



Universidad Miguel Hernández
Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología

Tesis Doctoral

CARGA DE ENFERMEDAD POR HEPATITIS C EN ESPAÑA

Ana García Fulgueiras

Directoras: Dra. Julia del Amo Valero y Dra. Victoria Valls Jiménez

San Juan de Alicante
2012





Dr. Ildfonso Hernández Aguado, Director del Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández

CERTIFICA:

Que **Ana García Fulgueiras** ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de tesis doctoral titulada "*Carga de enfermedad por hepatitis C en España*", cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo en forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de doctor.

Lo que certifico en San Juan de Alicante, a 9 de Julio de 2012

Fdo.: Ildfonso Hernández Aguado
Director del Departamento




Dra. Julia del Amo Valero, Investigadora del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III y **Dra. Victoria Valls Jiménez**, Profesora Asociada del Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología de la Universidad Miguel Hernández,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria para acceder al grado de Doctor, que lleva por título “*Carga de enfermedad por hepatitis C en España*” de la que es autora **Ana García Fulgueiras**, ha sido realizada bajo su dirección.

Y para que así conste expedimos la presente certificación en San Juan de Alicante a 9 de Julio de 2012



Julia del Amo

Fdo.: Julia del Amo Valero

Fdo.: Victoria Valls Jiménez



A mi hijo Jorge

A mis padres



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar las gracias a Rocío García Pina, compañera en el trabajo diario y coautora de las publicaciones resultantes de esta investigación, por su estrecha colaboración en este trabajo, imprescindible para llevar a cabo y finalizar este proyecto de investigación.

A Visitación García-Ortuzar -compañera también en el quehacer diario-, Consuelo Morant, Elena Álvarez, Ricard Gènova y Nerea Fernández, coautores también de alguno o varios de los trabajos resultantes de este estudio, por sus valiosas aportaciones en este proyecto de investigación.

A Rafael Bárcena Marugan (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), María Buti Ferret (Hospital Vall D'Hebron, Barcelona), Javier García Samaniego (Hospital Carlos III, Madrid) y Ramón Planas Vila (Hospital German Trias I Pujol, Badalona) por su asesoramiento y su gran contribución como reputados expertos en un panel de discusión.

A mis otros compañeros del Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de Murcia, donde se ha desarrollado la mayor parte de este trabajo, especialmente a Consuelo Martínez y Emilia Madrigal por su asesoramiento sobre las convenciones de codificación para la mortalidad, a María Dolores Chirlaque y Diego Salmerón por su apoyo con las convenciones de codificación para el cáncer, a Jose María Huerta y Esperanza Ríos por su amable disposición a cualquier ayuda técnica y a Encarna Gutierrez por su compañerismo y amistad a lo largo de muchos años de vida laboral.

A Idefonso Hernández, director del Departamento de Salud Pública de la Universidad Miguel Hernández, por haberme facilitado la realización del doctorado en dicho departamento, y junto con Joaquín García Aldaguer, también de la UMH, hacer sencillos todos los trámites universitarios.

A Victoria Valls, profesora en la Universidad Miguel Hernández, por su disponibilidad y colaboración durante el proceso de preparación de esta memoria de investigación y su contribución y sugerencias como codirectora de esta tesis para su presentación en el Departamento de Salud Pública

A Julia del Amo, investigadora en el Instituto de Salud Carlos III, por animarme a realizar el doctorado y compartir conmigo su dilatada experiencia en investigación durante años de trabajo en un proyecto multicéntrico, su confianza en mi trabajo y su asesoramiento en esta memoria de investigación como codirectora de esta tesis.

Y por último, quiero agradecer a Pedro Aparicio su apoyo y motivación constantes durante toda la elaboración de este trabajo y en relación a mi quehacer profesional, y su insustituible consejo para discernir lo anecdótico de lo fundamental en el trabajo de investigación.

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por una ayuda del Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad (FIS041411).



ÍNDICE



1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. Epidemiología del Virus de Hepatitis C (VHC)	17
1.1.1. Aspectos Generales	17
1.1.2. Sistemas de Vigilancia Epidemiológica	27
1.1.3. Situación Epidemiológica global, en Europa y España	30
1.2. Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) como medida de carga de enfermedad	45
1.3. Estimación mediante AVAD de la Carga de Enfermedad por VHC	48
1.3.1 Retos a afrontar para realizar este análisis	50
1.3.2. En relación con mortalidad y cálculo de Años de Vida Perdidos	51
1.3.3. En relación con morbilidad y cálculo de Años Vividos con Discapacidad	52
1.3.4. Estado de la cuestión	53
1.4. Justificación de la unidad temática de las publicaciones presentadas	54
2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
2.1. Hipótesis	59
2.2. Objetivo General y Objetivos Específicos	61

3. METODOLOGÍA GENERAL	63
3.1. Estimación de Años de Vida Perdidos (AVP)	65
3.2. Estimación de Años de Vividos con Discapacidad (AVD)	67
3.3. Estimación de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD)	70
4. RESULTADOS	73
4.1. Artículo 1.- Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain.	75
4.2. Artículo 2.- Burden of disease related to hepatitis C and hepatitis B in Spain: a methodological challenge of an unfolding health problem.	85
4.2.1. Ficheros Adicionales	95
4.3. Resumen de los principales resultados	107
5. DISCUSIÓN GENERAL	117
5.1. Aspectos Metodológicos	120
5.2. Principales Resultados	126
5.3. Limitaciones	133
5.4. Implicaciones en Salud Pública	136
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	139
7. BIBLIOGRAFIA	145
8. APÉNDICE	159
8.1. Otras publicaciones relacionadas con la tesis	161
8.2. Otras publicaciones en epidemiología	162



1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología del Virus de Hepatitis C

1.1.1. Hepatitis C: Aspectos Generales

La hepatitis C se considera actualmente una enfermedad de alcance global que constituye una amenaza importante para la salud pública mundial. La infección por el virus de hepatitis C (VHC) puede desarrollarse como una afección leve o asintomática de solo unas semanas de duración, hasta constituir una enfermedad del hígado lentamente progresiva que puede ocasionar una patología severa, como cirrosis hepática y cáncer de hígado, décadas después de la infección. Se estima que unos 130 a 170 millones de personas están infectadas por el VHC en el mundo - lo que constituye una pandemia viral cuatro a cinco veces superior a la del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) - y que en torno a 350.000 personas mueren anualmente en el mundo como resultado de infección por VHC [Hatzakis 2011, Lavanchy 2011].

La transmisión del VHC en Europa, Estados Unidos y Japón ha disminuido enormemente desde la identificación del virus en 1989, gracias en gran parte a la utilización de instrumental médico desechable y al cribado del suministro de sangre que ha disminuido el riesgo de hepatitis asociada a transfusión a un nivel insignificante. Sin embargo, continúan ocurriendo nuevas infecciones, principalmente como resultado del uso de material contaminado por los usuarios de droga inyectada (UDIs) y por otros medios de exposición percutánea. En países de bajos ingresos la transmisión está mucho menos controlada. Los diferentes países enfrentan diferentes retos frente al VHC, ya que en algunos ni siquiera se realiza cribado de la sangre a trasfudir mientras que en otros el mayor reto es diagnosticar y hacer accesible el tratamiento a los infectados crónicos, pero todos comparten en general un nivel muy bajo de concienciación de la gravedad del problema [Shepard 2005, Gravitz 2011].

Historia Natural

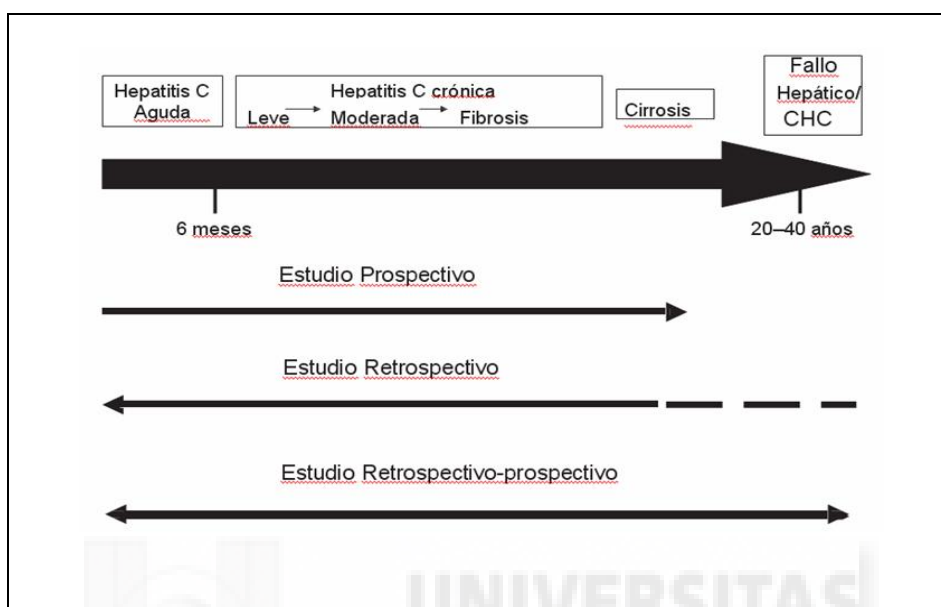
El primer contacto con el virus de hepatitis C genera una infección que suele ser asintomática, por lo que la infección raramente es diagnosticada en la fase aguda, aunque puede presentarse en un porcentaje de casos como un cuadro de aparición insidiosa, con anorexia, molestias abdominales vagas, náusea, vómito e ictericia. La evolución de esta primoinfección puede seguir dos rutas muy diferentes. Aproximadamente un 25-30% de los pacientes resuelven la primoinfección completamente, eliminando la totalidad de las células infectadas, por lo que el individuo se recupera completamente. El 70-75% restante no es capaz de eliminar el virus, manteniéndose una constante replicación viral con una carga viral claramente detectable, que varía de una manera importante entre individuos. Estos pacientes infectados crónicamente suelen permanecer asintomáticos durante años o presentar una clínica insidiosa y poco florida, con picos recurrentes de destrucción de hepatocitos que se traduce en picos de elevación de transaminasas en sangre, siendo raro el aclaramiento espontáneo de la viremia.

La mayoría de las personas con infección crónica presentarán una hepatitis crónica con un grado variable de progresión de la inflamación y fibrosis hepática. Un porcentaje considerable desarrollarán cirrosis (10-20% de los infectados tras 20-40 años), siendo en estos pacientes en los que usualmente ocurren las complicaciones graves como cirrosis descompensada, cáncer hepático y muerte. Entre los factores que aceleran la progresión clínica de forma bien establecida se encuentran el alto consumo de alcohol, la coinfección con VIH o virus de hepatitis B (VHB), el sexo masculino y una mayor edad en el momento de la infección. Una vez establecida la cirrosis, el riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC) es de 1-4% al año. El CHC también puede ocurrir sin cirrosis pero es raro [Lauer 2001, Doré 2003, Law 2003, Heymann 2004, Seeff 2009].

Este desarrollo de la enfermedad puede ocurrir a lo largo de dos a cuatro décadas, por lo que se han utilizado diferentes estrategias (estudios prospectivos, retrospectivos y retrospectivos-prospectivos) para establecer la frecuencia y tasa de progresión de la enfermedad crónica

hepática en sus diferentes estadios (figura 1), permaneciendo la historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C en permanente revisión.

Figura 1. Estrategias utilizadas para establecer la historia natural de hepatitis C



Fuente: Adaptado, con permiso de Wiley company, de Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968-2009). Liver International 2009; 29 (s1):89-99.

Manifestaciones extrahepáticas

El virus de la hepatitis C ha sido implicado también en un número variable de manifestaciones extrahepáticas, que incluyen desde patologías para las cuales se ha observado una asociación epidemiológica y plausibilidad biológica hasta observaciones anecdóticas sin pruebas claras de causalidad. Las patologías linfoproliferativas de células B (crioglobulinemia mixta y linfoma no-Hodgkin) son las patologías extrahepáticas más relacionadas con VHC. Sin embargo, incluso si estas asociaciones fueran causales, el porcentaje de casos de estas enfermedades atribuibles a VHC sería bajo [Negri 2004, Zignego 2008, Jacobson 2010]. Por ello, y dado que existe controversia o inconsistencias al respecto, las manifestaciones extrahepáticas posiblemente debidas a VHC no han sido incluidas en este estudio de carga de enfermedad por hepatitis C en el que solo se consideran los estadios de enfermedad hepática que claramente forman parte de la historia natural de la infección por VHC.

Características del VHC

El virus de la hepatitis C fue identificado en 1989 [Choo 1989]. Desde entonces la disponibilidad de una prueba para detectar anticuerpos frente a VHC ha evidenciado que gran parte de las hepatitis clasificadas hasta entonces como hepatitis no A no B eran causadas por este virus. Se trata de un virus RNA que pertenece a la familia de los flavivirus, la cual incluye, por ejemplo, al virus de la fiebre amarilla. La infección por el VHC parece ser un proceso altamente dinámico con una tasa media de replicación de 10^{12} viriones por día. El virus infecta fundamentalmente hepatocitos, aunque también otras células, lo que explica el desarrollo de una nueva infección por hepatitis C en enfermos transplantados a los que se ha eliminado el hígado infectado. Se trata de un virus no citopático o muy pobremente citopático, siendo la mayor parte de la destrucción de hepatocitos secundaria a la respuesta inmune que destruye las células infectadas [Chisari 2005]. Esta continua replicación viral, y fruto de ello, una continua destrucción de células infectadas por el virus por parte del sistema inmune, conduce a un cuadro de hepatitis crónica (leve, moderada o grave) que puede ocasionar un daño hepático grave. Esta información es muy trascendente en relación con una posible vacuna ya que la mayoría de vacunas eficaces frente a virus disponibles actualmente protegen frente a virus agudamente citopáticos, mientras que resulta difícil, con la excepción del estable virus DNA de la hepatitis B, generar vacunas frente a aquellos virus con tendencia a persistir como el VIH o el VHC [Houghton 2005].

Su genoma es una molécula de ARN de cadena simple y se han identificado 6 principales genotipos del VHC, aunque se han descrito hasta 11, y aproximadamente 100 subtipos. Son escasos los datos en cuanto a diferencias genotípicas en el cuadro clínico o evolución a cirrosis o carcinoma hepatocelular. Sin embargo, su determinación sí es importante para la valoración pronóstica de la hepatopatía crónica ya que los genotipos sí se relacionan con la respuesta al tratamiento antiviral [Thomson 2009, Te 2010]. Otra de las características más importantes de este virus es su alta tasa de mutaciones, debido a la baja fidelidad de copia de la RNA polimerasa viral. Ello hace que dentro de cada paciente existan variantes virales muy relacionadas pero diferentes denominadas cuasiespecies. La presencia de una población viral tan heterogénea es

probablemente uno de los principales factores que posibilita la persistencia del VHC de por vida en el huésped y tiene una especial relevancia en la resistencia a los nuevos tratamientos en donde se utilizan inhibidores de la proteasa o del ARN [Chisari 2005, Rehermann 2005, Thomson 2009].

Diagnóstico de la infección

Se realiza mediante análisis serológicos para la detección de anticuerpos específicos frente al VHC (anti-VHC) y confirmación de los resultados positivos por análisis moleculares sensibles para ARN del VHC. Los anticuerpos aparecen 2 a 8 semanas tras la infección aguda. Como prueba de cribado se utiliza un enzimoimmunoensayo (EIA) de tercera generación que permite conocer la existencia o no de anticuerpos específicos frente al VHC. Para su detección se emplean antígenos sintéticos o recombinantes, dado que el virus no ha podido ser cultivado hasta ahora. Un resultado negativo es suficiente para descartar infección en sujetos inmunocompetentes. Para confirmar la presencia de estos anticuerpos y descartar falsos positivos se realiza la prueba de inmunotransferencia con antígenos recombinantes del VHC (Recombinant immunoblot assay o RIBA) que permite conocer la especificidad antigénica de los anticuerpos antivirales. Estos anticuerpos se generan durante la primoinfección y permanecen en el suero del paciente tanto en pacientes que han eliminado el virus como en los que desarrollan una infección crónica. Por ello no permiten diferenciar entre infección pasada (infección resuelta) o presente (infección aguda o crónica). Para confirmar la presencia de infección activa con replicación viral se realiza la detección del ARN del virus en el suero del paciente por pruebas de amplificación genómica (PCR). El ARN de VHC puede ser detectado 1 a 3 semanas tras la infección, aproximadamente un mes antes que los anticuerpos anti-VHC [CDC 2003, Chevaliez 2011].

Por otra parte, la demostración de la existencia de anticuerpos específicos de isotipo IgM antivirales, al contrario de lo que ocurre en la infección por el virus de la hepatitis B, no permite el

diagnóstico de una primoinfección reciente. Ello se debe a que también aparecen picos de anticuerpos de isotipo IgM durante la infección crónica, probablemente debidos a la aparición de variantes virales durante la infección crónica que activan linfocitos B vírgenes. Por ello, la detección de IgM para VHC no se realiza en la práctica clínica [Papatheodoridis 1997, Chevaliez 2011].

En función de los resultados obtenidos se puede definir si un paciente ha tenido contacto con el virus y lo ha eliminado (anticuerpos presentes y ausencia de replicación viral) o si está infectado en el momento de la realización de la prueba (infección activa con anticuerpos positivos y presencia de RNA viral). Sin embargo, estas pruebas no permiten distinguir entre infección aguda (reciente) o crónica, dado que en ambas situaciones habrá anticuerpos anti-VHC, presencia de RNA viral y posibilidades de encontrar IgM anti-VHC. El diagnóstico de infección crónica se establece cuando hay anticuerpos anti-VHC durante más de 6 meses. También hay disponibles diversas pruebas de medición de carga viral ya que, aunque ésta no es muy útil para predecir la progresión de la enfermedad, es relevante para evaluar el resultado del tratamiento [CDC 2003, Chevaliez 2011].

Modo de transmisión, período de incubación y de transmisibilidad

El virus de la hepatitis C se transmite principalmente mediante exposición parenteral o percutánea a sangre infectada. Se ha confirmado la transmisión sexual y materno-infantil, pero son mecanismos mucho menos eficientes y/o frecuentes que la vía parenteral. Se estima que el VHC, aunque menos infeccioso que el VHB, es hasta diez veces más infeccioso que el VIH. Los factores de riesgo más frecuentemente citados como responsables de la mayor parte de la transmisión de VHC en el mundo son las transfusiones de sangre de donantes no analizados, el uso de drogas inyectadas, las inyecciones terapéuticas inseguras y otros procedimientos en relación con los cuidados de salud y el uso de material cortopunzante contaminado [Shepard 2005, Can Ped Soc 2008, Hatzakis 2011].

Existe gran variabilidad en la importancia relativa de los distintos factores de riesgo de transmisión de VHC entre países, sobre todo gracias a la eliminación de la hepatitis transfusional en los últimos 20 años en gran parte del mundo y la disminución del uso de drogas inyectadas (UDI) en algunos países, aunque éste último es el principal factor de riesgo en algunos países de Europa con baja prevalencia de VHC. En otras regiones, las infecciones nosocomiales y asociadas a cuidados de salud continúan jugando un importante papel en las nuevas infecciones [Cornberg 2011]. Así, en Italia, uno de los países con mayor prevalencia en Europa, estudios recientes en pacientes con infección aguda subrayan la importancia de los procedimientos médicos como factor de riesgo en la extensión del VHC en la actualidad [Sanantonio 2006, Kamal 2008]. Igualmente, un estudio reciente en España describe la admisión en un hospital en los seis meses previos (señalando a su origen nosocomial por cirugía, procedimientos invasivos, etc) como el factor de riesgo más frecuentemente encontrado en los pacientes diagnosticados de infección aguda por VHC [Martinez-Bauer 2008].

El período de incubación varía de dos semanas a seis meses, pero por término medio es de aproximadamente dos meses. La infección aguda es mayoritariamente asintomática y se define como la aparición de viremia con conversión de ARN de VHC de negativo a positivo. El RNA de VHC puede ser detectado en el suero de casi todos los pacientes 1-2 semanas tras la exposición, mientras que la seroconversión (anti-VHC) suele detectarse tras 2-6 meses (período ventana). Se considera que la fase aguda de la infección son los primeros seis meses, en los cuales el aclaramiento espontáneo es posible (en torno a 30% de los infectados). En torno al 70% de los infectados desarrollan una infección crónica que puede persistir asintomática durante muchos años antes de que se presenten cirrosis o hepatocarcinoma. El período de transmisibilidad puede comenzar varias semanas antes del inicio de síntomas y continuar por un período indefinido. Los picos máximos de concentración de virus en el paciente suelen coincidir con los picos de alanina aminotransferasa (ALT) [Heymann 2004].

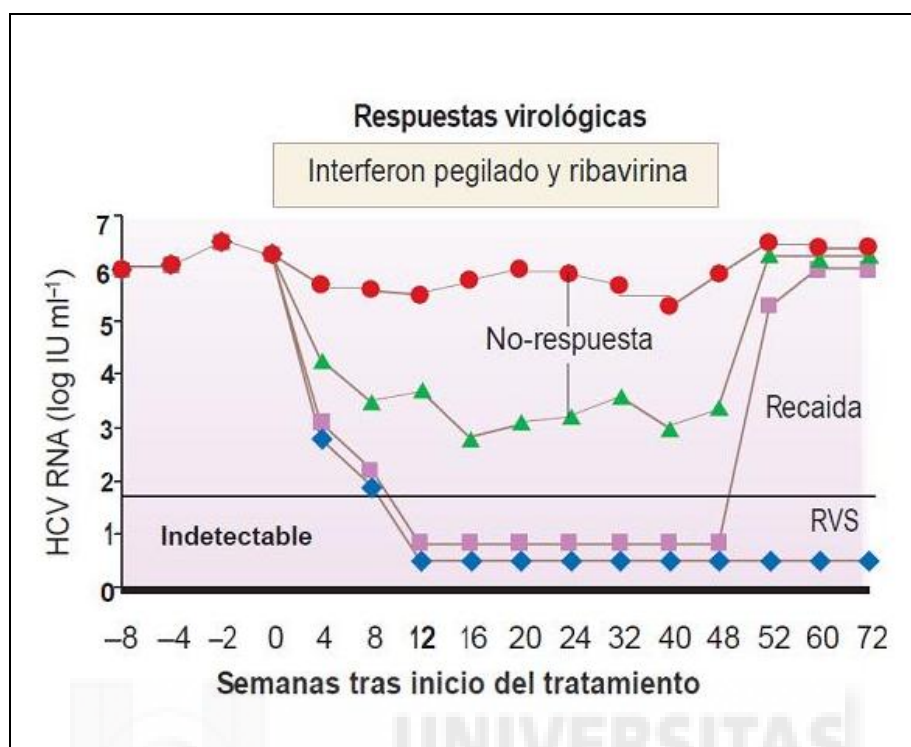
Prevención primaria y secundaria

Desafortunadamente, todavía no se dispone de una vacuna frente al VHC, debido en gran parte a las dificultades relacionadas con la alta tasa de mutación del ARN del VHC durante la replicación viral [Houghton 2005]. La prevención primaria de la transmisión del VHC - especialmente en los centros sanitarios - continua siendo una necesidad básica, así como la evitación del uso de drogas inyectables e intercambio de material de inyección y otras prácticas de riesgo. Las medidas de control de la infección como el cribado de potenciales donantes de sangre para evitar la administración de productos sanguíneos no seguros, el uso de precauciones estándar, jeringuillas u otros instrumentos punzantes desechables y la adecuada esterilización de material médico-quirúrgico son fundamentales, al igual que evitar la reutilización y contaminación de equipamiento compartido y de suministros multiusos, tales como viales de medicamentos. Por otra parte, el tratamiento antiviral puede reducir la evolución a cirrosis, cirrosis descompensada y a CHC, por lo que el diagnóstico temprano de los infectados resulta fundamental para su seguimiento y acceso a un tratamiento adecuado cuando resulte pertinente. Este diagnóstico precoz, además, posibilita el consejo sobre la prevención de transmisión a otras personas y sobre la evitación de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad crónica hepática que pueden ser evitables o modificables (consumo de alcohol, diabetes, obesidad, etc) [Yang 2010, Lavanchy 2011]

Tratamiento antiviral

El objetivo del tratamiento de la hepatitis C es curar la infección, entendiéndose por ello permanecer con una tasa de Respuesta Viroológica Sostenida (RVS), es decir ARN de VHC indetectable o $<$ de 50UI/ml durante el tratamiento y hasta al menos 24 semanas después de retirarlo (Figura 2). La RVS se asocia generalmente con resolución de la enfermedad hepática en pacientes sin cirrosis. Los pacientes con cirrosis permanecen con riesgo de complicaciones, ya que el carcinoma hepatocelular puede ocurrir tras erradicar la infección viral [Feld 2005].

Figura 2. Respuesta virológica al tratamiento de la hepatitis C. Diferentes patrones de respuesta viral durante el tratamiento basado en interferón-alfa en hepatitis crónica C.



Fuente: Adaptado, con permiso de Nature Publishing Group, de Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005; 436: 967-72.

En la última década ha habido grandes avances en el tratamiento antiviral de la hepatitis C. Actualmente con el tratamiento estándar para hepatitis C crónica, la combinación de interferón pegilado y ribavirina, la tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes con genotipo 1 y 4 es del orden de 40-50% en Norteamérica y Europa Occidental en la mayoría de los ensayos. Las tasas de RVS son considerablemente mejores, en torno al 80%, en pacientes infectados con VHC genotipos 2, 3, 5 y 6. Sin embargo, hasta ahora, las opciones de tratamiento han sido poco efectivas debido a la limitada eficacia del tratamiento en varios genotipos, el importante porcentaje de efectos adversos del tratamiento que dificulta el cumplimiento terapéutico y por el infradiagnóstico e infraseguimiento de las personas infectadas [Feld 2005, EASL 2011]. Además esta terapia combinada es muy cara, lo que la hace inaccesible en muchos países de bajos ingresos o para aquellas personas de bajos ingresos en países con sistemas sanitarios públicos que no cubren a toda la población.

La reciente aprobación y comercialización de los primeros dos fármacos inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C supone un cambio esperanzador en el tratamiento de la hepatitis C crónica al atacar directamente al VHC, a diferencia del tratamiento estándar que trata de potenciar la respuesta inmunitaria [AEMPS 2011]. Se han publicado y comunicado recientemente los resultados de los estudios de triple terapia (Interferón pegilado + ribavirina+ inhibidor de la proteasa) de Fase III, tanto con telaprevir como con boceprevir. En estos estudios se demuestra un aumento importante y significativo de la eficacia, consiguiendo un incremento de la tasa de respuesta viral sostenida del 25-30% sobre la terapia estándar. Este aumento de la eficacia se consigue tanto en los pacientes no tratados previamente como en los pacientes que no han respondido previamente a la terapia estándar. Aunque no definitivos, los resultados preliminares apuntan a un incremento importante en la RVS en pacientes coinfectados por VIH y VHC tratados con terapia triple. Además, entre un 40-60% de los pacientes sin tratamiento previo, se benefician de un acortamiento de la terapia. Sin embargo, la triple terapia parece asociarse a ciertos efectos indeseables. Por otro lado, la ausencia de respuesta a la triple terapia se asocia de manera casi universal al desarrollo de mutaciones que confieren resistencia al antiviral. Estas resistencias, aunque parece que desaparecen de manera progresiva, tienen, a día de hoy, un significado incierto. Todos estos avances en el tratamiento de la hepatitis C crónica merecen una reflexión ya que existen más de 30 fármacos diferentes, en fases II y III, que pueden estar disponibles en un futuro próximo y que pueden significar un aumento mayor de la tasa de curación, con menor tiempo de tratamiento y un menor número de efectos secundarios [AEMPS 2011]. Por ello, cualquier tratamiento que se prescriba en la actualidad debe tener en cuenta esta perspectiva de futuro, aunque en todo caso la entrada de estos fármacos en el mercado supondrá un cambio en el manejo y pronóstico de los pacientes con hepatitis C crónica siempre que su coste no sea un obstáculo que limite su uso a nivel poblacional.

Para la enfermedad hepática en fase final, el trasplante de hígado puede ser la única opción de tratamiento.

1.1.2. Hepatitis C: Sistemas de Vigilancia Epidemiológica

La historia natural de la infección por VHC presenta características propias que, sumadas a la certificación y/o codificación incompleta o inespecífica de la morbi-mortalidad que causa en los sistemas de información sanitaria, dificultan mucho la evaluación de la magnitud de este problema de salud. Como se ha reseñado previamente, la infección aguda por VHC es en la mayoría de las ocasiones asintomática, dando lugar en aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes infectados por VHC a una infección crónica (hepatitis crónica en su mayor parte también asintomática) que puede evolucionar a lo largo de décadas (10-40 años) a cirrosis y hepatocarcinoma. Por lo tanto, es difícil establecer la asociación entre la infección previa y la muerte, especialmente dado que la historia natural de la hepatitis C crónica es también muy variable en función de la presencia o no de factores que aceleran su progresión.

Los estudios de seroprevalencia permiten estimar la prevalencia de infección aunque con bastantes limitaciones respecto a la comparabilidad. En algunos países como Australia se ha estimado el tamaño de las poblaciones de alto riesgo (p.e. UDIs) y se las incluye en el cálculo de prevalencia global de infección en el país, sin embargo generalmente los estudios de prevalencia en Europa Occidental y Estados Unidos, se basan en estudios de población general, los cuales no incluyen la mayoría de UDIs y personas institucionalizadas (en prisiones y otras), lo que resulta en una infraestimación de la verdadera prevalencia global de VHC en el país. Esta infraestimación es aún mayor en los países que extraen su prevalencia global de estudios en bancos de sangre o mujeres embarazadas [Negro 2011]. Por otro lado, no hay fuentes adecuadas de datos para estimar las nuevas infecciones o infecciones incidentes. Este es un gran vacío en la vigilancia epidemiológica de la enfermedad debido a que en la mayor parte de las notificaciones de infección no puede distinguirse entre infección aguda y crónica, sino únicamente nuevos diagnósticos que incluyen ambas.

Pero aún surgen más dificultades cuando se intenta cuantificar la carga asociada a la enfermedad hepática por VHC para la cual hay pocas estimaciones disponibles y sólo para determinados países ricos en recursos. En España, no existen registros poblacionales para la estimación de incidencia y/o prevalencia de cirrosis y la información disponible de los registros de cáncer no diferencia dentro de cáncer hepático primario los atribuibles a hepatitis B o C o a otra causa básica [Cabanes 2009]. Por otra parte, en los registros de mortalidad la mayor parte de las defunciones por cirrosis y las defunciones por cáncer hepático no se registran según causa, siendo necesario realizar estimaciones de fracción atribuible. Siguiendo las reglas de codificación de la CIE-10 [INE-Manual CD (CIE-10) 1999-2007] las cirrosis por hepatitis C pueden codificarse en diferentes rúbricas (cirrosis de hígado sin especificar, hepatitis viral sin especificar, hepatitis crónica viral sin especificar, hepatitis crónica viral tipo C, enfermedad por VIH/SIDA) según el grado de concreción de la certificación médica de defunción (cirrosis, cirrosis viral, cirrosis por VHC, cirrosis por VHC en paciente VIH+, etc). Esta circunstancia no siempre se tiene en cuenta en los análisis de mortalidad por cirrosis, que no siempre especifican los códigos CIE utilizados y pueden no incluir todos los códigos implicados [Bosetti 2007, Leon 2006].

Hasta mediados de los 90 no se realizaba una vigilancia individualizada de esta enfermedad, para la que las primeras pruebas de diagnóstico de infección solo están disponibles desde principios de los noventa. En la Unión Europea, en la actualidad, todos los países tienen algún sistema de vigilancia epidemiológica para hepatitis C, que es único en 14 países y múltiple en otros 15. Aunque los objetivos de la vigilancia son muy similares en muchos de estos países, hay sin embargo mucha variedad en la definición, clasificación y métodos de vigilancia epidemiológica de casos, lo que dificulta la interpretación y comparación de los datos disponibles entre países y en el tiempo. El infradiagnóstico y la infranotificación parece ser habitual debido en parte al carácter asintomático de la enfermedad en la mayoría de los casos

agudos y durante largos periodos en los casos crónicos. Por otra parte, las notificaciones realizadas pueden reflejar más las prácticas de cribado y pruebas de laboratorio existentes que la verdadera incidencia al no disponerse de pruebas diferenciales de infección aguda y crónica [Rantala 2008, ECDC 2010a, ECDC 2010b]. Hasta enero de 2010 eran 12 de 29 países los que habían implantado la definición de caso para la vigilancia de hepatitis C de la Unión Europea (UE) de 2008 [Official Journal EU 2008]. Esta definición se basa exclusivamente en casos confirmados serologicamente siempre que se constate al menos uno de los dos siguientes criterios de laboratorio:

- Detección de ácido nucleico de virus de hepatitis C en suero
- Respuesta de anticuerpos específicos para virus de hepatitis C confirmada por otros ensayos.

La gran limitación de esta definición es la imposibilidad de distinguir entre infección aguda y crónica, por lo que en todo caso y según establezca cada país solo podría distinguirse entre nuevos o antiguos diagnósticos.

En España el sistema de vigilancia de hepatitis C, actualmente en revisión en el seno del grupo de trabajo de Vigilancia Epidemiológica del Consejo Interterritorial de Salud, es básicamente un sistema estatal de vigilancia pasiva por notificación, de carácter obligatorio para los médicos, de los casos de hepatitis C aguda “sintomáticos” probables o confirmados [BOE 1996]. Se sabe que dada la definición de caso y las características de esta infección, existe una gran infranotificación y/o mala clasificación que no están cuantificadas [Bruguera 2006a]. En el momento actual está pendiente en España la aprobación de un protocolo nuevo de vigilancia que armonice la definición de caso con la definición de caso de la UE. Además sería deseable la adopción de un nuevo sistema para vigilar las consecuencias de esta enfermedad a largo plazo y establecer una vigilancia basada en nuevos diagnósticos y diferentes estadios de la enfermedad crónica, de forma similar a la vigilancia establecida para el VIH/SIDA [CNE 2011], como se ha propuesto en regiones con experiencia en planes de acción contra VHC como Escocia [Hutchinson 2006].

En 2006, el Parlamento Europeo identificó la armonización del proceso de vigilancia de hepatitis viral en la Unión Europea (UE) como una de las prioridades para el Centro Europeo de Prevención y control de Enfermedades (ECDC) creado en 2005 [Rantala 2008]. Tras la revisión de los sistemas de vigilancia de VHC en Europa, el ECDC considera esencial mejorar y fortalecer la vigilancia de la hepatitis C en la UE para poder evaluar mejor la carga de enfermedad, monitorizar las tendencias y patrones de transmisión y evaluar las estrategias de prevención y control [ECDC 2010a].

1.1.3. Hepatitis C: Situación Epidemiológica en el mundo, Europa y España

Más de 20 años después del descubrimiento del VHC, está bien establecido que la infección por VHC es un importante problema de salud que requiere intervenciones extensas para su prevención y control. Se estima que el VHC causa aproximadamente 350.000 muertes al año en el mundo. Globalmente, el 2-3% de todas las muertes en el mundo se deben a cirrosis y carcinoma hepatocelular debidos a VHB y VHC y el porcentaje puede estar incrementándose, pero existe aún una necesidad urgente de información más precisa sobre la carga de VHC [Hatzakis 2011, Lavanchy 2011].

Se considera que el VHC es la causa de 27% de las cirrosis y 25% de los carcinomas hepatocelulares en el mundo, con grandes variaciones según regiones y países [Bosch 2005, Perz 2006]. La infección por virus de hepatitis C causante de cirrosis y cáncer hepático es la indicación más común para trasplante de hígado en Europa y Estados Unidos [Burra 2009] al igual que en España [Prieto 2003, Matesanz 2009], lo cual supone una carga importante para los sistemas sanitarios y la sociedad.

