimo	4	
Máximo	86	

Figura 1: Distribución de la muestra por sexos. Tabla 1. Estadístico de la muestra por edad.

Monoinfección o coinfección con VIH: La muestra puede dividirse en dos grupos; pacientes monoinfectados (VHC) 225 pacientes (65%), donde 184 pacientes eran hombre y 41 pacientes mujeres.

Y 121 pacientes (35%) coinfectados (VHC-VIH), 91 pacientes varones y 30 pacientes mujeres.

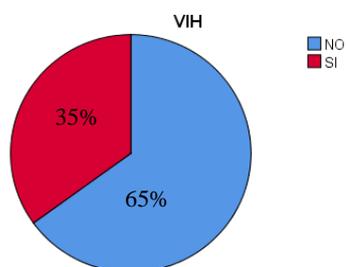


Figura 2: Distribución de la muestra por grupos mono y coinfectados.

Genotipos: Aunque existen 7 genotipos, los cuatro primeros son los más prevalentes, pudiendo englobar en estos grupos a todos los pacientes de la muestra. De los 346 pacientes que la componen, aparecía reflejado en la historia clínica el genotipo de 328 donde el más prevalente es el genotipo 1 con 201 casos (58%) que a su vez se puede subdividir en genotipo 1a 30,3% del total, lo que le convierte en el grupo más prevalente de la muestra, genotipo 1b 21,1% y genotipo 1 sin subclasificar con un 6,6% del total, además del genotipo 2 0,9% (el grupo minoritario), genotipo 3 22,5% y finalmente el resto corresponde al genotipo 4 con un 13,3% del total de la muestra.

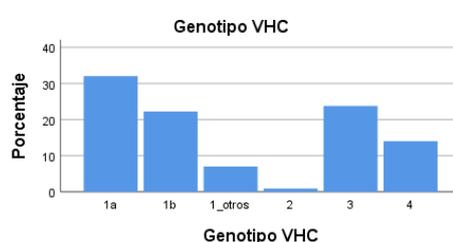


Figura 3. Distribución en porcentaje de los genotipos de VHC en la muestra.

Grado de fibrosis: El grado de fibrosis basal ha sido evaluado en 297 (85,8%) de los pacientes incluidos en la revisión, por tanto, hay un 14,2% (49 pacientes) de los que no se tiene registro de su grado de fibrosis basal. La fibrosis se clasifica en un rango de 0 a 4 grados donde 0 es ausencia de fibrosis hepática o un grado muy leve y cuatro los valores máximos.

En nuestra muestra se distribuye de la siguiente manera: F0 2 pacientes (0,6%) es el grupo minoritario, F1 el grupo más prevalente con 92 pacientes (26,6%), F2 82 pacientes (23,7%), F3 38 pacientes pertenecen a este grupo (11%) y el F4 está compuesto por los 83 restantes (24%), lo que supone el segundo grupo en frecuencia.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	F0	2	,6
	F1	92	26,6
	F2	82	23,7
	F3	38	11,0
	F4	83	24,0
	Total	297	85,8
Perdidos	Sistema	49	14,2
	Total	346	100,0

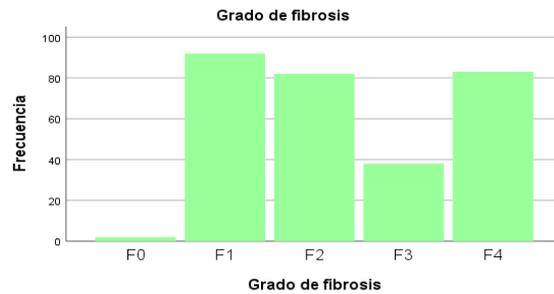


Tabla 2. Estadístico del grado de frecuencia y porcentaje en la muestra.

Figura 4. Frecuencia de fibrosis en la muestra.

Cirrosis: De los 346 pacientes, 205 no presentaban cirrosis al diagnóstico (59,2%), frente a 68 (19,7%) que sí la presentaban, quedando los 73 pacientes restantes (un 21,1% del total de la muestra) como pérdidas, ya que, no aparecía reflejado en los datos consultados su estado.

