

Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C crónica en el medio penitenciario

P Saiz de la Hoya¹, A Marco², G Clemente³, J Portilla⁴, V Boix⁴,
Ó Núñez³, S Reus⁴, N Teixido²

¹ Servicios Médicos. Centro Penitenciario Alicante I. ² Servicios Médicos. Centro Penitenciario Barcelona hombres. ³ Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁴ Unidad de Enfermedades Infecciosas Hospital General Universitario de Alicante

RESUMEN

La proporción elevada de internos con HCC en los CP españoles, sumado al alto porcentaje de coinfección por el VIH y el aumento progresivo de la esperanza de vida en los pacientes con infección por el VIH, hacen pensar que la incidencia de enfermedad hepática grave (EHG) asociada a VHC aumentará de forma progresiva en los próximos años en el medio penitenciario. Por ello hemos planteado este documento de consenso para el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en las prisiones españolas, con la colaboración de expertos de diferentes sociedades científicas, siguiendo la metodología del NIH Consensus Statements (<http://consensus.nih.gov/about/process.htm>).

Palabras clave: Hepatitis C, VIH, Consenso, Tratamiento, Prisión.

SPANISH CONSENSUS GUIDELINE ABOUT CHRONICALLY HEPATITIS C DIAGNOSTIC AND TREATMENT IN THE PRISON ENVIRONMENT

ABSTRACT

In Spanish prisons the incidence of serious liver illness associate to HCV, will increase in the next years because the high proportion of Hepatitis C in inmates, the high percentage of co-infected people by the HIV, and the progressive growth of life expectancy in patients with HIV infection. This consensus document for diagnosis and management of the hepatitis C, is presented with the experts contribution of different medical scientific Spanish societies using the methodology of the NIH Consensus Statements. (<http://consensus.nih.gov/about/process.htm>).

Key words: Hepatitis C, HIV, Consensus, Therapy, Prison.

Texto recibido: 5 de septiembre de 2005

Texto aceptado: 5 de noviembre de 2005

El Consejo Editorial ha considerado procedente la publicación redundante de este trabajo, según explican los autores, para facilitar su máxima difusión, de acuerdo con las normas del ICMJE.

Este documento cuenta con el patrocinio científico de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), el Grupo de Estudios sobre el SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria (SESP)

GRUPO DE EXPERTOS PARA EL DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE LA HEPATITIS C EN EL MEDIO PENITENCIARIO

Rafael Bárcena Marugán (Servicio de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid), **Miguel Bedía Collantes** (Servicios Médicos, C. Penitenciario Fontcalent, Alicante), **Gregorio Castellano Tortajada** (Sección de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid), **Moisés Diago Madrid** (Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia), **Carlos Gallego Castellví** (Servicios Médicos C. Penitenciario Quatre Camins, La Roca del Vallés, Barcelona), **Julio García Guerrero** (Servicios Médicos, C. Penitenciario de Castellón), **Juan González García** (Unidad de VIH. Servicio de Medicina Interna, Hospital La Paz, Madrid), **José Antonio Iribarren Loyarte** (Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Donostia, San Sebastián), **Eduardo Lissen Otero** (Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla), **Gerardo Ramón López Palacio** (Servicios Médicos, C. Penitenciario El Dueso, Santoña, Cantabria), **Manuel de la Mata García** (Sección de Hepatología, Unidad Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba), **Rafael Martín-Vivaldi** (Unidad de Hepatología, Servicio de digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada), **Enrique Ortega González** (Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario, Valencia), **Jordi Ortiz Seuma** (Unidad de Digestología, Servicio de Medicina Interna, Consorcio Sanitario de Tarrassa, Barcelona), **José María Palazón Azorín** (Unidad de Hepatología. Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante), **Juan Pasquau Liaño** (Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Virgen de las Nieves, Granada), **Mercé Roget Alemany** (Servicio de Medicina Interna, Consorcio Sanitario de Tarrassa, Barcelona), **Ricard Solà Lamoglia** (Sección de Hepatología, Hospital del Mar, Barcelona), **Vicente Soriano Vázquez** (Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Carlos III, Madrid), **Vicente Jesús Zarauza Trisancho** (Servicios Médicos, C. Penitenciario de Sevilla).

1. INTRODUCCIÓN

En los centros penitenciarios (CP) españoles el 34-46% de los presos son o han sido usuarios de drogas intravenosas (UDI). Esto explica la importancia

de las infecciones crónicas por virus de transmisión parenteral como el virus de la hepatitis C (VHC) —38-48% de prevalencia— y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) —12-24%—¹⁻⁵. Por otra parte, aproximadamente el 94%⁴ de los reclusos con infección por el VIH presentan coinfección por el VHC.

Los factores asociados a la infección por el VHC en la población penitenciaria española son la condición de UDI, la presencia de marcadores del virus de la hepatitis B (HBc Ac.), la reincidencia en el ingreso en prisión y la nacionalidad española^{1,4}.

Aunque es difícil precisar cuándo ocurrió la primoinfección por el VHC, en los UDI se estima que la fecha de infección es muy próxima al comienzo del consumo de drogas intravenosas y éste se inicia en un porcentaje importante de UDI españoles a los 18-19 años⁶. El 68,1%⁴ de la población penitenciaria infectada por el VHC tiene más de 35 años, y son UDI entre el 86⁴ y el 90%^{1,4}, por ello es muy probable que una proporción importante de presos con hepatitis C crónica (HCC) lleven infectados entre 15 y 20 años. Además, las coinfecciones por otros virus hepatotrofos, el consumo de alcohol⁷ y especialmente la coinfección por el VIH (aproximadamente el 50%⁴ de los reclusos con HCC están coinfectados), pueden acelerar la evolución de la fibrosis hepática.

La proporción elevada de internos con HCC en los CP españoles, sumado al alto porcentaje de coinfección por el VIH y el aumento progresivo de la esperanza de vida en los pacientes con infección por el VIH, hacen pensar que la incidencia de enfermedad hepática grave (EHG) asociada a VHC aumentará de forma progresiva en los próximos años en el medio penitenciario.

A pesar de estas consideraciones y con excepción de algunos CP, los pacientes con HCC no están recibiendo tratamiento de forma sistemática en las prisiones españolas. En la población reclusa con HCC existen una serie de condiciones que pueden mejorar la respuesta al tratamiento antiviral, como son una prevalencia de VHC con genotipo 3 mayor que en la población general, el hecho de tratarse de personas relativamente jóvenes en los que probablemente la primoinfección ocurrió en una edad inferior a los 40 años y la abstinencia alcohólica durante el ingreso en prisión. Por el contrario otros factores podrían disminuir la eficacia del tratamiento: la coinfección por el VIH y otros virus hepatotrófos, el consumo de tóxicos, especialmente alcohol cuando están en libertad, la co-morbilidad psiquiátrica y los problemas regiminales que pueden dificultar la continuidad del tratamiento. Por otra parte, los CP son idóneos para

aplicar algunas intervenciones sanitarias de prevención primaria como la educación para la salud y la vacunación frente al virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis A (VHA); y medidas de prevención secundaria como la identificación de internos infectados y su tratamiento. En los CP se pueden adoptar estrategias que favorecen la desintoxicación y deshabitación del interno UDI activo, por ejemplo los programas de tratamiento sustitutivo con metadona (TSM), el control en el acceso a las drogas en general o el aporte de información al infectado por VHC sobre las vías de transmisión, que pueden reducir la difusión de la infección y favorecer la rehabilitación del paciente⁸. Todo ello constituye una situación favorable para el abordaje del diagnóstico y tratamiento de la HCC en los CP⁹.