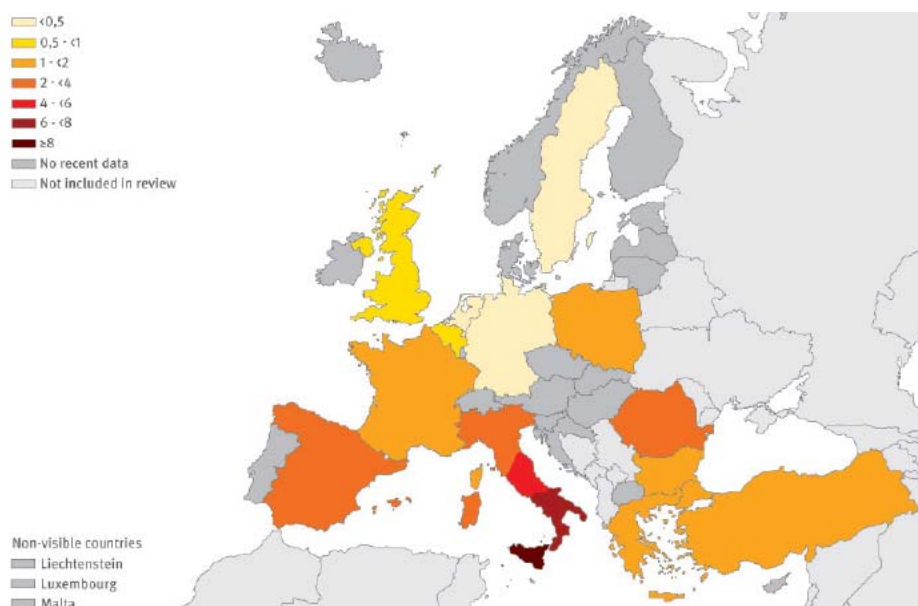
Prevalencia de infección por VHC

La OMS estimó en 1999 una prevalencia global de infección por VHC de 3% o 170 millones de individuos. En 2004 el Grupo de Trabajo para el estudio de la Carga Global de enfermedad para Hepatitis C constituido como consultor de la OMS, estimaba una prevalencia global de infección en torno a 2,2% o 130 millones de personas infectadas en el mundo, siempre con un rango de variabilidad geográfica muy amplio [HC WG 2004]. Las más bajas seroprevalencias (0,01% a 0,1%) se describen en países como Reino Unido y en Escandinavia, con prevalencias relativamente bajas en países como Francia, Canada y Australia y algo superiores (en torno al 2%) en Estados Unidos, Japón y el Sur de Europa. Las prevalencias más altas se registran en países de África y Asia con un rango muy amplio de variación inter e intra países, encontrándose en Egipto la seroprevalencia más alta (15-20%) [Shepard 2005, ECDC 2010b, Te 2010].

Los genotipos 1-3 del VHC tienen una amplia distribución mundial, sumando los genotipos 1a y 1b en torno al 60% de las infecciones globalmente. El genotipo 1a se encuentra predominantemente en el Norte de Europa y Norteamérica y el genotipo 1b predomina en El Sur y Este de Europa y en Japón. El genotipo 2 se encuentra más en Europa y el genotipo 3 es endémico en el Sudeste Asiático. Los genotipos 4 y 5 se encuentran principalmente en Africa (el 4 en Oriente Medio, Egipto y África Centra y el 5 en Africa del Sur. Los genotipos 6 a 11 están mayoritariamente distribuidos en Asia [Te 2010].

Los datos disponibles en Europa indican una amplia variación en la prevalencia de VHC entre países (figura 3), con un rango de 0,1 hasta 6,0 %, y una prevalencia mayor en algunas regiones de Italia [Rantala 2008, ECDC 2010b].

Figura 3. Prevalencia de Hepatitis C (anti-VHC) en población general en la UE



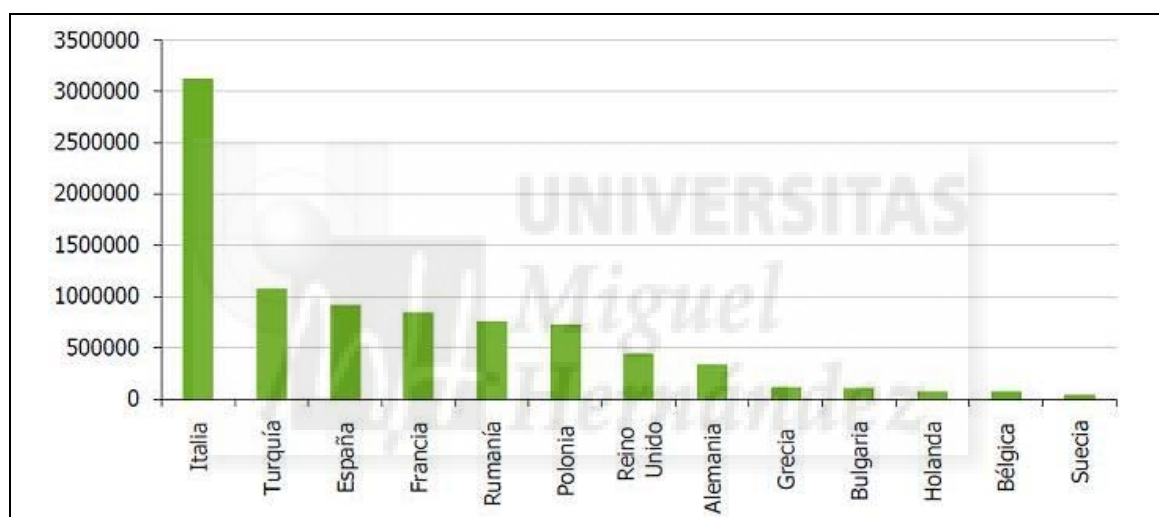
Fuente: Reproducido de ECDC. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010

En Europa la extensión del virus en el siglo XX parece que comenzó ligada al uso inseguro de inyecciones parenterales, transfusiones de sangre y procedimientos médicos y quirúrgicos invasivos. Una epidemia explosiva de uso de drogas intravenosas siguió no muchos años después a la extensión iatrogénica. El momento y la extensión en que la epidemia ligada a los cuidados médicos y al uso de drogas inyectadas (UDI) alimentaron la epidemia en los diferentes países explica los diferentes perfiles epidemiológicos entre los países del norte y el sur de Europa. En Europa se han reconocido tres patrones generales de transmisión. En el Norte la epidemia fue transmitida principalmente por UDI, la prevalencia global es baja, de 0,1 a 0,5-1%, y mayor en los adultos de 30-50 años. En Europa Central hay una prevalencia intermedia y en el Sur de Europa se encuentra una prevalencia mayor (2-3,5%). En estos países del Sur se produjo hace más de 50 años una epidemia inicial de naturaleza iatrogénica responsable de una alta prevalencia en las personas más mayores, seguida 30 años después de una epidemia relacionada con el uso de drogas infectadas que afectó a adultos jóvenes. La distribución del genotipo se relaciona con el modo de transmisión, con los subtipos 1a, 3a y 4 mayoritariamente

relacionados con UDI y genotipos 1b y 2 asociados con transfusiones de sangre y procedimientos médicos inseguros [Esteban 2008, ECDC 2010b].

La figura 4 presenta el número estimado de personas anti-VHC positivas en Europa según estimaciones de prevalencia basadas en población general en diversos países. España se sitúa como el tercer país con mayor número de individuos anti-VHC positivos [ECDC 2010b].

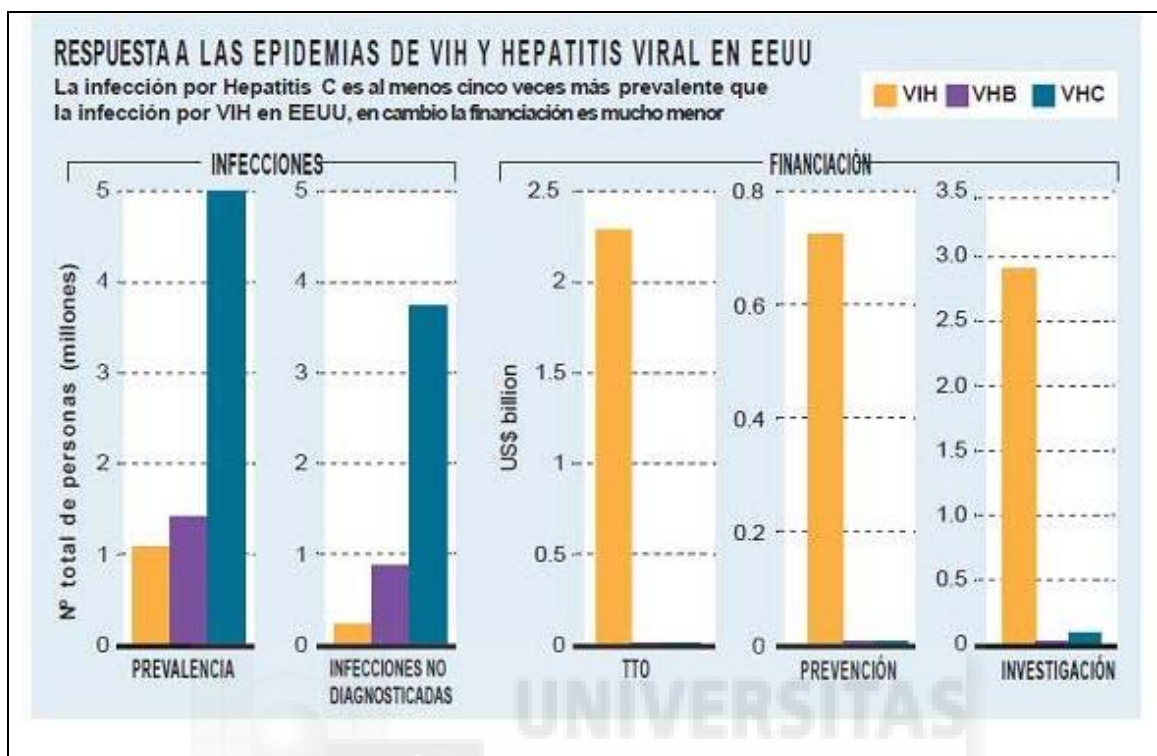
Figura 4. Número estimado de individuos anti-VHC-positivos por país, según estimaciones de prevalencia en población general



Fuente: Adaptado de ECDC. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies, Stockholm: ECDC; 2010

Se estima que 7,5 a 9 millones de personas en Europa están crónicamente infectadas con hepatitis C, en comparación con 1,5 millones infectadas por VIH [Mühlberger 2009, Hatzakis 2011]. En Estados Unidos la cifra estimada de infectados con VHC es también en torno a cinco veces mayor que la de infectados por VIH, aunque la financiación destinada a la problemática de salud en relación a VHC es sin embargo mucho menor (figura 5) [Edlin 2011]

Figura 5. Respuesta en Estados Unidos a las epidemias de VIH y Hepatitis Viral



Fuente: Adaptado, con permiso de Nature Publishing Group, de Edlin BR. Test and treat this silent killer. Nature 2011; 474:S18-S19.

La prevalencia de anticuerpos frente al VHC en España se encuentra entre las más altas de Europa, por detrás de la de Italia, en torno a 2-2,5% en población adulta según varios estudios en población general en los primeros años 2000 [Bruguera 2006a, ECDC 2010b]. La prevalencia aumenta con la edad, es casi nula en menores de 20 años y a partir de los 30 se observan dos picos al inicio de los años 2000: uno en la población en torno a 40 años, que incluiría casos mayoritariamente infectados por UDI cuando eran más jóvenes y otro en los mayores de 60 años, infectados seguramente por vía transfusional antes de 1990 [BOE 1990, BOE 1993] o por el uso de jeringuillas no estériles para la administración de medicamentos antes de 1975, que fue cuando se introdujo el empleo de material de un solo uso. La prevalencia de anticuerpos en la población en torno a 40 años es superior en varones que en mujeres y similar en los adultos más mayores por los factores de riesgo implicados. Se considera que la prevalencia real o número total de enfermos en la población es probablemente mayor dado que los estudios en población

general no reflejan la prevalencia en algunos grupos de población o subgrupos de alto riesgo para esta enfermedad como UDIs e internos en prisiones, en los que la prevalencia es substancialmente más alta. [Bruguera 2006a, ECDC 2010b, Cornberg 2011, Saiz de la Hoya 2011]. En España los UDIs presentan prevalencias de anticuerpos de VHC muy altas (42-98%) especialmente los co-infectados por VIH. El gran número de UDI entre los internos de prisión explica las prevalencias de anticuerpos frente a VHC superiores al 38% en distintas prisiones en España. La prevalencia de anticuerpos frente a VHC era mayor del 30% en las unidades de hemodiálisis a principio de los noventa y se encontraban en el 18% en 2000. Fuera de las unidades de hemodiálisis, también se describen casos de hepatitis C adquiridas en hospitales en relación con contaminación de viales multidosis y otras actuaciones médicas [Bruguera 2006a, Martinez-Bauer 2008]. En Estados Unidos también se ha constatado que la hepatitis C afecta desproporcionadamente a grupos de población infrarepresentados en las encuestas de seroprevalencia en población general y otros sistemas de vigilancia de la salud, como UDIs (más del 50% presentan positividad para infección por VHC), personas sin hogar (35%), internos en prisión (29%), personas con enfermedad mental severa (19%), pacientes hospitalizados (17%) y hombres afro-americanos de 50-59 años (14%). El porcentaje de positividad a VHC en estos grupos es mucho más alto que en población general de Estados Unidos (2%) [Edlin 2011]

A pesar de estas cifras asombrosas, las encuestas realizadas por la asociación europea de enfermos de hígado sugieren que la mayoría de las personas infectadas en la Unión Europea no son conscientes de su condición y, entre los diagnosticados, el 27% desconocían el riesgo que tenían de transmitir la infección. En Estados Unidos se ha comunicado que un 75% de los infectados por VHC desconocían su condición, porcentaje similar al descrito en España hace una década [Hatzakis 2011, Riestra 2001].

Respecto al genotipo de VHC, en España predomina el genotipo 1, especialmente el 1b, con más del 80% de los casos entre los infectados nacidos antes de 1950. Entre los nacidos después

de 1950, según algunas series, junto al genotipo 1b, predominan los genotipos 1a y 3 que son más prevalentes en pacientes con factores de riesgo como UDIs y co-infectados con VIH [Echevarría 2006].

Incidencia y retraso diagnóstico de la infección por VHC

En cuanto a la incidencia de infección por VHC y de enfermedad aguda, no existen datos precisos porque la infección aguda es en la mayoría de casos asintomática y no se diagnostica, y porque los test de rutina no permiten diferenciar entre infección aguda y crónica. Las notificaciones realizadas a los sistemas de vigilancia pueden ser casos nuevos incidentes o casos prevalentes diagnosticados de nuevo o por primera vez [Bruguera 2006a, Rantala 2008]. Según una revisión reciente de las notificaciones realizadas en la Unión Europea, el rango de notificación es muy amplio [ECDC 2011a]. En 2008 se notificaron 29.927 casos confirmados de VHC en la UE, con una incidencia global de notificaciones de 8,97 por 100.000 habitantes y un rango desde menos de 1 hasta 35 casos por 100.000 habitantes. El grupo de edad más afectado sería el de 25-44 años tanto en hombres como en mujeres, siendo el 62% de los casos notificados hombres y el 35% mujeres. Sin embargo todas estas cifras no son realmente comparables ya que algunos países registran todos los casos nuevamente notificados mientras que otros intentan registrar solo las nuevas infecciones.

Se estima que gran parte de los infectados en las cohortes de mayor edad podrían haberse infectado por vía nosocomial o transfusiones previamente a la aplicación de precauciones universales respecto al cribado y manejo de sangre, mientras que actualmente la transmisión en Europa se relaciona de forma importante con compartir material infectado entre los usuarios de drogas inyectadas [ECDC 2011a]. También estudios recientes de los factores de riesgo en casos de hepatitis aguda subrayan la importancia de la transmisión relacionada con procedimientos médicos y cuidados de salud [Cornberg 2011]. En todo caso, se estima que la incidencia de VHC ha disminuido últimamente en varios países industrializados en los que sin embargo se predice un aumento de cirrosis y CHC por VHC en los próximos años, con la excepción de Italia donde

se ha descrito que el pico de enfermedad severa por VHC fue en los 80 al haber sido la expansión del virus mas temprana [Cornberg 2011, Mariano 2009].

La disponibilidad de pruebas para diferenciar la infección aguda y crónica y mejorar el diagnóstico de la infección aguda por VHC es un reto muy importante, que permitiría un mejor conocimiento de los cambios en la incidencia de infección aguda y una evaluación temprana de las políticas de prevención de la infección. Además permitiría el consejo temprano al paciente sobre transmisión y prevención de complicaciones severas y la aplicación de tratamiento, que parece más efectivo en la infección aguda que cuando la infección crónica por VHC está establecida [Thomson 2009]

Epidemiología de la Cirrosis

Sobre la mortalidad global por cirrosis se han descrito tendencias favorables en la mayoría de países del mundo en el periodo 1980-2002, relacionadas sobre todo con la reducción en el consumo de alcohol [Bosetti 2007]. En el Sur de Europa, las tasas a principio de los años 2000 eran la mitad que en décadas previas, siendo España el segundo país de la UE, después de Italia, donde la mortalidad por cirrosis hepática experimentó un mayor descenso (en torno al 50%) entre 1990 y 2007 [Regidor 2009]. En contraste, en Europa del Este la mortalidad siguió aumentando mucho hasta mediados de los 90 y en Reino Unido todavía aumentaba al final del periodo estudiado, especialmente en Escocia que presenta una de las tasas más altas de Europa Occidental. Estas tendencias constantes al alza observadas en algunas regiones de Europa se atribuyen también al aumento persistente del consumo de alcohol en dichos países, como p.e. en Reino Unido donde el consumo de alcohol per capita ha aumentado a mas del doble en los últimos 40 años si bien ha experimentado también una epidemia de hepatitis C en IDUs [Leon 2006]. La relación significativa entre el consumo de alcohol per cápita y la mortalidad por cirrosis en Europa se ha demostrado no solo en los países nórdicos (con mas estudios al respecto) sino también en otros países de Europa occidental, incluyendo España [Ramstedt 2001], país en el que el consumo de alcohol per cápita muestra una progresiva disminución desde los

años ochenta y el consumo excesivo de alcohol en población adulta parece estar también disminuyendo en años recientes [Regidor 2009]. Por otra parte, un hecho que también podría haber contribuido a la disminución de la mortalidad por cirrosis en España y otros países del entorno sería el sustancial aumento del número de trasplantes hepáticos en el tiempo y los mejores resultados en supervivencia del trasplante [Dalmau-Bueno 2010]. Hay que señalar que aunque en el pasado casi el 50% de las indicaciones de trasplante hepático eran debidas a cáncer, actualmente es cirrosis viral (sobre todo por VHC) o alcohólica, la indicación mayoritaria para trasplante hepático en adultos en Europa y en España [Adam 2009, Eur Liver Transpl Reg 2011, Matesanz 2009].

En todo caso, en España en 2006 la cirrosis (analizando solo la correspondiente a códigos “K” de la Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-10) figura entre las 15 causas de muerte más importantes, tanto en hombres (8º lugar) como en mujeres (14º lugar) [Cabanes 2009, INEa: www.ine.es].

En relación con este punto, es pertinente subrayar que en los análisis de la mortalidad por cirrosis comentados previamente, los códigos de la CIE-10 utilizados son los códigos “K” de cirrosis. En estos códigos “K” se incluyen todas las defunciones por cirrosis alcohólica (K70.3) y cirrosis no especificadas (K74.6) -que pueden ser por VHC, VHB, alcohol, etc-, cuya tendencia en Europa ya hemos visto que se relaciona fundamentalmente con la tendencia en el consumo de alcohol. Sin embargo, no existe dentro de los códigos “K” de cirrosis ningún código específico para cirrosis por hepatitis viral tipo C ni tipo B. Hay que señalar que la cirrosis potheatitis C cuando aparece así especificada en el certificado de defunción (frecuentemente la cirrosis figura sin especificar) debe incluirse según las reglas de codificación de la CIE-10 [INE-Manual CD (CIE-10) 1999-2007] en los códigos “B” de enfermedad infecciosa, en concreto en el código B18.2-Hepatitis viral tipo C crónica. Así, si procedemos a analizar la mortalidad en España por hepatitis víricas globalmente (códigos B15-B19 de la CIE-10) vemos que esta mortalidad no solo no ha disminuido, sino que se ha producido un gran aumento en las

dos últimas décadas. De unas 100 defunciones al año por hepatitis víricas registradas en los años 80, se ha pasado a unas 800 defunciones/año al final de los 90 y entre 908 a 1067 defunciones por año en el periodo 2001-2009. En este último periodo, 650 a 750 defunciones por año corresponden al código de hepatitis viral tipo C crónica (B18.2), código en el que se incluyen el 70% de las defunciones por hepatitis víricas (B15-B19) en los años 2000 [Elaboración propia, a partir de INEa: www.ine.es, observaciones no publicadas]. Estos datos sugieren un aumento de la mortalidad por cirrosis por VHC en España en las dos últimas décadas, inversamente a la tendencia descrita para el conjunto de cirrosis incluidas en códigos “K” de la CIE-10 y relacionada fundamentalmente con la disminución de cirrosis alcohólicas. Aunque habría que analizar qué porcentaje de este aumento podría corresponder a una mejora en la codificación, estos datos evidencian la dificultad del análisis de la mortalidad por cirrosis por la actual complejidad de la codificación de las cirrosis posthepatitis viral en la CIE-10.

Epidemiología del Carcinoma Hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el séptimo cáncer más común en el mundo y, debido a su pobre pronóstico, la tercera causa de mortalidad por cáncer. En 2008 se estima que ocurrieron 748.000 nuevos casos y 696.000 muertes por cáncer de hígado en el mundo, con un aumento en torno a 19% en la incidencia y a 16% en la mortalidad con respecto a 2002. El número de casos incidentes y defunciones es muy similar porque la mayoría de cánceres hepáticos se detectan en un estadio avanzado y conllevan una alta letalidad. El CHC representa el 85-90% de todos los cánceres hepáticos primarios y en torno al 80% de los CHC ocurren en países de bajos ingresos en África subsahariana y el Sudeste y Este de Asia. En países industrializados o de altos ingresos también se han observado regiones de alta incidencia, por ejemplo en el Sur de Europa, con las mayores tasas europeas en algunas regiones de Italia [Yang 2010, Schutte 2009].

Aproximadamente tres cuartas partes de los CHC en el mundo son atribuibles a la infección crónica por VHB y VHC y en la mayoría de los pacientes, el carcinoma hepatocelular es precedido por cirrosis hepática [Yang 2010, Schütte 2009]. En áreas endémicas para VHB, la

transmisión viral ocurre a una edad más temprana y el desarrollo de CHC en personas infectadas se produce en los adultos de edad media. El VHB es la primera causa de la alta incidencia de CHC en regiones de alta endemicidad para VHB. La incidencia de CHC es mucho menor en países de altos ingresos en Norteamérica, Australia, Nueva Zelanda, y en Europa, excepto en el sur de Europa y Japón, donde la incidencia es también alta. En estos países, donde el VHB no es endémico, el VHC y, en menor grado, la cirrosis alcohólica se consideran las principales causas de carcinoma hepatocelular. En ellos, las infecciones por VHB y VHC son adquiridas usualmente durante la edad adulta y el CHC raramente se desarrolla antes de los 50 años, observándose la incidencia más alta en mayores de 75 años. La ratio de CHC hombre/mujer se encuentra en un rango de 2 a 7, aunque esta ratio varía entre regiones en función de la distinta exposición a infecciones virales y carcinógenos [Yang 2010, Venook 2010].

La incidencia de carcinoma hepatocelular ha ido cambiando en el tiempo de forma diferente en diferentes regiones del mundo. Los estudios de tendencia muestran que la incidencia de CHC en Norteamérica se triplicó entre 1975 y 2005, lo que puede ser parcialmente atribuible a la epidemia de VHC en Estados Unidos de América durante los años sesenta. Igualmente el aumento de incidencia de CHC en el Sur de Europa entre 1983 y 1992 puede deberse a un pico de incidencia de VHC en los cincuenta a setenta. La carga de CHC está también aumentando en Latinoamérica que anteriormente presentaba baja incidencia de cáncer hepático. La tasa de mortalidad es un buen indicador de la incidencia en los tumores con alta letalidad como es el caso del cáncer de hígado. La mortalidad por hepatocarcinoma en los países industrializados no ha disminuido tanto como se esperaba después de la introducción de programas de vacunación para el VHB probablemente debido al número de personas infectadas antes de su aplicación y por el aumento en el número de pacientes con hepatitis C crónica que se infectaron entre 1960 y 1990 en países desarrollados, que podría explicar esta tendencia que se estima alcance su pico en torno a 2015-2020 para luego gradualmente ir declinando [Venook 2010, Yang 2010]. Sin embargo, en Japón la máxima incidencia se observó a final de los 80 hasta 1995 y luego ha ido descendiendo. Esta disminución puede explicarse porque el VHC empezó a penetrar en Japón

en los años 20 del siglo pasado, mucho antes que en otros países de similar desarrollo y las medidas de control también se iniciaron antes, en los años cincuenta, sesenta [Venook 2010].

En España en 2006 las defunciones por cáncer primario de hígado ocupan el octavo lugar en defunciones por tumores malignos en hombres, la mayoría en mayores de 60 años de edad. En mujeres ocupa el 14-15º lugar en mujeres de 60-79 años y de 80 y más años, no figurando entre los 15 tumores más frecuentes en mujeres de menos de 60 años [Cabanes 2009]. La tasa cruda de mortalidad por 100.000 habitantes por tumor primario de hígado en hombres aumentó paulatinamente desde 1975 (11,5 defunciones por 10⁵) hasta finales de los 90, manteniéndose en un rango de 14,6 a 13,6 en la primera mitad de los 2000. En mujeres la tasa cruda disminuyó desde 1975 (13,2) hasta 1993 (7,5) y se encuentra bastante estabilizada desde entonces. Las tasas ajustadas muestran una disminución paulatina entre 1975 y 2006 en ambos sexos [Cabanes 2009]. Sin embargo al analizar la incidencia de cáncer primario de hígado a partir de los registros poblacionales de casos en España, las tasas ajustadas desde mediados de los ochenta hasta 2002 muestran una tendencia ascendente en hombres y una incidencia estable en mujeres [Cabanes 2002]. Estos datos muestran que en el conjunto de España, al igual que se ha constatado en Cataluña [Ribes 2008a], las tendencias de incidencia y mortalidad no son paralelas como cabría esperar en un tumor de alta letalidad.

Los datos de tendencia de mortalidad por cáncer de hígado son muy difíciles de interpretar dado que el hígado es una de las locaciones más frecuentes de cáncer secundario. Esta incongruencia entre la tendencia de incidencia y mortalidad se relaciona en gran parte con la certificación y codificación de la mortalidad por cáncer de hígado, que ha ido mejorando en los periodos de calendario analizados y en subsecuentes revisiones de la CIE para evitar registrar como muerte por cáncer de hígado primario las defunciones por otra causa con metástasis en el hígado [La Vecchia 2010]. En cuanto a la razón de incidencia hombre/mujer en los diferentes registros españoles, la razón de incidencia en el periodo 96-98 a 2002 varía entre 2,2 y 5,2, con una tasa

de incidencia ajustada a la población europea en el periodo 96-98 a 2002 entre 7,0 y 15,8 casos por 100.000 habitantes en hombres y entre 2,7 y 4,7 en mujeres [Cabanes 2009].

Hay que subrayar que el cáncer primario de hígado es un cáncer en gran medida susceptible de prevención primaria con vacuna frente al VHB, y con el cribado de la sangre y otras precauciones universales con el manejo de sangre para VHB y VHC, y también susceptible de prevención secundaria mediante estrategias adecuadas de cribado y diagnóstico temprano.

Tendencia futura

La epidemia por VHC está todavía creciendo en cuanto a carga de enfermedad. Aunque la incidencia de infección está disminuyendo en algunos países, la carga de enfermedad derivada de la población crónicamente infectada continua aumentando [Thomson 2009]

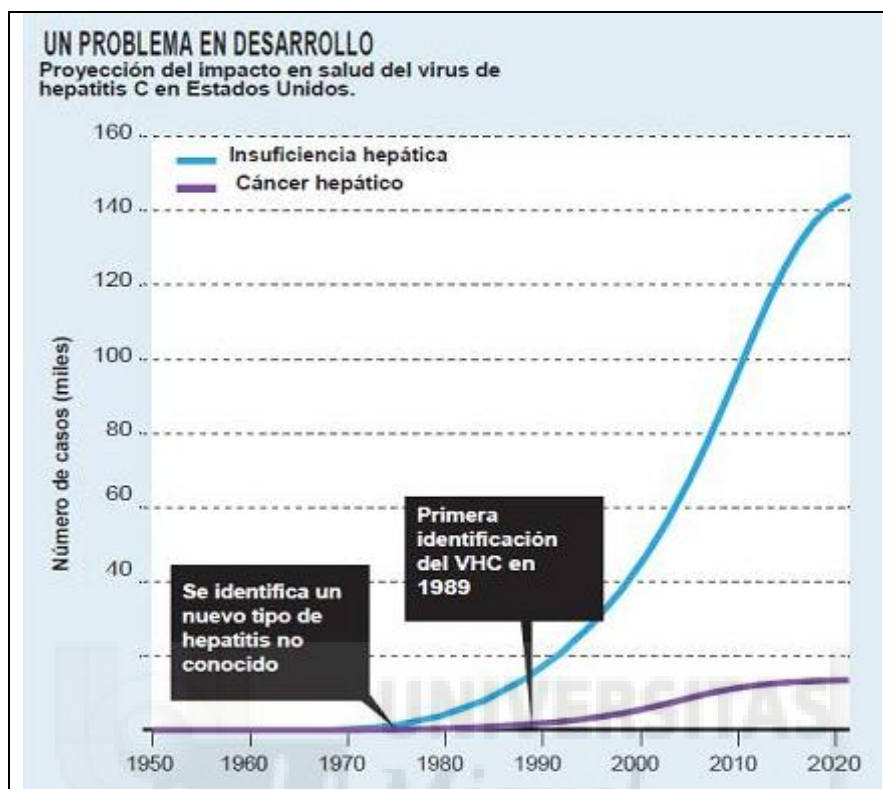
En relación con la incidencia de infección, la disminución en la tendencia de nuevas infecciones ha sido descrita en algunos países, como Estados Unidos, Italia, Francia o Australia, país en donde el análisis de la tendencia de la epidemiología del VHC demuestra una reducción de la notificación de casos de VHC de casi 50% entre 1997 y 2006, consistente con una disminución de la incidencia [Shepard 2005, Defosse 2008, Gidding 2009]. No obstante, las estadísticas oficiales, teniendo en cuenta la dificultad descrita anteriormente para establecer sistemas adecuados de vigilancia de la infección aguda por VHC, no reflejan este hecho. Durante 1995-2005 se observó en el conjunto de la Unión Europea un incremento mantenido en la incidencia de *casos de VHC notificados* por los países al ECDC. Sin embargo, dado que los *casos de VHC notificados* a los sistemas nacionales de vigilancia pueden corresponder tanto a casos prevalentes nuevamente diagnosticados como a casos nuevos incidentes, esta tendencia no refleja la incidencia de infección al mezclarse incidencia y prevalencia [Rantala 2008]. La tendencia de la incidencia notificada en España, que pretende recoger los casos de infección aguda aunque realmente incluye seguramente casos prevalentes, sugiere en cambio, como los

estudios previamente mencionados, una disminución de la incidencia de 1997 a 2005 [Rantala 2008, Bruguera 2006a].

En los próximos años sería de esperar que continuara disminuyendo el número de nuevas infecciones por VHC al haber disminuido los factores de riesgo más importantes. Sin embargo, la carga de enfermedad que surge de la población infectada crónicamente sigue en aumento y es previsible que los casos de enfermedad hepática crónica por VHC atendidos por el sistema sanitario sigan aumentando en los próximos años al mejorar el diagnóstico de las hepatitis crónicas y producirse cirrosis descompensadas y hepatocarcinomas en pacientes que no fueron diagnosticados ni recibieron tratamiento en la fase de hepatitis crónica [Gidding 2009, 2011, Bruguera 2006a].

Diversos estudios de tendencia basados en modelos matemáticos de simulación en países de nuestro área de referencia en Europa, Australia y Estados Unidos (figura 6) prevén que la cirrosis y el carcinoma hepatocelular por VHC aumentarán de forma importante en los próximos años en ausencia de tratamiento [Deuffic 1999, Deuffic-Burban 2008, Sweeting 2007, Law 2003, Davis 2010] e igualmente en España [Buti 2005]. La excepción parece ser Italia, uno de los países con seroprevalencia considerable (3,2% en 2005) donde se estima que hubo una gran expansión de VHC entre 1945 y 1969 y el pico de complicaciones severas por VHC se produjo antes [Mariano 2009]. Recientemente un estudio de ámbito nacional en Suecia, país de baja prevalencia, basado en el seguimiento de una gran cohorte de población general de personas infectadas por VHC encuentra un aumento de complicaciones hepáticas graves en los años 2000 que probablemente continuará e incluso será más rápido en la siguiente década [Duberg 2011].

Figura 6. Estimación del impacto médico del VHC en Estados Unidos



Fuente: Adaptado, con permiso de Nature Publishing Group, de Gravitz L. A smouldering public-health crisis. Nature 2011; 474: s2-s4, a partir de Davis et al [Gastroenterology 2010; 138:513-21]

Aunque es difícil predecir los cambios en la epidemiología global del carcinoma hepatocelular, se ha sugerido que la incidencia global continuará aumentando durante los próximos años y luego disminuirá por el mayor control de VHC y VHB, si bien en países de altos ingresos como Estados Unidos, el aumento de prevalencia de síndrome metabólico, diabetes mellitus y esteatohepatitis no alcohólica pueden contribuir a un aumento de la incidencia de CHC en el futuro [Yang 2010]. Por otra parte, también a partir de modelos de simulación, se ha estimado que la terapia antiviral puede tener un impacto importante en reducir la mortalidad relacionada con VHC en países como Francia o Estados Unidos [Deuffic-Burban 2008, Davis 2010].

1. 2. Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) como indicador de Carga de Enfermedad

Tradicionalmente el impacto en la salud de una enfermedad se ha medido teniendo en cuenta diferentes indicadores como la mortalidad atribuible, su incidencia o prevalencia y/o la discapacidad producida. En la década de los noventa del siglo pasado, Murray y López en su estudio sobre la Carga Global de Enfermedad (CGE) emplearon una nueva medida para estimar carga de enfermedad mediante el indicador Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) que combina varios de estos parámetros y permite comparar el impacto en salud de distintas enfermedades valorando conjuntamente las consecuencias mortales y no mortales de la enfermedad, incluyendo la discapacidad temporal [Murray 1996]. La carga de enfermedad atribuible a una enfermedad concreta dependerá, por un lado de su frecuencia y, por otro lado, de las consecuencias mortales y discapacitantes que origine.

Este indicador resumen utiliza el tiempo como unidad de medida, expresando mortalidad y discapacidad en años de vida perdidos. Un AVAD puede considerarse como un año perdido de vida saludable. Por tanto, la carga de enfermedad medida como AVAD mide la diferencia entre el estado de salud actual y una situación ideal en la que todo el mundo vive hasta una edad avanzada libre de enfermedad y discapacidad. Como tal, indica una agenda de salud “inacabada”, identificando áreas en las que poder obtener ganancias adicionales para la salud.

Es útil para medir y comparar la importancia o carga de enfermedad atribuible a los diferentes problemas de salud de una población en un momento dado, medir y comparar los problemas de salud de diferentes poblaciones y conocer la evolución de la magnitud de un problema de salud a través del tiempo [Murray 1994, 1996, 1997, Pereira 2001].

Los AVAD (Disability Adjusted Life Years, DALY en inglés) resultan de sumar los años de vida perdidos (AVP) por muerte prematura y los años vividos con discapacidad (AVD) ajustada por severidad. Los AVP son una medida de mortalidad prematura que toma en cuenta la


frecuencia de muertes y la edad a la que cada muerte ocurre. Se obtienen calculando la diferencia entre la edad de muerte y la esperanza de vida a cada edad respecto a una tabla estándar de baja mortalidad. Los AVD se expresan mediante el producto de los “años vividos con discapacidad” multiplicado por el “nivel de discapacidad” en cada estadio de la enfermedad.

La mortalidad necesariamente es una medida de incidencia, mientras para la morbilidad o discapacidad se puede elegir una perspectiva de incidencia o de prevalencia. En la primera opción la incidencia de una discapacidad o enfermedad concreta se multiplica por la duración media de la misma, lo que resulta en una estimación total del tiempo vivido con esa discapacidad. Con la segunda opción se toma una medida de prevalencia puntual de una enfermedad y se estima el tiempo total vivido con la discapacidad multiplicado por 1 año. La elección de la perspectiva dependerá del objetivo del estudio y la disponibilidad de datos. La perspectiva de prevalencia da más luz sobre las necesidades actuales de atención en salud, mientras que la de incidencia es más apropiada cuando se quiere estimar los efectos en salud de campañas de prevención. En cuanto al nivel de severidad de un estado de salud, éste se pondera con una medida de discapacidad utilizando una escala que va de “0 = máxima salud” hasta “1=muerte” [Murray 1994, Murray 1996, Melse 2000].

Los AVAD suelen ser calculados a partir de datos de incidencia, ponderados en el estudio de CGE mediante la incorporación de dos valoraciones sociales: la preferencia temporal y el peso por edades [Murray 1994, Murray & Acharya 1997, Pereira 2001].