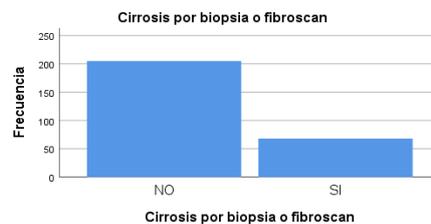


Figura 5. Distribución en frecuencia de la cirrosis en la muestra.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NO	205	59,2
	SI	68	19,7
	Total	273	78,9
Perdidos	Sistema	73	21,1
	Total	346	100,0

Tabla 3. Estadístico de la frecuencia y porcentaje de cirrosis en la muestra.

9.1 LIMITACIONES

Debido a la declaración del estado de alarma, no ha sido posible recopilar todos los datos previstos para este trabajo, contando principalmente con los valores epidemiológicos, con respecto a los pacientes atendidos en el servicio durante el periodo de tiempo estudiado.

Uno de los factores que limitó la obtención de la mayoría de datos de algunos pacientes es que parte de su historia clínica se encuentra en el centro penitenciario Santa Cruz de Tenerife II, donde muchos de ellos fueron diagnosticados y tratados y por tanto en su historia digital está recogido un resumen de su situación pero no todas las variables consideradas en este estudio. Siendo éste un servicio dependiente del HUC, disponíamos de algunos datos relativos a ellos, sin embargo, la intención inicial era identificar a todos los pacientes de la muestra que estaban en esta situación para solicitar todos los informes juntos, pero la declaración del estado de alarma impidió que se pudiera solicitar estos datos al centro.

10. DISCUSIÓN

El Ministerio de Sanidad publicó en el PEAHC los registros basales disponibles de los pacientes a nivel nacional hasta septiembre de 2018 (16).

En España la edad media de los pacientes infectados es de 56 años, con un rango de (2-96).

Los hombres encabezan el mayor porcentaje de infectados con un 62,89% (n=42.064) de los registros, frente a un 37,11% (n=24.875) de las mujeres.

En nuestra muestra el 79,5% eran varones y 20,5% mujeres, manteniendo la tendencia nacional. La media de edad es similar, siendo en nuestro caso de 52,26 años, una edad máxima de 86 y mínima de 4 años, siendo la mediana en este caso de 52 años.

Que la media, la mediana y la moda en nuestro estudio tengan unas cifras prácticamente iguales nos describe una curva de distribución normal de la muestra donde la mayoría de la edad de los pacientes se aglutinan en torno a los 52 años y pocos pacientes presentan edades extremas. Esto se podría justificar, según una revisión publicada en 2006, a la relación entre el consumo de drogas por vía parenteral y la generación nacida entre 1956

a 1971 (actualmente corresponde al grupo de edad entre 49 y 64 años) lo que supuso un pico de incidencia de esta enfermedad en nuestra sociedad, ya que, se sospecha que muchos de los diagnosticados en esta franja de edad adquirieron el virus por esta vía; muchos de ellos también se habrían expuesto de esta forma al VIH, lo que explicaría la elevación discreta de coinfecciones en este grupo (12). Por otra parte, hay referencias de otro pico de incidencia de VHC en pacientes mayores de 74 años debido al uso de jeringuillas de vidrio reutilizables y la falta de cribado de las transfusiones sanguíneas. Actualmente, estas prácticas no suponen una vía de contagio en nuestro medio, pues desde 1990 se lleva a cabo un cribado de todos los productos derivados de la sangre antes de ser transfundidos (11), aunque en otras sociedades sí se debe tener en cuenta como posible vía de contagio.

Estas vías principales de contagio junto con las relaciones sexuales de riesgo principalmente en grupos homosexuales, reclusos, migrantes... se relacionan con la mayor prevalencia en el sector masculino en comparación con el femenino. En este último grupo, la transmisión materno infantil en mono y coinfectadas son raras en nuestro medio, gracias a los cribados que se llevan a cabo durante la gestación.

Los pacientes coinfectados con VIH son 12.361 paciente (18,48%), en el HUC hay registrados 225 pacientes mono infectados (VHC) (65%) y 121 pacientes (35%) coinfectados (VHC-VIH).