Recientemente se han elaborado documentos^{10, 11} para mejorar la coordinación entre los servicios sanitarios penitenciarios españoles y sus hospitales de referencia, estableciendo protocolos conjuntos para el tratamiento de la HCC. Sin embargo, no existen Guías Clínicas que avalen al profesional sanitario en su práctica médica en los diferentes lugares donde puede desarrollar su actividad. Por ello hemos planteado este documento de consenso para el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en las prisiones españolas, con la colaboración de expertos de diferentes sociedades científicas.

2. METODOLOGÍA

Este documento de consenso ha sido realizado siguiendo la metodología del NIH Consensus Statements (<http://consensus.nih.gov/about/process.htm>).

Se discuten tres aspectos sobre el diagnóstico y tratamiento de la HCC en el medio penitenciario:

- Indicaciones de biopsia hepática
- Indicaciones de tratamiento de la HCC en pacientes mono-infectados
- Indicaciones de tratamiento de la HCC en pacientes coinfectados por el VIH

Los autores han realizado una búsqueda bibliográfica a través de *Medline* y posteriormente una revisión y análisis crítico de la literatura científica publicada, aportando el grado de evidencia científica de cada recomendación (I: meta-análisis o ensayos clínicos aleatorios; II: estudios observacionales y de series de casos; III: opinión de expertos). Posteriormente, el documento ha sido evaluado por un grupo de expertos multidisciplinar (médicos de prisiones, hepatólogos e infectólogos) que han aportado sugerencias y modificaciones, y han valorado el nivel de consis-

tencia de las recomendaciones (A: sólida, B: moderada, C: pobre).

Tras una segunda evaluación efectuada por los autores, el documento fue remitido de nuevo a los expertos, y en una reunión posterior se llegó al consenso definitivo.

3. DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

En los CP españoles es práctica habitual ofrecer la realización voluntaria de un estudio serológico de VHC, VHB, VHA y VIH a toda persona que ingresa. Este *screening* se recomienda fuertemente en los internos con prácticas de riesgo. En los casos de serología positiva para el VHC, debe confirmarse la infección mediante la determinación del ARN del VHC, por PCR (*Polymerase Chain Reaction*) cualitativa. Una determinación positiva de la viremia de VHC mediante PCR permite el diagnóstico de HCC, independientemente del nivel de las transaminasas hepáticas.

3.1. Utilidad de la biopsia hepática en el paciente con hepatitis C crónica

La biopsia hepática es el mejor método para evaluar la fibrosis hepática y con ello la gravedad de la enfermedad hepática. La fibrosis se clasifica mayoritariamente en 5 estadios. Estadio 0 indica ausencia de fibrosis y estadio 4 es diagnóstico de cirrosis histológica¹². Los estudios realizados sobre prevalencia de fibrosis hepática en los pacientes con HCC, concluyen que puede observarse cierto grado de fibrosis hepática en aproximadamente el 40% de los pacientes con infección por el VHC^{13, 14} y en más del 85-90% de los coinfectados por VIH y VHC^{15, 16}.

En la actualidad existe controversia sobre la necesidad de realizar sistemáticamente una biopsia hepática antes del inicio del tratamiento de la HCC. Los datos virológicos predictores de respuesta terapéutica, un conocimiento mayor sobre la prevalencia de fibrosis en la población con HCC con y sin infección por VIH, y la mayor eficacia de los tratamientos actuales, cuestionan la necesidad de disponer obligatoriamente de una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento¹⁷⁻²⁰.

La biopsia hepática, a pesar de sus ventajas, tiene también algunos inconvenientes: posibles —aunque escasas— complicaciones, rechazo por algunos pacientes, elevado coste económico, variabilidad diag-

nóstica, disponibilidad limitada especialmente en los CP y no siempre es costo-efectiva.

Con objeto de restringir la indicación de la biopsia hepática, se han diseñado y probado numerosos métodos no invasivos predictivos de fibrosis^{14, 21-28}, que suelen combinar cuatro o cinco parámetros y que, en algunos casos, presentan tasas de especificidad y sensibilidad superiores al 90%²¹ y que, a criterio de algunos autores¹⁴, podrían evitar hasta un tercio de las biopsias que se efectúan en la actualidad. Estos métodos, de aplicación sencilla, pueden llegar a ser valiosos y útiles, sobre todo cuando existen problemas de acceso a la realización de la punción-biopsia, aunque no alcancen a proporcionar el grado de información de esta última²⁹⁻³². Estas pruebas diagnósticas están actualmente en proceso de validación clínica en pacientes coinfectados^{33, 34}.

RECOMENDACIONES:

- La biopsia hepática es un procedimiento útil en el diagnóstico de la hepatitis crónica por virus C y aporta datos sobre el pronóstico (*Grado I-A*).
- La dificultad o imposibilidad para realizar una biopsia hepática no debe impedir o retrasar el tratamiento de la HCC cuando se considere necesario (*Grado III-A*).

3.2. Realización de biopsia hepática en pacientes mono-infectados por VHC

Un reciente análisis coste-efectividad¹⁷ ha concluido que, considerando la mayor eficacia del tratamiento actual, la estrategia más rentable consistiría en

tratar a todos los pacientes candidatos, sin considerar la realización de una biopsia hepática^{18, 19}. Sin embargo, el porcentaje de casos con ausencia de fibrosis en los pacientes mono-infectados, estimada en el 51% en alguna serie¹⁴, permite considerar otros aspectos, no sólo los económicos, y extremar la cautela antes de adoptar decisiones que pudieran ser exageradamente intervencionistas. En estos casos, igual que en los pacientes con transaminasas normales, la biopsia hepática puede ser útil para identificar a los pacientes sin fibrosis (F0) o que presentan fibrosis mínima (F1), en los que la demora del tratamiento podría ser una opción válida.

Dada la eficacia elevada del tratamiento en los pacientes con genotipo 2 ó 3, la ausencia de biopsia hepática no debería ser un impedimento en la decisión de iniciar tratamiento si presentan un nivel de ALT elevada.