La incorporación de estas valoraciones sociales al cálculo de AVAD es el aspecto más controvertido de este indicador como medida de carga de enfermedad y ha suscitado un amplio debate, no habiendo consenso respecto a su aplicación [Morrow 1995, Barendregt 1996, Anand 1997, Murray & Acharya 1997]. Por tanto, a la hora de comparar el resultado del estudio de la carga de enfermedad de VHC con otros estudios de ésta u otras enfermedades, habrá que tener siempre en cuenta si se han incorporado en el cálculo dichas valoraciones sociales.

AVAD ó DALYs: AÑOS DE VIDA AJUSTADOS POR DISCAPACIDAD Ó DISABILITY ADJUSTED LIFE YEARS

AVAD =	AVP	+	AVD
	Años Perdidos por Mortalidad Prematura		Años vividos con discapacidad
	$\sum_0^L d_x * e_x$		$\sum_0^L N_i * I_i * T_i * D$
	d = defunciones e = esperanza de vida		N = Población I = Incidencia T = Duración D = Discapacidad
			
Preferencia temporal=1/r-(e^{-rn}/r) y Peso por edades Y=K(Cxe-βx)+(1-K)			

La preferencia temporal resulta de aplicar una tasa de descuento según la lejanía al momento inicial. En estudios de evaluación económica suele considerarse que las pérdidas de salud son mas importantes cuanto mas cercanas al momento presente, por lo que, si se aplica este concepto, los AVP y AVD mas próximos en el tiempo tendrían mas valor y este iría decreciendo progresivamente en función de una tasa de descuento, que en el estudio de CGE se estableció en un 3%.

El peso por edades resulta de aplicar un peso distinto a cada año según la edad (ponderación del valor de los años en función de la edad). Se otorga un mayor peso a las edades centrales de la vida, justificando esta opción por el hecho de que los individuos en los años centrales de la vida sostienen a los más jóvenes y más mayores y realizan una serie de funciones que repercuten favorablemente en la salud de los de otras edades.

Los AVAD como medida de la carga de enfermedad permiten comparar las consecuencias de las distintas enfermedades globalmente y disponer de un indicador relevante a la hora de tomar

decisiones en la gestión de la política sanitaria entre las que destaca la definición de prioridades y la asignación de recursos en prevención, asistencia e investigación. Por ello, este indicador, empleado por primera vez en el estudio de Carga Global de Enfermedad (CGE) realizado en los noventa por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Universidad de Harvard [Murray 1996], fue un hito fundamental en el desarrollo y análisis de los índices sintéticos de salud de la población. Desde entonces viene siendo empleado por la OMS, que publica regularmente actualizaciones de la CGE como anexos al Informe de Salud en el Mundo [Mathers 2002, WHO 2004, WHO 2008] y también por algunos países [Melse 2000, Mathers 2001, Mckenna 2005, Jankovic 2007, Lai 2009] como instrumento de ayuda de las políticas de salud pública. Así, recientemente, los ECDC han explorado su uso en el área de enfermedades transmisibles en Europa [Jakab 2007, Van Lier 2007].

Las enfermedades resultantes de infecciones crónicas suponen un reto a la hora de calcular su CdE, dado que además de la patología infecciosa aguda debería cuantificarse la CdE de los cuadros clínicos consecuencia de la infección crónica como pueden ser cirrosis (virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC)), cáncer (VHB, VHC, Papiloma virus, EBV, Helicobacter pilori), etc [HC WG 2004, Parkin 2006].

1.3. Estimación mediante AVAD de la Carga de Enfermedad por VHC

La información sobre la carga global de enfermedad por VHC y su carga relativa respecto a otras enfermedades es necesaria para la toma global de decisiones en estrategias de prevención primaria y secundaria en salud pública e investigación. Como se ha comentado previamente, la infección por VHC es un problema de salud pública de gran impacto mundial debido a sus consecuencias de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Sin embargo, en los estudios de CdE en los que se compara la carga de distintas enfermedades no se ha incluido hasta ahora en el cálculo de la CdE de las hepatitis virales las consecuencias de la infección crónica.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el estudio de Carga Global de Enfermedad en 2000 y en su actualización para el año 2004 estima la carga de hepatitis viral B y C incluyendo únicamente la carga codificada como "hepatitis aguda y hepatitis crónica", al utilizar exclusivamente los códigos de la CIE donde específicamente se mencionan las hepatitis virales (B16-B19 en CIE-10), entre otras razones por la falta de mas datos sobre cirrosis y cáncer específicamente codificados respecto a su etiología viral [Mathers 2002, WHO 2008]. Por ello, la OMS advierte en todas sus publicaciones que la CdE de hepatitis B y C así calculada no incluye la fracción de cirrosis y cáncer hepático atribuible a VHB y VHC (sería la fracción atribuible (FA) correspondiente a los códigos de la CIE-10 "K74.6-cirrosis no especificada" y "C22.0-carcinoma hepatocelular). Lo mismo puede decirse de los estudios de carga de enfermedad publicados en España [Álvarez 2004, Catalá 2009] en los que, al igual que en los informes periódicos de la OMS, no se incluye en el cálculo de la CdE por hepatitis B y C toda la patología por cirrosis hepática y CHC resultante de la enfermedad crónica por VHB y VHC, que en España se ha estimado que supone aproximadamente la mitad de las cirrosis y en torno a tres cuartas partes del cáncer hepático [Brugera 2006].

La propia OMS ha resaltado desde hace años la necesidad de una mejor y más completa estimación de la CdE por hepatitis C para la toma de decisiones en política sanitaria y por ello impulsó en 2004 la creación de un grupo de trabajo internacional con el objetivo de asesorar a la OMS en la estrategia para estimar mediante AVAD la Carga de Enfermedad por VHC incorporando las consecuencias de la enfermedad hepática crónica [HC WG 2004]. Esta estrategia tendría dos enfoques diferentes: i) cálculo a partir de los datos de prevalencia de los casos en diferentes estadios de la enfermedad (hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis compensada, cirrosis descompensada, cáncer) con el fin de averiguar la CdE actual, debido a una infección anterior y ii) a partir de los datos de incidencia para determinar la CdE en el futuro. Sin embargo según nuestro conocimiento el trabajo está aún en curso y este grupo no ha publicado aún resultados [Lavanchy 2009].

En el año 2006 el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) decidió explorar el uso del indicador de Años de Vida ajustados por Discapacidad (AVAD) como un elemento de ayuda para guiar la política de salud pública y las acciones en el área de las enfermedades transmisibles [Jakab 2007]. Como consecuencia de ello, se ha estimado la Cde de siete enfermedades infecciosas en Europa en un estudio piloto [Van Lier 2007] concluyendo que valdría la pena extender el cálculo de los AVAD a otras enfermedades infecciosas, ya que esta medida compuesta nos da una mejor comprensión de la Cde que la morbilidad o la mortalidad aisladamente. Sin embargo, la hepatitis C no se incluyó en este estudio piloto, a pesar de ser una amenaza significativa para la salud pública en Europa. Probablemente la falta de abordaje inicial de la Cde por VHC se deba a las dificultades que debe afrontar este tipo de análisis [HC WG 2004], las cuales se resumen en el siguiente apartado.

1.3.1. Retos a afrontar para realizar el análisis de Cde por VHC mediante AVAD

- a) Estimar la fracción de mortalidad por hepatocarcinoma, cirrosis y VIH/SIDA atribuible a VHC en cada país/región.
- b) Definir el modelo de enfermedad de Hepatitis C por estadios y su duración.
- c) Asignar pesos de discapacidad para cada uno de los estadios.
- d) Estimar la prevalencia/incidencia para cada uno de los estadios por país.
- e) Decidir la aplicación o no en los cálculos de AVAD de las valoraciones sociales de tasa de descuento y peso por edad.

1.3.2. En relación con mortalidad y cálculo de Años de Vida Perdidos (AVP)

El cálculo de AVP propiamente dicho es, como norma general, sencillo, por lo que la precisión de las estimaciones es casi totalmente dependiente de la calidad de los datos de la causa subyacente de la muerte o datos de mortalidad. Las defunciones especificadas como hepatitis aguda por VHC y como hepatitis crónicas por VHC pueden encontrarse directamente en las estadísticas de mortalidad mediante un código específico de mortalidad (código B17.1-Hepatitis aguda tipo C y código B18.2-Hepatitis viral tipo C crónica) de la CIE-10 [WHO 1992]. Sin embargo, el número total de muertes por cirrosis y carcinoma hepático atribuibles a VHC necesita ser estimado ya que gran parte de la mortalidad por cirrosis y la mortalidad por carcinoma hepatocelular se codifican sin especificar su etiología. Por tanto, la estimación de la fracción de cirrosis y de CHC atribuible a VHC en España es un objetivo metodológico esencial para calcular la CdE actual debida a infecciones previas por VHC, ya que estas FA varían mucho de una región a otra del mundo [Perz 2006] en función de otras causas (infección por VHB, consumo de alcohol, etc) y es un dato imprescindible para el cálculo de los Años de Vida Perdidos (AVP) por VHC, primer componente de la CdE [HC WG 2004].

Por otra parte, la enfermedad hepática crónica por VHC ha resultado ser durante años una de las principales causas de muerte de los pacientes de SIDA/VIH, al ser la coinfección VHC/VIH muy frecuente en estos pacientes [Santín-Cerezales 2002, Macias 2002, Louie 2002, Rockstroh 2005, Lewden 2005, Del Amo 2006, Martín-Carbonero 2006]. Sin embargo, la aplicación de las reglas específicas de codificación de SIDA de la Clasificación Internacional de Enfermedades [INE-Manual CD (CIE-10) 1999-2007] estipulan que las muertes por cirrosis posthepatitis viral, C o B, en un paciente VIH positivo sean codificadas como SIDA, por lo que para evaluar el impacto total de la mortalidad atribuible a VHC es necesario también estimar la fracción de la mortalidad codificada como SIDA que es atribuible a VHC.

Por último, al igual que en el cálculo de AVD, existe una falta de consenso sobre las valoraciones sociales que debe incorporar este indicador [Murray & Acharya 1997, Pereira 2001].

1.3.3. En relación con morbilidad y cálculo de Años Vividos con Discapacidad (AVD)

La precisión de las estimaciones de años vividos con discapacidad (AVD) asociados a VHC no es directamente cuantificable en el sentido estadístico de costumbre (incidencia x duración x peso discapacidad). Se necesita precisar mejor la historia natural de la hepatitis C en función del nivel de discapacidad y duración media de cada uno de sus estadios (hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis, cirrosis descompensada, carcinoma hepatocelular). Es necesario establecer la duración y la frecuencia de sintomatología que se va a considerar para cada uno de los estadios de la enfermedad para poder asignar un peso de discapacidad y severidad a cada uno de los estadios o parte de los mismos. Ello sólo puede abordarse desde una amplia revisión de fuentes de datos, los resultados de la investigación y la opinión de los expertos.

La estimación de la prevalencia y/o incidencia de cirrosis compensada y descompensada es un reto importante en España al no existir, a diferencia que para cáncer, registros poblacionales para esta patología. Esta aproximación del estudio de CdE puede ayudar a identificar lagunas o deficiencias en los sistemas de información sanitaria, evitando la tendencia a asumir que si no hay datos o éstos no son muy robustos no hay problema [Murray & López 1997].

En resumen, las dificultades a las que el análisis de AVD por VHC se enfrenta son:

- 1) Ausencia de registros fiables de incidencia de hepatitis C por las características propias de la hepatitis C aguda, en su mayor parte asintomática, y la ausencia de pruebas analíticas que permita diferenciar infección aguda y crónica,
- 2) Ausencia de registros de enfermedad hepática crónica y/o cirrosis hepática de ámbito poblacional,
- 3) Ausencia de información complementaria en los registros de incidencia de cáncer hepático, de ámbito provincial o autonómico, que no permite estimar la fracción atribuible a VHC, VHB, alcohol, etc,
- 4) Necesidad de estimar la duración y porcentaje de pacientes con síntomas en cada estadio y elegir los pesos de discapacidad a aplicar por estadios,
- 5) Aplicación o no de valoraciones

sociales y , en su caso, resolución de los problemas metodológicos para su aplicación a datos de prevalencia cuando resulta necesario para la comparación con otros estudios.

1. 3. 4. Estado de la cuestión en el análisis mediante AVAD de la CdE por VHC

En los últimos años se ha realizado una estimación de la CdE total por VHC mediante AVAD en un estudio pionero en un estado de Australia [PHG. Victorian BoD Study 2005] y una estimación global de los AVAD totales por VHC para el conjunto de la Región europea de la OMS [Muhlberger 2009]. En este último trabajo, cuyas estimaciones no son extrapolables a ningún país individualmente, Muhlberger et al señalan que más del 90% de la CdE por VHC en dicha Región resultaría debida a cirrosis y cáncer hepático, complicaciones crónicas de la infección por VHC que en España se prevé seguirán aumentando en los próximos años [Buti 2005]. Recientemente el ECDC ha publicado un informe en relación a un proyecto sobre carga de enfermedades transmisibles en el que se pretende calcular mediante AVAD y con un enfoque etiológico la carga de las enfermedades infecciosas en los países miembros de la Unión Europea y del Área Económica europea [ECDC 2011b], encontrándose el proyecto en desarrollo en la actualidad.

Por todo ello, el trabajo presentado en esta tesis resulta pionero en el cálculo de la carga global de enfermedad por VHC mediante AVAD en España y en Europa. Por otra parte, tampoco hasta ahora se ha analizado en Europa la CdE de VHC considerando la discapacidad desde una perspectiva de prevalencia, lo que permite estimar la carga actual de enfermedad debido a las infecciones contraídas décadas antes.

Por último, cabe destacar que la estimación de la carga de enfermedad por VHC en España considerando la mortalidad y discapacidad producida en todas las etapas de la larga historia natural de la enfermedad está en consonancia con las conclusiones de la 63^a Asamblea Mundial de la Salud [WHO 2010] y del ECDC en Europa [ECDC 2010b], que en 2010 definen la hepatitis C

como un problema de salud pública mundial y establecen la necesidad de obtener información fiable para orientar las medidas de prevención y control.

1. 4. Justificación de la unidad temática de los trabajos presentados en la tesis como conjunto de publicaciones

Mi actividad investigadora se inició en la década de los noventa en la Sección de Vigilancia Epidemiológica del Servicio de Epidemiología de la Consejería de Sanidad de Murcia con la realización, como investigadora principal, de uno de los primeros estudios de seroprevalencia de infección por VHC en población general en España [García-Fulgueiras et al, 1996: Apéndice 1, publicaciones relacionadas con la tesis]. Más recientemente, en esta Sección de Vigilancia Epidemiológica constituimos el subgrupo para el estudio de la Carga de Enfermedad (CdE) de las hepatitis C y B en el seno de un estudio multicéntrico para realizar el proyecto “Carga de enfermedad de patologías infecciosas en España, estimación en el año 2000”, proyecto parcialmente financiado por el FIS, en el que soy responsable del subproyecto de hepatitis C y B. Esta tesis doctoral es resultado de esta nueva línea de investigación.

Recientemente la prestigiosa revista “Nature” alertaba sobre la crisis de salud pública latente en relación al VHC, explicando como el virus de hepatitis C está empezando a pasar factura, tras estar largamente eclipsado por el VIH. De hecho, esta epidemia latente se estima de una magnitud varias veces superior a la de VIH y de una expansión más rápida, dándose la circunstancia de ser susceptible de tratamiento y en última instancia curable [Gravitz 2011]. Tal y como se ha descrito previamente, la enfermedad hepática por VHC es actualmente la primera causa de trasplante hepático en España debido a la cirrosis y hepatocarcinoma a los que da lugar. Sin embargo, hasta la puesta en marcha de la línea de investigación desarrollada en esta Tesis Doctoral, los cálculos de carga de enfermedad por hepatitis C mediante AVAD no reflejaban este hecho porque dichos cálculos no incluían toda la carga generada por cirrosis y

carcinoma hepatocelular atribuibles al VHC. Cabía esperar por tanto que la CdE por hepatitis C calculada sin incluir la mayor parte de sus consecuencias más severas resultara considerablemente infaestimada y su utilización en priorización en política sanitaria pudiera resultar inadecuada.

Por ello, la justificación de esta Tesis Doctoral radica en la necesidad de realizar el cálculo de la CdE por VHC en España incluyendo en el análisis toda la patología hepática crónica generada por esta enfermedad infecciosa. La consecución de este objetivo ha proporcionado una estimación global de la CdE por VHC, imprescindible para establecer las prioridades de salud pública en la realización de programas de prevención y en la evaluación de recursos para tratamiento e investigación, ya que representa la carga de morbilidad y mortalidad que puede eliminarse mediante la prevención y control de esta enfermedad infecciosa. Por otra parte, las propuestas para la resolución de algunos retos metodológicos para el cálculo mediante AVAD de la CdE por VHC en España pueden ser útiles para su estudio en otros países y su aplicación al análisis de CdE de ésta y otras enfermedades que plantean retos similares.

El trabajo de investigación realizado ha cristalizado en las dos publicaciones que constituyen esta tesis doctoral, que conforman una unidad temática, el estudio de la carga de enfermedad por VHC en España. En el primer artículo *“Hepatitis C and Hepatitis B-related mortality in Spain” publicado en the European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, se estudia el primer componente de la CdE, la mortalidad y los años de vida perdidos (AVP) por VHC en España en el año 2000, discutiendo ampliamente la metodología empleada. En el segundo artículo *“Burden of disease related to hepatitis C and hepatitis B in Spain: a methodological challenge of an unfolding health problem” publicado en the Journal of Viral Hepatitis*, se estima el segundo componente de la CdE en relación con VHC, los Años Vividos con Discapacidad (AVD), procediendo a una detallada exposición de la metodología propuesta para su cálculo. Finalmente en este artículo se presenta la estimación de los AVAD debidos a la carga global de enfermedad relacionada con hepatitis C en España en 2006, tras actualizar la estimación de los

AVP para el año 2006 y proceder a la suma de ambos componentes de la CdE. En ambos artículos se comparan los resultados obtenidos del cálculo de estos indicadores considerando todas las consecuencias de la enfermedad con los resultados descritos cuando solamente se consideran aquellas patologías asignadas a un código específico de VHC en la CIE.

En otra publicación relacionada [García-Fulgueiras et al, 2009: Apéndice 1, publicaciones relacionadas con la tesis], se discuten algunas consecuencias del conocimiento global de la CdE por VHC, en respuesta ante una evaluación concreta de la financiación de la investigación en España, proporcionando una información que puede resultar útil en política sanitaria.





2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



HIPÓTESIS

La carga de enfermedad estimada mediante Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) permite valorar conjuntamente la mortalidad y discapacidad que producen las enfermedades para compararlas entre sí. La enfermedad hepática crónica por el virus de hepatitis C (VHC) es actualmente la primera causa de trasplante hepático en España y en el mundo debido a la cirrosis y carcinoma hepatocelular que genera. Sin embargo, los cálculos de carga de enfermedad mediante AVAD realizados hasta la fecha en relación a hepatitis C no reflejan este hecho al no incluir la mayor parte de la carga por cirrosis ni la carga por carcinoma hepatocelular atribuibles a este virus.

La realización de esta tesis se basa en la hipótesis de que la carga de enfermedad por hepatitis C estimada mediante AVAD tal y como se ha venido realizando tradicionalmente – se incluían en el cálculo exclusivamente los códigos de la CIE que mencionan específicamente el VHC- resulta severamente infraestimada al no considerar la mayor parte de la carga de cirrosis ni de carcinoma hepatocelular atribuibles a VHC, por lo que su utilización para priorización y evaluación en política sanitaria resulta inadecuada.



OBJETIVO GENERAL

Cuantificar la carga de enfermedad atribuible a Hepatitis C en España en el año 2006, incorporando las consecuencias mortales y no mortales por cirrosis y carcinoma hepatocelular atribuibles al virus de hepatitis C, utilizando como instrumento de medida los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Estimar la mortalidad y los Años de Vida Perdidos (AVP) por mortalidad prematura atribuibles al VHC en España en 2006 según estadio de la enfermedad, sexo y edad

b) Estimar la discapacidad atribuible a morbilidad por VHC en España en 2006 según estadio de la enfermedad, sexo y edad mediante el cálculo de Años de Vida vividos con Discapacidad (AVD).

c) Cuantificar el peso relativo de la mortalidad y la morbilidad-discapacidad en la carga de enfermedad por hepatitis C en España en 2006.

d) Cuantificar los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) por hepatitis C en España en 2006 incluyendo las consecuencias crónicas de la enfermedad hepática a largo plazo y comparar este resultado con el obtenido sin incluir en el cálculo las consecuencias crónicas de la enfermedad no codificadas específicamente como relacionadas con VHC.

e) Comparar la carga de enfermedad por hepatitis C en España en 2006 estimada en este estudio con la carga de enfermedad de otras enfermedades transmisibles en España en el mismo año.





3. METODOLOGÍA GENERAL



RESUMEN MÉTODOS

La metodología utilizada para calcular la CdE por VHC en España en 2006 se basa en la desarrollada por Murray y López para el estudio de Carga Global de Enfermedad (CGE) mediante el indicador de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) [Murray 1994, 1996]. Los AVAD se obtuvieron a partir del cálculo y posterior adición de sus dos componentes, los Años de Vida Perdidos (AVP) por mortalidad prematura por VHC y los Años Vividos con Discapacidad (AVD) por VHC.

3.1. Estimación de Años de Vida Perdidos (AVP)

3.1.1. Mortalidad-Fuente de datos

En primer lugar se seleccionaron todos los códigos específicos para VHC de la CIE-10, así como los códigos no específicos de VHC relacionados con cualquiera de los estadios de la enfermedad hepática causada por VHC (Tabla 1).

Tabla 1
Códigos CIE-10 considerados en el estudio de CdE por VHC

B17.1	Hepatitis aguda tipo C
B18.2	Hepatitis viral tipo C crónica
B18.9	Hepatitis viral crónica, sin otra especificación
B19	Hepatitis viral, sin otra especificación
B94.2	Secuelas de hepatitis viral
K74.6	Otras cirrosis del hígado y las no especificadas
C22.0	Carcinoma de células hepáticas
B20-B24	Enfermedad por VIH

El número de defunciones en España en los años 2000 (artículo 1) y 2006 (artículo 2) según sexo y edad para todos los códigos de la CIE-10 seleccionados se obtuvo a partir de la base de datos de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística [INEa-www.ine.es].

La mortalidad total atribuible a VHC resulta de la suma del número total de defunciones asignadas en códigos específicos para VHC (B17.1, B18.2) y el número de defunciones en los códigos no específicos para VHC (el resto de códigos seleccionados) multiplicado por la fracción atribuible a VHC en dichos códigos no específicos.

3.1.2. Fracción Atribuible

La Fracción Atribuible (FA) a una etiología concreta para una enfermedad puede ser calculada como $FA = (\text{Prevalencia de exposición entre casos}) \times [(\text{RiesgoRelativo}-1)/\text{Riesgo Relativo}]$.

Cuando el Riesgo Relativo (RR) es alto (>10), como es el caso para VHC y cirrosis hepática y CHC, la expresión $[\text{RR}-1/\text{RR}]$ o riesgo atribuible entre expuestos (RAE), se aproxima a la unidad y la FA se aproxima a la prevalencia de exposición entre casos [Perz 2006, De Martel 2012].

La fracción atribuible (FA) de mortalidad debida a VHC consignada en códigos de la CIE-10 no específicos de VHC (hepatitis virales sin otra especificación, cirrosis no especificadas, carcinoma de células hepáticas), así como en enfermedad por VIH/SIDA, fue estimada en nuestro estudio en dos pasos: a) Revisión bibliográfica exhaustiva para estimar la fracción de cirrosis y CHC atribuible a VHC en España a partir de datos de prevalencia de VHC entre casos diagnosticados de cirrosis y CHC. b) Evaluación por un Panel de Expertos de la propuesta de FA realizada en el paso previo, utilizando una técnica de consenso.

3.1.3. Años de Vida Perdidos

Los AVP por mortalidad prematura por VHC entre las personas que murieron por VHC en 2006 son la suma de años que habrían vivido si hubieran completado la esperanza de vida atribuida a su edad en el momento de su muerte.

Los AVP se calcularon aplicando la fórmula $AVP = \sum d_x * e_x$, en donde para cada grupo (x) de edad, “d” corresponde a las defunciones estimadas en 2006 por hepatitis, cirrosis y CHC debidas a VHC y “e” a la esperanza de vida por grupo de edad obtenida de la Tabla de Vida Estándar del modelo de Princeton West 26 modificada [Coale 1989], con una esperanza de vida al nacer de 82,5 años para mujeres y 80 años para hombres.

3. 2. Estimación de Años Vividos con Discapacidad (AVD)

3.2.1. Modelo de enfermedad

En primer lugar se procedió a definir un modelo de enfermedad de hepatitis C que estableciera la *duración de cada uno de los estadios* de la enfermedad a partir de la revisión de los estudios de su historia natural y la discusión de la propuesta con un Panel de Expertos. Sobre dicho modelo se estableció *ulteriormente el porcentaje de casos que experimenta síntomas/discapacidad (s)* en cada estadio y *la duración de este periodo sintomático de tiempo (l)*, expresado como promedio del número de semanas con discapacidad en un año al trabajar con datos de incidencia o en un estadio al utilizar datos de prevalencia.

3.2.2. Cálculo de AVD

Los AVD para 2006 fueron calculados para cada estadio clínico de enfermedad hepática (hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis compensada, cirrosis descompensada y carcinoma hepatocelular) siguiendo, con una modificación ulterior que se desarrolla en el apartado siguiente, el concepto expresado en la siguiente fórmula $AVD = \sum I_i \times L_i \times DW_i$, donde para cada grupo de edad (i) I es el número de casos incidentes, L la duración media de cada estadio (en años) y DW el peso de discapacidad.

3.2.2.1. Modificación de la fórmula general desde una perspectiva de prevalencia

A fin de estimar los AVD debido a VHC en 2006 se ha utilizado una perspectiva de prevalencia, que refleja el número actual de AVD causados por infecciones previas. Por lo tanto, se ha sustituido el número de casos incidentes y la duración de cada estadio ($I_i \times L_i$) por el número de

casos prevalentes en cada estadio (P_i), para aquellos estadios con duración superior al año, transformando la fórmula general en $AVD = \sum P_i \times DW_i$. Por otra parte, esta fórmula se ha modificado a su vez para incorporar el hecho de que el curso clínico de hepatitis viral es variable y no todos los pacientes sufren discapacidad en todos los estadios. Para ello, según la propuesta del estudio de CdE de Victoria [PHG. Victorian BoD study 2005], se ha estimado también el porcentaje de casos con síntomas/discapacidad (s) en cada estadio, y la duración de este periodo sintomático de tiempo (expresado como promedio del número de semanas con discapacidad en un año al trabajar con datos de incidencia o en un estadio al utilizar datos de prevalencia) (l). La fórmula modificada para calcular los AVD en cada estadio se expresa por tanto como $AVD = \sum (P_i \times s) \times (DW_i \times l)$, en la que en cada grupo de edad (i), P es el número de casos prevalentes, s es el porcentaje de casos con síntomas o discapacidad, DW es el peso de discapacidad y “ l ” representa la duración de los síntomas.

3.2.2.2. Morbilidad-Fuente de datos

La morbilidad relacionada con *hepatitis C aguda* no se ha incluido dado que, como se ha expuesto previamente, no hay disponible en España una estimación precisa de su incidencia y ésta se considera, en todo caso, insignificante en comparación con la CdE resultado de sus consecuencias crónicas [Shepard 2005, Buti 2005]. Los datos de prevalencia de *hepatitis crónica* y *cirrosis totales* relacionadas con el VHC se basan en las estimaciones de prevalencia de VHC en España realizadas por Buti et al [Buti 2005] ya que no existen registros nacionales o regionales sobre casos prevalentes ni incidentes. Para evaluar el número de casos de *cirrosis compensadas* y *descompensadas* realizamos una estimación conservadora a partir del número total de cirrosis en este estudio. En primer lugar restamos al total de cirrosis el número de CHC estimados en ese año y consideramos que las cirrosis descompensadas (las más discapacitantes) eran el 20% de las compensadas, lo que suponía el 17% del total de cirrosis [Dore 2003, Law 2003, Planas 2004]. Los datos de prevalencia de *carcinoma hepatocelular* por VHC fueron estimados a partir de la última estimación nacional disponible en el momento sobre datos de incidencia de cáncer de hígado primario en España [López-Abente 2005], aplicando la misma FA para CHC por VHC

estimada para el análisis de mortalidad (60%-70%). Los casos de cáncer en menores de 35 años de edad no fueron incluidos dado que el CHC no es el cáncer de hígado predominante en los más jóvenes.

3.2.2.3. Pesos de Discapacidad

El peso de discapacidad mide la severidad de las condiciones discapacitantes desde 0 (mejor salud) a 1 (muerte). Los pesos de discapacidad usados en los cálculos de AVAD representan preferencias sociales para diferentes estados de salud y han sido determinados por paneles de expertos procedentes de todo el mundo que establecieron pesos y estrategias para aplicarlos en el estudio de Carga Global de Enfermedad utilizando dos variantes del método de intercambio de personas (person trade-off methods) [Stouthard 1997]. En nuestro estudio hemos estimado los pesos de discapacidad en cada estadio de enfermedad hepática fundamentalmente a partir de los propuestos en los estudios Disability Weights for Diseases in the Netherlands [Stouthard 1997] y en el Victorian Burden of Disease study [PHG.Victorian BoD study 2005], incorporando pequeñas modificaciones.

Tras la infección aguda por VHC la mayor parte de los pacientes permanecen asintomáticos durante años con hepatitis crónica o cirrosis compensada. En consecuencia, hemos aplicado un peso de 0,33 - valor intermedio del peso holandés para hepatitis crónica activa (0,36) y cirrosis compensada (0,31) - a sólo un pequeño porcentaje de pacientes con hepatitis crónica (2%) o cirrosis compensada (4%), considerando, en promedio, un período sintomático de dos semanas por año. Se aplicó un peso de discapacidad suplementario de 0,06 en los estadios de hepatitis crónica y cirrosis compensada a los casos asintomáticos pero diagnosticados que estarían preocupados por su enfermedad debido a cierto impacto sobre la calidad de vida o ansiedad debido a ser conscientes de su infección [Helbling 2008]. Hemos asumido un 25% de casos diagnosticados en estos estadios [Riestra 2001], los cuales tendrían preocupación/ansiedad solo durante la mitad de años de duración del estadio y solo durante dos semanas por año.

Respecto a cirrosis descompensada, hemos aplicado el peso de 0,33 para cirrosis compensada al 100% de casos con cirrosis descompensada durante el 90% de la duración de este estadio clínico mientras que el peso holandés para cirrosis descompensada (0.84) fue aplicado al 100% de pacientes en este estadio solo durante el 10% restante del periodo. En relación a CHC hemos asumido los métodos de un estudio de CdE de Cáncer en España [Fernández de Larrea-Baz 2009], el cual utilizaba los pesos de discapacidad del Victorian BoD study.

Por último, hemos cuantificado los efectos en las estimaciones de AVD de hipótesis alternativas en algunos parámetros (porcentaje de casos con síntomas/discapacidad, duración de la discapacidad) para evaluar la incertidumbre mediante el análisis del impacto de varias opciones en este indicador.

3. 3. Estimación de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD)

Finalmente, la CdE en AVAD se obtiene sumando los AVP y los AVD según sexo y edad calculados para cada estadio [AVAD=AVP+AVD]. Se han estimado también los AVAD por 100,000 habitantes en España en 2006, utilizando la población correspondiente a dicho año [INEb-www.ine.es]

Dado que hay controversia [Murray 1997, Anand 1997, Barendgret 1996, Morrow 1995] en relación al uso de la ponderación por edades y la tasa de descuento y entre los estudios con los que compararse los hay realizados con y sin estas valoraciones sociales, los AVAD para hepatitis C en este trabajo han sido calculados de ambas formas, con y sin la incorporación de dichas valoraciones sociales.

3.3.1. Cálculo sin valoraciones sociales

En primer lugar se ha realizado el cálculo de AVP y AVD sin incluir ponderación por edad ni tasa de descuento, lo que nos permite discutir nuestros resultados en relación con otro estudio de CdE en Europa realizado sin incluir valoraciones sociales [Van Lier 2007].

Los cálculos se realizaron utilizando un software informático [GesMor 2001] desarrollado específicamente para calcular Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD). En el cálculo de AVP, GesMor realiza automáticamente una distribución de las defunciones del grupo R (“ill-defined”) reasignándolas de acuerdo a los criterios del estudio de CGE [Murray 1996]

3.3.2. Cálculo con valoraciones sociales

Se han calculado también los AVP y AVD aplicando las valoraciones sociales (tasa de descuento y peso por edades) utilizadas en el estudio de CGE de la OMS, en los estudios de CdE en España en 2000 y 2006 y otros estudios de CdE [Mathers 2002, Alvarez 2004, Catalá 2009, WHO 2008, Muhlberger 2009] para poder discutir nuestros resultados en relación a los mismos.

Tasa de Descuento o Preferencia temporal: Los AVP o AVD más próximos en el tiempo tendrían mayor valor y éste iría decreciendo progresivamente en función de una tasa de descuento, que en el estudio de CGE se estableció en 3%, utilizando la fórmula:

$$^n\text{valor actual} = 1/r - (1/r * e^{-rn})$$

Donde r: tasa descuento en tanto por uno, n: número de años perdidos o vividos con discapacidad a los que se aplica el descuento y e: el número utilizado como base de los logaritmos neperianos [Pereira 2001]

Para aplicar la tasa de descuento en el cálculo de AVD de nuestro estudio, los casos prevalentes de hepatitis crónica y cirrosis han sido transformados “formalmente” en casos incidentes dividiendo el número de casos prevalentes en cada estadio por la duración del estadio en años. A partir de la revisión de los estudios de historia natural de la enfermedad y la tasa de progresión entre estadios [Lauer 2001, Doré 2003, Law 2003, Planas 2004], hemos asumido una duración media de 25 años para hepatitis crónica, de 15 años para cirrosis (con la mayoría de casos asintomáticos durante los diez primeros años) y una duración en torno al año para carcinoma hepatocelular.

Ponderación de los años en función de la edad a la que se viven o Peso por edades: Una ponderación de la edad por la cual se otorga un valor mayor a los años centrales de la vida ($K=1$) considerando que las personas de esta edad sostienen económicamente a los más jóvenes y ancianos y realizan funciones sociales que repercuten favorablemente en la salud de toda la población. Dicha función se valora mediante la siguiente fórmula:

$$y=K(Cxe^{-\beta x})+(1-K)$$

Donde y : valor de un año de vida a cada edad, x : edad, C y β son constantes ($C=0,16458$ y $\beta=0,04$), y K se considera igual a 1. Para $K=1$ la diferencia entre los pesos por edades es máxima. Para $K=0$ los pesos por edades serían iguales [Pereira 2001].

Los cálculos se realizaron utilizando el software informático GesMor [GesMor 2001].





4. RESULTADOS





4.1. Artículo1

Hepatitis C and B-related mortality in Spain



Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain

Ana García-Fulgueiras^{a,b}, Rocío García-Pina^{a,b}, Consuelo Morant^c,
Visitación García-Ortuzar^{a,b}, Ricard Génova^c and Elena Alvarez^d

Background Although hepatitis C and hepatitis B virus (HCV/HBV) infections are an important health problem worldwide, their burden of disease (BoD) taking into account their chronic consequences, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (HCC), is still unknown. Our aim was to assess the total number of deaths attributable to these viruses in Spain and the years of life lost, first component of the disability adjusted life years, a comparative index of BoD.

Methods We selected the International Classification of Diseases-Tenth Revision specific codes related to HCV/ HBV. For unspecified cirrhosis and HCC, the attributable fraction of mortality was assessed in two steps: literature review and expert panel. Deaths in Spain in 2000 were obtained from the National Statistics Institute. Years of life lost were calculated using the estimated mortality and life expectancies (Princeton Model Life Table).

Results HCV could have caused around 70% of HCC deaths and 50% of cirrhosis mortality in Spain in 2000 (60% HCC, 40% cirrhosis with HCV lower estimate). For HBV these proportions are 10 and 13%, respectively. We estimated 4342 HCV-related deaths and 877 HBV-related deaths in Spain in 2000, globally 1.5% of total deaths in Spain that year. Mortality by cirrhosis and HCC represented

most of these viral-related deaths. Attributable mortality in AIDS patients was also estimated.