El VIH y el VHC tienen una vía de transmisión en común, las drogas inyectables, esto ha hecho que la coinfección por estos dos virus sea frecuente en nuestro medio, sin embargo, en los últimos años, esta tendencia ha disminuido, siendo la infección por relaciones homosexuales sin medidas de protección la vía mayoritaria de contagio del VIH (15), quedando las conductas de consumo de drogas por vía inyectable relegadas a un segundo plano, lo que ha producido que las personas que padecen estas infecciones no tienen en la actualidad una vía de infección común ampliamente extendida, por lo que deben coexistir más de una práctica de riesgo para adquirir las dos entidades.

En España, los genotipos más frecuentes en 2014 eran el *1b* (43,8%), el *1a* (25,5%) y el *3* (19,6%) (2,3). En la nueva actualización, el genotipo más prevalente sigue siendo el *1*, donde el subtipo *1a* suma 17.331 pacientes (25,91%) y el *1b* 30.235 pacientes (45,20%).

El segundo más frecuente es el 3 con 8.183 pacientes (12,23%). Por otra parte, el genotipo 2 es el que presenta un menor número de casos 1.489 (2,23%).

En nuestra área el genotipo más frecuente sigue siendo el 1 con 201 casos (58%), (subtipo *Ia* 30,3% del total, subtipo *Ib* 21,1% y genotipo *I sin subclasificar* con un 6,6% del total).

El genotipo 3, al igual que en el resto del país ocupa el segundo lugar (22,5%) y el genotipo 2 0,9% en nuestro hospital, siendo el genotipo que presenta la menor frecuencia en ambos estudios.

Estos datos confirman la alta correlación entre los genotipos predominantes en nuestra región en comparación con la distribución nacional. Esto es así debido a que el virus sigue una distribución geográfica uniforme, siendo predominante en nuestro continente el tipo 1 y 3.

El grado 4 de fibrosis (F4), es el más numeroso con 23.127 pacientes (34,58%) del total, en cambio el grado 0 (F0) cuenta con 1.827 pacientes (2,73%) siendo el grupo minoritario.

En nuestra muestra se distribuye de la siguiente manera: F0 2 pacientes (0,6%) es el grupo minoritario también y en F1 y F4 hay 92 pacientes (26,6%) y 83 (24%), respectivamente.

Las hepatitis crónicas (B y C) cursan de forma asintomática y los pacientes conocen su infección en estados avanzados, esto explica por qué hay tan pocos pacientes con F0 y aumenta la incidencia en grados mayores de fibrosis.

Los pacientes sin cirrosis al diagnóstico son mayoritarios frente a los pacientes con cirrosis, suponiendo un 43.762 que no (65,42%), frente al 34,58% del total que sí. En nuestro servicio ocurre algo similar, de los 346 pacientes, 205 no presentaban cirrosis al diagnóstico (59,2%), frente a 68 (19,7%) que sí la presentaban.

11. CONCLUSIONES

El estudio de la epidemiología de las hepatitis por virus C en nuestro medio es de gran valor; nos permite comprender la magnitud de este problema de salud pública y qué medidas tomar en consecuencia para conseguir finalmente un objetivo común, su erradicación.

La escasa sintomatología de estas hepatitis víricas crónicas nos hace plantearnos la importancia de llevar a cabo medidas de detección tempranas para evitar su evolución y las consecuencias fatales que podrían tener en los pacientes como pueden ser la insuficiencia hepática, la cirrosis, el hepatocarcinoma o incluso la muerte.

Pero ¿dónde cribar? Como se evidencia en los resultados la edad media de la muestra nos sitúa en un grupo poblacional que ronda los 50 años y como antecedente principal tenemos, la adicción a drogas por vías parenteral. Por tanto, detectar los grupos de riesgo de forma temprana es fundamental para poder evitar el contagio y la posterior transmisión.