3.3. Realización de biopsia hepática en pacientes coinfectados por VIH y VHC

Recomendaciones recientes^{33, 35, 36}, señalan que los pacientes coinfectados deben ser considerados globalmente candidatos a tratamiento de la HCC, debido a su acelerada progresión a EHG^{37, 38} y a la elevada frecuencia (87-96%) con que se encuentra fibrosis hepática en los pacientes biopsiados^{15, 16}. Por todo ello en los pacientes coinfectados por genotipos 2 ó 3 del VHC y con ALT elevadas, e incluso en pacientes con genotipo 1 y carga viral plasmática de VHC baja³³, la eficacia del tratamiento antiviral de la HCC justificaría el inicio del tratamiento sin la realización de biopsia hepática previa.

Principio activo	Nombre comercial	Dosis	Vía	Duración (meses)
Interferón-pegilado α -2b	Pegintrón®	1,5 μ g/Kg/sem ^a .	s.c.	12 (6 ^b)
Interferón pegilado α -2a	Pegasys®	180 μ g/sem ^a .	s.c.	12 (6 ^b)
Ribavirina	Rebetol®	<65Kg: 800 mg/día ^a 65-85 Kg: 1.000 mg/día ^a 85-105 Kg: 1.200 mg/día ^a >105 Kg 1.400 mg/día ^a		12 (6 ^b)
Ribavirina	Copegus®	<75 Kg: 1.000 mg/día ^a >75 Kg: 1.200 mg/día ^a Genotipo 2/3 ^b : 800 mg/día ^a	v.o.	12 (6 ^b)

^a Estas dosis se modifican en caso de aparecer toxicidad hematológica.

^b Sólo en pacientes mono-infectados por VHC con genotipo 2 ó 3; s.c. vía subcutánea; v.o.: vía oral.

Tabla I. Fármacos usados en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Más controvertida resulta la decisión en los coinfectados por genotipos 1 ó 4 del VHC, en los que se obtienen tasas de respuesta sostenida mucho más bajas que ponen en duda la conveniencia de administrar un tratamiento con efectos adversos notables y numerosas interacciones farmacológicas, y en los que la biopsia, al igual que en los pacientes sin infección por VIH, permite individualizar la indicación de tratamiento.

RECOMENDACIONES:

- En pacientes mono-infectados por VHC con genotipo 2 ó 3 y ALT elevadas, las dificultades de acceso a la punción-biopsia o el rechazo de la misma, no deberían condicionar el tratamiento de la hepatitis C (*Grado II-B*).
- En pacientes coinfectados por VHC genotipo con 2 ó 3 y ALT elevadas, puede estar justificado iniciar tratamiento sin biopsia hepática previa, dada la progresión rápida de la fibrosis hepática, la potencial presencia de fibrosis y la eficacia del tratamiento actual de la HCC (*Grado III-B*).
- En pacientes mono y coinfectados por VHC con genotipos 1 ó 4, la biopsia hepática puede ser útil para identificar a los pacientes sin fibrosis o con fibrosis mínima, que ayude a decidir, individualmente y en función de la motivación del paciente y de otros parámetros, la prescripción o demora del tratamiento (*Grado III-A*).

4. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

4.1. Tratamiento de la hepatitis C crónica

El tratamiento actual de la HCC puede modificar la historia natural de la enfermedad hepática, enlenteciendo o incluso deteniendo su evolución hacia formas graves. Además puede controlar algunas manifestaciones extrahepáticas de la infección por el VHC, como por ejemplo la crioglobulinemia sintomática³⁹.

El objetivo principal del tratamiento es obtener una respuesta virológica sostenida (RVS), es decir una determinación negativa del ARN del VHC mediante PCR cualitativa en suero, al menos 6 meses después de finalizado el tratamiento de la hepatitis C^{9,39,40}. En la actualidad el tratamiento estándar es la combinación de interferón pegilado (alfa-2b o alfa-2a) y ribavirina (Tabla I), en razón de su mayor co-

modidad, su relativa seguridad y la obtención de una mayor tasa de RVS. Se han publicado tres grandes ensayos clínicos aleatorios en los que se evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento de la HCC con la combinación de ambos fármacos⁴¹⁻⁴³. Tanto en la publicación de Manns et al.⁴¹ como la de Fried et al.⁴² el porcentaje de RVS obtenido por intención de tratamiento fue el 54% y el 56% respectivamente. El estudio de Hadziyannis et al.⁴³, pretendió valorar la duración y dosis de ribavirina según factores pronósticos de respuesta. Del análisis de este estudio se concluye que en los pacientes con infección por el VHC con genotipo 1, el tratamiento antiviral debe administrarse durante 48 semanas aconsejándose ajustar la dosis de ribavirina al peso del paciente, para obtener una respuesta mejor. En aquellos con infección por VHC y genotipo 2 ó 3 sería suficiente con un tratamiento durante 24 semanas, aunque estudios muy recientes⁴⁴ sugieren que incluso se podría reducir el tiempo de tratamiento a tres meses en pacientes con genotipos 2 ó 3. En el estudio de Hadziyannis también se concluye que en estos genotipos se podría administrarse una dosis fija de ribavirina (800 mg/día) independientemente del peso del paciente, sin que ello afecte a la eficacia del tratamiento. Sin embargo, otros estudios, como el realizado por Zeuzem et al.⁴⁵, observan diferencias en la RVS de pacientes con genotipo 2 ó 3 en función de la viremia basal, lo que sugiere la necesidad de ajustar la dosis de ribavirina especialmente en pacientes con genotipo 3 de VHC y viremia elevada de VHC.

Aproximadamente un 30% de los pacientes con HCC presentan niveles de ALT repetidamente normales, a pesar de ello al menos un 65% de estos pacientes presentan algún grado de fibrosis en la biopsia hepática y un 26% presentan un grado de fibrosis superior a 1⁴⁶. Estudios recientes demuestran que en estos pacientes el tratamiento de la hepatitis C presenta tasas de eficacia y seguridad similares a la observada en los pacientes con aumento de las transaminasas^{30,31}.

4.2. Factores predictivos de respuesta al tratamiento

Los principales factores predictores de mayores tasas de respuesta viral sostenida al tratamiento de la HCC, son los siguientes³⁹: edad inferior a 40 años, viremia de VHC inferior a 2 millones de copias/ml, VHC con genotipo diferente del 1, ausencia de fibrosis avanzada o cirrosis hepática y bajo peso del paciente (≤ 75 kg.), aunque este factor depende del interferón usado en el estudio^{41,47}.

Además, se han analizado otros factores virológicos predictores de RVS, en un intento de disminuir los efectos secundarios y el coste del tratamiento. La obtención de una respuesta virológica precoz (RVP), definida como la negativización o la disminución de al menos 2 logaritmos respecto a la carga viral basal en la semana 12, es predictora de éxito terapéutico^{9,39}. Se recomienda suspender el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina cuando no se obtiene una RVP. Un mal cumplimiento del tratamiento o la modificación de las dosis de los fármacos por toxicidad influyen negativamente en la obtención de una RVS⁹.