Conclusion HCV leads the list of infectious disease-related mortality in Spain in 2000, doubling the AIDS mortality even if lower HCV attributable fractions are considered. Exclusion of cirrhosis and HCC-related mortality severely underestimates the BoD attributable to HCV/HBV. Improving early diagnosis and access to treatment could have an important impact on mortality because of hepatitis virus in the next decades. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 21:895–901 © 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2009, 21:895–901

Keywords: burden of disease, cirrhosis, hepatitis B, hepatitis C, hepatocellular carcinoma, mortality, years of life lost

^aEpidemiology Department, Regional Health Council, Murcia, ^bCIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), ^cRegional Health Council and ^dRey Juan Carlos University, Madrid, Spain

Correspondence to Dr Ana García-Fulgueiras, MD, MPH, Servicio de Epidemiología, Consejería de Sanidad, Ronda de Levante 11, Murcia 30008, Spain
Fax: +34 968 366 656; e-mail: anam.garcia9@carm.es

Received 5 June 2008 Accepted 31 July 2008

Introduction

Natural history of hepatitis C and hepatitis B virus (HCV and HBV) shows characteristic features that hinder the assessment of the whole mortality, which they cause. Acute infection (mainly by HCV) is very often asymptomatic, and rarely causes death. After infection, patients can go through several clinical stages remaining asymptomatic for a long period (20–30 years) [1,2]. Therefore, it is difficult to establish the association between earlier infection and death, particularly if other comorbidity factors such as alcohol, drugs, HIV coinfection, etc. were also present.

Nowadays HCV and HBV infections are a public health problem of great impact on the world, mainly because of their major consequences: liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Cirrhosis secondary to chronic HCV infection is currently the most common indication

for liver transplantation in the world (also in Spain) [3,4]. HCC mortality in industrialized countries has not decreased as much as expected after the introduction of immunization programs for HBV probably because of the number of people infected before their implementation and also because of the epidemic of HCV in past decades [5,6].

With the aim of advising WHO on the strategy to estimate the global burden of disease (GBD) for HCV, an international working group was created in 2004 [7]. Quantifying the overall number of deaths from chronic liver disease and HCC attributable to HCV/HBV, which were not considered in earlier estimations [8], was identified as an essential methodological objective.

The aim of this study was to estimate the total mortality and years of life lost (YLL) attributable to HCV and HBV in Spain in 2000, taking into account deaths occurring at any stage of the disease. Acute and some chronic hepatitis

Data presented earlier at the XXV Scientific Meeting of the Spanish Epidemiology Society and published as abstract in *Gac Sanit* 2007; 21(Espec Congr):95.

C or hepatitis B are specifically coded (International Classification of Diseases-Tenth Revision, ICD-10) and the number of deaths is clearly identified in the statistics of mortality [9]. In contrast, a proportion of the chronic hepatitis mortality attributable to these viruses is ascribed to other codes that do not specify etiology, especially HCC-related mortality, as well as unspecified cirrhosis. Besides this, one of the main causes of death among patients with HIV/AIDS for years has been the HCV chronic disease, which is not included among those defining AIDS. Nevertheless, specific coding conventions [10] stipulate that deaths in HIV-infected persons because of posthepatitis C/B cirrhosis or unspecified posthepatitis cirrhosis are coded as AIDS-related deaths. For this reason the assessment of the whole HCV/HBV-related mortality in 2000 must also include an estimation of the attributable fraction (AF) of mortality coded as AIDS but in fact because of hepatitis virus.

Methods

The number of deaths in Spain in 2000 by sex and age for all the selected ICD-10 codes were obtained from the National Statistics Institute [11]. We have selected all the specific codes for HCV/HBV according to the ICD-10, as well as other codes related to any of the clinical stages of hepatic disease caused by HCV/HBV. The AF of mortality because of nonspecific codes related to HCV/HBV (unspecified cirrhosis, HCC), as well as to AIDS, was estimated in two steps: (i) an exhaustive literature search has been made using PubMed to estimate AF using prevalence of HCV/HBV among cases, as proposed by Perz *et al.* [12]. A search was made using the following terms: hepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, epidemiology, prevalence, incidence, mortality, attributable fraction, hepatitis C (HCV) and B virus (HBV), HIV and AIDS. For nonindexed literature, we also visited scientific-related websites (i.e. American, European, and Spanish Associations for the study of liver disease, named as AASLD, EASL, and AEEH) (ii) expert panel validation of a proposal of AF extracted from the literature review using a consensus technique. We conducted a face-to-face meeting of two rounds, including acknowledged experts from the Hepatology and Gastroenterology Departments of tertiary University Hospitals in Barcelona and Madrid (acknowledgments) together with epidemiologists working in this project. The questions to be answered, a literature review summary, and a proposal of AF were sent to the experts before meeting. First, each expert privately assessed each AF proposed (round 1). The ranking was tabulated and presented. Then, the overall ranking was discussed incorporating the review of literature as background and final AF were established by agreement (round 2). Total mortality attributable to HCV and HBV was the sum of the total number of deaths in the specific codes and the number of deaths corresponding to the AF agreed by the expert panel in the unspecified codes.

The YLL because of HCV and HBV were calculated using the estimated total mortality and life expectancies by age group obtained from the Princeton Model Life Table with level West 26 modified (82.5 years of life expectancy for women and 80 years for men) according to the GBD study [8,13] and the BoD study in Spain in 2000 [14]. YLL calculation was performed using GesMor [15], computer software developed to calculate disability adjusted life years (DALYs), a complex index of BoD with two components: the YLL and the years lived with disability (YLD). As in the GBD study [8] and BoD study in Spain in 2000 [14], we used a 3% discount rate, which accounts for the perception that a present year is worthier than a future year and an age-weighting modulation with $K = 1$ whereby greater value is attached to deaths and diseases affecting young adults.

Results

The ICD-10 codes selected are shown in Table 1. Only two codes (B17.1 and B18.2) are specific for HCV and four codes (B16, B17.0, B18.0, and B18.1) for HBV. Additionally we selected five unspecific codes related to HCV/HBV infections (B18.9, B19, B94.2, C22.0, and K74.6) and codes of AIDS deaths (B20–B24) to which we applied the estimated AF to assess total mortality related to HCV and HBV.

After analyzing the literature review-based proposal for AF of mortality because of HCV and HBV in Spain in 2000 corresponding to the different clinical stages, experts agreed that HCV would have caused 70% of HCC deaths, 50–60% of cirrhosis mortality, and 20–30% of AIDS mortality. For HBV these proportions were 10% of HCC, 13% of cirrhosis, and 3% of AIDS mortality. The lower limits of the ranges were applied to the corresponding codes of mortality to calculate the number of deaths (Table 2). For the unspecific codes B18.9 (viral

Table 1 Selected ICD-10 codes to assess HCV and HBV-related mortality

ICD-10 codes	Causes
B17.1	Acute hepatitis C
B18.2	Chronic viral hepatitis C (cirrhosis posthepatitis C is included)
B16	Acute hepatitis B
B17.0	Acute δ -(super) infection of hepatitis B carrier
B18.0	Chronic viral hepatitis B with δ -agent (cirrhosis post-hepatitis B is included)
B18.1	Chronic viral hepatitis B without δ -agent (cirrhosis posthepatitis B included)
B18.9	Chronic viral hepatitis, unspecified (cirrhosis postchronic viral hepatitis included)
B19	Unspecified viral hepatitis (cirrhosis posthepatitis viral is included)
B94.2	Sequelae of viral hepatitis
K74.6	Other and unspecified cirrhosis of liver
C22.0	Liver cell carcinoma (hepatocellular carcinoma and hepatoma)
B20-24	Human immunodeficiency virus disease

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; ICD-10, International Classification of Diseases-Tenth Revision.

Table 2 Related mortality to HCV and HBV in Spain (estimates for the year 2000)

ICD-10 codes	Total deaths			HCV attributable fraction (%)	HCV attributable deaths			HBV attributable fraction (%)	HBV attributable deaths		
	Total	M	W		Total	M	W		Total	M	W
B17.1: acute hepatitis C	157	84	73	100	157	84	73	0	0	0	0
B18.2: chronic viral hepatitis C	509	263	246	100	509	263	246	0	0	0	0
B16: acute hepatitis B	45	29	16	0	0	0	0	100	45	29	16
B17.0: acute delta (super) infection of hepatitis B carrier	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0
B18.0: chronic viral hepatitis B with δ -agent	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0
B18.1: chronic viral hepatitis B without δ -agent	71	49	22	0	0	0	0	100	71	49	22
B18.9: chronic viral hepatitis, unspecified	6	1	5	79	5	1	4	21	1	0	1
B19: unspecified viral hepatitis	29	10	19	79	23	8	15	21	6	2	4
B94.2: sequelae of viral hepatitis	0	0	0	79	0	0	0	21	0	0	0
K74.6: other and unspecified cirrhosis of liver	3973	2625	1348	50	1986	1312	674	13	516	341	175
C22.0: liver cell carcinoma	2375	1726	649	70	1662	1208	454	10	238	173	65
Total: (without attributable AIDS/HIV fraction)					4342	2876	1466		877	594	283
B20–B24: HIV disease	1711	1391	320	20	342	278	64	3	51	42	10
Total: (with attributable AIDS/HIV fraction)					4684	3154	1530		928	636	293

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; ICD-10, International Classification of Diseases-Tenth Revision; M, men; W, women.

chronic hepatitis without another specification), B19 (viral hepatitis, without another specification), and B94.2 (sequelae of viral hepatitis), 79% of deaths have been attributed to HCV and 21% to HBV. This estimate has been assessed using the ratio of deaths because of HCV/ HBV in cirrhosis (expert panel).

Table 2 illustrates the total number of deaths attributable to HCV and HBV in Spain in 2000 after applying the AF estimated to each of the selected ICD-10 codes. We estimated that total deaths related to HCV in Spain in 2000 would be 4342 and 877 for HBV, globally 1.5% of the total deaths in Spain that year (360 391). Even considering more conservative AF for HCV found in some of the reviewed studies (60% for HCC and 40% for cirrhosis), the estimated mortality related to HCV turned out to be 3708 deaths (2442 men and 1266 women). The distribution of mortality between men and women was similar for both viruses: 66% of mortality regarding HCV and 68% regarding HBV corresponded to men and 34–32% to women. These figures represented 1.8% of the total deaths in men (189 468) and 1% of total deaths in women (170 923), respectively, in Spain in 2000. In addition, 171–342 deaths because of HCV and 51 deaths because of HBV should be added when the attributable mortality in AIDS patients in 2000 was also included in the analysis (ranging 10–20% for HCV and 3% for HBV). It is to be noted that the total HCV-related mortality in Spain in 2000 including all the chronic consequences turned out to be five times higher than the HBV-related mortality also including chronic complications.

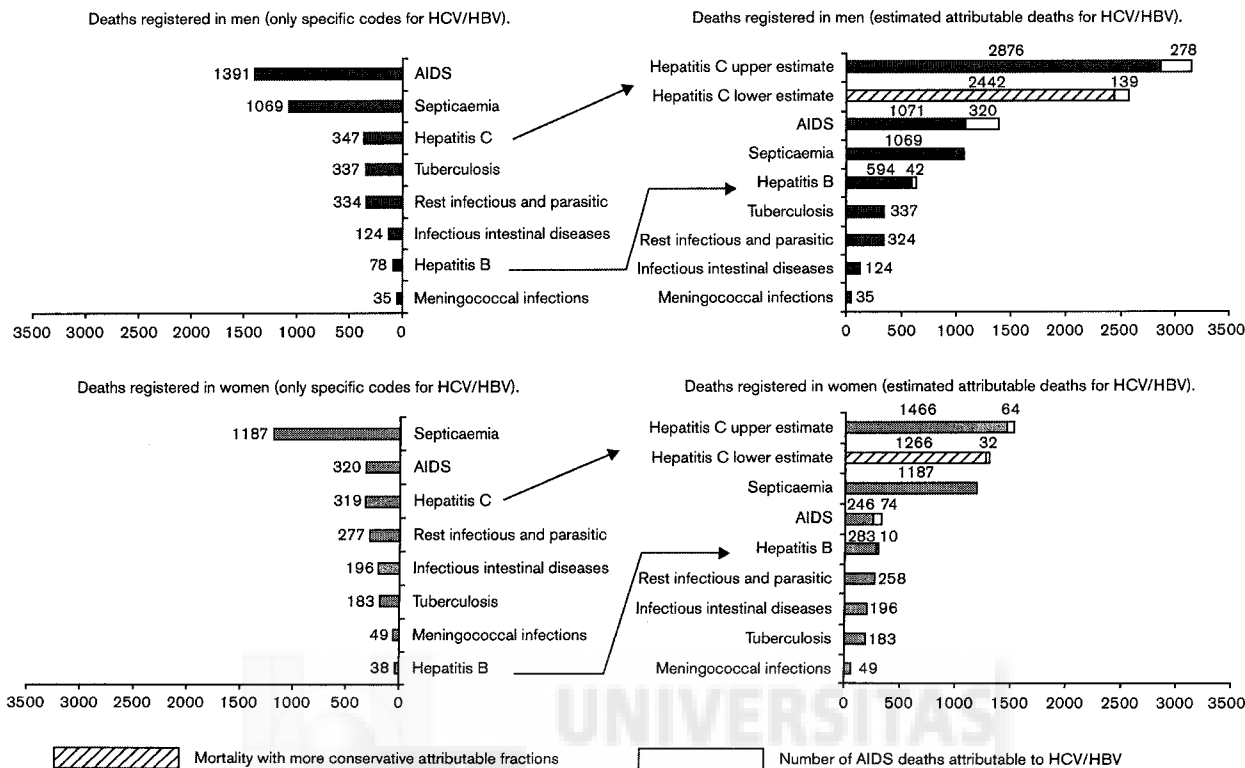
Figure 1 elucidates that HCV was located in third position among infectious disease-related deaths in Spain

in 2000 if only specific codes for HCV are considered. In contrast, mortality attributable to HCV leads the list of infectious diseases, both in men and women, when all HCV-related deaths are taken into account. This mortality doubles that by AIDS in 2000, even when more conservative AF (hepatitis C lower estimate) were used. Septicaemia and AIDS (2256 and 1711 deaths in 2000, respectively) would be the following infectious diseases with greater impact on mortality. With respect to HBV, considering the total number of deaths attributable to this virus, it is the fourth leading cause of death among infectious diseases in 2000 (above tuberculosis and meningococcal infection), compared with sixth (men) and seventh (women) positions in infectious disease-related mortality when only specific codes were included.

According to these estimations, in Spain, 57.2% of the liver HCV-related deaths in 2000 would correspond to hepatic cirrhosis and viral hepatitis, 35.5% to HCC, and around 7.3% to deaths registered as AIDS (the latter actually corresponding to cirrhosis). For HBV the corresponding figures were 68.9, 25.6, and 5.5%. Approximately 88% of deaths by chronic viral hepatitis or unspecified cirrhosis in Spain in 2000 corresponded to people aged 50 years or older and 62% to persons aged above 64 years. In the case of HCC, 96% of deaths corresponded to people aged above 50 years and 77% to persons aged above 64 years.

Table 3 shows the YLL attributable to HCV and HBV by stages according to sex and age. The total number of YLL for HCV was 44 970 (35 427 with the lower estimate for HCV), of which 72% corresponded to men. For HBV,

Fig. 1



Hepatitis C and hepatitis B virus (HCV and HBV) mortality using only specific codes compared with the whole HCV/HBV attributable mortality: ranking order within infectious disease-related mortality by sex (Spain, in 2000).

Table 3 Years of life lost by HCV and HBV in Spain (estimates for the year 2000)

Age group (years)	Acute/chronic hepatitis		Cirrhosis		AIDS		Hepatocellular carcinoma		Total	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
HCV										
0-24	58	63	0	37	109	42	83	51	250	193
25-34	336	82	561	248	2093	698	236	47	3226	1075
35-44	953	136	2215	502	3368	739	457	117	6993	1494
45-54	462	222	3420	891	612	107	1398	279	5892	1499
55-64	447	393	3361	1208	183	9	2320	540	6311	2150
Above 64	1175	1496	3888	2625	56	14	4697	1936	9816	6071
Total	3431	2392	13 444	5511	6422	1609	9191	2970	32 488	12 482
HBV										
0-24	15	8	0	10	16	6	12	7	43	31
25-34	35	7	146	64	314	105	34	7	529	183
35-44	219	10	576	131	505	111	65	17	1365	269
45-54	240	7	889	232	92	16	200	40	1421	295
55-64	158	58	874	314	27	1	331	77	1390	450
Above 64	213	205	1011	683	8	2	671	277	1903	1167
Total	880	295	3496	1434	962	241	1313	425	6651	2395

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus.

the total YLL was 9046, 74% of which corresponded to men. The YLL average for every death attributable to HCV-HBV is 8.5 and 8.9, respectively, when the corresponding AF of deaths registered as AIDS were not considered, reaching 9.6 and 9.8, respectively, if taken into account.

Discussion

This study for the first time provides an estimation of mortality (deaths and YLL) by HCV and HBV in Spain taking into account mortality attributable to all stages of the natural history of these infections, including cirrhosis and HCC. A literature review showed a wide variability

in the prevalence of HCV/HBV among patients with cirrhosis or HCC in different regions around the world, even among countries of socioeconomic development similar to Spain. HCV prevalence was much higher in Spain and Italy, ranging 60–75% in patients with HCC [16–24] and around 40–60% in those with cirrhosis [19,21,25], than in other countries of the WHO Euro-A region or in the USA [5,6,12,16,17,26–30]. Regarding HBV, prevalence among patients with HCC in Spain in 2000 is described in one study as being 7.8% [18]. This could point to a decrease compared with past years, contrary to the findings for HCV [19,20]. Studies in European countries with a similar epidemiological pattern to Spain, such as Italy, show HBV prevalence in HCC ranging 9–22% [12,16,17,22–24] and 7–19% in cirrhosis [12,16,25,31]. As far as mortality attributable to liver disease among HIV-positive patients in Spain in 2000, it was considerable for HCV but not so important for HBV [32–37]. Although HCV attributable mortality among HIV-infected patients could be declining in Spain in recent years [32], it seems to have been greater in 2000 than in most other Euro-A countries or in the USA [38–41], in contrast to that observed for HBV, which was similar to the proportion in Europe or USA, both around 2% [39,41–43]. Considering the AF range from the literature review, the expert panel finally fixed the AF values used in the analysis.

We have shown that HCV infection turned out to be the first cause of mortality for infectious diseases in Spain in 2000 when total mortality related to HCV is taken into account. It is worth mentioning that in the literature review most of the articles did not refer the AF of mortality from HCC or cirrhosis because of HCV/HBV but the percentage of infection among incident or prevalent cases of HCC or cirrhosis. Considering this limitation and the variability observed in HCV prevalence, calculations made with more conservative AF (60% HCC, 40% cirrhosis) showed that HCV still led the list of mortality by infectious diseases. HCV-related mortality in 2000 turned out to be higher than AIDS-related deaths irrespective of the more or less conservative AF used, as pointed out in other resource-rich countries [44,45]. Furthermore, other unspecific codes could also be considered in the assessment of viral liver-related mortality (K76.9 liver disease unspecified, K72.9 hepatic failure unspecified) [46] but we considered that these codes covered a substantial spectrum of causes of death, making it difficult to know the AF for HCV/HBV in the absence of specific studies that deal with this coding issue. In any case, had we included these codes, the magnitude of our results would be a little higher, reinforcing the importance of liver disease-related mortality caused by HCV/HBV.

Not considering the mortality attributable to cirrhosis and HCC would lead to a severe underestimation of the BoD

attributable to HCV/HBV. According to our results, the HCV/HBV mortality estimated previously in the BoD study in Spain in 2000 (including only viral hepatitis ICD-10 codes, i.e. B16–B19) [14] would only mean 15% of the whole mortality related to these infections, 6.5 times lower than the total mortality with their chronic consequences. The estimation of YLL attributable to HCV and HBV considering only the B16–B19 ICD-10 codes would likewise underestimate their weight in BoD. In this way, the YLL for HCV/HBV infections in the BoD study in Spain in 2000 [14] were 7074 (unpublished observations) whereas 54 016 YLL were attributable to HCV/HBV in our research (44 473 with the more conservative AF for HCV). When mortality was evaluated by YLL, an indicator that takes into account the age of death, HCV continued leading the infectious-related mortality in women whereas HCV infection results similar to AIDS [47], as a cause of death in men due to the higher premature mortality because of AIDS.

According to our analysis, cirrhosis-related deaths attributable to HCV/HBV were higher than HCC-related deaths. This issue is consistent with that found in a Spanish HBV cohort [48] and with the cause-specific mortality described in a nationwide cohort for patients with cirrhosis in Denmark [49]. Despite the trend in cirrhosis-related mortality in Spain being favorable since the early 1980s accompanied by a decrease in alcohol intake, it remained high in 2000, on average for Euro-A region [50]. It is noteworthy that in Spain in 2000 the majority of cirrhosis and HCC-related deaths (62 and 77%, respectively) occurred in people older than 64 years. These figures contrast with deaths for AIDS of which only 12% were older than 50 years [11]. This information is crucial, because some studies analyzing HCV/HBV causes of death are performed in cohorts with most people below 65-years-old [48,51,52] and/or with short time of follow-up [49,51,52]. As some have suggested, this could lead to an incomplete assessment of cirrhosis and HCC as a cause of death as a result of this demographic issue [48,51].

The great proportion of liver-related mortality from viral hepatitis ascribed to unspecific codes responds to at least two different reasons. First, hepatitis infection is often unreported on death certificates of HCV/HBV-infected patients, resulting in an increase of cirrhosis classified as unspecific [46,52]. Second, ICD-10 does not contemplate an etiological classification of HCC. Thus, it is not possible to assess the underlying cause of death unless multiple causes of death are registered in the National Statistics, which is not the case in Spain. Patients are ascribed as dying from HCC without another specification regardless of the underlying or contributing cause of death (viral, alcoholic ...) mentioned in the death certificate [9–11].

As a limitation of this study, in the absence of more detailed data, differences related to AF by sex and age [variables also associated with other cofactors such as coinfections, injecting drug use (IDU), or alcohol consumption] were not considered. Our results are, however, along the line of the estimations of the etiologic fractions of cirrhosis and HCC by regions of the world [12]. In the case of HCV, Spain would be closer to the upper limit of the range for the WHO Euro-A region, but in the case of HBV, prevalence in Spain seemed to be lower than in other Mediterranean countries, such as Greece. Also, as suggested in the expert panel, the registered number of acute HCV-related deaths in 2000 may be overestimated because of misclassification (i.e. chronic HCV-related deaths incorrectly coded as acute HCV deaths, resulting in underestimating the contribution of chronic viral hepatitis to liver mortality). We could not verify this probable coding mistake, as others have done [46], because of confidentiality restrictions in Spain regarding death certificates, but we could assert that it would not alter our general conclusions as we have not considered acute HCV deaths separately.

The high attributable mortality estimated for HCV underscores the importance of the prevention and control of infections for HCV, although it is worth mentioning that these results correspond to mortality in Spain in 2000, so they reflect what happened with the HCV and HBV 20–40 years ago. HCV incidence would have decreased largely because of control of transfusions in the 1990s and the reduction in iatrogenic infection and in the number of IDUs. It is, however, necessary to continue working on the last two points. HCV infection prevalence and incidence among the young IDUs remains high in Spain [53]. In addition to this, the incorrect utilization of multidoses and contamination of equipment precludes the stopping of nosocomial infection [54]. Regarding HBV, universal immunization was consolidated in Spain during the year 1996 (adolescent) and 2002 (infants) in all autonomous regions, therefore its impact on cirrhosis and HCC-related mortality in 2000 would be negligible. Changes in sexual behavior introduced as a consequence of the HIV epidemic in the 1980s could have a certain impact on the HBV incidence [55]. Despite the favorable trends of risk factors involved in HCV and HBV infections, the long period of latency since infection until liver failure or cancer will lead to an increase of chronic liver disease. Thus, the weight of HCV/HBV-related mortality will continue being high for at least two more decades [56,57]. In Spain the percentage of HCV/HBV-infected persons who are aware of being infected is considered to be lower than 25%, less than half of whom received appropriate treatment [58,59]. For all these reasons, besides prevention measures, effective control programmes are required.

Conclusion

HCV leads the list of infectious disease-related mortality in Spain in 2000, doubling the AIDS mortality, and HBV is the fourth leading cause of death among infectious diseases, above tuberculosis and meningitis. This study shows that exclusion of cirrhosis and HCC-related mortality severely underestimates the BoD attributable to HCV/HBV as most of the mortality is because of chronic complications of the infection. Improving early diagnosis and access to treatment could have an important impact on mortality because of hepatitis virus in the next decades.

Acknowledgements

The authors greatly thank Dr Bárcena Marugan (Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain), Dr Buti Ferret (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain), Dr García Samaniego (Hospital Carlos III, Madrid, Spain), and Dr Planas Vila (Hospital German Trias i Pujol, Badalona, Spain) for their valuable participation in the expert panel. The authors also thank C. Martínez López and E Madrigal Torres for their support with the mortality coding conventions. This work was partially supported by a grant from the Health Research Fund (Fondo de Investigación Sanitaria-FIS) of the Spanish Ministry of Health (FIS041411).

References

- Doré GJ, Freeman AJ, Law M, Kaldor MK. Natural history models for hepatitis-C related liver disease: different disease progression parameters for different settings. *Antivir Ther* 2003; **8**:365–372.
- EASL. International consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003; **38**:533–540.
- Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F, and the International Liver Transplantation Society Expert Panel. Report of the First International Liver Transplantation Society Expert Panel Consensus Conference on Liver Transplantation and Hepatitis C. *Liver Transpl* 2003; **9** (11 Suppl 3):S1–S9.
- Pietro M, Aguilera V, Berenguer M, Rubin A, Benlloch S, Aguas M. Actualización del trasplante hepático en la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2007; **30** (Suppl 1):62–69.
- Yu MC, Yuan JM, Govindarajan S, Ross RK. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Can J Gastroenterol* 2000; **14**:703–709.
- Seef LB, Hoofnagle JH. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in areas of low hepatitis B and hepatitis C endemicity. *Oncogene* 2006; **25**:3771–3777.
- The Global Burden of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol*. 2004; **44**:20–29.
- Mathers CD, Stein C, Ma Fat D, Rao C, Inoue M, Tomijima N, et al. *Global burden of disease 2000: version 2 methods and results. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No. 50*. Geneva: World Health Organization; 2002. Available at: <http://www.who.int/healthinfo/paper50.pdf>.
- World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth revision*. Geneva: World Health Organization; 1992.
- Instituto Nacional de Estadística. *Manual de Causas de Defunción (CIE-10). Versiones 2 a 7.1*. Madrid: INE; 1999–2007.
- National Statistics Institute. Spanish Statistical Office. Deaths by cause of death, 2000. Madrid; Available at: www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm.
- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; **45**:529–538.
- Murray CJL, Lopez AD, editors. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020 (global burden of disease and injury series; 1)*. Cambridge (Massachusetts): Harvard University Press; 1996.

- 14 Álvarez E, Génova R, Morant C, Freire JM. Burden of disease estimate in Spain in 2000 [in Spanish]. *Gac Sanit* 2004; **18**:36.
- 15 Gesmor: Software to calculation disability adjusted life years developed by the Carlos III Institute of Public Health (Madrid). Supported by the Health Mexican Foundation (FUNSALUD) and the Interamerican Bank for Development. Available at <http://www.funsalud.org.mx/red-jlb/gesmor.htm>.
- 16 Bréchet Ch, Jaffredo F, Lagorce D, Gerken G, Meyer K, Papakonstantinou A, et al. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on HCC in Europe; results of a European concerted action. *J Hepatol* 1998; **29**:173-182.
- 17 Bosch FX, Rives J, Cléries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; **9**:191-211.
- 18 García-Torres ML, Zaragoza A, Giner R, Primo J, del Olmo JA. Incidence and epidemiological factors of hepatocellular carcinoma in Valencia during the year 2000. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; **95**:381-384.
- 19 Macías MA, Rendón P, Tejada M, Infante JM, Correro F, Díaz F, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; **92**:464-469.
- 20 Crespo J, Dueñas C, Sánchez-Antolín G, Fábrega E, Carte B, Pons-Romero F. Hepatitis B and C virus infection in patients with hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc)* 1996; **106**:241-245.
- 21 Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sanchez-Tapias JM, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989; **II**:1004-1006.
- 22 Stroffolini T. Etiological factor of hepatocellular carcinoma in Italy. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005; **51**:1-5.
- 23 Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in Cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; **127**:S35-S50.
- 24 Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L, et al. Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; **15**:683-689.
- 25 Del Olmo JA, Serra MA, Rodríguez F, Escudero A, Gilibert S, Rodrigo JM. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma in 967 patients with cirrhosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; **124**:560-564.
- 26 Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999; **29**:1596-1601.
- 27 Sagmeister M, Renner EL, Mullhaupt B, Wong JB. Simulation of hepatitis C based on a mandatory reported system. *Eur J Gastro Hepatol* 2002; **14**:25-34.
- 28 Raptis I, Koskinas J, Emmanouil T, Hadziyannis S. Changing relative roles of hepatitis B and C viruses in the aetiology of hepatocellular carcinoma in Greece. Epidemiological and clinical observations. *J Viral Hepatitis* 2003; **10**:450-454.
- 29 Management of hepatitis C: 2002. NIH Consensus State Science Statements. 2002 June 10-12; **19**:1-46.
- 30 Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, Poynard T. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health* 2000; **90**:1562-1569.
- 31 Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; **53**:744-749.
- 32 Martín-Carbonero L, Sánchez-Somolinos M, García-Samaniego J, Nuñez MJ, Valencia ME, González-Lahoz J, et al. Reduction in liver-related hospital admissions and deaths in HIV-infected patients since the year 2002. *J Viral Hepatitis* 2006; **13**:851-857.
- 33 Santín Cerezales M. Hepatitis C crónica en pacientes con infección por el VIH: algunas evidencias y algunas preguntas por responder. *AIDS Cyber J* 2002; **5**:35-40.
- 34 Miró JM, Montejó M, Rufi G, Bárcena R, Vargas V, Rimola A, et al. Liver transplantation in patients with HIV infection: a reality in 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; **22**:529-538.
- 35 Macías J, Melguizo I, Fernández-Rivera FJ, García-García A, Mira JA, Ramos AJ, et al. Mortality due to liver failure and impact on survival of hepatitis virus infections in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Inf ect Dis* 2002; **21**:775-781.
- 36 Quintana M, Del Amo J, Barrasa A, Pérez-Hoyos S, Ferreros I, Hernandez F, et al. Progression of HIV infection and mortality by hepatitis C infection in patients with haemophilia over 20 years. *Haemophilia* 2003; **9**:605-612.
- 37 Del Amo J, Perez-Hoyos S, Moreno A, Quintana M, Ruiz I, Cisneros JM, et al. Trends in AIDS and mortality in HIV-infected subjects with hemophilia from 1985 to 2003. The competing risks for death between AIDS and liver disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; **41**:624-631.
- 38 Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al; for the EuroSIDA study group. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; **192**:992-1002.
- 39 Lewden CH, Salmon D, Morlat PH, Bévilacqua S, Jouglé E, Bonnet F, et al. Causes of death among HIV infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol* 2005; **34**:121-130.
- 40 Monga HK, Rodríguez-Barradas MC, Breaux K, Troisi CL, Velez M, Yoffe B. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2001; **33**:240-247.
- 41 Louie JK, Chin Hsu L, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis* 2002; **186**:1023-1027.
- 42 Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama CH, et al; for the EuroSIDA group. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **19**:593-601.
- 43 Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Muñoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; **360**:1921-1926.
- 44 Palmateer NE, Hutchinson SJ, McLeod A, Codere G, Goldberg DJ. Comparison of deaths related to hepatitis C and AIDS in Scotland. *J Viral Hepat* 2007; **14**:870-874.
- 45 Deuffic-Burban S, Wong JB, Valleron AJ, Costagliola D, Delfrayssy JF, Poynard T. Comparing the public health burden of chronic hepatitis C and HIV infection in France. *J Hepatol* 2004; **40**:319-326.
- 46 Thomas AR, Zaman A, Bell BP. Deaths from chronic liver disease and viral hepatitis, Multnomah County, Oregon, 2000. *J Clin Gastroenterol* 2007; **41**:859-862.
- 47 Álvarez E. Burden of Disease attributable to HIV/AIDS in Spain using Disability Adjusted Life Year (DALY) [in Spanish]. Madrid: Universidad Rey Juan Carlos; 2006.
- 48 Rives J, Cléries R, Rubió A, Hernández JM, Mazzara R, Madoz P, et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer* 2006; **119**:687-694.
- 49 Sorensen HT, Thulstrup AM, Møller M, Jepsen P, Christensen E, Olsen JH, et al. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003; **56**:88-93.
- 50 Bosetti C, Fabio L, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia C. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. *J Hepatol* 2007; **46**:877-839.
- 51 Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet* 2006; **368**:938-945.
- 52 Neal KR, on behalf of the Trent Hepatitis C Study Group. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gut* 2007; **56**:1098-1104.
- 53 De la Fuente L, Brugal MT, Domingo-Salvany A, Bravo MJ, Neira-León M, Barrio G. More than thirty years of illicit drugs in Spain: a bitter story with some messages for the future. *Rev Esp Salud Pública* 2006; **80**:505-520.
- 54 Martínez-Bauer E. Prevención de la transmisión nosocomial por el VHC (Prevention of the nosocomial transmission of HCV). *Gastroenterol Hepatol* 2006; **29** (Suppl 2):113-116.
- 55 Health and Sexual Habits Survey, 2003. Madrid: National Statistics Institute (INE) 2006 [in Spanish]. <http://www.ine.es/prodyser/pubweb/saludyhs03/saludyhs03.htm>.
- 56 Buti M, San Miguel R, Brosa M, Cabañas JM, Medina M, Casado MA, et al. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; **42**:639-645.
- 57 Idris BI, Brosa M, Richadus JH, Esteban R, Schalm SW, Buti M. Estimating the future health burden of chronic hepatitis B and the impact of therapy in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; **20**:320-326.
- 58 Riestra S, Fernandez E, Leiva P, García S, Ocio G, Rodrigo L. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; **13**:477-481.
- 59 Bruguera M, Bañares R, Córdoba J, Jardi R, Gonzalez J, Ladero JM, et al. Consensus on the treatment of hepatitis B and C [in Spanish]. *Gastroenterol Hepatol* 2006; **29** (Suppl 2):216-230.





4. 2. Artículo 2

**Burden of disease related to hepatitis C and hepatitis B in Spain:
a methodological challenge of an unfolding health problem**



Burden of disease related to hepatitis C and hepatitis B in Spain: a methodological challenge of an unfolding health problem

A. García-Fulgueiras,^{1,2} R. García-Pina,^{1,2} C. Morant,³ N. Fernández de Larrea-Baz³ and E. Álvarez⁴

¹Epidemiology Department, Regional Health Council, Murcia, Spain; ²CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain; ³Regional Health Council, Madrid, Spain; and ⁴Rey Juan Carlos University, Madrid, Spain

Received October 2010; accepted for publication March 2011

SUMMARY. Most previous studies of burden of disease (BoD) in the area of transmissible diseases have assessed the burden of hepatitis C and B without including the end stages of the disease and using an incident approach. We aimed to assess the disability-adjusted life years (DALYs) related to hepatitis C and B in Spain in 2006 taking into account related cirrhosis and liver cancer. A prevalence approach was used to estimate current years lived with disability (YLD) because of viral hepatitis contracted years/decades before. We added years of life lost (YLL) to obtain DALYs. Around 76 000 DALYs were attributed to hepatitis C virus (HCV) and 15 323 to hepatitis B virus (HBV) when calculated without applying social values. Applying the discount rate

and age-weighting used in the Global Burden Disease study, the BoD nearly halved. In any case, the burden related to hepatitis C including long-term outputs becomes the leading cause of DALYs among transmissible diseases in Spain. The mortality component (YLL) represents more than 90% of the BoD in both HCV and HBV. The findings emphasize the need to provide good surveillance systems not only concerning acute viral hepatitis, but also chronic and end-stage consequences to allow a reliable assessment of the prevention and public health control policies.

Keywords: burden of disease, cirrhosis, disability-adjusted life years, hepatitis B, hepatitis C, hepatocellular carcinoma.