Pero igual de importante que su detección es su prevención, para ello y nuevamente conociendo esos grupos se pueden tomar medidas como educación sanitaria, promover el uso de preservativo, jeringuillas de un solo uso, medidas higiénicas en establecimientos donde se realicen tatuajes, piercings...estas medidas son eficaces, prueba de ello, ha sido los controles en las transfusiones que desde que se empezaron a realizar en 1990 en nuestro país ha disminuido de forma significativa el contagio por esta vía, donde antiguamente era la principal transmisora.

También debemos señalar que actualmente, no existe una vacuna contra este tipo de hepatitis, a diferencia de la infección por el virus A o B donde sí la hay; y en este último ejemplo, sus cifras de contagios se han reducido; siendo menores en aquellos países con una cobertura vacunal mayor.

Por otra parte, aunque en un porcentaje menor de los casos, en nuestro país y en nuestra muestra se detectan pacientes con cirrosis avanzada. Según los últimos estudios, contamos a día de hoy con tratamientos efectivos como son los AAD, sin embargo, hace unos años esto no era posible, a investigación ha sido la clave para cambiar de forma radical el curso de esta enfermedad.

Revisando la bibliografía existente respecto a este tema, nos hemos dado cuenta de que, medidas como las expuestas al comienzo de en este trabajo, demuestran que muchas de las enfermedades más prevalentes, sobre todo aquellas transmisibles, pueden reducir notablemente su incidencia si se dedicasen más recursos a la investigación de nuevas terapias, eliminando los estados de portador. La prevención coordinada reduciría los nuevos contagios a la vez que se permite la accesibilidad a toda la población. Solo así se conseguirá reducir el número de casos prevalentes y romper el ciclo de contagios, evitando de forma indirecta los casos nuevos.

12. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DURANTE LA REALIZACIÓN DEL TFG?

Valores:

La realización de este estudio nos ha permitido desarrollar nuestras aptitudes en el trabajo de equipo, ya que no solo hemos tenido que compaginar nuestra forma de trabajar, sino también integrarnos y adaptarnos al Servicio de Infecciones y su organización. Prueba de ello, es la evolución en la recogida de datos, donde hasta hace unos años, las historias clínicas estaban en papel y actualmente en formato digital, incluso ciertas enfermedades como el VHC o el VIH cuentan con sus propias plataformas de almacenamiento de datos, que además permiten un acceso más fácil y directo a esta información.

Por otra parte, hemos aprendido que, de cara al futuro nos dedicaremos a una profesión de “servicio a los demás”, por tanto, el valor del trabajo en equipo, donde cada individuo aporte su mejor versión, debe prevalecer frente a las individualidades.

Esto nos ha permitido conocernos mejor a nosotras mismas, explorando las áreas en las que cada una destaca y distribuyendo la carga de trabajo en base a ello.

Uno de los puntos más difíciles de aceptar y, a la vez, uno de los que salimos más fortalecidas, ha sido el aprender a gestionar el estrés que supone realizar un trabajo de estas características con una base de datos incompleta por motivos que escapan de nuestro control y, no desistir, sino enfrentar la adversidad y sacar el trabajo adelante. Esto nos ha ayudado a entender que, en la vida, como en los estudios, no siempre obtenemos los

objetivos propuestos y no por ello debemos frustrarnos y renunciar, sino que nos enfocamos hacia nuevos caminos de los que también se puede obtener aprendizaje.

La realización de este trabajo nos ha acercado más aún al conocimiento de la ética profesional y el concepto de “secreto profesional” pues, al inicio del mismo, tuvimos que comprometernos con el comité ético del hospital; siendo conscientes en ese momento de que íbamos a manejar datos confidenciales de algunos pacientes y que el tener acceso a su historia clínica y otros datos personales no nos legitima a buscar más allá de lo estrictamente necesario para nuestro estudio. Manteniendo siempre el anonimato de los participantes al manejar una base de datos paralela sin datos personales que puedan identificar a los pacientes, sino asignándoles un número de orden fijo para posteriores consultas.