RECOMENDACIONES:

- El tratamiento de elección de la hepatitis crónica por el VHC, es la administración de interferón pegilado y ribavirina (*Grado I-A*).
- Los factores predictivos de RVS son edad del paciente menor de 40 años, baja viremia, genotipo viral diferente del 1, bajo peso y ausencia de fibrosis avanzada o cirrosis en la biopsia hepática (*Grado I-A*).
- La obtención de la respuesta virológica precoz (RVP) y la adherencia al tratamiento son factores predictivos de RVS, pudiendo la RVP ser útil en la decisión de la duración del tratamiento (*Grado I-A*).

4.3. Tratamiento de la hepatitis C en usuarios de drogas intravenosas

Un porcentaje elevado de los reclusos con HCC son UDI, están en tratamiento con metadona o tienen comorbilidad psiquiátrica. Los criterios de inclusión utilizados en los ensayos clínicos sobre tratamiento de la hepatitis C, suelen descartar a los UDI incluso a los que reciben TSM y a los pacientes que mantienen una ingesta de alcohol significativa. Por ello, el tratamiento de la HCC en estos grupos poblacionales no se recomendaba en las Conferencias de Consenso⁴⁸. Las razones para excluir a los UDI eran las siguientes⁴⁹: debía tratarse antes la adicción a las drogas y posteriormente plantear el tratamiento de la hepatitis C, los trastornos psiquiátricos y el abuso del alcohol son muy frecuentes en esta población, y por último la continuidad o reincidencia en el uso de drogas intravenosas hacía más probable el riesgo de reinfección viral después del tratamiento.

En la actualidad no existen evidencias suficientes que demuestren una menor eficacia del tratamiento

de la HCC en aquellos pacientes con antecedentes de UDI y la aplicación estricta de esas recomendaciones implica excluir del tratamiento a un grupo de pacientes con una gran prevalencia de HCC. En un estudio reciente publicado por Falck-Ytter et al.⁵⁰, en el que se evaluaba la aplicabilidad del tratamiento antiviral basado en interferón, se observó que sólo el 28% de los pacientes remitidos a una Unidad de Hepatología para tratamiento de la HCC cumplían criterios de tratamiento y al menos un 13% de los pacientes eran excluidos por drogadicción o ingesta de alcohol activa. Recientemente, se han publicado Guías Clínicas, Conferencias de Consenso y opiniones de expertos que señalan que los UDI con HCC, especialmente si reciben TSM y se les realiza un seguimiento por un equipo multidisciplinar, no deben ser excluidos sistemáticamente del tratamiento antiviral, aconsejándose individualizar la indicación terapéutica a las características de cada paciente^{9, 39}, ya que con un seguimiento adecuado se pueden obtener buenos resultados^{8, 49, 51}. En otro estudio reciente⁵², los autores concluyeron que un 53% de pacientes UDI con HCC en TSM, aceptarían un tratamiento basado en interferón, tras ser informados de los riesgos y beneficios del mismo. Por otro lado, la reinfección por el VHC en pacientes UDI, que no modifican su conducta, parece inferior a la de un paciente que no ha tenido contacto previo, por lo que cierta inmunidad adquirida frente al VHC no puede ser descartada^{8, 53}.

Conforme se han ido despejando las dudas, se han ido publicando estudios sobre tratamiento de la HCC en pacientes UDI. Backmund et al.⁵⁴, en un estudio prospectivo en el que 50 pacientes aceptaron recibir tratamiento antiviral (34 con interferón en monoterapia y 16 en combinación con ribavirina), obtuvo una RVS en el 36% de los pacientes, sin diferencias apreciables entre ambos tratamientos. La suspensión del tratamiento por efectos adversos ocurrió en el 10% de los pacientes. En otro estudio prospectivo publicado posteriormente⁵⁵, del que sólo se han comunicado resultados preliminares, se obtuvo una respuesta al final del tratamiento del 54% en pacientes con TSM. Como se puede apreciar, los resultados son similares a los de los ensayos clínicos con interferón y ribavirina en población seleccionada^{56, 57}. Estos resultados no siempre se han conseguido reproducir en otros estudios realizados en UDI con HCC. Grand-Lemaire et al.⁵⁸, evaluaron el tratamiento en 47 toxicómanos. En 20 pacientes no se pudo iniciar este porque presentaban alguna contraindicación al mismo y en 12 hubo de suspenderse precozmente por efectos secundarios psiquiátricos. Sólo 15 pacientes realizaron el tratamiento completo, de los que únicamente 5

obtuvieron RVS. En cambio en un estudio retrospectivo realizado por Van Thiel et al.⁵⁹, en el que compararon un grupo de pacientes UDI con uno control de iguales características, no observaron diferencias en la RVS entre los dos grupos al administrar un tratamiento con interferón en monoterapia (33% en pacientes UDI y 37% en el grupo control). El único factor predictivo de no respuesta en los pacientes UDI, fue la presencia de cirrosis en la biopsia hepática realizada antes del tratamiento.

En el trabajo de Schaefer et al.⁶⁰, en el que analizaban la adherencia al tratamiento y los efectos secundarios psiquiátricos, se incluyeron pacientes con HCC que eran UDI activos y en TSM. La RVS no fue diferente en el grupo de pacientes con antecedentes psiquiátricos y en el grupo control. La mayor RVS se obtuvo en el grupo con TSM (48%). La mayoría de los estudios publicados han utilizado como tratamiento interferón no pegilado en monoterapia o combinado con ribavirina. Recientemente se ha publicado⁶¹ un estudio prospectivo y controlado sobre tratamiento combinado de interferón pegilado alfa 2b y ribavirina en una cohorte de pacientes con HCC, exUDI y en tratamiento sustitutivo con metadona. Los autores observaron una RVS del 42% en el grupo de pacientes en TSM respecto a un 56% en el grupo control, compuesto por pacientes no UDI ni en tratamiento con opiáceos.

Como conclusión, se puede establecer que la RVS obtenida en los pacientes con HCC y UDI es al menos similar a la observada en los ensayos clínicos en población seleccionada. Y que en los pacientes en TSM, el tratamiento de la HCC no debe ser demorado si se actúa con equipos multidisciplinares. En los pacientes usuarios de drogas activos el tratamiento se debe considerar en cada caso individualmente³³.

4.4. Tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes ingresados en instituciones penitenciarias

Diversas publicaciones^{62, 63}, resaltan la necesidad de protocolizar las actuaciones sanitarias frente a las enfermedades prevalentes en el medio penitenciario, ya que se trata de una población vulnerable con frecuentes carencias asistenciales. Como consecuencia de lo anterior, recientemente se han publicado Guías Clínicas en EE.UU.^{64, 65} y en España¹⁰ con recomendaciones asistenciales para la población reclusa, lo que indica el cambio de mentalidad producido en los últimos años.