INTRODUCTION

In 2006, the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) decided to explore the use of the disability-adjusted life years (DALYs) as one element to help guide public health policy in the area of communicable diseases [1]. DALYs are a composite measure of burden of disease (BoD) that combines years of life lost (YLL) because of premature mortality (YLL) and years lived with disability (YLD) [2]. The BoD of seven infectious diseases in Europe has been recently estimated in a pilot study [3]. However, Hepatitis B and C were not included in that study despite being leading causes of chronic liver disease worldwide [4]. The World Health Organization (WHO) in its Global BoD (GBD) study-2000 and its update for 2004 estimated the BoD of viral hepatitis counted only as 'acute and chronic hepatitis', without including cirrhosis and liver cancer [5,6]. In 2004,

a Hepatitis C Working Group was created to assist the WHO in estimating the GBD attributable to hepatitis C virus (HCV) [7]. To our knowledge, work is currently in progress [8]. We aim to estimate the BoD attributable to HCV and hepatitis B virus (HBV) in Spain in 2006 including the mortality and morbidity caused by cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) attributable to these two viruses using Spanish data. A prevalence approach is used here as current DALYs caused by chronic liver disease, cirrhosis or HCC, are because of HCV and HBV infections contracted 10–40 years ago. In this study, we estimated the YLD to calculate the GBD attributable to HCV and HBV in 2006 in Spain. We have also updated to 2006 our estimates of mortality and YLL in Spain in 2000 [9].

METHODS

To assess burden of hepatitis C and B, we have followed the procedures used in the GBD study [2]. DALYs were obtained from the addition of YLL because of premature mortality and YLD, (DALYs = YLL + YLD). *YLL calculation:* We have updated our previous YLL estimation [9] using mortality data for Spain-2006 [10]. *YLD calculation:* YLD were calculated for each clinical stage of hepatitis disease (acute hepatitis, chronic hepatitis, compensated cirrhosis,

Abbreviations: BoD, burden of disease; DALYs, disability-adjusted life years; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; YLD, years lived with disability; YLL, years of life lost.

Correspondence: Ana García-Fulgueiras, Servicio de Epidemiología, Consejería de Sanidad, Ronda de Levante 11, 30008 Murcia, Spain. E-mail: anam.garcia9@carm.es

decompensated cirrhosis and HCC) following the concept stated in the formula $YLD = \sum I_i \times L_i \times DW_i$, where at each age group (i) I is the number of incident cases, L the average length of each stage (measured in years) and Disability-Weights (DW) the disability weight. To estimate 'current YLD' caused by HCV/HBV, we have used a perspective of prevalence, reflecting the present number of YLD caused by past infections. Therefore, we have substituted the number of incident cases and the duration of each stage ($I_i \times L_i$) for the number of prevalent cases at each stage (P_i). Because not all patients suffer from disability in all stages, we have considered different percentages of cases (s) in each stage with symptoms/disability during a variable period of time (l- lasting of disability expressed as average number of weeks in a year). Thus, the modified formula to calculate YLD at each stage was $YLD = \sum (P_i \times s) \times (DW_i \times l)$, considering the length of stage as 1 when using prevalence data. *Morbidity data:* Morbidity for acute hepatitis B was derived from the mean of incident clinical cases registered during the period 2005–2007 by the Spanish Surveillance Network of Compulsory Diseases [11]. Morbidity for acute hepatitis C was not included because an accurate estimation of its incidence was not available, and it is considered negligible compared to chronic outcomes [4]. Prevalence data for chronic hepatitis and cirrhosis related to HCV and HBV in Spain were collected from estimates for 2001 (HCV) and 2005 (HBV) by Buti *et al.* [12,13]. To assess the compensated/decompensated cases of cirrhosis, a conservative estimation was made subtracting the HCC cases and considering decompensated cirrhosis to be 20% of the compensated [14–17]. Prevalence data for HCC caused by HCV and HBV were assessed from a nationwide estimation of incidence data of primary liver cancer in Spain [18], applying the HCC attributable fractions to HCV (60–70%) and HBV (10%) used in the mortality study [9]. For all stages, we have estimated prevalent cases for men and women applying sex distribution by age in accordance with mortality by HCV and HBV hepatitis in Spain.

Disability weights measure the severity of disabling conditions from 0 (best health) to 1 (death). We used mainly the DW for diseases in the Netherlands [19] and the Victorian Burden of Disease Study [20] to estimate the disability at each hepatitis stage incorporating small modifications. The Dutch weight for acute hepatitis (0.21) was applied during 6 weeks to HBV acute clinical cases [17]. After the acute infection, most of the patients remained asymptomatic for many years. Accordingly, we applied a 0.33 weight – intermediate value of Dutch weights for active chronic hepatitis (0.36) and compensated cirrhosis (0.31) – to only a small percentage of patients with chronic hepatitis (2% for HCV and 5% for HBV) or compensated cirrhosis (4% for HCV and 10% for HBV) having, on average, a 2-week symptomatic period by year [19,20]. A supplementary 0.06 DW was applied to asymptomatic but diagnosed cases with chronic hepatitis and compensated cirrhosis [21]. We

assumed they could have had a bout of concern only during half of the length of the stage ($L_p = 0.5$) and only for 2 weeks in a year. L_p corrects YLD calculation when disability does not extend over the full length of the stage. Regarding decompensated cirrhosis, we applied the 0.33 weight for compensated cirrhosis to the 100% of cases with decompensated cirrhosis during 90% ($L_p = 0.9$) of the length of this stage [20], whereas the Dutch weight for decompensated cirrhosis (0.84) [19] was applied to the 100% of patients only during the remaining 10% of period ($L_p = 0.1$). As for HCC, we have assumed methods of a previous study of the BoD of cancer in Spain [22].

Finally, we added the YLL to YLD for each gender and age, by stage, to obtain the BoD in DALYs. First, we have calculated DALYs without using age-weighting and discount rate, as in a BoD study in Europe [3]. We have also estimated DALYs applying the social values used in the WHO GBD study, a discount rate of 3% and age-weighting ($K = 1$), to allow comparisons with other BoD studies [6,23,24]. Analyses were performed using GESMOR [25]. To apply the discount rate, we have formally transformed prevalent cases in each chronic stage into incident cases dividing the number of prevalent cases by the length of these clinical stages expressed in years. We assumed an average duration of chronic hepatitis C of 25 years and of 20 years for chronic hepatitis B. For both hepatitis C- and hepatitis B-related cirrhosis, a length of 15 years was assumed with most people remaining asymptomatic for the first 10 years. [14–17,26]. For HCC, a duration of around 1 year was assumed. DALYs per 100 000 residents referring to the Spanish population in 2006 [27] were also estimated.

RESULTS

Years of life lost attributed to hepatitis C virus and hepatitis B virus

Years of life lost attributed to HCV and HBV in Spain in 2006 without applying social values are shown in Table 1. The estimation of YLL attributed to HCV is shown as a range, because data were calculated attributing to HCV infection 40–50% of total deaths by cirrhosis and 60–70% of total deaths by HCC. Attributable fractions to HBV were 13% and 10%, respectively. An average of 68 772 YLL was attributed to HCV, whereas 14 231 were attributed to HBV. Considering that a percentage of deaths attributed to AIDS by current coding conventions was probably due to HCV (10%) or HBV (3%) outcomes [9], the YLL attributed to hepatitis were somehow incremental (shown in Table 1 in brackets).

Years lived with disability attributed to hepatitis C virus and hepatitis B virus

Parameter data related to the intermediate calculations needed to estimate YLD (see Methods) are shown in Table 2.

Table 1 Years of life lost (YLL) related to HCV and HBV in Spain-2006, by clinical stage and sex (without social values)

	YLL					
	HCV			HBV		
	Men	Women	Total	Men	Women	Total
Hepatitis	9600	6066	15 666	1542	627	2169
Cirrhosis*	18 779–23 473	6735–8316	25 514–31 789	6103	2189	8292
HCC*	17 576–20 505	4997–5830	22 573–26 335	2937	833	3770
Total	45 955–53 578	17798–20212	63 753–73 790	10 582	3649	14 231
(T+% AIDS)	(49 878–57 501)	(19005–21419)	(68 883–78 920)	(11 759)	(4011)	(15 770)

HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus. *YLL were calculated attributing 40–50% of total deaths by cirrhosis to HCV and 13% to HBV. A 60–70% of total deaths by HCC were attributed to HCV and 10% to HBV.

Table 2 Data used for calculations to estimate YLD to HCV and HBV

Stage	Virus	Prevalent cases (P)*	Percentage of cases with disability (s)†	Disability weights (DW)	Lasting of disability in a year (l)‡	Length of stage‡	
						When using prevalence data (Lp)	In years (L)
Acute hepatitis	HCV	Morbidity not included (see Methods)					
	HBV	796	100%	0.21	6 weeks (–)	–	0.12
Chronic hepatitis mild/moderate	HCV	321 282	2%	0.33	2 weeks (0.038)	1	25
			25%†	0.06†	2 weeks (0.038)	0.5	12.5†
	HBV	98 204	5%	0.33	2 weeks (0.038)	1	20
			25%†	0.06†	2 weeks (0.038)	0.5	10†
Compensated cirrhosis	HCV	79 638	4%	0.33	2 weeks (0.038)	1	10
			25%†	0.06†	2 weeks (0.038)	0.5	5†
	HBV	10 364	10%	0.33	2 weeks (0.038)	1	10
			25%†	0.06†	2 weeks (0.038)	0.5	5†
Decompensated cirrhosis	HCV	15 928	100%	0.33	All year (1)	0.9	4.5
			0.84	All year (1)	0.1	0.5	
	HBV	2073	100%	0.33	All year (1)	0.9	4.5
			0.84	All year (1)	0.1	0.5	
Hepatocellular carcinoma‡	HCV	2607–3042	100%	0.4	All year (–)	–	1.02
	HBV	435	100%	0.4	All year (–)	–	1.02

HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; YLD, years lived with disability. *In acute hepatitis B and HCC, the number of prevalent cases used in calculations is assumed to be equivalent to the number of incident cases by year. †In chronic hepatitis and compensated cirrhosis, a small disability weight has been considered for only 2 weeks during half of the time each stage lasts to take into account the concern of those asymptomatic patients aware of their illness (25% of all infected patients are considered to be diagnosed). ‡See text for details.

The length of each stage in years (L) was used only when calculating YLD with social values. Calculation of YLD by age and sex in each clinical stage, first without and then with social values, is shown in Tables S1–S6.

A summary of the results without social values is shown in Table 3. HCV infection caused nearly 7500 YLD, most attributed to cirrhosis (82%). HCC was the second condition that caused more YLD related to this viral hepatitis. HBV infection caused nearly 1000 YLD. Again, most of YLD were caused by cirrhosis (74%).

Disability-adjusted lived years attributed to hepatitis C virus and hepatitis B virus in Spain in 2006

The BoD attributed to HCV and HBV is shown in Table 4 expressed as DALYs. The mortality component (YLL) represents more than 90% of BoD in both HCV and HBV. When social values were not taken into account (figures in bold), approximately 76 000 DALYs were attributed to HCV infection (about 81 000 if 10% of deaths attributed to AIDS were also considered). Cirrhosis caused 46% of total DALYs,

Table 3 Years lived with disability (YLD) related to HCV and HBV in Spain-2006, by clinical stage and sex (without social values)

	YLD					
	HCV			HBV		
	Men	Women	Total	Men	Women	Total
Hepatitis	107	67	174	75	34	109
Cirrhosis	3347	2784	6131	486	320	806
HCC*	762–889	302–352	1064–1241	127	50	177
Total	4216–4343	3153–3203	7369–7546	688	404	1092

HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus. *YLD were calculated attributing 60–70% of total YLD by HCC to HCV and 10% to HBV. Cases under 35 years old were not included because HCC is not the predominant liver cancer in the youngest.

Table 4 Disability-adjusted life years (DALYs) attributed to HCV and HBV in Spain-2006, by clinical stage and sex (without and with social values)*

	DALYs					
	HCV			HBV		
	Men	Women	Total	Men	Women	Total
Hepatitis	9707	6133	15 840	1617	661	2278
	<i>5193</i>	<i>2860</i>	<i>8053</i>	<i>903</i>	<i>334</i>	<i>1237</i>
Cirrhosis	22 126–26 820	9519–11 100	31 645–37 920	6589	2509	9098
	<i>12 455–14 925</i>	<i>5229–5972</i>	<i>17 684–20 897</i>	<i>3690</i>	<i>1331</i>	<i>5021</i>
HCC	18 338–21 394	5299–6182	23 637–27 576	3064	883	3947
	<i>9515–11 100</i>	<i>2490–2904</i>	<i>12 005–14 004</i>	<i>1590</i>	<i>415</i>	<i>2005</i>
Total	50 171–57 921	20 951–23 415	71 122–81 336	11 270	4053	15 323
T+% AIDS	54 094–61 844	22 158–24 622	76 252–86 466	12 447	4415	16 862
Total	<i>27 163–31 218</i>	<i>10 579–11 736</i>	<i>37 742–42 954</i>	<i>6183</i>	<i>2080</i>	<i>8263</i>
T+%AIDS	<i>29 385–33 440</i>	<i>11 234–12 391</i>	<i>40 619–45 831</i>	<i>6850</i>	<i>2276</i>	<i>9126</i>

HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus. *DALYs in bold style show results without discount rate and age-weighting (0, 0). DALYs in italics show results with discount rate (3%) and age-weighting ($K = 1$) (0.03, 1).

whereas HCC caused 33% and chronic hepatitis 21%. Some DALYs included in chronic hepatitis actually correspond to cirrhosis postviral hepatitis which, according with ICD-10 (International Classification of Diseases) coding rules, is coded as chronic hepatitis. HBV infection caused 15 323 DALYs (16 862 if 3% of deaths attributed to AIDS were taken into account). A 59% of DALYs attributed to HBV infection were due to cirrhosis, 26% to HCC and 15% to acute and chronic hepatitis. Seventy-one per cent of DALYs by HCV and 74% by HBV corresponded to males. About 66% of DALYs related to HCV and 60% related to HBV corresponded to subjects aged over 54 years. When we applied discounting and age-weighting (in italics in Table 4), DALY estimations provide very different outputs, with a markedly inferior BoD.

The estimated DALY rate for HCV and HBV in Spain in 2006 was 90.8 per 100 000 population and 20.4 per 100 000, respectively, when social values and the most conservative attributable fractions of cirrhosis and HCC were used.

Hepatitis C virus and hepatitis B virus burden of disease compared with other transmissible diseases in Spain in 2006

Figure 1 shows the BoD of hepatitis C and B when long-term outputs (namely cirrhosis and HCC) were or were not taken into account compared with the BoD estimated for other transmissible diseases in Spain in 2006 in a recent study [23]. BoD attributed to hepatitis C and B using only specific

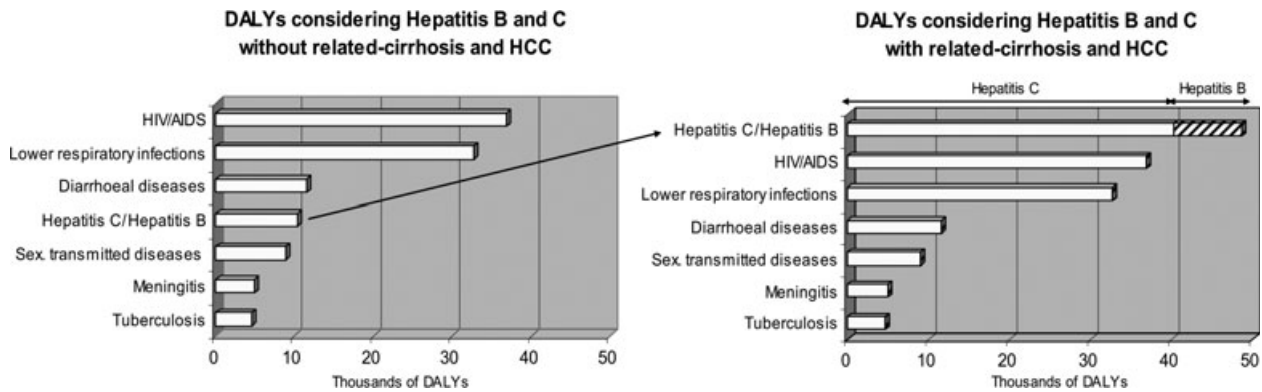


Fig. 1 Burden of disease of hepatitis C and B without attributable cirrhosis and hepatocellular carcinoma (selected subcategories and data of transmissible diseases from reference [23]) compared with the whole hepatitis C and B disease burden: ranking order within transmissible diseases in Spain in 2006.

ICD codes of hepatitis B/C was assessed in that study using social values as causing 10 300 DALYs in 2006 [23]. To assess the consequence of including cirrhosis and HCC attributed to hepatitis C and B in the ranking of DALYs attributed to transmissible diseases in Spain, we used data with social values from Table 4. As shown in Fig. 1, the BoD related to hepatitis C and B together including their long-term outputs, with approximately 50 000 DALYs, becomes the leading cause of DALYs among transmissible diseases in Spain in 2006, increasing by five the total number of DALYs. If we consider the burden of HCV and HBV separately, hepatitis C leads, together with HIV/AIDS, the ranking of transmissible diseases in Spain in 2006. The burden of hepatitis C is almost five times higher than that of hepatitis B; nevertheless, the burden of hepatitis B by itself is still higher than that of meningitis or tuberculosis.

DISCUSSION

This study represents the first estimation of the overall BoD of hepatitis B and hepatitis C in Spain taking into account cirrhosis and HCC attributed to these viruses. To our knowledge, it also constitutes the first analyses in Europe that fully describes the BoD of hepatitis C and B at a national level from a prevalence approach. The results show that BoD related to hepatitis C and B in Spain in 2006 including their outcomes of cirrhosis and HCC is much higher than without them (Fig. 1). Moreover, our results show that most BoD attributable to hepatitis C and B is a consequence of premature death instead of disability. This large predominance of YLL over YLD is similar to that reported in other disorders such as lung, colon or breast cancer, ischaemic heart disease or HIV/AIDS [23].

Our study shows that outcomes of BoD of both HCV and HBV (Table 4) are very sensitive to the use of age-weighting and discount rate. Age-weighted DALYs give less importance to those diseases whose burden is predominantly in older

ages, as with cirrhosis and HCC, and discount rate decreases the BoD attributed to long-lasting conditions like cirrhosis and chronic hepatitis [28].

The results highlight that the global burden related to HCV (37 742–45 831 DALYs) was the leading cause of transmissible diseases burden in Spain in 2006 together with HIV/AIDS (36 900 DALYs) [23] and could have an impact on health similar to that reported for other disorders such as stomach cancer (42 400 DALYs), congenital anomalies (49 300) or rheumatoid arthritis (41 500) [23].

The estimated rate of 90.8 DALYs per 100 000 residents for HCV and 20.4 per 100 000 for HBV in Spain in 2006 allows comparison with some studies in Europe. Firstly, these results are consistent with a recent report which, using regional HCV-attributable fractions estimated for the WHO European Region, estimates that HCV caused overall 134.5 DALYs per 100 000 in the WHO European Region in 2002 [24]. Secondly, the DALY rate related to hepatitis C which we found in Spain in 2006 (90.8 per 100 000) represents a burden similar to the DALY rate attributed by WHO in the Euro-A region [6] to prostate cancer (90), pancreatic cancer (96) or stomach cancer (97) and even higher than that of HIV/AIDS (47) and cervical cancer (32). The DALY rate related to HBV in Spain in 2006 (20.4 per 100 000) is similar to that attributed by WHO in the Euro-A region to sexually transmitted diseases excluding HIV (19) and higher than the burden of meningitis and tuberculosis (12 and 10, respectively). It is worth noting that in the WHO GBD study, the burden of Hepatitis B and C means a DALY rate of 8 per 100 000 each in the Euro-A region, because both have been currently estimated without including cirrhosis and HCC [6,7]. Thirdly, we estimated a burden of hepatitis C in Spain without discount rate and age-weighting of 159 per 100 000, higher than that of any of the other seven infectious diseases (hepatitis was not studied) included in a pilot study of the burden of infectious diseases in Europe conducted by ECDC without social values [3].

There are some uncertainties to consider for a more balanced interpretation of our assessments. In the absence of more detailed data, differences related to attributable fractions by sex, age, co-infection, injecting drug use or alcohol consumption were not considered in the DALY calculation. Differences by sex and age related to DW and duration of chronic hepatitis and cirrhosis stages were not considered either. Prevalent cases of chronic hepatitis and cirrhosis, as well as fractions of cirrhosis and HCC attributable to HCV and HBV, were estimated from specific studies instead of surveillance systems of chronic hepatitis and cirrhosis, which are identified as critical gaps in viral hepatitis data collection. This study highlights the need to provide good surveillance systems not only related to acute viral hepatitis, but also to their chronic consequences, mainly for hepatitis C, whose epidemiological situation in the EU is largely unclear [29–31]. The implementation of HCV/HBV surveillance systems similar to those for HIV/AIDS would lead to a better knowledge of the incidence and prevalence of hepatitis including long-term outcomes [32,33]. With respect to HCC, available data of incidence of liver cancer in Spain include all primary liver cancer, whereas a specific ICD code for HCC was used in mortality. We have used liver cancer incidence to estimate the attributable prevalent HCV- and HBV-related HCC cases in adults given that HCC is the main histological type of primary liver cancer in adults in Spain (80–85%) and the stage duration is around 1 year [34,35]. This would mean a slight overestimation of DALYs (0.2–0.4%). Regarding disability, we have considered that chronic hepatitis and compensated cirrhosis rarely cause disability [20]. An assessment halving the percentage of patients suffering symptoms in chronic hepatitis or compensated cirrhosis or taking longer periods of concern for asymptomatic patients with a diagnosis shows that these

choices do not have a great impact in DALYs owing to the vast impact of YLL in the viral hepatitis BoD.

In conclusion, the BoD of hepatitis C and B shown in this study is much higher than that described in studies that do not consider the advanced stages of the illness. Our analysis highlights that disease burden of HCV and HBV is mainly a result of mortality attributed to their long-term adverse outcomes: cirrhosis and HCC. Even with some uncertainty, our estimate allows a fairer comparison of BoD of viral hepatitis with other diseases, showing that Hepatitis C in 2006 was leading the burden of transmissible diseases in Spain. In 2007, the European Parliament asked the European Council to adopt a recommendation on hepatitis C screening, ensuring early diagnosis and wider access to treatment and care [36]. In addition to prevention activities, the implementation of such recommendations could have an important impact on the BoD of hepatitis C and B because cirrhosis and HCC represent most of their BoD.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors want to thank R Bárcena Marugan (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), M Buti Ferret (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), J García Samaniego (Hospital Carlos III, Madrid) and R Planas Vila (Hospital German Trias i Pujol, Badalona) for their expert advice and valuable participation in a workshop discussion. We also thank V García-Ortuzar and R Gènova for their participation in the study proposal and MD Chirlaque and D Salmerón for their support with the coding conventions for cancer. This work was partially supported by a Grant from the Health Research Fund (Fondo de Investigación Sanitaria-FIS) of the Spanish Ministry of Health (FIS041411).

REFERENCES

- Jakab Z. Why a burden of disease study? *Euro Surveill* 2007; 12(12): [Epub ahead of print]. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/em/v12n12/1212-221.asp>.
- Murray CJL, Lopez AD (eds). *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability From Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020 (Global Burden of Disease and Injury Series; I)*. Cambridge (Mass): Harvard University Press, 1996.
- Van Lier EA, Havelaar AH. *Disease Burden of Infectious Diseases in Europe: A Pilot Study*. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), 2007; RIVM rapport 215011001. Available at: <http://rivm.nl/bibliotheek/rapporten/215011001.html> (accessed 16 February 2011).
- Shepard CW, Finely L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558–567.
- Mathers CD, Stein C, Ma Fat D *et al*. Global burden of disease 2000: version 2 methods and results. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No. 50. Geneva: World Health Organization; 2002. Available at: <http://www.who.int/healthinfo/paper50.pdf> (accessed 16 February 2011).
- World Health Organization. *The global burden of disease: 2004 update*. GBD 2004 Summary Tables. Geneva: WHO 2008. Available at: http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/DALY14_2004.xls (accessed 16 February 2011).
- The Global Burden of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease for hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 20–29.
- Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29(Suppl 1): 74–81.
- García-Fulgueiras A, García-Pina R, Morant C, García-Ortuzar V, Génova R, Álvarez E. Hepatitis C and Hepatitis B related mortality in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(8): 895–901.

- 10 National Statistics Institute. Deaths by cause of death, 2006. Madrid: Spanish Statistical Office. Available at: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&file=pcaxis&path=%2Ft15%2Fp417%2F%2Fa2006> (accessed 16 February 2011).
- 11 Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las enfermedades de declaración obligatoria. España. Años 2005–2007. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Available at: <http://www.isciii.es/jsps/centros/epidemiologia/seriesTemporalesAnuales.jsp> (accessed 16 February 2011).
- 12 Buti M, San Miguel R, Brosa M *et al.* Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 639–645.
- 13 Idris BI, Brosa M, Richardus JH, Esteban R, Schalm SW, Buti M. Estimating the future burden of chronic hepatitis B and the impact of therapy in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 320–326.
- 14 Doré GJ, Freeman AJ, Law M, Kaldor JM. Natural history models for hepatitis C related liver disease: different disease progression parameters for different settings. *Antivir Ther* 2003; 8: 365–372.
- 15 Law MG, Dore GJ, Bath N *et al.* Modelling hepatitis C virus incidence, prevalence and long-term sequelae in Australia, 2001. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 717–724.
- 16 de Franchis R, Hadengue A, Lau G *et al.* EASL International consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: S3–S25.
- 17 Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: S50–S58.
- 18 López-Abente G, Pollán M, Aragonés N *et al.* La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. Available at: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/cancer-msc.pdf> (accessed 16 February 2011).
- 19 Stouthard MEA, Essink-Bot ML, Bonsel GJ *et al.* Disability Weights for Diseases in the Netherlands. Rotterdam: Department of Public Health, Erasmus University Rotterdam, 1997.
- 20 Public Health Group. Department of Human Services. Victorian Burden of Disease Study: Mortality and Morbidity in 2001. Melbourne Victoria: Victorian Government; 2005. Available at: http://www.health.vic.gov.au/healthstatus/bod/bod_vic.htm (accessed 16 February 2011).
- 21 Helbling B, Overbeck K, Gonvers JJ *et al.* Host-rather than virus-related factors reduce health-related quality on life in hepatitis C virus infection. *Gut* 2008; 57: 1597–1603.
- 22 Fernández de Larrea-Baz N, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C *et al.* Burden of disease due to cancer in Spain. *BMC Public Health* 2009; 9: 42.
- 23 Catalá F, Álvarez E, Genova R, Morant C. Relationship between research funding in the Spanish National Health System and the Burden of Disease. *Rev Esp Salud Pública* 2009; 83: 137–151.
- 24 Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity and mortality. *BMC Public Health* 2009; 9: 34. doi=10.1186/1471-2458-9-34. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/34> (accessed 16 February 2011).
- 25 GesMor: Software to calculation Disability Adjusted Life Years developed by the Carlos III Institute of Public Health (Madrid). Supported by the Health Mexican Foundation (FUN-SALUD) and the Interamerican Bank for Development, 2001. Available at: <http://www.funsalud.org.mx/red-jlb/gesmor.htm> (accessed 16 February 2011).
- 26 Planas R, Ballesté B, Alvarez MA *et al.* Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004; 40: 823–830.
- 27 National Statistics Institute. Demography and population. Revision of the 2006 Municipal Register. Data on a national level. Madrid: Spanish Statistical Office. Available at: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/e245/&file=ine-base> (accessed 16 February 2011).
- 28 Lapostolle A, Lefranc A, Gremy I, Spira A. Sensitivity analysis in summary measure of population health in France. *Eur J Public Health* 2008; 18(2): 195–200.
- 29 European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2009. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2009.
- 30 Wiessing L, Guarita B, Giraudon I, Brummer-Korvenkontio H, Salminen M, Cowan SA. European monitoring of notifications of hepatitis C virus infection in the general population and among IDUs- The need to improve quality and comparability. *Euro Surveill* 2008; 13(21): pii: 18884. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18884> (accessed 16 February 2011).
- 31 Rantala M, van de Laar MJW. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – A review. *Euro Surveill* 2008; 13(21): pii=18880. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18880> (accessed 16 February 2011).
- 32 ECDC/WHO. Regional Office for Europe: HIV/AIDS surveillance in Europe 2008. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and control, 2009.
- 33 Esteban JI, Suleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48: 148–162.
- 34 Ribes J, Clèries R, Esteban L, Moreno V, Bosch FX. The influence of alcohol consumption and hepatitis B and C infections on the risk of liver cancer in Europe. *J Hepatol* 2008; 49: 233–242.
- 35 Capocaccia R, Sant M, Berrino F *et al.* Hepatocellular carcinoma: trends of incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1661–1670.
- 36 Hepatitis C. Declaration of the European Parliament on hepatitis C. P6_TA (2007) 0102. Available at: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+WDECL+P6-DCL-2006-0087+0+DOC+PDF+V0//EN&language=EN> (accessed 16 February 2011).

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1. Hepatitis C show YLD calculations with prevalent cases and without discount rate or age-weighting.

Table S2. Hepatitis B show YLD calculations with prevalent cases and without discount rate or age-weighting.

Table S3. Hepatitis C show YLD calculations without discount rate or age-weighting and with 'calculated incident cases': To apply the discount

rate, we have first formally transformed our prevalent data into incident data taking into account the length of each stage period (L) in years.

Table S4. Hepatitis B show YLD calculations without discount rate or age-weighting and with 'calculated incident cases': To apply the discount rate, we have first formally transformed our prevalent data into incident data taking into account the length of each stage period (L) in years.

Table S5. Hepatitis C show YLD calculation with discount rate and

age-weighting ($r = 0.03$ and $k = 1$) and with 'calculated incident cases'.

Table S6. Hepatitis B show YLD calculation with discount rate and age-weighting ($r = 0.03$ and $k = 1$) and with 'calculated incident cases'.

Please note: Wiley-Blackwell are not responsible for the content or functionality of any supporting materials supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.



SUPPLEMENTARY FILE 1: **HEPATITIS C**

YLD CALCULATION WITHOUT DISCOUNT RATE NOR AGE-WEIGHTING, PREVALENT CASES

Chronic hepatitis C: 2% had a symptomatic episode of two weeks during the stage (a period of 25 years - L=1 with prevalent cases)

Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.33*0.038 (DW*2/52)	YLD by case	Prevalent cases	YLD by disease
Men	a	Lp	DW * I		P * s	
0-34	30	1.00	0.013	0.01	976	12.23
35-44	40	1.00	0.013	0.01	961	12.05
45-54	50	1.00	0.013	0.01	303	3.80
55-64	60	1.00	0.013	0.01	754	9.46
65+	70	1.00	0.013	0.01	949	11.90
TOTAL					3942	49.44
Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.33*0.038 (DW*2/52)	YLD by case	Prevalent cases	YLD by disease
Women	a	Lp	DW * I		P * s	
0-34	30	1.00	0.013	0.01	418	5.24
35-44	40	1.00	0.013	0.01	412	5.16
45-54	50	1.00	0.013	0.01	202	2.53
55-64	60	1.00	0.013	0.01	503	6.31
65+	70	1.00	0.013	0.01	949	11.90
TOTAL					2483	31.14

Chronic hepatitis C: 25% had an episode of two weeks of worrying about the illness during half of the stage (a period of 12.5 years - L=0.5 with prevalent cases)

Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.06*0.038 (DW*2/52)	YLD by case	Prevalent cases	YLD by disease
Men	a	Lp	DW * I		P * s	
0-34	30	0.50	0.002	0.00	12195	13.90
35-44	40	0.50	0.002	0.00	12007	13.69
45-54	50	0.50	0.002	0.00	3785	4.31
55-64	60	0.50	0.002	0.00	9428	10.75
65+	70	0.50	0.002	0.00	11862	13.52
TOTAL					49278	56.18
Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.06*0.038 (DW*2/52)	YLD by case	Prevalent cases	YLD by disease
Women	a	Lp	DW * I		P * s	
0-34	30	0.50	0.002	0.00	5227	5.96
35-44	40	0.50	0.002	0.00	5146	5.87
45-54	50	0.50	0.002	0.00	2523	2.88
55-64	60	0.50	0.002	0.00	6286	7.17
65+	70	0.50	0.002	0.00	11862	13.52
TOTAL					31043	35.39

Compensated cirrhosis: 4% had a symptomatic episode of two weeks during the stage (a period of 10 years - L=1 with prevalent cases)

Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.33*0.038 (DW*2/52)	YLD by case	Prevalent cases	YLD by disease
Men	a	Lp	DW * I		P * s	
0-34	30	1.00	0.013	0.01	0	0.00
35-44	40	1.00	0.013	0.01	156	1.96
45-54	50	1.00	0.013	0.01	115	1.44
55-64	60	1.00	0.013	0.01	497	6.23
65+	70	1.00	0.013	0.01	972	12.18
TOTAL					1739	21.81
Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.33*0.038 (DW*2/52)	YLD by case	Prevalent cases	YLD by disease
Women	a	Lp	DW * I		P * s	
0-34	30	1.00	0.013	0.01	0	0.00
35-44	40	1.00	0.013	0.01	67	0.84
45-54	50	1.00	0.013	0.01	76	0.96
55-64	60	1.00	0.013	0.01	331	4.15
65+	70	1.00	0.013	0.01	972	12.18
TOTAL					1446	18.14

Compensated cirrhosis: 25% had an episode of two weeks of worrying about the illness during half of the stage (a period of 10 years - L= 0.5 with prevalent cases)

Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.06*0.038 (DW*2/52)	YLD by case	Prevalent cases	YLD by disease
Men	a	Lp	DW * I		P * s	
0-34	30	0.50	0.002	0.00	0	0.00
35-44	40	0.50	0.002	0.00	976	1.11
45-54	50	0.50	0.002	0.00	717	0.82
55-64	60	0.50	0.002	0.00	3106	3.54
65+	70	0.50	0.002	0.00	6072	6.92
TOTAL					10870	12.39
Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.06*0.038 (DW*2/52)	YLD by case	Prevalent cases	YLD by disease
Women	a	Lp	DW * I		P * s	
0-34	30	0.50	0.002	0.00	0	0.00
35-44	40	0.50	0.002	0.00	418	0.48
45-54	50	0.50	0.002	0.00	478	0.54
55-64	60	0.50	0.002	0.00	2071	2.36
65+	70	0.50	0.002	0.00	6073	6.92
TOTAL					9039	10.30

Decompensated cirrhosis: 100% had moderate disability for 90% of stage (a period of 4.5 years - L=0.9 with prevalent cases)

Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Prevalent cases	YLD by disease
Men	a	Lp	DW * I		P * s	
0-34	30	0.90	0.330	0.30	0	0.00
35-44	40	0.90	0.330	0.30	780	231.78
45-54	50	0.90	0.330	0.30	573	170.24
55-64	60	0.90	0.330	0.30	2485	737.99
65+	70	0.90	0.330	0.30	4858	1442.77
TOTAL					8696	2582.77
Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Prevalent cases	YLD by disease
Women	a	Lp	DW * I		P * s	
0-34	30	0.90	0.330	0.30	0	0.00
35-44	40	0.90	0.330	0.30	335	99.38
45-54	50	0.90	0.330	0.30	382	113.57
55-64	60	0.90	0.330	0.30	1656	491.95
65+	70	0.90	0.330	0.30	4858	1442.83
TOTAL					7231	2147.72

Decompensated cirrhosis: 100% had severe disability for 10% of stage (a period of 6 months - L=0.1 with prevalent cases)

Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Prevalent cases	YLD by disease
Men	a	Lp	DW * I		P * s	
0-34	30	0.10	0.840	0.08	0	0.00
35-44	40	0.10	0.840	0.08	780	65.55
45-54	50	0.10	0.840	0.08	573	48.15
55-64	60	0.10	0.840	0.08	2485	208.72
65+	70	0.10	0.840	0.08	4858	408.06
TOTAL					8696	730.48
Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Prevalent cases	YLD by disease
Women	a	Lp	DW * I		P * s	
0-34	30	0.10	0.840	0.08	0	0.00
35-44	40	0.10	0.840	0.08	335	28.11
45-54	50	0.10	0.840	0.08	382	32.12
55-64	60	0.10	0.840	0.08	1656	139.14
65+	70	0.10	0.840	0.08	4858	408.07
TOTAL					7231	607.44

Hepatocellular carcinoma

Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Total Prev≈Incid cases	Incident cases 60%	Incident cases 70%	YLD by disease (60%AF)	YLD by disease (70%AF)
Men	a	L	DW						
0-34	25	0.77	0.40	0.31	0	0	0	0.00	0.00
35-44	40	0.77	0.40	0.31	60	36	42	10.96	12.78
45-54	50	1.65	0.36	0.59	225	135	158	79.74	93.03
55-64	60	1.38	0.36	0.49	593	356	415	175.31	204.53
65-74	70	0.76	0.42	0.32	1199	719	839	227.98	265.98
75+	80	1.43	0.32	0.46	973	584	681	268.23	312.94
TOTAL					3050	1830	2135	762.22	889.26
Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Total Prev≈Incid cases	Incident cases 60%	Incident cases 70%	YLD by disease (60%AF)	YLD by disease (70%AF)
Women	a	L	DW						
0-34	25	0.56	0.47	0.26	0	0	0	0.00	0.00
35-44	40	0.56	0.47	0.26	18	11	12	2.82	3.29
45-54	50	1.48	0.41	0.61	45	27	31	16.56	19.32
55-64	60	1.34	0.37	0.49	133	80	93	39.21	45.74
65-74	70	0.72	0.43	0.31	392	235	275	72.96	85.13
75+	80	0.65	0.62	0.40	708	425	496	170.22	198.59
TOTAL					1296	777	907	301.77	352.07