Manejo de nuevas herramientas:

Para poder desarrollar este trabajo hemos tenido que usar programas informáticos prácticamente desconocidos para nosotras como es el SPSS, del cual hemos aprendido tanto a confeccionar variables para, en un primer momento, utilizarlo como base de almacenamiento de nuestros datos y, posteriormente, emplearlo para hacer los cálculos relativos a nuestro estudio y obtener resultados en formato gráfica, tabla...

Otro programa crucial para el desarrollo de nuestro trabajo es el SAP, aunque era un programa que veíamos utilizar a diario en nuestras prácticas clínicas, no es hasta este trabajo donde hemos podido conocer de forma personal sus entresijos y funciones. El acceso más directo a la información que necesitábamos ha supuesto un ahorro sustancial de tiempo, permitiéndonos obtener los datos mucho más rápido en relación con las primeras veces. Esto se debe principalmente, al SITHepaC, una valiosa herramienta dentro del SAP, creada por el Ministerio de Sanidad, siguiendo las propuestas de la OMS, donde, de forma ordenada, clara y fácil se accede a la mayoría de los datos relevantes acerca del estado del paciente en relación con su enfermedad.

La búsqueda bibliográfica de rigor ha sido una constante en nuestra formación profesional de los últimos seis años, sin embargo, nunca había sido tan exhaustiva entorno a un tema concreto, por lo que hemos tenido que mejorar no solo nuestras técnicas de búsqueda, ampliando nuestras fuentes principales de información, sino que también tuvimos que aprender a cribar la información encontrada para quedarnos solo con aquella que estuviera

más actualizada y aportase datos de valor para enriquecer tanto el estudio como nuestros conocimientos respecto al tema en cuestión.

Conocimientos teóricos:

El conocimiento de la enfermedad que se va a estudiar es fundamental para poder comprender la finalidad de un trabajo y facilitar la búsqueda de datos, la importancia o no de éstos en el estudio y su aplicabilidad en la práctica médica futura.

En nuestro caso, las hepatitis virales, en especial, la provocada por el VHC, pertenece a uno de los proyectos que la OMS tiene en su agenda 2030, siendo la primera estrategia mundial del sector de la salud contra esta enfermedad, por lo que al ser un tema tan relevante a nivel mundial, con un objetivo final que puede suponer la disminución/erradicación de esta enfermedad hasta ahora “silente”, nos emocionó y motivó a querer conocer más acerca del tema, buscando no solo aquellas medidas que se han adoptado en nuestro país, sino también las sugeridas por esta institución para los países más desfavorecidos que no cuentan con un sistema sanitario tan accesible y que ofrezca cobertura a prácticamente una totalidad de la población como el nuestro.

Gracias a la búsqueda de información y a la importancia de la OMS en nuestro tema de estudio, hemos podido conocer más en profundidad la labor de esta organización, no solo como promotor de salud y referente de crisis sanitarias globales, como la que se está viviendo en estos momentos con la pandemia del COVID-19; sino el poder conocer sus acciones más allá de las sonadas en los medios de prensa, descubriendo que en sus programas integran diferentes medidas para que cada estado miembro pueda adoptar aquellas que se ajustan a las necesidades de su sistema sanitario y las necesidades de su población. Promoviendo así, metas globales, pero con objetivos individuales que supongan un impacto real en cada sociedad. Esto lo podemos ver en cómo ciertos países deben cribar la sangre que se va a transfundir para reducir sus contagios, pero en España esa vía no supone un problema, por lo que aquí se crearon herramientas como el SITHepaC para hacer un seguimiento de la población y conocer el estado de la enfermedad o financiar las terapias curativas para reducir la prevalencia en el país.

Las enfermedades crónicas suponen una carga para el paciente, ya no sólo desde el punto de vista de su salud, sino también emocionalmente. En estos meses, hemos recogido en la base de datos pacientes retratados varias veces, hasta que la aparición de los AAD ha

supuesto en muchos de ellos la cura definitiva. Es por ellos que hemos comprendido la importancia de la investigación en nuevas terapias que supongan una alternativa a los tratamientos convencionales, ya que, muchas veces estos últimos, por su baja tolerabilidad y la aparición de efectos secundarios, suponían el abandono de la terapia.