El régimen penitenciario implica un control que

puede conllevar una mejora en el rendimiento del tratamiento, dado que puede aumentarse la adherencia del paciente^{8, 66} al mismo, pudiéndose incluso implementar estrategias de tratamiento directamente observado (TDO) que ya han demostrado su eficacia en otras patologías como la tuberculosis. A este respecto, hay dos estudios publicados^{66, 67}. En el primero de ellos⁶⁷, se obtuvo una tasa de RVS del 46%, que analizada por intención de tratar era del 28,8%⁶⁸. La principal conclusión de los autores fue que era posible realizar el tratamiento de la HCC en régimen de TDO en las instituciones penitenciarias. En el otro estudio⁶⁶, publicado recientemente, de 119 internos con HCC, se aplicó un TDO de la HCC en 59 (49,8%) pacientes, obteniendo un porcentaje de RVS del 36% en el análisis por intención de tratar.

A pesar de las consideraciones anteriores, todavía un buen número de reclusos no reúnen condiciones para el tratamiento de la HCC por circunstancias como drogadicción activa, enfermedad psiquiátrica o consumo de alcohol^{62, 67, 69, 70}.

4.5. Tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados por el VIH en el medio penitenciario

4.5.1. Evolución de la HCC en pacientes con infección por el VIH

La coinfección por el VIH acelera y favorece la progresión de la HCC y una vez establecida la cirrosis hepática, los pacientes coinfectados presentan una mayor frecuencia de descompensación hepática, y hepatocarcinoma que los pacientes mono-infectados por el VHC^{37, 71, 72}. En la actualidad, la EHG es una causa frecuente de mortalidad en los pacientes coinfectados, superando en algunos estudios publicados a la mortalidad producida directamente por el sida⁷³⁻⁷⁵. Entre los factores descritos como favorecedores de progresión a EHG en los pacientes infectados por el VIH, se encuentran la ausencia de tratamiento anti-retroviral de gran actividad (TARGA) y un recuento bajo de linfocitos CD4+. Benhamou et al.⁷⁶ publicaron en el año 2001 que los inhibidores de la proteasa (IP) tenían un efecto protector sobre la progresión de fibrosis hepática en pacientes coinfectados. Qurishi et al⁷⁷ han demostrado que el TARGA disminuye la mortalidad relacionada con la EHG en los pacientes coinfectados por el VIH.

Sin embargo, es posible que no todas las combinaciones de fármacos antirretrovirales tengan el mismo efecto protector sobre la progresión a EHG y por otro

	n	Tratamiento (48 sem.)	RVS ⁺	Suspensión tratamiento	EAG
* RIBAVIC ⁶⁰	412	PEG-IFN α -2b + RBV	27%	39%	31%
		IFN- α 2b + RBV	20%	42%	31%
ACTG A5071 ⁶¹	133	PEG-IFN α -2a + RBV	27%	12%	–
		IFN- α 2a + RBV	12%	12%	–
APRICOT ⁵⁹	868	PEG-IFN α -2a + RBV	40%	25%	17%
		PEG-IFN α -2a + Placebo	20%	31%	21%
		IFN- α 2a + RBV	12%	39%	15%
Laguno etal ⁶²	95	PEG-IFN α -2b + RBV	44%	23%	17%
		IFN- α 2b + RBV	21%	14%	11,6%

⁺ Análisis por intención de tratar.

^{*} Efectos adversos graves globales, relacionados o no con el tratamiento; RVS: respuestas virológicas sostenidas (semana 72); EAG: efectos adversos graves; IFN: interferón; PEG-IFN: peginterferón; RBV: ribavirina.

Tabla II. Principales estudios aleatorios y controlados de tratamiento de hepatitis C crónica en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

lado la potencial hepatotoxicidad de alguno de los fármacos antirretrovirales (FARV) podría favorecer o acelerar la fibrosis hepática⁷⁸. Otras circunstancias que podrían favorecer el daño hepático en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC serían el consumo de alcohol y el uso concomitante de otros fármacos hepatotóxicos como la medicación antituberculosa.

4.5.2. Tratamiento de la hepatitis C crónica en el paciente coinfectado por el VIH

El tratamiento de la HCC en el paciente coinfectado por el VIH se basa en la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina. En la tabla II se muestran los cuatro principales estudios controlados y aleatorios sobre tratamiento de la HCC en el paciente coinfectado por el VIH⁷⁹⁻⁸². La RVS en los dos estudios que mostraron mayor eficacia fue del 44% de RVS en el estudio de Laguno⁸² (38% en los pacientes infectados por VHC con genotipo 1 y el 53% en los pacientes infectados por VHC con genotipos 2 y 3) y del 40% en el estudio APRICOT⁷⁹ (62%, para los genotipos 2 y 3, y 29% para el genotipo 1). Aunque el porcentaje de RVS es inferior en la población coinfectada, la mayor progresión a EHG obliga a incrementar los esfuerzos para tratar la HCC en los pacientes coinfectados por el VIH.

En la actualidad, existe consenso generalizado sobre la necesidad de que todos los pacientes con HCC e infección por el VIH sean evaluados para tratamiento con interferón alfa pegilado y ribavirina³³. Los pacientes con >350 linfocitos CD4+/mm³, sin alcoholismo ni consumo de drogas, y sin trastornos neu-

ropsiquiátricos ni otras contraindicaciones deben ser tratados. En los pacientes con <350 linfocitos CD4+/mm³ (y especialmente con <200 linfocitos CD4+/mm³) el objetivo prioritario es el TARGA, y conviene retrasar el tratamiento de la hepatitis crónica hasta conseguir elevar los linfocitos CD4+ por encima de esa cifra, ya que estos pacientes obtienen un porcentaje de RVS inferiores a aquellos con inmunidad conservada. Algunos coinfectados que reciben TARGA no consiguen elevar el número de linfocitos CD4+ por encima de unos niveles aceptables a pesar de un control prolongado de la replicación del VIH (viremias indetectables incluso con técnicas ultrasensibles); en estos pacientes se debería individualizar la indicación del tratamiento de la HCC aún cuando no alcancen las cifras de linfocitos CD4+ deseables. En los pacientes con >350 linfocitos CD4+/mm³ es preferible iniciar el tratamiento de la HCC antes del TARGA si la situación clínica lo permite. Sin embargo está aún por determinar si sería posible conseguir mejores respuestas del tratamiento frente al VHC si previamente se suprimiera la carga viral plasmática del VIH.