Miguel
Hernández

SUPPLEMENTARY FILE 3: **HEPATITIS C****YLD CALCULATION WITHOUT DISCOUNT RATE NOR AGE-WEIGHTING,
CALCULATED INCIDENT CASES**

Chronic hepatitis C: 2% had an annual symptomatic episode of 2 weeks during 25 years

Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.33×0.038 ($DW \times 2/52$)	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Men	a	L	DW * I			
0-34	30	25.00	0.013	0.31	39	12.23
35-44	40	25.00	0.013	0.31	38	12.05
45-54	50	25.00	0.013	0.31	12	3.80
55-64	60	25.00	0.013	0.31	30	9.46
65+	70	25.00	0.013	0.31	38	11.90
TOTAL					158	49.43
Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.33×0.038 ($DW \times 2/52$)	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Women	a	L	DW * I			
0-34	30	25.00	0.013	0.31	17	5.24
35-44	40	25.00	0.013	0.31	16	5.16
45-54	50	25.00	0.013	0.31	8	2.53
55-64	60	25.00	0.013	0.31	20	6.31
65+	70	25.00	0.013	0.31	38	11.90
TOTAL					99	31.14

Chronic hepatitis C: 25% had an annual episode of 2 weeks of worrying about the illness during 12,5 years

Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.06×0.038 ($DW \times 2/52$)	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Men	a	L	DW * I			
0-34	30	12.50	0.002	0.03	488	13.90
35-44	40	12.50	0.002	0.03	480	13.69
45-54	50	12.50	0.002	0.03	151	4.31
55-64	60	12.50	0.002	0.03	377	10.75
65+	70	12.50	0.002	0.03	474	13.52
TOTAL					1971	56.18
Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.06×0.038 ($DW \times 2/52$)	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Women	a	L	DW * I			
0-34	30	12.50	0.002	0.03	209	5.96
35-44	40	12.50	0.002	0.03	206	5.87
45-54	50	12.50	0.002	0.03	101	2.88
55-64	60	12.50	0.002	0.03	251	7.17
65+	70	12.50	0.002	0.03	474	13.52
TOTAL					1242	35.39

Compensated cirrhosis: 4% had an annual symptomatic episode of 2 weeks during 10 years

Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.33×0.038 ($DW \times 2/52$)	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Men	a	L	DW * I			
0-34	30	10.00	0.013	0.13	0	0.00
35-44	40	10.00	0.013	0.13	16	1.96
45-54	50	10.00	0.013	0.13	11	1.44
55-64	60	10.00	0.013	0.13	50	6.23
65+	70	10.00	0.013	0.13	97	12.18
TOTAL					174	21.81
Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.33×0.038 ($DW \times 2/52$)	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Women	a	L	DW * I			
0-34	30	10.00	0.013	0.13	0	0.00
35-44	40	10.00	0.013	0.13	7	0.84
45-54	50	10.00	0.013	0.13	8	0.96
55-64	60	10.00	0.013	0.13	33	4.15
65+	70	10.00	0.013	0.13	97	12.18
TOTAL					145	18.14

Compensated cirrhosis: 25% had an annual episode of 2 weeks of worrying about the illness during 5 years

Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.06×0.038 ($DW \times 2/52$)	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Men	a	L	DW * I			
0-34	30	5.00	0.002	0.01	0	0.00
35-44	40	5.00	0.002	0.01	98	1.11
45-54	50	5.00	0.002	0.01	72	0.82
55-64	60	5.00	0.002	0.01	311	3.54
65+	70	5.00	0.002	0.01	607	6.92
TOTAL					1087	12.39
Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.06×0.038 ($DW \times 2/52$)	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Women	a	L	DW * I			
0-34	30	5.00	0.002	0.01	0	0.00
35-44	40	5.00	0.002	0.01	42	0.48
45-54	50	5.00	0.002	0.01	48	0.54
55-64	60	5.00	0.002	0.01	207	2.36
65+	70	5.00	0.002	0.01	607	6.92
TOTAL					904	10.30

Decompensated cirrhosis: 100% had moderate disability during 4.5 years

Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Men	a	L	DW * I			
0-34	30	4.50	0.330	1.48	0	0.00
35-44	40	4.50	0.330	1.48	156	231.78
45-54	50	4.50	0.330	1.48	115	170.24
55-64	60	4.50	0.330	1.48	497	737.98
65+	70	4.50	0.330	1.48	972	1442.76
TOTAL					1739	2582.77
Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Women	a	L	DW * I			
0-34	30	4.50	0.330	1.48	0	0.00
35-44	40	4.50	0.330	1.48	67	99.38
45-54	50	4.50	0.330	1.48	76	113.57
55-64	60	4.50	0.330	1.48	331	491.95
65+	70	4.50	0.330	1.48	972	1442.82
TOTAL					1446	2147.72

Decompensated cirrhosis: 100% had severe disability during 6 months

Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Men	a	L	DW * I			
0-34	30	0.50	0.840	0.42	0	0.00
35-44	40	0.50	0.840	0.42	156	65.55
45-54	50	0.50	0.840	0.42	115	48.15
55-64	60	0.50	0.840	0.42	497	208.72
65+	70	0.50	0.840	0.42	972	408.06
TOTAL					1739	730.48
Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Women	a	L	DW * I			
0-34	30	0.50	0.840	0.42	0	0.00
35-44	40	0.50	0.840	0.42	67	28.11
45-54	50	0.50	0.840	0.42	76	32.12
55-64	60	0.50	0.840	0.42	331	139.14
65+	70	0.50	0.840	0.42	972	408.07
TOTAL					1446	607.44

Hepatocellular carcinoma

Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Total Incident cases	Incident cases 60%	Incident cases 70%	YLD by disease (60%AF)	YLD by disease (70%AF)
Men	a	L	DW						
0-34	25	0.77	0.40	0.31	0	0	0	0.00	0.00
35-44	40	0.77	0.40	0.31	60	36	42	10.96	12.78
45-54	50	1.65	0.36	0.59	225	135	158	79.74	93.03
55-64	60	1.38	0.36	0.49	593	356	415	175.31	204.53
65-74	70	0.76	0.42	0.32	1199	719	839	227.98	265.98
75+	80	1.43	0.32	0.46	973	584	681	268.23	312.94
TOTAL					3050	1830	2135	762.22	889.26
Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Total incident cases	Incident cases 60%	Incident cases 70%	YLD by disease (60%AF)	YLD by disease (70%AF)
Women	a	L	DW						
0-34	25	0.56	0.47	0.26	0	0	0	0.00	0.00
35-44	40	0.56	0.47	0.26	18	11	12	2.82	3.29
45-54	50	1.48	0.41	0.61	45	27	31	16.56	19.32
55-64	60	1.34	0.37	0.49	133	80	93	39.21	45.74
65-74	70	0.72	0.43	0.31	392	235	275	72.96	85.13
75+	80	0.65	0.62	0.40	708	425	496	170.22	198.59
TOTAL					1296	777	907	301.77	352.07



SUPPLEMENTARY FILE 5: HEPATITIS C

YLD CALCULATION WITH DISCOUNT RATE AND AGE WEIGHTING ($r=0,03$ and $K = 1$),
CALCULATED INCIDENT CASES

Chronic hepatitis C: 2% had an annual symptomatic episode of 2 weeks during 25 years

Age group	Age at onset	Duration	Disability $0.33*0.038$ ($DW*2/52$)	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Men	a	L	DW * I			
0-34	30	25.00	0.013	0.29	39	11.26
35-44	40	25.00	0.013	0.24	38	9.33
45-54	50	25.00	0.013	0.20	12	2.37
55-64	60	25.00	0.013	0.15	30	4.64
65+	70	25.00	0.013	0.12	38	4.48
TOTAL					158	32.08
Age group	Age at onset	Duration	Disability $0.33*0.038$ ($DW*2/52$)	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Women	a	L	DW * I			
0-34	30	25.00	0.013	0.29	17	4.82
35-44	40	25.00	0.013	0.24	16	4.00
45-54	50	25.00	0.013	0.20	8	1.58
55-64	60	25.00	0.013	0.15	20	3.09
65+	70	25.00	0.013	0.12	38	4.48
TOTAL					99	17.98

Chronic hepatitis C: 25% had an annual episode of 2 weeks of worrying about the illness during 12,5 years

Age group	Age at onset	Duration	Disability $0.06*0.038$ ($DW*2/52$)	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Men	a	L	DW * I			
0-34	30	12.50	0.002	0.03	488	16.36
35-44	40	12.50	0.002	0.03	480	13.85
45-54	50	12.50	0.002	0.02	151	3.57
55-64	60	12.50	0.002	0.02	377	7.04
65+	70	12.50	0.002	0.01	474	6.85
TOTAL					1971	47.66
Age group	Age at onset	Duration	Disability $0.06*0.038$ ($DW*2/52$)	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Women	a	L	DW * I			
0-34	30	12.50	0.002	0.03	209	7.01
35-44	40	12.50	0.002	0.03	206	5.94
45-54	50	12.50	0.002	0.02	101	2.38
55-64	60	12.50	0.002	0.02	251	4.69
65+	70	12.50	0.002	0.01	474	6.85
TOTAL					1242	26.87

Compensated cirrhosis: 4% had an annual symptomatic episode of 2 weeks during 10 years

Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.33*0.038 (DW*2/52)	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Men	a	L	DW * I			
0-34	30	10.00	0.013	0.16	0	0.00
35-44	40	10.00	0.013	0.13	16	2.09
45-54	50	10.00	0.013	0.11	11	1.26
55-64	60	10.00	0.013	0.09	50	4.34
65+	70	10.00	0.013	0.07	97	6.57
TOTAL					174	14.27
Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.33*0.038 (DW*2/52)	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Women	a	L	DW * I			
0-34	30	10.00	0.013	0.16	0	0.00
35-44	40	10.00	0.013	0.13	7	0.90
45-54	50	10.00	0.013	0.11	8	0.84
55-64	60	10.00	0.013	0.09	33	2.89
65+	70	10.00	0.013	0.07	97	6.57
TOTAL					145	11.21

Compensated cirrhosis: 25% had an annual episode of 2 weeks of worrying about the illness during 5 years

Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.06*0.038 (DW*2/52)	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Men	a	L	DW * I			
0-34	30	5.00	0.002	0.02	0	0.00
35-44	40	5.00	0.002	0.01	98	1.33
45-54	50	5.00	0.002	0.01	72	0.81
55-64	60	5.00	0.002	0.01	311	2.80
65+	70	5.00	0.002	0.01	607	4.26
TOTAL					1087	9.20
Age group	Age at onset	Duration	Disability 0.06*0.038 (DW*2/52)	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Women	a	L	DW * I			
0-34	30	5.00	0.002	0.02	0	0.00
35-44	40	5.00	0.002	0.01	42	0.57
45-54	50	5.00	0.002	0.01	48	0.54
55-64	60	5.00	0.002	0.01	207	1.87
65+	70	5.00	0.002	0.01	607	4.26
TOTAL					904	7.24

Decompensated cirrhosis: 100% had moderate disability during 4.5 years

Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Men	a	L	DW * I			
0-34	30	4.50	0.330	2.04	0	0.00
35-44	40	4.50	0.330	1.80	156	280.41
45-54	50	4.50	0.330	1.49	115	170.83
55-64	60	4.50	0.330	1.19	497	591.61
65+	70	4.50	0.330	0.93	972	900.07
TOTAL					1739	1942.92
Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Women	a	L	DW * I			
0-34	30	4.50	0.330	2.04	0	0.00
35-44	40	4.50	0.330	1.80	67	120.23
45-54	50	4.50	0.330	1.49	76	113.96
55-64	60	4.50	0.330	1.19	331	394.37
65+	70	4.50	0.330	0.93	972	900.11
TOTAL					1446	1528.67

Decompensated cirrhosis: 100% had severe disability during 6 months

Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Men	a	L	DW * I			
0-34	30	0.50	0.840	0.62	0	0.00
35-44	40	0.50	0.840	0.56	156	86.79
45-54	50	0.50	0.840	0.47	115	53.35
55-64	60	0.50	0.840	0.37	497	185.87
65+	70	0.50	0.840	0.29	972	284.01
TOTAL					1739	610.03
Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Incident cases	YLD by disease
Women	a	L	DW * I			
0-34	30	0.50	0.840	0.62	0	0.00
35-44	40	0.50	0.840	0.56	67	37.21
45-54	50	0.50	0.840	0.47	76	35.59
55-64	60	0.50	0.840	0.37	331	123.91
65+	70	0.50	0.840	0.29	972	284.02
TOTAL					1446	480.73

Hepatocellular carcinoma

Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Total Incident cases	Incident cases 60%	Incident cases 70%	YLD by disease (60%AF)	YLD by disease (70%AF)
Men	a	L	DW						
0-34	30	0.77	0.40	0.46	0	0	0	0.00	0.00
35-44	40	0.77	0.40	0.40	60	36	42	14.42	16.82
45-54	50	1.65	0.36	0.63	225	135	158	85.86	100.17
55-64	60	1.38	0.36	0.43	593	356	415	152.52	177.94
65-74	70	0.76	0.42	0.22	1199	719	839	157.55	183.81
75+	80	1.43	0.32	0.24	973	584	681	139.20	162.40
TOTAL					3050	1830	2135	549.55	641.14
Age group	Age at onset	Duration	Disability	YLD by case	Total incident cases	Incident cases 60%	Incident cases 70%	YLD by disease (60%AF)	YLD by disease (70%AF)
Women	a	L	DW						
0-34	30	0.56	0.47	0.40	0	0	0	0.00	0.00
35-44	40	0.56	0.47	0.35	18	11	12	3.73	4.35
45-54	50	1.48	0.41	0.66	45	27	31	17.91	20.89
55-64	60	1.34	0.37	0.43	133	80	93	34.15	39.84
65-74	70	0.72	0.43	0.21	392	235	275	50.48	58.90
75+	80	0.65	0.62	0.21	708	425	496	90.35	105.40
TOTAL					1296	777	907	196.61	229.37





4.3. Resumen de los principales resultados

4.3.1. Mortalidad y Años de Vida Perdidos atribuibles a VHC en España en 2006

En la tabla 1 se muestran los códigos de la CIE-10 seleccionados para estimar la mortalidad relacionada con hepatitis C, las defunciones totales incluidas en dichos códigos según sexo, las fracciones atribuibles a VHC asignadas a cada uno de ellos y finalmente las defunciones atribuibles a VHC en España en 2006 según sexo. Estos datos de mortalidad en 2006 son los utilizados para el cálculo de AVP por VHC en el artículo 2, actualizando la información de mortalidad del artículo 1 (año 2000), utilizando la misma metodología.

Tabla 1
Mortalidad relacionada con VHC en España. Estimaciones para el año 2006

Códigos CIE-10	Total Defunciones			Fracción atribuible a VHC	Defunciones atribuibles a VHC		
	Total	H	M		Total	H	M
B17.1- Hepatitis aguda tipo C	145	72	73	100%	145	72	73
B18.2 - Hepatitis viral tipo C crónica	727	389	338	100%	727	389	338
B18.9 – Hepatitis viral crónica, sin otra especificación	10	3	7	79%	8	2	6
B19 – Hepatitis viral, sin otra especificación	17	6	11	79%	13	5	8
B94.2- Secuelas de hepatitis viral	0	0	0	79%	0	0	0
K74.6 – Otras cirrosis del hígado y las no especificadas *	3466	2426	1040	40% 50%	1386 1733	970 1213	416 520
C22.0 – Carcinoma de células hepáticas *	2439	1802	637	60% 70%	1463 1707	1081 1261	382 446
B20-B24-Enfermedad por VIH	1313	1035	278	10%	131	103	28
TOTAL *					3873 4464	2622 3045	1251 1419

*En azul datos con la fracción de cirrosis y carcinoma hepatocelular atribuible a VHC más conservadora
[H= Hombres, M= Mujeres]

El número total de muertes atribuibles a VHC en España en 2006, tras aplicar la FA para VHC estimada para cada código de CIE-10 seleccionado, resulta en un rango de 3873 a 4464 defunciones (considerando una FA de cirrosis y CHC de 40-50% y 60%-70% respectivamente). Los datos para el año 2000 descritos en el artículo 1 eran muy similares, 3879 a 4513, manteniéndose las cifras estables.

La mortalidad por enfermedad hepática por VHC en España en 2006 equivale al 1-1,2% de la mortalidad en España por todas las causas en ese año (371.478 defunciones).

De acuerdo con estas estimaciones, el 59% de la mortalidad hepática relacionada con VHC en España en 2006 correspondería a los códigos de cirrosis hepáticas/hepatitis virales, códigos en los que pueden estar incluidas las cirrosis post-hepatitis C según el grado de especificidad en el certificado de defunción, 38% a carcinoma de células hepáticas y en torno a 3% a muertes codificadas como SIDA que en realidad serían también cirrosis post-hepatitis C.

La distribución de la mortalidad relacionada con VHC en 2006 según sexo muestra que 68% de la mortalidad estimada corresponde a hombres y 32% a mujeres. Estas cifras representan un 1,4-1,6% de la mortalidad total en hombres (194.154 defunciones) y un 0,7-0,8% de la mortalidad total en mujeres (177.324 defunciones) en España en 2006.

En relación con la edad (Tabla 2), el 81-82% de las defunciones estimadas en hombres por hepatitis/cirrosis por VHC en España en 2006 corresponden a varones de 50 o más años y el 52% a mayores de 64 años. En mujeres, el 94% de estas defunciones corresponde a mujeres de 50 o más años y el 80% corresponde a mayores de 64 años. Por lo que respecta a carcinoma hepatocelular, el 70% de las defunciones en hombres y el 88% en mujeres corresponden a mayores de 64 años.

Tabla 2
Mortalidad relacionada con VHC en España
Estimaciones para el año 2006 según sexo y edad

<i>Hombres</i> 2006	<35	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Total
<i>Hepatitis</i>	7	10	45	47	48	28	39	34	73	68	50	19	468
<i>Cirrosis 40%</i>	4	19	48	75	92	111	112	125	144	124	73	43	970
<i>Cirrosis 50%</i>	5	24	61	94	115	139	140	156	180	154	91	54	1213
<i>Cancer 60%</i>	9	4	20	50	56	86	98	143	208	207	129	71	1081
<i>Cancer 70%</i>	10	4	24	59	66	100	114	167	242	242	150	83	1261
<i>Sida 10%</i>	10	19	31	23	8	4	3	2	2	1	0	0	103
<i>Mujeres</i> 2006	<35	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Total
<i>Hepatitis</i>	0	5	7	6	9	19	21	41	83	114	83	37	425
<i>Cirrosis 40%</i>	1	4	11	15	19	18	28	43	82	91	66	38	416
<i>Cirrosis 50%</i>	2	5	14	19	23	23	35	53	103	113	82	48	520
<i>Cancer 60%</i>	5	2	2	2	4	10	19	37	66	99	79	57	382
<i>Cancer 70%</i>	5	3	3	2	5	12	22	43	77	116	92	66	446
<i>Sida 10%</i>	4	7	8	5	1	1	0	0	0	0	0	0	28

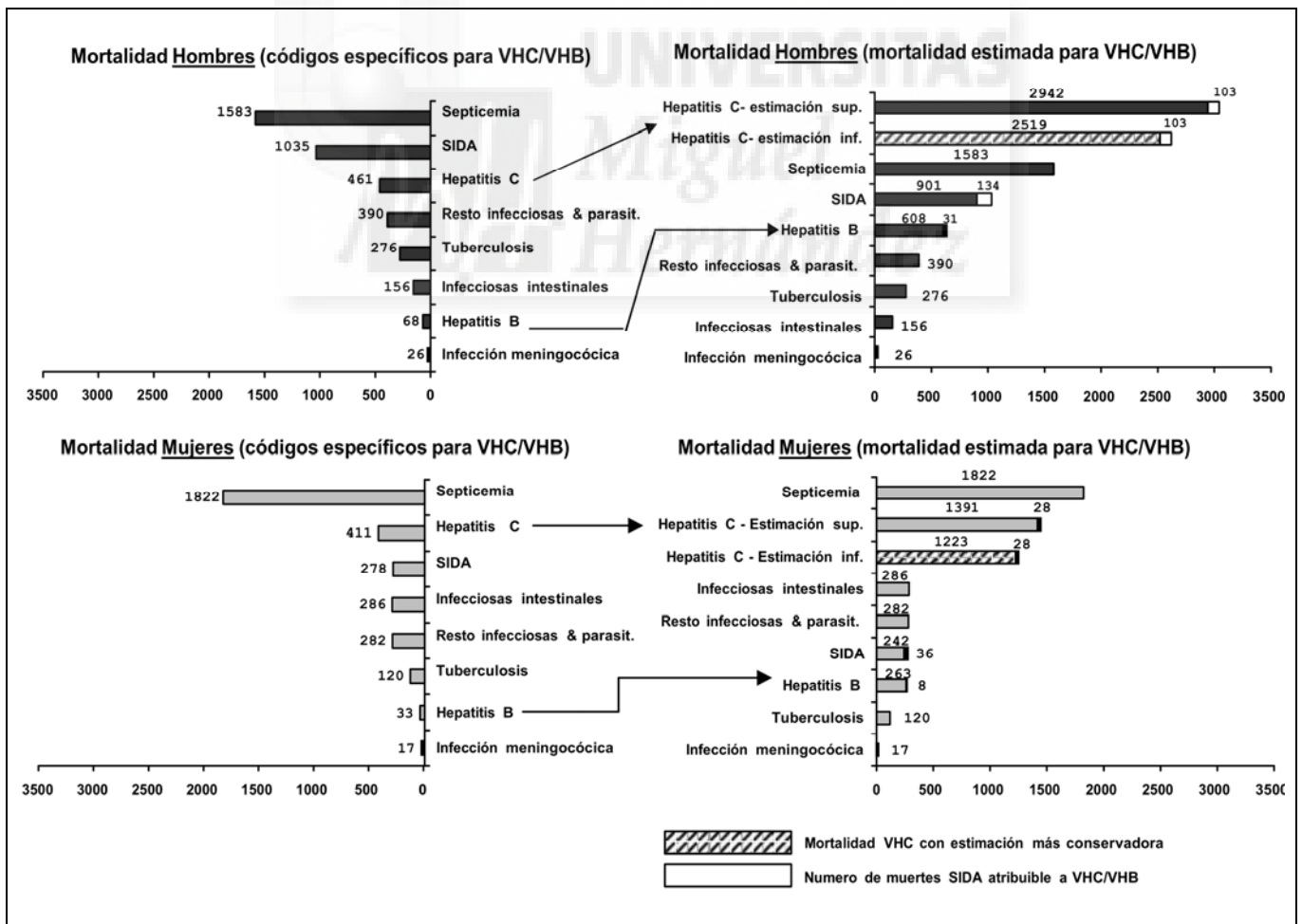
*En azul datos con la fracción de cirrosis y carcinoma hepatocelular atribuible a VHC más conservadora

La Figura 1 muestra la mortalidad por enfermedades infecciosas y parasitarias en España en 2006. En los gráficos de la izquierda vemos cómo la mortalidad por VHC, cuando solo se consideran los códigos de la CIE-10 que específicamente se refieren a VHC, ocupa la tercera posición en hombres, muy por detrás de septicemia y SIDA, y la segunda en posición mujeres, muy por detrás también de septicemia. Sin embargo, en los gráficos de la derecha vemos como la mortalidad relacionada con VHC, cuando se tienen en cuenta las muertes por cirrosis codificadas inespecíficamente y por carcinoma hepatocelular atribuibles a VHC, lidera la lista de mortalidad por enfermedades infecciosas en hombres y en mujeres alcanza el segundo lugar pero con una cifra mucho mayor y casi igual a la de septicemia.

Se observa que la mortalidad por VHC en hombres dobla sobradamente la mortalidad por VIH/SIDA incluso cuando se utilizan las fracciones de cirrosis y CHC atribuibles a VHC más conservadoras. En mujeres la mortalidad por VHC cuadruplica la de VIH/SIDA.

En la misma figura se observa también como, con el mismo criterio, la mortalidad estimada en relación a virus de hepatitis B resulta ocho-nueve veces superior a la registrada solo con los códigos específicos.

Figura 1.
Mortalidad relacionada con VHC y VHB incluyendo solo códigos específicos comparada con la mortalidad global atribuible a VHC y VHB: ranking en la mortalidad por enfermedades transmisibles según sexo en España en 2006

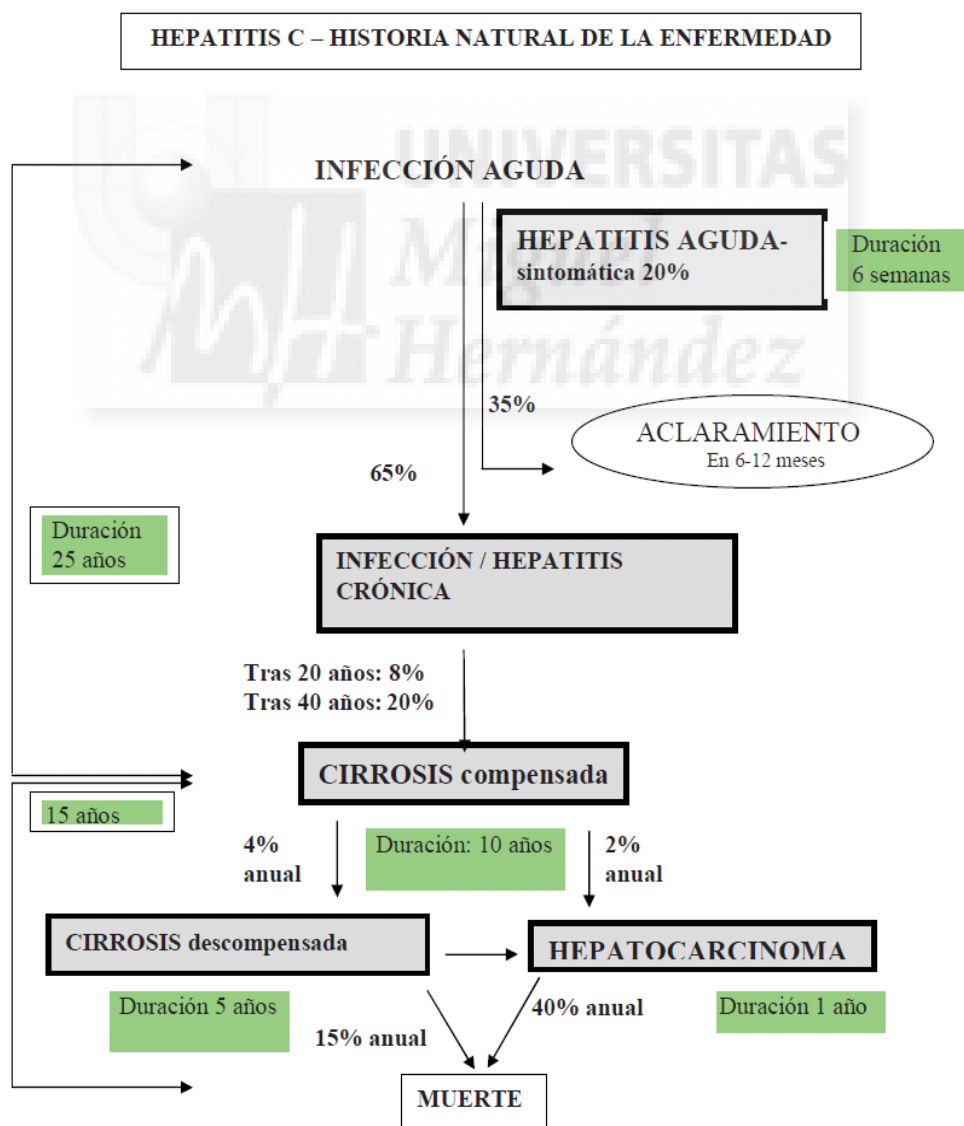


El total de AVP relacionados con VHC en España en 2006 estaría en el rango de 68883 a 78920 años realizando los cálculos sin incluir valoraciones sociales y en un rango de 35143 a 37698 al incluirlas. Por tanto, la media de AVP por mortalidad prematura por cada muerte atribuible a VHC sería de 17,2 a 17,8 años cuando se realizan los cálculos sin incluir valoraciones sociales y de 8,2 a 9,1 años cuando se incluyen en el análisis tasa de descuento y peso por edades.

4.3.2. Morbilidad y AVD atribuibles a VHC en España en 2006

En la figura 2 se muestra el modelo de historia natural de enfermedad por VHC utilizado en los cálculos de AVD, con la probabilidad de transición entre estadios y la duración por estadios.

Figura 2



Los parámetros utilizados para los cálculos intermedios necesarios para estimar los AVD por VHC se muestran en la tabla 3.

Tabla 3 - Datos utilizados para el cálculo de los AVD por VHC

Estadio	Casos prevalentes (P)	% casos con discapacidad (s)	Pesos de discapacidad (DW)	Duración de la discapacidad en un año (I)	Duración del estadio	
					Con datos de prevalencia (Lp)	En años (L) ^{&}
Hepatitis crónica	321.282	2% 25% [#]	0,33 0,06 [#]	2semanas (0,038)	1	25
				2semanas (0,038)	0,5	12,5
Cirrosis compensada	79.638	4% 25% [#]	0,33 0,06 [#]	2semanas (0,038)	1	10
				2semanas (0,038)	0,5	5
Cirrosis descompensada	15.928	100%	0,33 0,84	Todo el año (1)	0,9	4,5
				Todo el año (1)	0,1	0,5
Carcinoma hepatocelular*	2.607-3.042	100%	0,4	Todo el año (1)	-	1,02

En hepatitis crónica y cirrosis compensada se ha incluido un pequeño peso de discapacidad (DW=0,06) para aquellos pacientes asintomáticos pero diagnosticados (25%), solo durante dos semanas al año (I=0,038) y solo durante la mitad de duración del estadio (Lp=0,5)

* En CHC se asume en los cálculos que el número de casos prevalentes es equivalente al nº de casos incidentes en el año al ser la duración del estadio en torno a un año.

& La duración del estadio en años (L) se utiliza solo en el cálculo con valoraciones sociales, con casos incidentes.

Los cálculos de AVD por VHC en España en 2006 por edad y sexo en cada estadio clínico de la enfermedad se muestran en los Ficheros suplementarios 1, 3 y 5 del artículo 2. En el fichero 1 sin valoraciones sociales, y en el fichero 3 con tasa de descuento y peso por edades tras realizar en el fichero 2 las transformaciones pertinentes para poder aplicar dichas valoraciones sociales.

Según el modelo estimado, la enfermedad por virus de hepatitis C causó en torno a 7500 AVD en España en 2006, la mayoría de ellos (82%) atribuibles a cirrosis, en segundo lugar a carcinoma hepatocelular (15.5%) y un porcentaje testimonial a hepatitis (2,5%).

El 57% de los AVD corresponderían a hombres y 43% a mujeres, siendo en ambos mayor el número de AVD a mayor edad.

4.3.3. Carga de enfermedad (AVAD) atribuible a VHC en España en 2006

La CdE por VHC en España en 2006 teniendo en cuenta sus consecuencias a largo plazo (cirrosis y CHC) se estima en torno a 81.359 AVAD sin tener en cuenta consideraciones sociales (tasa de descuento y peso por edades) y en 43.225 considerándolas. Esta carga correspondería en 71-73% a hombres y se debería tanto en hombres como en mujeres principalmente a cirrosis y en segundo lugar a carcinoma hepatocelular. Hay que subrayar por tanto que la estimación de AVAD por VHC hubiera sido aproximadamente cinco veces inferior de no haber incluido las cirrosis y carcinomas hepatocelulares atribuibles a VHC.

En relación a la población española en 2006 (44.708.964 habitantes), la tasa de AVAD relacionada con VHC en España en 2006 utilizando las FA más conservadoras fue de 90,8 por 100.000 habitantes teniendo en cuenta consideraciones sociales y de 170,6 por 100.000 habitantes sin incluir en el cálculo tasa de descuento y peso por edades.

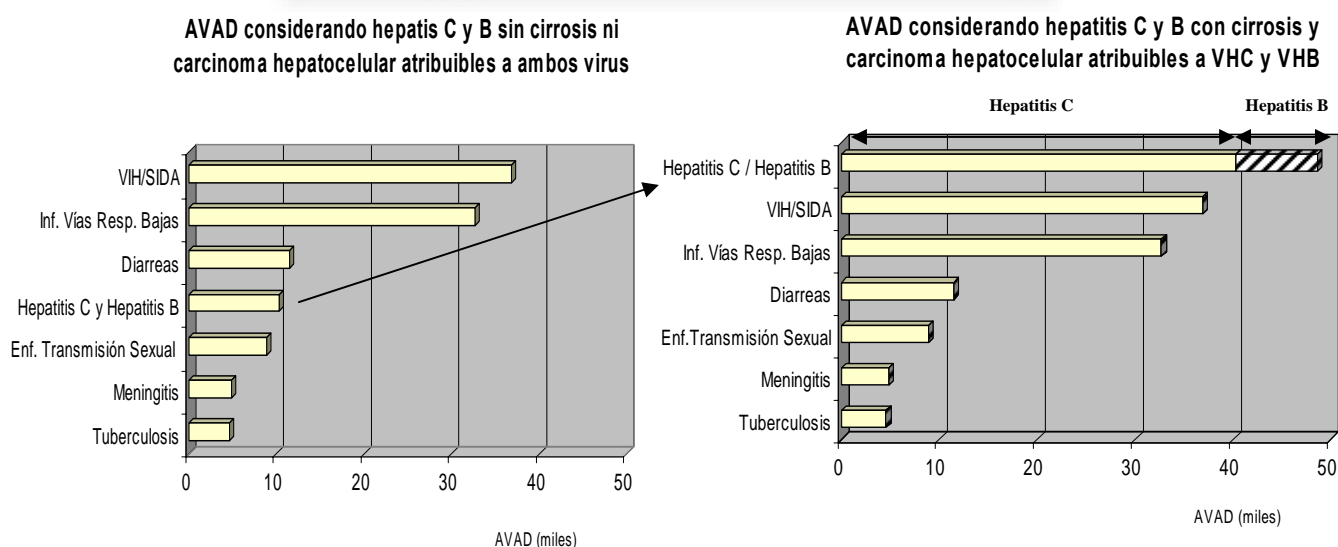
La razón AVP/AVD sería de 9,9 evidenciando el mayor peso del componente por mortalidad (90%) en la carga de enfermedad por VHC.

La figura 3 muestra la CdE relacionada con VHC y VHB (ambas cargas calculadas con igual metodología) teniendo en cuenta cirrosis y carcinoma hepatocelular (imagen derecha) comparada con la carga de enfermedad estimada por Catalá et al para otras enfermedades transmisibles en España en 2006 y para las hepatitis C y B sin incluir la fracción de morbimortalidad por cirrosis y CHC debida a estos virus (imagen izquierda).

La CdE por VHC teniendo en cuenta todas las cirrosis y carcinoma hepatocelular atribuibles a VHC lidera la CdE por enfermedades transmisibles en España en 2006, con una carga similar, algo superior, a la de SIDA. En la figura 3 se observa claramente como la no inclusión de toda la enfermedad hepática por VHC desarrollada a largo plazo infraestima en unas cinco veces la CdE global debida a VHC tal y como se cuantifica en nuestra estimación de AVAD

Figura 3

Carga de Enfermedad de Hepatitis C y B sin cirrosis ni carcinoma hepatocelular atribuibles a VHC y VHB (*) comparado con la Carga de Enfermedad global para hepatitis C y B: ranking en enfermedades transmisibles en España en 2006



*[Categorías seleccionadas y datos en gráfica izquierda a partir del estudio de Catalá et al, 2009]





5. DISCUSION GENERAL



Este estudio presenta la primera estimación en España de la mortalidad y la carga de enfermedad (CdE) relacionada con hepatitis C teniendo en cuenta la mortalidad y morbilidad atribuible a todos los estadios de la historia natural de la enfermedad hepática por VHC, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular. Precisamente, éste es el enfoque (pathogen-based DALY approach, en inglés) que el ECDC propone en un informe reciente para el estudio de la carga de enfermedad por enfermedades transmisibles en Europa [ECDC 2011b]. Nuestros resultados constituyen una de las primeras estimaciones de carga global de enfermedad por VHC medida mediante AVAD en el ámbito internacional.