La realización de este TFG nos ha permitido, como señalamos en el título, conocer el pasado de la enfermedad, su presente y las medidas puestas en marcha para que, finalmente, en los próximos años podamos dejar de ver las hepatitis virales como un problema de salud pública y, si nos permiten el atrevimiento, en un futuro un poco más lejano, la erradicación de la enfermedad.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021: towards ending viral hepatitis. 2016. Available from <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>.
2. Gower E. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection *Journal of Hepatology* 2014 vol. 61 j S45–S57
3. Bruggmann P. et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *Journal of Viral Hepatitis*, 2014, 21, (Suppl. 1), 5–33
4. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la Hepatitis. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/es>. Actualizado en abril 2017. (Consultado el 14 de abril de 2020).
5. Cuadrado LS, Gómez M, Escudero M, Rodríguez EA, Gámez B, García V, et al. Prevalence of the Hepatitis C in the Spanish population. The PREVHEP study (ETHON COHORT). *Gastroenterol Hepatol*. 2017; 40:1-2.
6. WHO.int/es [actualizado 9 Jul 2019; citado 15 May 2020] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
7. MSCBS. 2015. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de salud. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstategicoHEPATITISC/docs/plan_estragico_hepatitis_C.pdf
8. Guías AEEH/GEHEP de manejo de la Hepatitis C [julio de 2018]. Disponible en: aeeh.es/wp-content/uploads/2018/07/GUIA-DE-TRATAMIENTO-VHC_2018.pdf. (Consultado el 20 de abril de 2020).
9. Buti M, Esteban R. Hepatitis C virus genotype 3: a genotype that is not ‘easy-to treat’. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9:375-85.

- 10.** Organización Mundial de la Salud. Guidelines for The Care And Treatment Of Persons Diagnosed With Chronic Hepatitis C Virus Infection. Disponible en <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/es/>; Publicado en Julio 2018. 110p.
- 11.** Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *Int J STD AIDS*. 2004; 15:7-16.
- 12.** Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(3):113-7
- 13.** Anónimo. 2019. Informe sobre drogas 2019 España. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, Ministerio de sanidad consumo y bienestar social. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/delegacionGobiernoPNSD/relacionesInternacionales/unionEuropea/docs/20190725_InformeDrogasEspana2019_EMCCDDA_DGPNSD.pdf
- 14.** Omata M, Kanda T, Wei L, Yu ML, Chuang WL, Ibrahim A, et al. APASL consensus statements and recommendations for hepatitis C prevention, epidemiology, and laboratory testing. *Hepatol Int*. 2016; 10:681-701.
- 15.** Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47:1-39.
- 16.** MSCBS. 2018. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de salud. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/Plan_Estrategico_Abordaje_Hepatitis_C_\(PEAHC\).pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/Plan_Estrategico_Abordaje_Hepatitis_C_(PEAHC).pdf)
- 17.** Hernández MD, Sherman KE. HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2011; 6:478-82.
- 18.** Aguilera Guirao A, Alonso Fernández R, Córdoba Cortijo J, Fuertes Ortiz de Urbina A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. 50. Alonso Fernández R (coordinador). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2014.

19. MSCBS. 2017. Informe de situación del Plan Estratégico para el Abordaje de la hepatitis C crónica presentado al consejo interterritorial del SNS. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/informeSituacionPEAHCPresentadoCISNS_Jun2017.pdf

20. García Deltoro M, Ricart Olmos C. Infección por el virus de la hepatitis C y nuevas estrategias de tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019; 37(Supl 1):15-19.

14. ANEXOS

Anexo I: registro básico SITHepaC

REGISTRO BASAL (primera consulta)	REVISIONES (visitas sucesivas)
1. Datos generales: Código paciente (CIP-Autonómico), sexo, año nacimiento, origen de datos (CCAA, INGESA, Mutualidades e Instituciones Penitenciarias).	1. Datos generales: Confirmación de los anteriores.
2. Datos clínicos: Genotipo; Grado de fibrosis; Cirrosis (compensada/descompensada); Situación respecto a trasplante hepático (trasplantado/lista de espera); Hepatocarcinoma; Enfermedad extrahepática por VHC; Carga viral.	2. Datos clínicos: RVS 12s y 24s y confirmación anual; Progresión de enfermedad; Situación respecto a trasplante.
3. Datos terapéuticos: Tratamientos previos; Tratamiento iniciado con fecha.	3. Datos terapéuticos: Continúa con tratamiento (si/no); Interrupción del tratamiento (si/no), en caso afirmativo fecha y motivo; Inicio de nuevo tratamiento (si/no)