4.5.3. Particularidades del tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados por el VIH

En el paciente coinfectado la velocidad de aclaramiento del VHC tras la introducción del tratamiento antiviral es más lenta que en el mono infectado, lo que podría tener trascendencia en el tratamiento de los ge-

notipos 2 y 3. En estos casos, el tratamiento durante 6 meses (lo recomendado en el paciente VIH negativo) provoca que hasta 1/3 de los pacientes presenten recidiva de la viremia por VHC y por consiguiente fallo terapéutico, algo inhabitual en el paciente sin infección VIH. Está por determinar la duración óptima del tratamiento y el posible beneficio de su administración durante más de 6 meses en los genotipos 2 y 3, y de más de 1 año en el genotipos 1 y 4. Sin embargo a pesar de la menor velocidad de aclaramiento viral, en el paciente coinfectado también se acepta que la persistencia de viremia o un descenso de la misma inferior a 2 logaritmos a las 12 semanas de tratamiento predice con seguridad un fallo del tratamiento, y este podría suspenderse en aquellos pacientes que no hayan respondido en la semana 12⁸⁰. Respecto a la dosis óptima de ribavirina en los genotipos 2 y 3, en la población coinfectada, a diferencia de los mono-infectados, se prefiere mantener la dosificación clásica de la ribavirina según el peso del paciente con independencia del genotipo.

Los principales factores asociados a peor respuesta al tratamiento de la HCC en la población coinfectada son: edad avanzada, obesidad, cifras bajas de linfocitos CD4+, viremia de VHC muy elevada, genotipos 1 y 4, infección por varios genotipos o múltiples *quasiespecies* de VHC, presencia de cirrosis y sobre todo la utilización de dosis subóptimas de interferón alfa pegilado o ribavirina^{83, 84}.

El tratamiento de la HCC en el paciente coinfectado, cuando consigue una RVS, también hace desaparecer la inflamación hepática y disminuye la fibrosis, que puede llegar incluso a desaparecer en el plazo de 5-10 años⁸⁵. Pero cuando el tratamiento no logra una RVS también puede ser beneficioso ya que enlentece la progresión de la hepatopatía⁸⁶ y parece disminuir el riesgo de hepatocarcinoma^{87, 88}.

Otro aspecto importante que hay que valorar son las interacciones entre el tratamiento antirretroviral y el tratamiento de la HCC. La ribavirina tiene interacciones frecuentes y potencialmente graves con otros análogos de nucleósidos. La anemia producida por ribavirina puede verse agravada por la producida por la zidovudina, por lo que hay que evitar esta asociación sobre todo si se usan dosis altas de ribavirina, o en su defecto, se deben realizar controles frecuentes de hemoglobina. Pero lo que más preocupa es la potenciación de la toxicidad mitocondrial, habiéndose descrito mayor frecuencia de acidosis láctica, pancreatitis aguda y lipoatrofia, especialmente con didanosina y estavudina^{89, 90}. Los pacientes en tratamiento con ribavirina deben evitar estos fármacos, especialmente la didanosina. En caso de prescripción

obligada, deben realizarse controles frecuentes de ácido láctico y amilasa.

También se ha descrito mayor riesgo de descompensación hepática en cirróticos en tratamiento con ribavirina y didanosina (y en menor medida estavudina), por lo que esta combinación está contraindicada en el paciente con hepatopatía avanzada⁹¹.

4.5.4. Tratamiento de la hepatitis C crónica en población penitenciaria coinfectada por el VIH

Hay pocos estudios publicados sobre el tratamiento de la HCC en el paciente coinfectado por el VIH ingresado en prisión. Sin embargo, la escasa información en el paciente mono-infectado sugiere que los centros penitenciarios pueden permitir el tratamiento del VHC de forma correcta e incluso pueden proporcionar ciertas ventajas, sobre todo porque permiten la dispensación de tratamientos directamente observados y el control estrecho de los efectos secundarios⁶⁷, especialmente los neuropsiquiátricos.

En el medio penitenciario, además del número de linfocitos CD4+, consumo de alcohol o drogas, presencia de enfermedad neuropsiquiátrica y resultado de la biopsia hepática en los casos que se dispusiera de ella, es fundamental conocer la situación carcelaria del interno que va a iniciar un tratamiento frente a la hepatitis C. En el caso de traslado de CP o salida en libertad debe asegurarse que el paciente podrá realizar un control y seguimiento correctos del tratamiento, allá donde fuere.

RECOMENDACIONES:

- Todos los pacientes con infección por el VIH, con hepatitis C crónica (PCR-ARN de VHC positiva) deben ser evaluados para tratamiento de la hepatitis C. Aquellos con recuentos de linfocitos CD4+ > 350/mm³, sin alcoholismo ni consumo de drogas y sin trastornos neuropsiquiátricos son los mejores candidatos a tratamiento (*Grado II-A*).
- El tratamiento en situaciones especiales como recuentos de linfocitos CD4+ entre 200-350/mm³, transaminasas normales, cirrosis hepática Child-Pugh A o enfermedad psiquiátrica estable, debe valorarse individualmente (*Grado III-A*).
- El tratamiento de elección de la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados es la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina (*Grado I-A*).

- En pacientes coinfectados no están claras las dosis óptimas de ribavirina y la duración del tratamiento en los genotipos 2 y 3. La velocidad de aclaramiento del VHC más lenta tras el inicio de tratamiento y la menor respuesta global al tratamiento mismo, aconsejan prolongar el tratamiento durante un año y pautar dosis de ribavirina según peso (*Grado II-B*).
- El tratamiento frente al virus C puede suspenderse en los pacientes que no hayan respondido en la semana 12: persistencia de viremia o descenso de la misma inferior a 2 logaritmos (*Grado I-A*).
- La ribavirina tiene interacciones potencialmente graves con otros análogos de los nucleósidos. Debe evitarse en la medida de lo posible, el tratamiento conjunto con didanosina y estavudina por el riesgo potencial de toxicidad mitocondrial, acidosis láctica y pancreatitis (*Grado I-A*).

4.6. Adherencia y efectos secundarios del tratamiento de la hepatitis C crónica

La eficacia del tratamiento de la hepatitis C depende de al menos dos factores fundamentales: los efectos secundarios y la adherencia al tratamiento. Los efectos adversos del tratamiento antiviral son numerosos y frecuentes, los psiquiátricos pueden tener una relevancia especial en la población penitenciaria. La mielotoxicidad por interferón y la anemia hemolítica por ribavirina pueden obligar a reducir las dosis de los fármacos o bien a la utilización de eritropoyetina o de factores estimulantes de colonias de granulocitos. La linfopenia inducida por interferón preocupa en la población coinfectada por el VIH por el descenso en el recuento de linfocitos CD4+ que conlleva, pero no suele tener repercusión clínica. La actitud frente al paciente con problemas neuropsiquiátricos es difícil de establecer. Los cuadros graves descompensados (esquizofrenia, depresión mayor) son una contraindicación absoluta para el tratamiento con interferón alfa pegilado, pero los pacientes estables y bajo control psiquiátrico estrecho podrían ser tratados si presentan en la biopsia hepática un daño importante con riesgo alto de evolución a cirrosis a corto-medio plazo^{60, 67}. Estos pacientes pueden conseguir unas tasas de abandonos del tratamiento y RVS similares a los pacientes no psiquiátricos. El desarrollo de depresión, de mayor o menor gravedad, durante la administración del interferón ocurre en más del 20% de los pacientes. Para su tratamiento, los antidepresivos del grupo de los inhibidores de la recaptación de la serotonina son

de elección⁹²⁻⁹⁵. Schaefer y colaboradores⁶⁰, han demostrado como los pacientes con trastornos psiquiátricos pueden ser tratados con seguridad, si se realiza un seguimiento médico y psiquiátrico adecuado. En los estudios realizados en pacientes UDI, el antecedente de trastorno psiquiátrico es frecuente y no ha dificultado el tratamiento ni la obtención de una buena proporción de RVS^{54, 55}.