Este trabajo presenta también, según nuestro conocimiento, el primer análisis en Europa que describe la CdE por hepatitis C en un país analizando la morbilidad desde una perspectiva de prevalencia, es decir incluyendo la carga de los casos prevalentes para aquellos estadios clínicos de la enfermedad con duraciones superiores al año (hepatitis crónica y cirrosis). Dada la larga historia natural de esta enfermedad, si en lugar de realizar el análisis de la morbilidad desde una perspectiva de prevalencia por estadios se hubieran realizado las estimaciones de CdE utilizando un enfoque basado en modelos de incidencia de infección por VHC, las estimaciones realizadas no mostrarían la CdE actual relacionada con VHC, sino la CdE estimada para los próximos 20-30 años.

Los resultados muestran que la carga de enfermedad por hepatitis C en España en 2006 considerando toda la patología hepática crónica incluida en la historia natural de la enfermedad por virus de hepatitis C es mucho mayor que la estimada tradicionalmente considerando solo la patología específicamente codificada como hepatitis C aguda o crónica en la clasificación internacional de enfermedades, tal y como se planteaba en la hipótesis de esta investigación. A continuación se discuten la metodología empleada, los resultados obtenidos y su impacto en salud pública.

5. 1. DISCUSION DE ASPECTOS METODOLÓGICOS

Historia natural de la enfermedad, Codificación y Fracciones Atribuibles

La OMS en sus informes de carga global de enfermedad (CGE), incluye en las estimaciones de AVAD para algunas enfermedades infecciosas las consecuencias de la enfermedad a largo plazo - por ejemplo para VIH/SIDA - mientras que para otras, como es el caso hasta la fecha con hepatitis C, la mayor parte de las consecuencias a largo plazo han sido tratadas como enfermedades independientes con etiología diversa [WHO 2008]. La explicación fundamental de este diferente enfoque es la falta de disponibilidad de datos para dividir y ligar las consecuencias crónicas de las hepatitis (cirrosis, carcinoma hepatocelular) a sus diversos orígenes (hepatitis C, hepatitis B, hepatitis alcohólica y otros) [HC WG 2004]. De hecho una de las características de la clasificación utilizada en el estudio de CGE es su orientación etiológica [Pereira 2001]. Sin embargo, otra de las características del estudio de CGE es que distribuye todos los problemas de salud en tres grandes grupos, exhaustivos y excluyentes (I-enfermedades infecciosas, maternas, perinatales y relacionadas con deficiencias en nutrición; II-enfermedades no transmisibles y III- los accidentes y lesiones) estableciendo correspondencias entre los códigos de la CIE y los de CGE [Pereira 2001]. Por ello, cuando la correspondencia entre clasificaciones se modifica parcialmente para alguna enfermedad, existe una dificultad añadida al ser necesario también, al realizar comparaciones de CdE, redistribuir los AVAD correspondientes a los códigos reclasificados para no sobrestimar la CGE.

En esta tesis se han considerado en el cálculo de AVAD todos los estadios que forman parte de la **historia natural** de la enfermedad por VHC según se representa en la figura 2 mediante un árbol de resultados o diagrama evolutivo. El estudio responde así al reto propuesto por la propia OMS para el estudio de carga global de enfermedad por hepatitis C [HC WG 2004, Lavanchy 2009] y a la reciente propuesta del ECDC en su proyecto para el estudio de la carga de enfermedades transmisibles en Europa [ECDC 2011b].

Una vez definidos los estadios clínicos de la enfermedad y su duración, la **selección de los “códigos”** de la CIE-10 a estudio resulta esencial para capturar exactamente la información que se desea analizar. Existe una gran proporción de mortalidad por enfermedad hepática crónica por hepatitis viral codificada en códigos inespecíficos, lo cual responde al menos a dos razones diferentes.

En primer lugar, la infección hepática por VHC o VHB es frecuentemente infradeclarada o no especificada en los certificados de defunción de los pacientes fallecidos por cirrosis posthepatitis viral, lo que resulta en un aumento de las cirrosis clasificadas como inespecíficas [Thomas 2007, Neal 2007]. Por otra parte es importante destacar que las defunciones por cirrosis por VHC pueden resultar codificadas, siguiendo adecuadamente las reglas de codificación [INE- Manual CD (CIE-10) 1999-2007] como hepatitis crónicas (cirrosis post-hepatitis C se asigna al código B18.2: hepatitis viral tipo C crónica, por no existir en la CIE-10 el término cirrosis post-hepatitis C), cirrosis inespecíficas (código K74.6), o incluso como enfermedad por VIH/SIDA cuando el enfermo es VIH positivo, en función de la certificación mas o menos detallada de la muerte. Esta circunstancia puede conllevar errores en la clasificación de las causas de defunción y sesgos en el análisis general de la mortalidad por cirrosis ya que la rúbrica actual del código en el que se debe incluir la cirrosis post-hepatitis C así certificada (código B18.2- Hepatitis viral tipo C crónica) no incluye el término cirrosis. Es habitual en estudios de mortalidad por cirrosis hepática que solo se consideren las defunciones por cirrosis incluidas en los códigos “K” de la CIE-10 [Leon 2006, Bosetti 2007, Dalmau-Bueno 2010]. Por otra parte, un reciente estudio en una cohorte de pacientes VIH positivos en España ha constatado una cierta sobreestimación de la mortalidad relacionada con VIH/SIDA a costa de la mortalidad por cirrosis virales en pacientes VIH positivos debido al sesgo introducido por las reglas de codificación de CIE-10 [Hernando 2012].

En segundo lugar, la CIE-10 no contempla una clasificación etiológica de carcinoma hepatocelular [WHO 1992]. Por tanto, no es posible evaluar la causa subyacente de muerte a

menos que en los Registros de mortalidad se registren múltiples causas de muerte. Éste no es el caso de España, en donde en el ámbito estatal no existe codificación múltiple de la mortalidad, y los casos se registran como fallecidos por CHC sin otra especificación, independientemente de la causa subyacente de la muerte (VHC, VHB, hepatitis alcohólica...) que se mencione en el certificado de defunción [INEa, www.ine.es].

Por todo ello, la estimación de la mortalidad por cirrosis y carcinoma hepatocelular por VHC requiere el uso de **fracciones atribuibles** (FA) para interpretar los datos según las diferentes causas y distribuirlos de forma que la carga global de enfermedad no resulte sobreestimada. Las FA a VHC estimadas en nuestro estudio para cirrosis y carcinoma hepatocelular por VHC son consistentes con las estimadas para la Región Euro-A de la OMS en 2006 [Perz 2006] y para CHC en Europa en una reciente conferencia de expertos sobre hepatitis B y C [Hatzakis 2011]

Respecto al cálculo de la mortalidad por carcinoma hepatocelular, es necesario subrayar que solo hemos considerado el código C22.0 (carcinoma de células hepáticas) de la CIE-10 por ser el cáncer hepatocelular el que se relaciona con los virus de hepatitis. La inclusión del código C22 completo (tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas) implicaría una gran supraestimación respecto a VHC al incluir cánceres primarios de hígado no relacionados con hepatitis viral. Sin embargo, sí podría considerarse la inclusión de parte de los casos registrados bajo el código C22.9 (tumor maligno hígado, no especificado). Hemos preferido una estimación conservadora al respecto, de modo que la no inclusión en el análisis de un porcentaje de los casos en el código C22.9 (16% de las muertes totales en el código C22 en 2006) resultaría, en todo caso, en una posible infraestimación de las muertes por carcinoma hepatocelular por VHC.

En relación a los datos de incidencia de cáncer de hígado en España, hay que señalar que los datos disponibles a partir de los Registros de Cáncer incluyen todos los cánceres de hígado primario sin especificar la morfología [López-Abente 2005], mientras que en mortalidad sí existe,

como se ha mencionado anteriormente, un código específico de CIE para el carcinoma hepatocelular (CHC). Hemos utilizado los datos de incidencia del cáncer de hígado primario como estimación del número de casos con carcinoma hepatocelular atribuible a VHC en adultos en 2006 debido a que el CHC es el principal tipo histológico de cáncer primario de hígado en adultos en España y la duración de éste es de alrededor de un año [Ribes 2008b], por lo que la prevalencia resulta muy similar a la incidencia anual [Davis 2010]. Aunque existe cierta incertidumbre sobre el porcentaje exacto de cáncer primario de hígado en adultos que corresponde a CHC, asumiendo un porcentaje de 80-85% en España [Ribes 2008b, Capocaccia 2007], esto podría significar una sobreestimación de AVAD en nuestro estudio de apenas un 0.2-0.4 %, por lo que las conclusiones del mismo no cambian.

Respecto a la mortalidad por hepatitis aguda, parece que el número de muertes por hepatitis aguda por VHC en España en 2006 podría estar sobreestimado debido a una mala clasificación (muertes por hepatitis C crónica incorrectamente codificadas como muertes por hepatitis aguda por VHC), lo que resultaría en una subestimación de la contribución de la hepatitis viral crónica a la mortalidad por enfermedad hepática. No hemos podido verificar este probable error de codificación, como lo han hecho otros autores [Thomas 2007], debido a las restricciones de confidencialidad en España en relación con los certificados de defunción. Sin embargo, tanto la historia natural de la enfermedad (la mortalidad por VHC se produce fundamentalmente como consecuencia de cirrosis y/o CHC), como el análisis por edad de las defunciones codificadas como hepatitis aguda tipo C (INEa, observaciones no publicadas) y la evaluación del grupo de expertos asesor del estudio, sugieren una mala clasificación. En cualquier caso, las conclusiones de nuestro estudio no resultarían alteradas por esta posible mala clasificación, al no haberse considerado las muertes por hepatitis aguda por VHC por separado.

Perspectiva de prevalencia en el estudio de carga de enfermedad

El enfoque de prevalencia para evaluar la morbilidad a incluir en la CdE en relación a VHC posibilita conocer la carga “actual” de enfermedad debida a infecciones por VHC adquiridas en

el pasado, en contraposición a un enfoque basado en datos actuales de incidencia de infección por VHC que permitiría modelar la futura CdE por VHC. Este enfoque ha sido aplicado recientemente en un estudio de CdE de otros problemas de salud [Lai 2009] y plantea el desafío de estimar la prevalencia de casos de hepatitis crónica y cirrosis hepática en España en 2006 para a continuación aplicarles la fracción atribuible a VHC estimada para casos de enfermedad hepática crónica [HC WG 2004]. Hasta la fecha, no existen en España registros poblacionales que permitan una estimación de la prevalencia o incidencia de hepatitis crónica y cirrosis. Ello trae como consecuencia que las estimaciones de casos prevalentes de hepatitis crónica y cirrosis tienen que basarse en estimaciones puntuales o estudios específicos – como en nuestro caso [Buti 2005]- en lugar de basarse en datos de sistemas de vigilancia poblacionales. Este hecho supone una laguna fundamental en la información sobre hepatitis viral crónica, evidenciando la necesidad de disponer de sistemas de vigilancia adecuados no sólo en relación con la hepatitis viral aguda o infecciones incidentes, sino también en relación a la patología crónica a largo plazo relacionada con la infección crónica por VHC, cuya situación epidemiológica en la Unión Europea no está clara [Wiessing 2008, Rantala 2008, ECDC 2010a]. La disponibilidad de sistemas de vigilancia para VHC similares a los de VIH/SIDA [ECDC/WHO 2009, Hutchinson 2006] permitiría un mejor conocimiento de la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad en todos sus estadios, respondiendo a las estrategias recomendadas para enfrentar la actual epidemia de enfermedad por VHC en Europa [Esteban 2008].

Cabe preguntarse si la diferencia metodológica en el abordaje del cálculo de la CdE por VHC desde una perspectiva de incidencia o desde una perspectiva de prevalencia pudiera suponer un problema de comparabilidad en las estimaciones de CdE con otros estudios. Sin embargo, el análisis de los resultados obtenidos evidencia que la comparación global es factible. Por una parte, la mayor parte de la CdE por VHC en nuestro estudio (90%) se debe a los AVP, los cuales se basan siempre en datos de mortalidad, datos incidentes bajo cualquier tipo de enfoque. En cuanto a los AVD basados en datos de prevalencia -los referentes a hepatitis crónica y cirrosis- éstos representan en nuestro estudio un porcentaje bajo (en torno a 10% de los AVAD)

en la CdE total. Por otra parte, la mayoría de los estudios de CdE realizados hasta la fecha no han incluido en la carga de enfermedad por hepatitis C la carga de discapacidad por cirrosis atribuible a VHC, en la práctica el único estadio clínico que en su fase terminal conlleva una diferencia según el enfoque prevalente o incidente de la morbilidad por VHC, ya que las hepatitis crónicas conllevan un grado muy bajo de discapacidad al ser asintomáticas durante la mayor parte del tiempo. Por tanto, la diferencia en AVAD encontrada en las comparaciones con otros estudios de CdE por hepatitis C refleja fundamentalmente la diferencia debida al enfoque del estudio: el basado en el análisis exclusivo de los códigos específicos de VHC utilizado hasta ahora o el enfoque de enfermedad global por VHC abordado en esta tesis (enfoques diferentes respecto a la inclusión en el análisis de cirrosis y CHC atribuibles a VHC) y no se corresponde con la perspectiva de incidencia de infección o prevalencia de enfermedad utilizada. De hecho el ECDC aún cuando propone en general una perspectiva de incidencia de infección para su proyecto de CdE de diversas enfermedades transmisibles en Europa, contempla el uso de datos de prevalencia de enfermedad, especialmente para estimar el número de infecciones crónicas o sus consecuencias [ECDC 2011b]

Morbilidad y Pesos de Discapacidad

En lo que respecta a la estimación del porcentaje de pacientes con síntomas en cada estadio y el peso de discapacidad por estadio, dada la escasez de estudios que permitan su cuantificación, hemos optado por una estimación conservadora para en todo caso infraestimar y no sobrestimar la carga global de enfermedad (ver en limitaciones). En este sentido de forma similar al estudio de carga de enfermedad de Victoria [PHG. Victorian BoD study 2005] hemos considerado que la hepatitis crónica y cirrosis compensada no causan apenas discapacidad, y que sólo un pequeño porcentaje de casos (entre 2 y 10 %) presentaron síntomas durante, en promedio, dos semanas por año. En cuanto a cirrosis descompensada hemos asumido el peso holandés [Stouthard 1997] asignado a cirrosis “compensada” para la mayor parte del periodo de cirrosis descompensada (4,5 años) y el peso más alto asignado a cirrosis “descompensada” para solo los últimos seis

meses de cirrosis descompensada. En esta misma línea conservadora se encuadra la no inclusión de la morbilidad por hepatitis C aguda por la ausencia de datos válidos de incidencia.

Aplicación de valoraciones sociales

Nuestro estudio muestra que los resultados de CdE por VHC son muy sensibles al uso de la ponderación por edad y la tasa de descuento, valoraciones sociales incluidas por la OMS en su estudio de CGE [Murray 1996]. Esta circunstancia se relaciona con **i)** los AVAD ponderados por edad dan menos importancia a las enfermedades cuya carga recae principalmente en las edades más avanzadas como sucede con cirrosis y carcinoma hepatocelular, y **ii)** al utilizar la tasa de descuento se reduce la CdE atribuible a las patologías desarrolladas a largo plazo, como ocurre también con cirrosis y con hepatitis crónica [Lapostolle 2008]. Por ello en la comparación con otras enfermedades hemos utilizado los resultados de nuestro análisis con o sin valoraciones sociales en función del uso de estas valoraciones en el estudio a comparar. En este sentido cabe destacar que los AVAD atribuibles a VHC se reducen mucho, casi a la mitad, al utilizar tasa de descuento y peso por edades, lo contrario de lo que ocurre por ejemplo con las enfermedades transmitidas sexualmente en las que la inclusión de valoraciones sociales enfatiza su importancia [Murray & Lopez 1997].

5.2. DISCUSION DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS

Mortalidad

Los resultados muestran que la enfermedad hepática por VHC, cuando se tiene en cuenta la mortalidad hepática total relacionada con VHC y no solo la parte específicamente codificada como tal, resulta ser la primera causa de mortalidad por enfermedades transmisibles en España en 2006, incluso cuando los cálculos se realizan con las fracciones atribuibles más conservadoras estimadas para nuestro país. La mortalidad relacionada con VHC en España en 2006 resulta superior a la mortalidad relacionada con SIDA, resultado observado también en

otros países de altos ingresos [Deuffic-Burban 2004, Palmateer 2007] y en una estimación reciente para la región europea de la OMS [Mühlberger 2009].

Edad y sexo

El número de muertes por enfermedad hepática por VHC en España en 2006 es aproximadamente el doble en hombres que en mujeres, resultando unas tres veces superior a la mortalidad por SIDA en hombres y cinco a seis veces mayor que la mortalidad por SIDA en mujeres. Al evaluar la mortalidad por VHC mediante AVP, un indicador que tiene en cuenta la edad de la muerte, se observa que el VHC continúa liderando claramente la mortalidad relacionada con enfermedades infecciosas en España en 2006 en las mujeres, mientras que los AVP obtenidos en relación a la mortalidad relacionada con VHC en hombres son más parecidos a los de SIDA. En este punto cabe destacar que en España la mayoría de las muertes relacionadas con cirrosis y carcinoma hepatocelular, 60% y 75% respectivamente en 2006, se producen en personas mayores de 64 años. Estas cifras contrastan con las muertes debidas a enfermedad por VIH/SIDA, de las cuales en 2006 sólo el 4% se produjeron en personas de 65 o más años, ocurriendo la mayoría de las defunciones (56%) entre los 30 y 54 años de edad [INE, www.ine.es, observaciones no publicadas]. Esta información sobre la edad es crucial para valorar la información sobre las causas de muerte por VHC y VHB en estudios de cohortes [Sorensen 2003, Amin 2006, Rives 2006, Neal 2007], especialmente cuando éstas incluyen fundamentalmente personas menores de 65 años de edad y / o con poco tiempo de seguimiento, ya que podría generarse un análisis incompleto de las cirrosis y carcinoma hepatocelular como causas de muerte como resultado de esta cuestión demográfica.

Estadios de la enfermedad y fracción atribuible

En la revisión realizada para estimar la **fracción** de cirrosis y carcinoma hepatocelular **atribuible** a VHC en 2000-2006 se ha constatado una amplia variabilidad en la prevalencia de VHC en pacientes con cirrosis o carcinoma hepatocelular en diferentes regiones del mundo, resultando la prevalencia estimada en España, 60-70% en pacientes con HCC y alrededor de

40-50% en aquellos con cirrosis [Bruguera 2006a, Bosch 2005, García-Torres 2003, Macías 2000, Del Olmo 1998, Crespo 1996, Bruix 1989] similar a la descrita en Italia [Franceschi 2006, Stroffolini 2005, Fattovich 2004] y mucho mayor que en otros países de la Región Euro A de la OMS o en Estados Unidos [Bréchet 1998, Deuffic 1999, Yu 2000, Sagmeister 2002, Raptis 2003, Seeff 2006, Perz 2006, Wong 2000]. Hemos utilizado en nuestro estudio de CdE por VHC una FA de cirrosis y CHC expresada como un rango para incluir la incertidumbre sistemática o inherente a falta de datos, empleando las estimaciones más conservadoras para las comparaciones con otros estudios.

Por otra parte, la mortalidad atribuible a enfermedad hepática por VHC entre los pacientes VIH positivos en España en los 2000 ha sido considerable [Santín Cerezales 2002, Macias 2002, Miró 2004, Quintana 2003, Del Amo 2006], y aunque podría estar disminuyendo en los últimos años [Martín-Carbonero 2006], parece haber sido mayor que en la mayoría de los otros países de la zona Euro-A o en los EE.UU [Lewden 2005, Monga 2001, Rockstroh 2005, Louie 2002].

De acuerdo a nuestro análisis, en España en 2006 la mortalidad atribuible a VHC por cirrosis fue superior a la mortalidad relacionada con carcinoma hepatocelular atribuible a VHC. Este hallazgo es consistente con los resultados encontrados en una cohorte española de VHB [Rives 2006], con la mortalidad por causas específicas descrita en una cohorte nacional de pacientes con cirrosis en Dinamarca [Sorensen 2003] y una estimación de CdE por VHC para la región europea de la OMS [Mühlberger 2009].

Años de Vida Perdidos

La estimación de AVP atribuibles al VHC depende, igual que la mortalidad, de los códigos seleccionados para su análisis. De esta manera, se comprueba que los AVP estimados conjuntamente para hepatitis B y C en un estudio de CdE en España en 2006 incluyendo solo los códigos específicos de hepatitis C y B [Catalá 2009] resultan unas cinco veces inferiores a los AVP por enfermedad hepática por VHC y VHB estimados en nuestra investigación.

Tendencia

La alta mortalidad atribuible estimada para el VHC subraya la importancia tanto de la prevención de las infecciones por VHC como del control de la enfermedad hepática consiguiente, ya que los resultados de la mortalidad en 2006 reflejan lo ocurrido con la incidencia de infección por VHC 20 a 40 años antes, pero el desarrollo de cirrosis o CHC de forma más reciente.

La incidencia de infección por VHC en España parece haberse reducido en gran medida tras el control de las transfusiones a partir de los años 90 y la reducción de la infección iatrogénica y del número de usuarios de drogas inyectables (UDIs) en años más recientes [Bruguera 2006a]. Sin embargo, es necesario seguir trabajando en los dos últimos puntos. La prevalencia de infección por el VHC y la incidencia entre los UDIs jóvenes sigue siendo alta en España [De la Fuente 2006]. Por otra parte, la utilización incorrecta de multidosis y la contaminación del material punzante y el utilizado en procedimientos médicos invasivos frena la interrupción de la infección nosocomial, dando origen tanto a casos esporádicos inadvertidos y/o de difícil estudio en cuanto al mecanismo exacto de transmisión [Martínez-Bauer 2008], como a brotes [Handysides 2000, Bruguera 2002, Forns 2005, Rodríguez-Caravaca 2010].

A pesar de la evolución favorable en la tendencia de los factores de riesgo de infección por VHC, el largo período de latencia desde la infección hasta que se desarrolla cirrosis hepática o cáncer da lugar a un aumento de las enfermedades crónicas del hígado hasta muchos años después de controlarse la incidencia de infección. Por ello, el peso de la mortalidad por VHC se prevé seguirá siendo alto en España durante al menos dos décadas más [Buti 2005]. En España se considera que el porcentaje de personas infectadas por VHC que son conscientes de estar infectadas es bajo, incluso inferior al 25% en un estudio de 2001, y que menos de la mitad de los diagnosticados reciben el tratamiento adecuado [Riestra 2001, Bruguera 2006b]. Por esta razón, además de las medidas de prevención de la infección, es necesario desarrollar programas eficaces para asegurar el diagnóstico precoz y una mayor accesibilidad al tratamiento antiviral y

los cuidados en relación a la enfermedad hepática crónica [Hepatitis C- EU Declaration 2007]. Ello podría tener un impacto importante en reducir la carga de enfermedad por VHC en el futuro, ya que se trata de una enfermedad curable en última instancia.

Carga de enfermedad

Los resultados muestran que la CdE (AVAD) relacionada con hepatitis C en España en 2006 incluyendo los estadios de cirrosis y carcinoma hepatocelular es mucho mayor que la estimada sin tener en cuenta estos estadios avanzados de la enfermedad (Figura 1, artículo 2), tal y como se postulaba en la hipótesis de este estudio. También cabe destacar que nuestro análisis de la Carga de Enfermedad por VHC muestra que la mayor parte de esta carga es consecuencia de la mortalidad prematura mas que de la morbilidad o discapacidad, con una razón AVP/ AVD de 9,9 siendo los AVP responsables del 90% de la carga de enfermedad. Esta distribución de los AVAD, con gran predominio de los AVP sobre los AVD, tanto en enfermedad hepática por VHC como por VHB (artículo 2), se ha descrito también en un estudio de CdE en España en 2006 [Catalá 2009] para otros trastornos como cáncer de pulmón, colon o mama, enfermedad isquémica del corazón o VIH/ SIDA, aunque con un menor peso relativo de los AVP.

La mayor parte de los AVAD relacionados con VHC corresponden a cirrosis y en segundo lugar a carcinoma hepatocelular. Este patrón, consistente con el descrito recientemente para la Región europea en conjunto- 95% de los AVAD por VHC se acumulaban en pacientes con cirrosis o CHC [Mühlberger 2009]-, resalta la importancia del diagnóstico precoz de la infección y el potencial beneficio del tratamiento antiviral para evitar la progresión de la infección crónica a estadios avanzados de enfermedad hepática.

Hay que subrayar que los análisis de carga de enfermedad por hepatitis C y B realizados en los estudios de Carga de enfermedad en España en 2000 y 2006 [Álvarez 2004, Catalá 2009], al incluir, al igual que los realizados por la OMS hasta la fecha, solo los códigos específicos de hepatitis viral de la CIE-10 (B16 a B19), sin tener en cuenta las consecuencias crónicas no codificadas

específicamente (mortalidad atribuible a cirrosis no especificada y carcinoma hepatocelular), conllevan una gran infraestimación, unas cinco veces menor, de la carga de enfermedad por VHC y VHB. Este hecho podría tener un impacto muy importante en gestión sanitaria.

Nuestros resultados muestran que la carga global relacionada con el VHC (40.619-45.831 AVAD) lidera la carga por enfermedades transmisibles en España en 2006 y podría tener un impacto sobre la salud similar en términos de AVAD al descrito para otros trastornos como VIH/SIDA (36.900 AVAD), cáncer de estómago (42.400 AVAD), anomalías congénitas (49.300) o artritis reumatoide (41.500) [Catalá 2009].

La estimación de la CdE de las hepatitis virales de forma completa es crucial en priorización de problemas de salud y en estudios de economía de la salud. Así, en un reciente análisis sobre la relación en España entre la investigación sanitaria financiada por el sistema nacional de salud y la carga de enfermedad en la comunidad, Català et al [2009] estiman una CdE de las hepatitis B y C en España en 2006 de 10.300 AVAD, al incluir en el análisis solo los códigos de la CIE específicos para estos virus. Con este dato los autores concluyen que estas hepatitis se encuentran entre las patologías que mayor financiación recibieron por AVAD en España en ese año. Por el contrario, con los datos de nuestro estudio, la razón entre financiación y CdE de hepatitis B y C se reduciría muy considerablemente y las hepatitis B y C no se encontrarían entre las causas más financiadas respecto a su CdE, ya que la CdE conjunta atribuible a VHC y VHB en España en 2006 resulta en torno a 50.000 AVAD al considerar todos los estadios de la enfermedad [García-Fulgueiras 2009]. Este ejemplo evidencia la importancia de que los datos sobre CdE de un problema de salud sean completos, para evitar posibles recortes no justificados en la financiación de la investigación o de programas de salud.

Las diferencias metodológicas señaladas generan grandes diferencias en las estimaciones de CdE. El informe de la OMS de carga global de enfermedad en 2004 [WHO 2008] estima una carga de hepatitis C de 8,1 AVAD por cada 100.000 habitantes en Europa (8,4 en los países de altos ingresos) ya que, como la propia OMS ha cuestionado, estas estimaciones se han realizado

hasta ahora sin incluir las cirrosis y CHC atribuibles a estos virus por las dificultades técnicas para cuantificar esta parte de la carga [HC WG 2004, Lavanchy 2009]. Dicha tasa contrasta mucho con nuestras estimaciones, que señalan una carga de hepatitis C en España en 2006 de al menos 90,8 AVAD por 100.000 habitantes utilizando las FA más conservadoras y aplicando las mismas valoraciones sociales que la OMS (84 AVAD por 10^5 hab. excluyendo el 10% de defunciones codificadas como SIDA). La CdE por VHC en España en 2006 estimada en nuestro estudio es similar a la estimada para el conjunto de la Región Europea de la OMS en 2002 - 134,5 AVAD por cada 100.000- en un análisis reciente incluyendo los AVAD por cirrosis y carcinoma hepatocelular atribuibles a VHC calculados a partir de las fracciones atribuibles estimadas globalmente para dicha Región [Muhlberger 2009].

Por otra parte, la CdE por VHC de 90,8 AVAD por 100.000 habitantes por VHC estimada para España en 2006 representa una carga similar a la tasa de AVAD estimada por la OMS en la región Euro-A para cáncer de próstata (90), cáncer de páncreas (96) o cáncer de estómago (97), e incluso superior a la de VIH / SIDA (47) y cáncer de cuello uterino (32), según los cálculos del estudio GBD -2004 utilizando tasa de descuento y ponderación por edad [WHO 2008].

Por último, la carga de enfermedad debida a VHC estimada en nuestro estudio sin utilizar tasa de descuento ni ponderación por edad, resulta en 170 AVAD por cada 100.000 habitantes (159 excluyendo el 10% de defunciones codificadas como SIDA), carga superior a la estimada por el ECDC sin utilizar valoraciones sociales para cualquiera de las otras siete enfermedades infecciosas -hepatitis no se ha estudiado aún- incluidas en un estudio piloto de CdE por enfermedades infecciosas en Europa [Van Lier 2007].

5.3. LIMITACIONES

Existen algunas incertidumbres que es necesario tener en cuenta para tener una interpretación más equilibrada de nuestras valoraciones.

Una limitación de nuestro estudio, en ausencia de datos más detallados, es que las diferencias en relación con las fracciones atribuibles por sexo y edad (variables que también se asocian con otros co-factores como la co-infecciones, el consumo de drogas inyectables o el consumo de alcohol) no han sido consideradas en el cálculo de los AVAD. En todo caso, nuestros resultados están en línea con las estimaciones de fracciones etiológicas de cirrosis y carcinoma hepatocelular para sub-regiones de la OMS realizadas por Perz et al [2006] y utilizadas en un estudio de CdE en Europa [Mühlberger 2009], encontrándose cerca del límite superior del rango para la región Euro A de la OMS al ser España uno de los países con mayor prevalencia de infección en la Región Europea de la OMS. Nuestras estimaciones son también completamente consistentes con las FA estimadas más recientemente para Europa [Hatzakis 2011]

En relación con los AVD, las diferencias por sexo y edad no han sido consideradas en relación con los pesos de discapacidad y la duración de los estadios. El cálculo de los AVP es más directo y su precisión depende casi enteramente de la calidad de los datos de la causa de muerte. Sin embargo, el cálculo de AVD requiere mayor modelación epidemiológica, con diferentes fuentes de datos, investigaciones específicas y opinión de expertos, por lo que la precisión de las estimaciones no es cuantificable en el sentido estadístico habitual. En cuanto a la comorbilidad en los pesos de discapacidad, solo se ha aplicado para algunas patologías concretas y es un reto difícil y controvertido [Mathers 2001, Murray & Acharya 1997]. Una manera de evaluar la incertidumbre de estas estimaciones es utilizar modelos de simulación [Mathers 2000] En este sentido, dada la incertidumbre sobre el porcentaje de pacientes con sintomatología en una enfermedad con historia natural tan larga, y a pesar de nuestra opción conservadora, hemos

evaluado en nuestros resultados el efecto en AVD y AVAD de reducir a la mitad el porcentaje de pacientes que consideramos que sufren los síntomas de la hepatitis crónica o cirrosis compensada. Globalmente los AVD y AVAD atribuidos a la infección por VHC disminuirían sólo el 0,8% y 0,08% respectivamente, lo que refleja el bajo impacto de esta elección sobre la carga de la morbilidad de estos estadios en la CdE. Por otra parte, en nuestra estimación hemos asignado a los casos asintomáticos con un diagnóstico establecido de hepatitis crónica o cirrosis compensada una discapacidad pequeña (0,06) por el hecho de ser conscientes de su infección [Helbling 2008], que sufrirían en promedio durante dos semanas por año y sólo durante la mitad de el tiempo que permanecen en estos estadios clínicos. Los AVAD totales resultan escasamente influenciados por los casos asintomáticos; incluso si hubiéramos tomado periodos más largos de preocupación para estos pacientes los AVAD aumentarían solo ligeramente, un 3,9% si este peso de discapacidad fuera aplicado durante todo el año en lugar de dos semanas al año. Así, nuestra evaluación del impacto de otras opciones de cálculo de AVD en la cuantificación de los AVAD atribuidos a la hepatitis C muestra que varias opciones diferentes en el período sintomático para el cálculo de los AVD no suponen un gran impacto en los AVAD debido al mayor impacto de los AVP en los AVAD causados por VHC, y a la elección conservadora realizada respecto a la estimación de los AVD.

Considerando la incertidumbre en relación a la fracción de cirrosis y cáncer atribuible a VHC, incertidumbre ligada a la falta de datos precisos y a los problemas de codificación comentados en el apartado 5.1, la FA se ha presentado como un rango en lugar de cómo una estimación puntual. Las comparaciones con otros estudios se han realizado con los resultados de los análisis realizados con el límite inferior del rango de dichas FA, para utilizar las estimaciones mas conservadoras, a lo que contribuye también la no inclusión en la CdE de la morbilidad por hepatitis C aguda (con escaso peso relativo en la historia natural de la enfermedad) por la falta de datos válidos de incidencia.

En relación con el tratamiento, las estimaciones no se han ajustado por tratamiento por la escasa información al respecto, pero este hecho no debería tener mucho impacto en las estimaciones de carga para 2006 teniendo en cuenta el bajo porcentaje de casos diagnosticados (<20-25%) y entre éstos el bajo porcentaje de casos tratados en España hasta esa fecha [Riestra 2001, Buti 2005, Bruguera 2006b]. Respecto a otros países de similar nivel sanitario, en Estados Unidos se ha estimado que en la actualidad podrían estar diagnosticados un 30% de los casos infectados siendo tratados no más de la cuarta parte de ellos [Davis 2010]. En Australia, una reciente evaluación estima que en 2006 recibieron tratamiento menos del 2% de las personas que se estima estaban infectadas crónicamente por VHC [Gidding 2009], sugiriendo que el número de personas tratadas anualmente debería ser al menos tres-cuatro veces mayor para reducir la tasa de enfermedad hepática avanzada por VHC. Duberg et al [2011] en Suecia concluyen igualmente que los tratamientos proporcionados hasta 2006 serán insuficientes para prevenir un aumento de las complicaciones hepáticas en la cohorte de infectados por VHC en los siguientes 10 años.

En todo caso, el objetivo del análisis mediante AVAD es proporcionar una visión más comprensiva de los problemas de salud que facilite una comparación y evaluación de los mismos en política sanitaria más que la estimación de una carga de enfermedad absolutamente precisa. En este sentido hemos intentado realizar una estimación de la CdE por VHC en España en 2006 lo más rigurosa posible, optando ante las elecciones con cierta incertidumbre por la opción más conservadora. Este enfoque debe primar sobre la tentación de considerar como no abordable el análisis global de las enfermedades para las que no existen datos fácilmente disponibles ya que podría dar a los decisores en políticas de salud el mensaje de que los problemas de salud cuya carga de enfermedad no se aborda por su complejidad no son importantes [Murray & Lopez 1997].

5.4. IMPLICACIONES PARA SALUD PÚBLICA

Posiblemente la falta de abordaje global de la carga de enfermedad por VHC hasta fechas recientes y la ausencia, aún hoy, de resultados a nivel mundial ha contribuido a la menor visibilidad y a la extensión de la enfermedad por VHC como epidemia silenciosa durante muchos años. Nuestros resultados muestran que la evaluación de la carga de enfermedad por hepatitis C realizada solo a partir de los estadios de enfermedad específicamente codificados como tal conlleva una infraestimación muy importante de la verdadera carga de esta enfermedad infecciosa. La información de este estudio indica que la hepatitis C es un importante problema de salud y subraya la importancia de un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno para evitar las consecuencias mortales de la infección. Como se ha descrito previamente, al discutir los resultados de carga de enfermedad, cuando no se tiene en cuenta la CdE total por VHC (incluyendo cirrosis y hepatocarcinomas por VHC) se pueden producir evaluaciones inadecuadas en la asignación y/o evaluación de recursos, tanto preventivos, como asistenciales y de investigación, en relación con la enfermedad por VHC al distorsionarse de forma importante el proceso de priorización y toma de decisiones en salud pública.

Por otro lado, nuestro trabajo evidencia la necesidad de contar con un sistema de vigilancia que permita monitorizar la magnitud de la enfermedad por VHC incluyendo sus complicaciones a largo plazo, dado que no existe ningún sistema nacional de vigilancia que incluya el registro de enfermedad hepática crónica - hepatitis crónicas y cirrosis, por VHC. Un sistema similar al de VIH/SIDA [CNE 2011], que vigila incidencia tanto de nuevos diagnósticos de infección como de enfermedad, podría ser una propuesta viable para vigilar globalmente la enfermedad hepática viral y para monitorizar un deseable plan de acción contra la hepatitis C, iniciativa ya en marcha en otros países y regiones de Europa [France 2009, Defossez 2008, England 2004, Northern Ireland 2007, Goldberg 2008].