Anexo II: Criterios de la IDSA para la categorización y graduación de la evidencia

Categoría y grado	Definición
<i>Fuerza de recomendación</i>	
A	Buena evidencia para sostener una recomendación de uso.
B	Evidencia moderada para sostener una recomendación de uso.
C	Poca evidencia para sostener una recomendación
D	Evidencia moderada para sostener una recomendación en contra del uso.
E	Buena evidencia para sostener una recomendación en contra del uso
<i>Calidad de la evidencia</i>	
I	Evidencia de ≥ 1 estudio controlado, debidamente aleatorizado.
II	Evidencia de ≥ 1 estudio clínico bien diseñado, sin asignación aleatoria, de estudios analíticos de cohortes o caso-control (preferentemente de >1 centro), de múltiples series temporales o de resultados dramáticos de experimentos no controlados.
III	Evidencia de opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

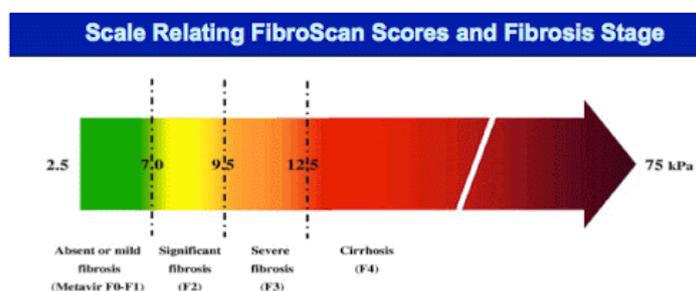
Anexo III-Clasificación de CHILD–PUGH para pacientes con cirrosis hepática:

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Ascitis	No	Leve	Moderada-severa
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albúmina (mg/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,8-2,3	>2,3
Encefalopatía	Ausente	Grado 1-2	Grado 3-4

Estadio	Suma de puntos
A	5-6
B	7-9
C	>= 10

Anexo IV: Grados de fibrosis hepática Fibroscan

Los **grados de fibrosis** (F) en personas con enfermedad **hepática** se dividen en 4 siendo F0 = no **fibrosis** y F4 = máxima **fibrosis** o cirrosis. Los valores del **Fibroscan**[®] se relacionan con los **grados de fibrosis** de la siguiente manera: menor de 7,6 kPa = F0 - F1; 7.7 - 9,4 kPa = F2; 9,5 - 14 kPa = F3; superior a 14 kPa = F4.



Anexo V: Marcadores séricos que permiten identificar fibrosis

- La **relación AST/ALT**: En la mayoría de los casos de hepatitis viral crónica, la relación AST / ALT es inferior a 1,0. El hallazgo de una relación AST / ALT mayor a 1,0 en un paciente con enfermedad hepática no alcohólica debe sugerir la presencia de cirrosis.
- **APRI (AST-Platelet Ratio Index)**: Se calcula de la siguiente manera: $APRI = \left[\frac{\text{nivel AST}}{\text{valor superior de la normalidad de la AST}} \div \frac{\text{recuento de plaquetas (10}^9\text{/L)}}{100} \right] \times 100$.
- **FIB-4**: Consiste en una combinación de cuatro variables simples: AST, ALT, edad y recuento de plaquetas. Se calcula con la siguiente fórmula: $\text{Índice FIB-4} = \left[\frac{\text{edad (en años)} \times \text{AST (en UI/L)}}{[\text{recuento de plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \text{ALT (UI/L)}]^{1/2}} \right]$.
- **Índice de Forns**: Este índice combina cuatro variables simples: recuento de plaquetas, niveles de colesterol, edad y gamma-glutamilttransferasa (GGT).