La adherencia al tratamiento es de gran importancia para obtener una RVS. McHutchison et al.⁹⁶, confirmaron que los pacientes que consiguieron buena adherencia al tratamiento, definida como la administración de al menos el 80% de la dosis de ambos fármacos durante más del 80% de la duración prevista del tratamiento, alcanzaban una tasa de RVS del 63% en el grupo global y del 72% si además recibían una dosis de ribavirina ajustada al peso. Este dato es todavía más significativo para el genotipo 1, alcanzando una RVS del 51 y 63%, respectivamente. En el estudio ya comentado de Mauss et al⁶¹, la discontinuación durante las primeras 8 semanas del tratamiento, por no cumplimiento o por abandono, fue observada con mayor frecuencia en el grupo de pacientes en TSM. Las causas de abandono del tratamiento no estaban relacionadas con una mayor tasa de efectos secundarios. Tras la octava semana no se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto al porcentaje de abandono o de no cumplimiento del tratamiento.

RECOMENDACIONES:

- En los pacientes UDI con HCC se deben diseñar políticas integrales que permitan disminuir los riesgos de transmisión y deben ser evaluados para tratamiento de la HCC, si cumplen criterios de tratamiento. Deben realizarse actuaciones globales que puedan mejorar la adherencia del paciente al tratamiento (*Grado III-B*).
- La estancia en prisión no es una contraindicación para el tratamiento de la HCC. En caso de que se decida iniciar el tratamiento, éste debe ser controlado por los médicos de prisiones con el apoyo de especialistas (hepatólogos, infectólogos, etc...) de los hospitales de referencia (*Grado III-A*).
- Debe tenerse en cuenta la situación carcelaria del interno antes de iniciar un tratamiento para la HCC ya que éste es prolongado. Además se valorará la instauración de tratamientos directamente observados cuando éstos puedan aumentar la adherencia (*Grado III-A*).

AGRADECIMIENTOS

A las Sociedades Científicas Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria, Asociación Española para el Estudio del Hígado y a GESIDA por su colaboración en este proyecto.

Este documento se ha realizado con la colaboración del Laboratorio farmacéutico Schering Plough S.A.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Grupo del Noroeste para el estudio de la Hepatitis por Virus C en el medio penitenciario. Seroprevalencia de infección por virus C de la hepatitis en población reclusa del noroeste de España a su ingreso en prisión. *Rev Esp Salud Publica* 1998; 72: 43-51.
- Añón C, del Olmo JA, Llovet F, Serra MA, Gilbert S, Rodríguez F et al. Virus C de la hepatitis entre población penitenciaria de Valencia. *Rev Esp Enferm Dig* 1995; 87: 505-8.
- Pérez-Agudo F, Alonso FJ, Urbina J. Prevalencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y de *Mycobacterium tuberculosis* en una población reclusa entre los años 1989 y 1995. *Med Clin* 1998 110: 167-70.
- Saiz de la Hoya P, Bedia M, Murcia, J, Cebriá J, Sánchez-Payá J, Portilla J. Factores predictivos de infección por el VIH, VHC y coinfección en la población reclusa de una prisión española. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 53-7.
- Pallás JR, Farinas-Alvárez C, Prieto D, Delgado-Rodríguez M. Coinfección por VIH, hepatitis B and hepatitis C in prisoners injecting drug users. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 699-704.
- Portilla J, Esteban J, Llenares R, Belda J, Sánchez-Payá J, Manso MI y grupo de estudio protocolo INH. Prevalencia de infecciones crónicas ocultas en una cohorte de pacientes en tratamiento sustitutivo con metadona. *Med Clín*, 2001; 116: 330-32.
- Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S220-S225.
- Edlin BR. Prevention and treatment of hepatitis C in injection drug users. *Hepatology* 2002; 36: S210-S219.
- NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *Gastroenterology* 2002; 123: 2082-2099.
- Saiz de la Hoya P, Ortega E y Grupo de Trabajo SESP/GESIDA sobre protocolos de coordinación. Protocolos de Coordinación entre Servicios Sanitarios Penitenciarios y Hospitales de Referencia. SCM, Madrid, 2004.
- Marco A, Lonca A, Laliga A. Estrategias para el manejo de la infección por el virus de la hepatitis C. *Rev Esp Sanid Penit* 2002; 4: 58-69.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995 Jun; 22(6): 696-9.
- Wawrzynowicz-Syczewska M, Kubicka J, Lewandowski Z, Boron-Kaczmarek A, Radkowski M. Natural history of acute symptomatic hepatitis type C. *Infection* 2004; 32: 138-43.
- Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martínez-Bauer E et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-92.
- Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A et al. Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999; 30: 1054-8.
- Martínez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, Roldán R, Martín-Herrera L, Pérez-Guzmán E, Giron-González JA. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 491-8.
- Wong JB, Bennett W, Koff R, Pauker S. Pre-treatment evaluation of chronic hepatitis C. Risks, benefits, and costs. *JAMA* 1998; 280: 2088-93.
- Spinzi G, Minoli G. To biopsy or not to biopsy. *Hepatology* 2001; 34: 438.
- Andriulli A, Mangia A, Niro G, Caturelli E. To biopsy or not to biopsy. *Hepatology* 2001; 34: 438.
- Dienstag J. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl): 152-60.
- Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004; 39: 1239-47.

22. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-75.
23. Myers RP, De Torres M, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Charlotte F, Poynard T et al. Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a comparison with prothrombin time, platelet count, and age-platelet index. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 146-53.
24. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-26.
25. Rossi E, Adams L, Prins A, Bulsara M, de Boer B, Garas G et al. Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem* 2003; 49: 450-4.
26. Kaul V, FriedenberG FK, Braitman LE, Anis U, Zaeri N, Fazili J et al. Development and validation of a model to diagnose cirrhosis in patients with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2623-8.
27. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, Thibault V, Bochet M, Charlotte F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2003 Mar 28; 17(5): 721-5.
28. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-13.
29. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, Zaltron S, Stornaiuolo G, Bergami M et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *Hepatology* 2002; 37: 117-23.
30. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002; 36 (5 suppl): S1 79-84.
31. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy R, Pockros P, Prati D, et al. Peginterferon alfa 2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724-32.
32. Boyacioglu S, Gur G, Yilmaz U, Korkmaz M, Demirhan B, Bilezikci B et al. Investigation of possible clinical and laboratory predictors of liver fibrosis in hemodialysis patients infected with hepatitis C virus. *Transplant Proc* 2004; 36: 50-2.
33. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol.* 2005 5: 615-24.
34. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Ledinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005 ; 128: 343-50.
35. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Mauss S, Ca-coub P, Carqnel A et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004; 18: 1-12.
36. Soriano V, Miro JM, García-Samaniego J, Torre-Cisneros J, Núñez M, del Romero J et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: update Spanish recommendations. *J Viral Hepat* 2004; 11: 2-17.
37. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A et al. Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *Hepatology* 1999; 30: 1054-8.
38. Martínez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, Roldán R, Martín-Herrera L, Pérez-Guzmán E et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with HCV and HIV. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 491-98.
39. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-1171.
40. EASL, International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956-961.
41. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965.
42. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr et al. Peginterferon

- alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
43. Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P et al. Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355.
 44. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carreta V, persico M et al. Peginterferon alfa 2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2609-17.
 45. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sánchez-Tapias JM et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993-999.
 46. Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology*. 2002; 36: 973-7.
 47. Almasio PL. Weight-based dosing: which impact on efficacy and safety of therapy? *Dig Liver Dis*. 2004; 36 Suppl 3: S349-53.
 48. EASL, International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956-961.
 49. Davis GL, Rodrigue JR. Treatment of chronic hepatitis C in active drug users. *N Engl J Med* 2001; 345: 215-217.
 50. Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, Sarbah SA, Sorescu L, McCullough AJ. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002; 136: 288-292.
 51. Robaeys G, Matheï C, Buntinx F, Vanranst M. Management of hepatitis C virus infections in intravenous drug users. *Acta Gastroenterol Belg* 2002; 65: 99-100.
 52. Stein MD, Maksad J, Clarke J. Hepatitis C disease among injection drug users: knowledge, perceived risk and willingness to receive treatment. *Drug Alcohol Depend* 2001; 61: 211-215.
 53. Mehta SH, Cox A, Hoover DR, Wang XH, Mao W, Ray S et al. Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet* 2002; 359: 1478-1483.
 54. Backmund M, Meyer K, Von Zielonka, Eichenlaub D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology* 2001; 34: 188-193.
 55. Sylvestre DL. Treating hepatitis C in methadone maintenance patients: an interim analysis. *Drug Alcohol Depend* 2002; 67: 117-123.
 56. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1492.
 57. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-1432.
 58. Grando-Lemaire V, Goisset P, Sorge F, Trinchet JC, Castera L, Roulot D et al. Prise en charge de l'infection par le virus de l'hépatite C dans une population de toxicomanes suivis dans un centre spécialisé ambulatoire. Faisabilité et résultats. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 1091-1096.
 59. Van Thiel DH, Anantharaju A, Creech S. Response to treatment of hepatitis C in individuals with a recent history of intravenous drug abuse. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2281-2288.
 60. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003; 37: 443-451.
 61. Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology* 2004; 40: 120-124.
 62. Spaulding A, Greene C, Davidson K, Schneidermann M, Rich J. Hepatitis C in state correctional facilities. *Prev Med* 1999; 28: 92-100.
 63. Saiz de la Hoya P, Viciano P et al. CAPRI. Calidad Asistencial en Prisiones. Documento de Consenso. Ed. SCM. Madrid 2002. Disponible en: <http://www.sesp.es/sesp/capri/index.html>
 64. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of infections with hepatitis viruses correctional settings. *MMWR* 2003; 52 (No. RR-1): 1-33 (www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5201a1.htm).

65. Federal Bureau of prisons clinical practice guidelines for the prevention and treatment of viral hepatitis. February 2003. (www.hcvinprison.org).
66. Sterling RK, Hofmann CM, Luketic VA, Sanyal AJ, Contos MJ, Mills SA, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus in the Virginia Department of Corrections: can compliance overcome racial differences to responso?. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 866-872.
67. Allen SA, Spaulding A, Osei AM, Taylor LE, Cabral AM, Rich JD. Treatment of chronic hepatitis C in a state correctional facility. *Ann Intern Med* 2003; 138: 187-190.
68. Bernstein D. Treatment of chronic hepatitis C in a state correctional facility. *Ann Intern Med* 2004; 140: 150-151.
69. Hammett TM. Adopting more systematic approaches to hepatitis C treatment in correctional facilities. *Ann Intern Med* 2003; 138: 235-236.
70. Skipper C, Guy JM, Parkes J, Roderick P, Rosenberg WM. Evaluation of a prison outreach clinic for the diagnosis and prevention of hepatitis C: implications for the national strategy. *Gut* 2003; 52: 1500-1504.
71. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5.
72. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, Dusheiko GM, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 1997; 350: 1425-31.
73. Monga HK, Rodríguez-Barradas MC, Breaux K, Khattak K, Troisi CL, Vélez M, et al. Hepatitis C infection related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 240-7.
74. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 492-7.
75. Salmon-Ceron D, Lewden Ch, Morlat P, Bévilacqua S, Jouglu E, Bonnet F et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005; 42: 799-805.
76. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus- and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001; 34: 283-7.
77. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362: 1708-13.
78. Macias J, Castellano V, Merchante N, Palacios RB, Mira JA, Saez C, et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. *AIDS* 2004; 18: 767-74.
79. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-patients. *N Eng J Med* 2004; 351: 438-50.
80. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs interferon alfa-2b plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839-48.
81. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon-alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Eng J Med* 2004; 351: 451-9.
82. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004, 18: F27-F36.
83. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 2004; 140: 370-38.

84. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061-9.
85. Reichard O, Glaumann H, Fryden A, Norkrans G, Wejstal R, Weiland O. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha-interferon. *J Hepatol* 1999; 30: 783-7.
86. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 517-24.
87. Michielsen PP, Francque SM, van Dongen JL. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2005 3: 27.
88. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, Takeda T, Fukuda K, Tamori A et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001; 357: 196-7.
89. Moreno A, Quereda C, Moreno L, Pérez-Elías MJ, Muriel A, Casado JL et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antivir Ther* 2004; 9: 133-8.
90. Lafeuillade A, Hittinger G, Chapadaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; 357: 280-1.
91. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, Duff F, Cuppelli L, Passe S, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS* 2004; 18: F21-5.
92. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Eng J Med* 2001; 344: 961-966.
93. Zidar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology* 2000; 31: 1207-1211.
94. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 1711-1719.
95. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36: S237-S244.
96. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061-1069.

CORRESPONDENCIA

Pablo Saiz de la Hoya Zamácola
 Servicios Médicos
 Centro Penitenciario de Alicante I
 Polígono Pla de la Vallonga. Fontcalent
 03113 Alicante
 Tlfno.: 965 266 158 (ext: 173)
 e-mail: pabloshz@coma.es