Igualmente se evidencia la necesidad de establecer una definición para tratar de diferenciar entre nuevos diagnósticos y nuevas infecciones, y realizar una vigilancia reforzada de estas últimas para evaluar los factores de riesgo vigentes en cada momento, en línea por ejemplo con las recientes propuestas al respecto en Australia [Gidding 2009].

Los resultados de este estudio, mostrando la magnitud global de la CdE por hepatitis C en España, pueden ser útiles para reforzar la recomendación de la 63^a Asamblea Mundial de la Salud de mayo de 2010 instando a los estados miembros a fortalecer las medidas preventivas y de control de las hepatitis virales mediante, entre otras acciones, la mejora de los sistemas de vigilancia epidemiológica de las hepatitis y el abordaje eficaz de su prevención y control [WHO 2010].

Por último, subrayar que los límites tradicionales entre las enfermedades transmisibles y no transmisibles están cambiando [Jacab 2007, ECDC 2011b] y por tanto, en línea con nuestra estimación conjunta de la morbilidad por VHC mediante AVAD, sería de gran interés evaluar la CdE de otras enfermedades transmisibles que también pueden resultar en enfermedad crónica o cáncer. Éste es un objetivo complicado ya que ni la mortalidad ni la morbilidad de algunos de los estadios de la historia natural de estas enfermedades infecciosas está específicamente codificado en las estadísticas ad hoc como enfermedad transmisible, por lo que resulta preciso establecer en cada población y en cada momento la fracción atribuible a la enfermedad infecciosa estudiada en concreto. Una publicación reciente describe como, globalmente, el 16% de los casos de cáncer en el mundo en 2008 son atribuibles a infecciones, en su mayoría prevenibles o tratables (VHB, VHC, Papiloma virus, Helicobacter Pylori), con una mayor proporción (22,9%) en países con menor desarrollo económico que en aquellos con mayores ingresos (7,4%) [De Martel 2012]. Algunas de las propuestas desarrolladas en esta tesis podrían ser útiles en el proceso de elección de las opciones inherentes a los cálculos de CdE relacionados con hepatitis y otras enfermedades infecciosas en los estudios de CdE por enfermedades transmisibles en Europa.





6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES



CONCLUSIONES

1. La enfermedad hepática por virus de hepatitis C (VHC) cuando se incluyen en el análisis sus consecuencias a largo plazo (cirrosis y carcinoma hepatocelular) lidera la lista de mortalidad relacionada con enfermedades infecciosas en España en 2006. Es la primera causa de mortalidad por enfermedades transmisibles en varones y la segunda causa en mujeres, resultando en ambos casos muy superior a la mortalidad por SIDA.
2. La mayor parte de la mortalidad por VHC estimada en España en 2006 corresponde a cirrosis hepática, codificada como hepatitis viral crónica tipo C o como cirrosis inespecífica por no existir el término de “cirrosis post-hepatitis C” en la CIE-10. En segundo lugar se encuentra la mortalidad debida a carcinoma hepatocelular.
3. La mortalidad relacionada con VHC resulta severamente infraestimada cuando no se incluyen en el análisis las muertes por cirrosis no especificada y por carcinoma hepatocelular atribuibles a VHC, dado que tres cuartas partes de la mortalidad atribuible a VHC en España en 2006 se debe a las manifestaciones crónicas de la enfermedad codificadas en estas rúbricas no específicas de VHC.
4. La mortalidad atribuible a VHC en 2006 es superior en hombres que en mujeres y corresponde fundamentalmente a mayores de 50 años en ambos sexos, con un alto porcentaje mayores de 64 años. No obstante, al evaluar la mortalidad mediante Años de Vida Perdidos, indicador que enfatiza el peso de la mortalidad en edades más jóvenes, la enfermedad por VHC continúa liderando la mortalidad por enfermedades infecciosas en España, aunque con una menor distancia respecto al SIDA.

5. La morbilidad por VHC medida como Años Vividos con Discapacidad (AVD) resulta también superior a mayor edad y es en su mayor parte atribuible a cirrosis (fundamentalmente en su fase de descompensación), y en segundo lugar a carcinoma hepatocelular. Sin embargo, en España existe un vacío en la vigilancia epidemiológica de hepatitis viral crónica y cirrosis mediante sistemas de ámbito poblacional.
6. La carga global de enfermedad por VHC incluyendo la morbilidad y mortalidad de sus consecuencias a largo plazo lidera, junto al SIDA, la carga atribuible a enfermedades transmisibles en España en 2006. La mayor parte de los AVAD se deben a los estadios avanzados de la enfermedad, por lo que su cálculo sin incluir cirrosis y carcinoma hepatocelular infraestima en unas cinco veces la CdE relacionada con VHC.
7. La mayor parte de la CdE relacionada con VHC es debida al componente de mortalidad, potencialmente evitable mediante diagnóstico precoz y tratamiento, con un peso relativo de la morbilidad mucho menor, al permanecer la enfermedad hepática crónica asintomática durante la mayor parte de su historia natural.
8. La estimación de CdE por VHC mediante AVAD resulta muy sensible a la utilización en su cálculo de valoraciones sociales. Al contrario de lo que ocurre con VIH/SIDA y otras enfermedades de transmisión sexual, la inclusión de ponderación por edad reduce considerablemente los AVAD atribuibles a VHC al disminuir la CdE de las patologías que se producen a edades más avanzadas de la vida, como cirrosis y CHC. A ello, se añade la reducción introducida por la tasa de descuento dada la larga historia natural de esta enfermedad hepática viral.

RECOMENDACIONES

1. En la gestión de las políticas de salud es necesario considerar la carga de enfermedad por VHC de forma completa. La valoración del impacto de la hepatitis C considerando solo la carga directamente atribuible a VHC por las convenciones de codificación de la CIE conlleva una gran infraestimación de su impacto, que puede conducir a decisiones inadecuadas en priorización y evaluación de recursos de salud.
2. Revisar la codificación de las defunciones por cirrosis posthepatitis C en la CIE-10. Con las actuales convenciones las cirrosis así certificadas se incluyen en un código “Hepatitis viral tipo C crónica” que no menciona el término cirrosis, y las muertes por cirrosis posthepatitis C en individuos VIH positivos se codifican como “enfermedad por VIH”. Estas reglas pueden generar problemas de mala clasificación y estimaciones sesgadas de la mortalidad por cirrosis, por hepatitis C y por VIH/SIDA.
3. Implementar sistemas poblacionales de vigilancia epidemiológica de enfermedad hepática crónica y cirrosis, que junto a la mejora de la vigilancia de la infección aguda por VHC, permitan una estimación más precisa de su magnitud y evolución. Ello posibilitaría diseñar y evaluar mejor las estrategias de prevención y de diagnóstico precoz y acceso al tratamiento de los individuos crónicamente infectados, lo que podría tener un impacto importante en la carga de enfermedad por VHC en las próximas décadas.
4. Sería de interés, en línea con nuestra estimación de la morbimortalidad por VHC mediante AVAD, evaluar la CdE de otras enfermedades transmisibles (papiloma virus, helicobacter, etc) que, como ocurre con las hepatitis C y B, pueden dar lugar a enfermedad crónica o cáncer y que pueden ser prevenibles o tratables.





7. BIBLIOGRAFIA



BIBLIOGRAFIA

- Adam R, Hoti E. Liver Transplantation: The Current Situation. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 3-18.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Criterios y recomendaciones para el acceso precoz al tratamiento con inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis (VHC). Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/criterio_sRecomienda_virusHepatitis_C.pdf
- Álvarez E, Génova R, Morant C, Freire JM. Estimación de la Carga de Enfermedad de España en el año 2000. *Gac Sanit* 2004; 18 (3): 36.
- Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet* 2006; 368: 938-945.
- Anand S, Hanson K. Disability-adjusted life years: a critical review. *J Health Economics* 1997; 16: 685-702.
- Barendregt JJ, Bonneux L, Van der Maas PJ. DALYs: the age-weights on balance. *Bull World Health Organ* 1996; 74: 439-443.
- Boletín Oficial del Estado. Orden de 3 de Octubre de 1990 sobre pruebas de detección de anticuerpos del virus de la hepatitis C (anti-VHC) en las donaciones de sangre. BOE núm 245 de 12/10/1990.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1854/1993, de 22 de octubre, por el que se determina con carácter general los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y bancos de sangre. BOE núm. 278 de 20/11/1993.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. BOE núm. 21 de 24/1/1996.
- Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Díaz M. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 191-211.
- Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia C. Worldwide mortality from cirrosis: an update to 2002. *J Hepatol* 2007; 46: 827-839.
- Bréchet Ch, Jaffredo F, Lagorce D, Germen G, Meyer K, Papakonstantinou A et al. Impacto f HBV, HCV and GBV-C/HGV on HCC in Europe: results of a European concerted action. *J Hepatol* 1998; 29:173-182.
- Bruguera M, Saiz JC, Franco S, Jiménez-Barcons M, Sánchez-Tapias JM, Fabregas S et al. Outbreak of Nosocomial Hepatitis C Virus Infection Resolved by Genetic Análisis of HCV RNA. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4363-4366
- Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)* 2006a; 127: 113-117.
- Bruguera M, Bañares R, Córdoba J, Jardí R, Gonzalez J, Ladero JM et al. Documento de Consenso de la AEEH sobre el tratamiento de las infecciones por los virus de las hepatitis B y C. *Gastroenterol Hepatol* 2006b; 29 (Suppl 2):216-230.

- Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sanchez-Tapias JM et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989; II: 1004-1006.
- Burra P. Hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 53-65
- Buti M, San Miguel R, Brosa M, Cabasés Jm, Medina M, Casado MA et al. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42:639-645.
- Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol* 2010; (Sup 3):iii14-iii20
- Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cancer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
- Canadian Paediatric Society (CPS), Infectious Diseases and Immunization Committee. Vertical transmission of the hepatitis C virus: Current knowledge and issues. *Paediatr Child Health* 2008; 13(6):529-534.
- Capocaccia R, Sant M, Berrino F et al. Hepatocellular carcinoma: trends of incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1661-1670.
- Catalá F, Álvarez E, Genova R, Morant C. Relationship between research funding in the Spanish National Health System and the Burden of Disease. *Rev Esp Salud Pública* 2009; 83:137-151.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *MMWR* 2003; 52 (No.RR-3):1- 15.
- Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia del VIH/SIDA en España. Situación a 30 de junio de 2011. *Bol Epidemiol Semanal* 2011; 19: 206-219.
- Chevaliez S. Virological tools to diagnose and monitor hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:116-121.
- Chisari FV. Unscrambling hepatitis C virus-host interactions. *Nature* 2005; 436: 930-932.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
- Coale A, Guo G. Revised Regional Model Life Tables at Very Low Levels of Mortality. *Population Index* 1989; 55: 613-643.
- Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver International* 2011; 31:30-60. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02539.x>
- Crespo J, Dueñas C, Sánchez-Antolín G, Fábrega E, Carte B, Pons-Romero F. Hepatitis B and C virus infection in patients with hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc)* 1996; 106:241-245.

- Dalmau-Bueno A, García-Altés A, Mari-Dell'Olmo M, Pérez K, Espelt A, Kunst AE, Borrell C. Trends in socioeconomic inequalities in cirrhosis mortality in an urban area of Southern Europe: a multilevel approach. *J Epidemiol Community Health* 2010; 64: 720-727.
- Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings W. Aging of hepatitis C virus-Infected Persons in the United States: A Multiple Cohort Model of HCV Prevalence and Disease Progression. *Gastroentrol* 2010; 138: 513-521.
- Defosse G, Verneau A, Ingrand I, Silvain C, Ingrand P, Beauchant M et al. Evaluation of the French national plan to promote screening and early management of viral hepatitis C, between 1997 and 2003: a comparative cross-sectional study in Poitou-Charentes region. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 367-372.
- De la Fuente L, Brugal MT, Domingo-Salvany A, Bravo MJ, Neira-León M, Barrio G. More than thirty years of illicit drugs in Spain: a bitter story with some messages for the future. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80:505-520.
- De Martel C, Ferlay J, Franceschy S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic análisis. *Lancet Oncol* 2012; Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7)
- Del Amo J, Perez-Hoyos S, Moreno A, Quintana M, Ruiz I, Cisneros JM et al. Trends in AIDS and mortality in HIV-infected subjects with hemophilia from 1985 to 2003. The competing risks for death between AIDS and liver disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41:624-631.
- Del Olmo JA, Serra MA, Rodriguez F, Escudero A, Gilabert S, Rodrigo JM. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma in 967 patients with cirrhosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124:560-564.
- Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron A. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999; 29:1596-1601.
- Deuffic-Burban S, Wong JB, Valleron AJ, Costagliola D, Delfraissy JF, Poynard T. Comparing the public health burden of chronic hepatitis C and HIV infection in France. *J Hepatol* 2004; 40:319-326.
- Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A et al. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: A modelling approach in France. *J Hepatol* 2008; 49: 175-83.
- Doré GJ, Freeman AJ, Law M, Kaldor MK. Natural history models for hepatitis-C related liver disease: different disease progression parameters for different settings. *Antiviral Therapy* 2003; 8:365-372.
- Duberg AS, Pettersson H, Aleman S, Blaxhult A, Daviosdottir L, Hultcrantz R et al. The burden of hepatitis in Sweden: a national study of inpatient care. *J Viral Hepat* 2011; 18: 106-118.
- Echevarría JM, León P, Pozo F, Avellón A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:20-5.
- Edlin BR. Test and treat this silent killer. *Nature* 2011; 474: S18-S19.

- England. Hepatitis C action plan for England. London: Department of Health Publications; 2004. Disponible en <http://www.dh.gov.uk/publications>
- Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepato* 2008; 48: 148-162.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-264.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and Prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC; 2010a.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010b.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C virus infection. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe, 2010. Stockholm: ECDC; 2011a.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Methodology protocol for estimating burden of communicable diseases in Europe, 2010. Stockholm: ECDC; 2011b.
- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO. Regional Office for Europe: HIV/AIDS surveillance in Europe 2008. Stockholm: ECDC, 2009.
- European Liver Transplantation Registry. Disponible en: <http://www.eltr.org>. Accedido en Diciembre 2011.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in Cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127:S30-S50.
- Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005; 436: 967-72.
- Fernández de Larrea-Baz N, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C et al. Burden of disease due to cancer in Spain. *BMC Public Health* 2009; 9: 42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-9-42>
- Forns X, Martinez-Bauer E, Feliu A, García-Retortillo M, Martín M, Gay E et al. Nosocomial transmisión of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatology* 2005; 41: 115-122.
- France (Republique Française). Plan national de lutte contre les Hepatitis B et C 2009-2012. París: Ministère de la Santé et des sports; 2009. Disponible en: http://www.sante.gov.fr/IMG/pdf/Plan_national_hepatitis.pdf
- Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L et al. Hepatitis virases, alcohol and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:683-689.
- García-Fulgueiras A, García-Pina R, García-Ortuzar V. Financiación de la investigación sanitaria y carga de enfermedad por hepatitis B y C. *Rev Esp Salud Pública* 2009; 83: 587-588.

- García-Torres ML, Zaragoza A, Giner R, Primo J, del Olmo JA. Incidence and epidemiological factors of hepatocellular carcinoma in Valencia during the year 2000. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95:381-384.
- GesMor [programa de ordenador]. Madrid: Departamento de Salud Internacional. Instituto de salud Carlos III; 2001. Disponible en: <http://www.funsalud.org.mx/red-jlb/gesmor.htm>
- Gidding HF, Topp L, Middleton M, Robinson K, Hellard M, McCaughan G et al. The epidemiology of hepatitis C in Australia: Notifications, treatment uptake and liver transplantations, 1997-2006. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1648-1654.
- Gidding HF, Dore GJ, Amin J, Law MG. Trends in all cause and viral liver disease-related hospitalizations in people with hepatitis B or C: a population-based linkage study. *BMC Public Health* 2011; 11: 52.
- Goldberg D, Brown G, Hutchison S, Dillon J, Taylor A, Howie G et al. Hepatitis C Action Plan for Scotland: Phase II (May 2008- March 2011). *Eurosurveillance* 2008; 13: 4-6: 1-2.
- Gravitz L. A smouldering public-health crisis. *Nature* 2011; 474: s2-s4.
- Handysides S. Spanish newspaper leaks report on outbreak of hepatitis C associated with anaesthetist. *Euro Surveill* 2000; 4: pii=1647
- Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo , Cavaleri M et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. *J Viral Hepat* 2011; 18 (Suppl. 1): 1-16.
- Helbling B, Overbeck K, Gonvers JJ et al. Host-rather than virus-related factors reduce health-related quality on life in hepatitis C virus infection. *Gut* 2008; 57: 1597-1603.
- Hepatitis C. Declaration of the European Parliament on hepatitis C. P6_TA (2007) 0102. Disponible en: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2007-0102+0+DOC+XML+V0//EN>
- Hepatitis C Working Group. Global burden of disease for hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2004; 44:20-29.
- Hernando V, Sobrino-Vegas P, Burriel MC, Berenguer J, Navarro G, Santos I et al. Differences in the causes of death of HIV-positive subjects in a cohort study by data sources and coding algorithms. *AIDS* 2012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e328352ada4>
- Heymann DL. Viral Hepatitis C. In: Heymann DL, ed. *Control of communicable diseases manual*, 18th ed. Washington, DC: American Public Health Association, 2004, p217-20.
- Houghton M, Abrignani S. Prospects for a vaccine against the hepatitis C virus. *Nature* 2005; 436:961-966.
- Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Modelling the current and future disease burden of hepatitis C among injection drug users in Scotland. *Hepatology* 2005; 42:711-23.
- Hutchinson SJ, Roy KM, Wadd S, Bird SM, Taylor A, Anderson E et al. Hepatitis C Virus Infection in Scotland: Epidemiological Review and Public Health Challenges. *Scott Med J* 2006; 51: 8-15.

- Instituto Nacional de Estadística-a. Defunciones según la causa de muerte. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm
- Instituto Nacional de Estadística-b. Demografía y población. Revisión del padrón municipal a 1 de enero de 2006. Disponible en: <http://www.ine.es>
- Instituto Nacional de Estadística. Manual de Causas de Defunción (CIE-10). Versiones 2 a 7.1. Madrid: INE; 1999-2007.
- Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, Harrisin SA, Younossi ZM. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 1017-29.
- Jakab Z. Why a burden of disease study? *Euro Surveill* 2007; 12 (12) [Epub ahead of print]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/em/v12n12/1212-221.asp>
- Jankovic S, Vlajinac H, Bjegovic V, Marinkovic J, Sipetic-Grujicic S, Markovic-Denic L et al. The burden of disease and injury in Serbia. *Eur J Public Health* 2007; 17:80-85.
- Kamal SM. Acute Hepatitis C: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1283-1297.
- Lai T, Habitch J, Kiiwet RA. Measuring burden of disease in Estonia to support public health policy. *Eur J Public Health* 2009; 19:541-547.
- Lapostolle A, Lefranc A, Gremy I, Spira A. Sensitivity analysis in summary measure of population health in France. *Eur J Public Health* 2008; 18:195-200.
- Lauer, GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
- Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver International* 2009; 29 (s1): 74-81.
- Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 107-115.
- La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, Levi F. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Annals of Oncology* 2010; 21: 1323-1360.
- Law MG, Dore GJ, Bath N, Thompson S, Crofts N, Dolan K et al. Modelling hepatitis C virus incidence, prevalence and long-term sequelae in Australia, 2001. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 717-724.
- Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet* 2006; 367: 52-56.
- Lewden CH, Salmon D, Morlat PH, Bévilacqua S, Jouglu E, Bonnet F et al. Causes of death among HIV infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol* 2005;34: 121-130.
- López-Abente G, Pollán M, Aragonés N et al. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo: 2005. Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopatia/CANCER/opsc_est2.pdf.pdf

- Louie JK, Chin Hsu L, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK. Trends in causes of death among persons with Acquired Immunodeficiency Syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infectious Diseases (JID)* 2002; 186: 1023-1027.
- Macias MA, Rendón P, Tejada M, Infante JM, Corroero F, Díaz F et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92:464-469.
- Macias J, Melguizo I, Fernández-Rivera FJ, Garcia-García A, Mira JA, Ramos AJ et al. Mortality due to liver failure and impact on survival of hepatitis virus infections in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 775-781.
- Mariano A, Scalia Tomba G, Tosti ME, Spada E, Mele A. Estimating the incidence, prevalence and clinical burden of hepatitis C over time in Italy. *Scand J Inf Dis* 2009; 41: 689-699.
- Martín-Carbonero L, Sánchez-Somolinos M, García.Samaniego J, Nuñez MJ, Valencia ME, González-Lahoz J et al. Reduction in liver-related hospital admissions and deaths in HIV-infected patients since the year 2002. *J Viral Hepatitis* 2006; 13:851-857.
- Martinez-Bauer E, Forns X, Armelles M, Planas R, Solà R, Vergara M et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol* 2008; 48: 20-27.
- Matesanz R, de la Rosa G. Liver transplantation: the Spanish experience. *Digestive and Liver Disease Supplements* 2009; 3: 75-81.
- Mathers CD, Vos ET, Stevenson CE, Begg SJ. The Australian Burden of Disease Study: measuring the loss of health from diseases, injuries and risk factors. *MJA* 2000; 172:592-596.
- Mathers CD, Vos ET, Stevenson CE, Begg SJ. The burden of disease and injury in Australia. *Bull WHO* 2001; 79:1076-1084.
- Mathers CD, Stein C, Ma Fat D, Rao CH, Inoue M, Tomijima N et al. Global Burden of Disease 2000: version 2 methods and results. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No. 50. Geneva: WHO, 2002. Disponible en: <http://www.who.int/healthinfo/paper50.pdf>
- McKenna MT, Michaud CM, Murray CJL, Marks JS. Assessing the Burden of Disease in the United States Using Disability-Adjusted Life Years. *Am J Prev Med* 2005; 28: 415-423.
- Melse JM, Essink-Bot ML, Kramers PGN, Hoeymans N, on behalf of the Dutch Burden of Disease Group. A National Burden of Disease Calculation: Dutch Disability-adjusted Life-Years. *Am J Public Health* 2000; 90: 1241-1247.
- Miró JM, Montejo M, Rufi G, Bárcena R, Vargas V, Rimola A et al. Liver transplantation in patients with HIV infection: a reality in 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(9): 529-538.
- Missiha SB, Ostrwski M, Heathcote EJ. Disease Progression in Chronic Hepatitis C: Modifiable and Nonmodifiable Factors. *Gastroenterology* 2008; 134: 1699-1714.
- Monga HK, Rodriguez-Barradas Mc, Breaux K, Troisi CL, Velez M, Yoffe B. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 240-247.

- Morrow RH, Bryant JH. Health Policy Approaches to Measuring and Valuing Human Life: Conceptual and Ethical Issues. *Am J Public Health* 1995; 85: 1356-1360.
- Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity and mortality. *BMC Public Health* 2009; 9:34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-9-34>
- Murray CJL. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ* 1994; 72: 429-445.
- Murray CJL, Lopez AD, editors. *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020 (Global Burden of Disease and Injury Series: I)* Cambridge (Mass): Harvard University Press, 1996.
- Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1436-42.
- Murray CJL, Acharya AK. Understanding DALYs. *J Health Econ* 1997;16:703-730.
- Neal KR, on behalf of the Trent Hepatitis C Study Group. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gut* 2007; 56:1098-1104.
- Negri E, Little DA, Boiocchi M, La Vecchia C, Franceschi S. B-cell non-hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection: a systematic review. *Int J Cancer* 2004; 111: 1-8.
- Negro F, Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver International* 2011; 31: 1-3. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02537.x
- Northern Ireland. Action Plan for the prevention, management and control of hepatitis C in Northern Ireland. Belfast: Department of Health, Social Services and Public Safety; 2007. Disponible en <http://www.dhsspsni.gov.uk/hepatitisc-actionplan-2007.pdf>
- Official Journal of the European Union. COMMISSION DECISION of 28/IV/2008 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (*notified under document number C(2008) 1589*). OJ L 159, de 18/6/2008.
- Palmateer NE, Hutchinson SJ, McLeod A, Codere G, Goldberg DJ. Comparison of deaths related to hepatitis C and AIDS in Scotland. *J Viral Herat* 2007; 14:870-874.
- Papatheodoridis GV, Delladetsima JK, Katsoulidou A, Sypsa V, Albrecht M, Michel G, Hatzakis A, Tassopoulos NC. Significance of Ig M anti_HCV core level in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1997; 27:36-41.
- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-3044.
- Pereira Candel J, Cañon Campos J, Álvarez Martín E, Génova Maleras R. La medida de la magnitud de los problemas de salud en el ámbito internacional: los estudios de carga de enfermedad. *Rev Admin Sanitaria* 2001; 5: 441-66.

- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-538.
- Planas R, Ballesté B, Alvarez MA et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004; 40:823-830.
- Prieto M, Clemente G, Casafont F, Cuende N, Cuervas-Mons V, Figueras J et al. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26:355-75.
- Public Health Group. Department of Human Services. Victorian Burden of Disease Study: Mortality and Morbidity in 2001. Melbourne, Victoria: Victorian Government, 2005. Disponible en: http://www.health.vic.gov.au/healthstatus/bod/bod_vic.htm
- Quintana M, Del Amo J, Barrasa A, Pérez-Hoyos S, Ferreros I, Hernández F, et al. Progression of HIV infection and mortality by hepatitis C infection in patients with haemophilia over 20 years. *Haemophilia* 2003; 9:605-612
- Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European Countries. *Addiction* 2001; 96: S19-S34.
- Rantala M, Van de Laar MJW. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – A review. *Eurosurveillance* 2008; 13: (4-6):1-8.
- Raptis I, Koskinas J, Emmanouil T, Hadziyannis S. Changing relative roles of hepatitis B and C viruses in the aetiology of hepatocellular carcinoma in Greece. Epidemiological and clinical observations. *J Viral Hepatitis* 2003; 10:450-454.
- Regidor E, Gutierrez Fisac JL, Alfaro M. Indicadores de Salud. 2009. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social 2009.
- Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Natur Rev Immunol* 2005; 5: 215-229.
- Ribes J, Pareja L, Esteban L, Clèries R. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortalidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019: cáncer hepático. *Med Clin (Barc)* 2008a; 131(Supl1): 83-87.
- Ribes J, Clèries R, Esteban L, Moreno V, Bosch FX. The influence of alcohol consumption and hepatitis B and C infections on the risk of liver cancer in Europe. *J Hepatol* 2008b;49: 233-242.
- Riestra S, Fernandez E, Leiva P, García S, Ocio G, Rodrigo L. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:477-481.
- Rives J, Clèries R, Rubio A, Hernández JM, Mazzara R, Madoz P, et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer* 2006; 119: 687-694.
- Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A et al. for the EuroSIDA study group. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infectious Diseases (JID)* 2005; 192: 992-1002.

- Rodriguez-Caravaca G, Villar-del-campo MC, Casa-Losada ML, Cava-Valenciano F, Gil-de-Miguel A. Brote de hepatitis C en una unidad de oncología. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 233-235.
- Sagmeister M, Renner EL, Mullhaupt B, Wong JB. Simulation of hepatitis C based on a mandatory reported system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:25-34.
- Saiz de la Hoya P, Marco A, García-Guerrero J, Rivera A on behalf of the Prevalence hepatitis study group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 857-862.
- Santantonio T, Medda E, Ferrari C, Fabris P, Cariti G, Massari M, Babudieri S et al. Risk factors and outcome among a large patient cohort with community-acquired acute hepatitis in Italy. *CID* 2006; 43: 1154-59.
- Santín Cerezales M. Hepatitis C crónica en pacientes con infección por el VIH: algunas evidencias y algunas preguntas por responder. *AIDS Cyber J* 2002; 5(3):35-40.
- Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma-Epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis* 2009; 27:80-92
- Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968-2009). *Liver International* 2009; 29 (s1): 89-99.
- Seeff LB, Hoofnagle JH. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in areas of low hepatitis B and hepatitis C endemicity. *Oncogene* 2006; 25: 3771-3777.
- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-67.
- Sorensen HT, Thulstrup AM, Mellekjar L, Jepsen P, Chrstensen E, Olsen JH et al. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:88-93.
- Stroffolini T. Etiological factor of hepatocellular carcinoma in Italy. *Minerva Gastroenterol D_ietol* 2005; 51:1-5.
- Sweeting MJ, De Angelis D, Brant LJ, Harris HE, Mann AG, Ramsay ME. The burden of hepatitis C in England. *J Viral Hepat* 2007; 14: 570-576.
- Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C Viruses: A Global Overview. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 1-21.
- Stouthard MEA, Essink-Bot ML, Bonsel GJ et al. Disability Weights for Diseases in the Netherlands. Rotterdam: Department of Public Health. Erasmus University Rotterdam; 1997
- Thomas AR, Zaman A, Bell BP. Deaths from chronic liver disease and viral hepatitis, Multnomah County, Oregon 2000. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:859-62.
- Thomson BJ. Hepatitis C virus: the growing challenge. *British Medical Bulletin* 2009; 89: 153-167.
- Van Lier EA, Havelaar AH. Disease Burden of Infectious Diseases in Europe: A Pilot Study. Bilthoven: Nacional Institute for Public Health and the Environment (RIVM), 2007: RIVM rapport 215011001. Disponible en: <http://rivm.nl/bibliothecek/rapporten/215011001.html>

- Venook AP, Papandreu C, Furuse J, Ladrón de Guevara L. The Incidence and Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: A Global and Regional Perspective. *Oncologist* 2010; 15 (suppl 4): 5-13.
- Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F and the International Liver Transplantation Society Expert Panel. Report of the First International Liver Transplantation Society Expert Panel Consensus Conference on Liver Transplantation and hepatitis C. *Liver Transplantation* 2003; 9 (11, Suppl 3): ppS1-S9.
- Wiessing L, Guarita B, Guiraudon I, Brummer-Korvenkontio H, Saminen M, Cowan SA. European monitoring of notifications of hepatitis C virus infection in the general population and among IDUs. The need to improve quality and comparability. *Euro Surveill* 2008; 13 (21): pii:18884. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18884>
- Wong JB, McQuillan GM, McHutchinson JG, Poynard T. Estimating future hepatitis C Morbidity, Mortality, and Cost in the United States. *Am J Public Health* 2000; 90: 1562-1569.
- World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth revision. Geneva: World Health Organization; 1992.
- World Health Organization. World health report 2004: changing history. Geneva: World Health Organization 2004.
- World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. GBD 2004 Summary Tables. Geneva: World Health Organization 2008. Disponible en: http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/DALY14_2004.xls
- World Health Organization. Hepatitis virales. Resolución WHA63.18 de la 63ª Asamblea Mundial de la Salud. Mayo 2010. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R18-sp.pdf
- Yang JD, Robert LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 448-458.
- Yu MC, Yuan JM, Govindarajan S, Ross RK. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 (8): 703-709.
- Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. *Clin Liver Dis* 2008; 12:611-636.





8. APÉNDICE



8.1. OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS

García-Fulgueiras A, Tormo MJ, Rodriguez T, Perez-Flores D, Chirlaque D, Navarro C. **Prevalence of hepatitis B and C markers in the South-East of Spain. An unlinked community-based serosurvey of 2203 adults.** Scand J Infect Dis 1996; 28:17-20

García-Fulgueiras A, García-Pina R, García-Ortuzar V. **Financiación de la investigación sanitaria y carga de enfermedad de hepatitis B y C.** Rev Esp Salud Pública 2009; 83 (4): 587-588



8.2. OTRAS PUBLICACIONES EN EPIDEMIOLOGÍA

García-Fulgueiras A, Rodriguez T, Tormo MJ, Perez-Flores D, Chirlaque D, Navarro C. *Prevalence of hepatitis A antibodies in southeastern Spain: A population-based study*. Eur J Epidemiol 1997; 13:481-483

Espín Rios I, **García-Fulgueiras A**, Navarro Alonso JA, Vazquez Moreno J, Rodriguez Gonzalez T, Navarro Sanchez C, Perez Flores D. *Seroconversion and duration of immunity after vaccination against group C meningococcal infection in young children*. Vaccine 2000; 18:2656-2660

García-Fulgueiras A, Sánchez S, Guillén JJ, Marsilla B, Aladueña A, Navarro C. *A large outbreak of Shigella sonnei gastroenteritis associated with consumption of fresh pasteurised milk cheese*. Eur J Epidemiol 2001; 17 (6): 533-538

Díez Ruiz-Navarro M, Hernandez Espinosa JA, Caloto González T, Castells Carrillo C, Dominguez García A, **García Fulgueiras A**, Gayoso Diz P, López de Valdivieso MJ y Vázquez Fernandez MF, por el Grupo de Trabajo del PMIT-2. *Resultados del tratamiento antituberculoso en seis comunidades autónomas españolas*. Med Clin (Barc) 2001; 117:574-580

García-Fulgueiras A, Navarro C, Fenoll D, García J, González-Diego P, Jiménez-Buñuales T, Rodriguez M, Lopez R, Pacheco F, Ruiz J, Segovia M, Baladrón B and Pelaz C. *Legionnaires' Disease Outbreak in Murcia, Spain*. Emerg Infect Dis 2003; 9 (8): 915-921

Díez Ruiz-Navarro N, Hernandez JA, Bleda MJ, Díaz A, Castells C, Dominguez A, **García-Fulgueiras A**, Gayoso Díaz P, López de Valdivieso MJ y Vázquez Fernandez MF por el Grupo de Trabajo del PMIT-2. *Efectos del VIH y otras variables sobre el resultado del tratamiento antituberculoso en España*. Arch Bronconeumol 2005; 41 (7): 363-70

Díez M, Bleda MJ, Alcaide J, Castells C, Cardenal JI, Dominguez A, **García-Fulgueiras A**, Gayoso P, Gutierrez G, Huerta C, López MJ, Moreno T, Muñoz F, Pico M, Pozo F, Quiros JR, Robles F, Sánchez JM, Vanaclocha H, Vega T, MPTR Study Group. *Determinants of health system delay among confirmed tuberculosis cases in Spain*. Eur J Public Health 2005; 15 (4):343-9

R García-Pina, A Tobías Garcés, J Sanz Navarro, C Navarro Sánchez, **A García-Fulgueiras**. *Efecto del calor sobre el número de urgencias hospitalarias en la Región de Murcia durante los veranos del periodo 2000-2005 y su uso en la vigilancia epidemiológica*. Rev Esp Salud Pública 2008; 82:153-166

Seisdedos T, Díez M, Díez A, Muñoz L. **García-Fulgueiras A** y Grupo de Trabajo del Estudio de Recién Nacidos*. *Evolución de la seroprevalencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en madres de recién nacidos vivos en 8 comunidades autónomas (1996-2005)*. Med Clin (Barc) 2008; 131:250-252

Llácer A, Del Amo J, **García-Fulgueiras A**, Ibañez-Rojo V, García-Pina R, Jarrín I, Díaz D, Fernandez-Liria A, García-Ortuzar V, Mazarrasa L, Rodríguez-Arenas MA, Zunzunegui MV. *Discrimination and mental health in Ecuadorian immigrants in Spain* J Epidemiol Community Health 2009;63:766-772

D Álvarez-del Arco, A Llácer, J del Amo, **A García-Fulgueiras**, R García-Pina, V García-Ortuzar, MA Rodríguez-Arenas, L Mazarrasa, V Ibañez-Rojo, D Díaz, I Jarrín, A Fernandez, MV Zunzunegui. *Metodología y Logística de campo de un estudio multinivel sobre la influencia en España de las características medioambientales en la salud mental de población autóctona y ecuatoriana inmigrante*. Rev Esp Salud Pública 2009; 83 (4): 493-508

Del Amo J, Jarrín I, **García-Fulgueiras A**, Ibañez-Rojo V, Álvarez D, Rodríguez-Arenas MA, García-Pina R, Fernández-Liria A, García-Ortuzar V, Díaz D, Mazarrasa L, Zunzunegui MV, Llácer A. *Mental health in Ecuadorian migrants from a population-based survey: the importance of social determinants and gender roles*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2011; 46 (11): 1143-52. Epub 2010 Sep 28

Jarrín I, **García-Fulgueiras A**, Ibañez-Rojo V, Alvarez D, García-Pina R, Fernández-Liria A, García-Ortúzar V, Díaz D, Rodríguez-Arenas MA, Mazarrasa L, Zunzunegui MV, Llácer A, Del Amo J. *Absence of protective ethnic density effect on Ecuadorian migrants' mental health in a recent migration setting: a multilevel analysis*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol (en prensa); DOI: 10.1007/s00127-012-0523-8