

Recomendaciones de expertos sobre el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C crónica en el medio penitenciario

Pablo Saiz de la Hoya-Zamácola^a, Andrés Marco-Mouriño^b, Gerardo Clemente-Ricote^c, Joaquín Portilla-Sogorb^d, Vicente Boix-Martínez^d, Óscar Núñez-Martínez^c, Sergio Reus-Bañuls^d y Nuria Teixidó i Pérez^b

^aServicios Médicos. Centro Penitenciario Alicante I. ^bServicios Médicos Centro Penitenciario de Barcelona de Hombres. ^cSección de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ^dUnidad de Enfermedades Infecciosas Hospital General Universitario de Alicante. España.

La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en las prisiones españolas es muy elevada (38,5%).

Las características de los pacientes infectados, especialmente la elevada coinfeción con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hacen probable que la morbilidad y mortalidad producida por enfermedad hepática grave secundaria a esta infección aumente de forma considerable en los próximos años. Un grupo de expertos multidisciplinar con experiencia con pacientes internados en prisiones españolas ha sido invitado a establecer una serie de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en las prisiones españolas.

Palabras clave: Hepatitis C. Reclusos. Prisiones. Infección por VIH.

Expert recommendations for the diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection in the prison setting

The prevalence of HCV infection in Spanish prisons is very high (38.5%). The characteristics of the infected patients, particularly the high rate of HIV coinfection, makes it very likely that the morbidity and mortality produced by serious liver disease secondary to this infection will increase considerably in the coming years. A group of Spanish experts with experience in patients who are inmates has been invited to establish a series of recommendations for the diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection in Spanish prisons.

Key words: Hepatitis C. Inmates. Prisons. HIV infection.

Correspondencia: Dr. P. Saiz de la Hoya-Zamácola. Servicios Médicos. Centro Penitenciario de Alicante I. Polígono Pla de la Vallonga. Fontcalent. 03113 Alicante. España. Correo electrónico: pabloshz@coma.es

Manuscrito recibido el 30-6-2005; aceptado el 11-4-2006.

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). Las opiniones expresadas por los autores no reflejan necesariamente la posición del GESIDA, la AEEH o la SESP.

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 hemática como el virus de la hepatitis C (VHC) –38-48% de prevalencia– y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) –12-24%¹⁻⁵ en la población penitenciaria. Por otra parte, aproximadamente el 94%⁴ de los reclusos con infección por el VIH presentan coinfeción por el VHC.

La elevada prevalencia de coinfeción por el VIH y por otros virus hepatotrópicos⁴, el consumo de alcohol⁶, la media de edad actual de los internos UDI¹⁻⁴ y un tiempo estimado de infección por el VHC prolongado⁷ sugieren que una proporción importante de presos con hepatitis C crónica (HCC) presentarán grados moderados o avanzados de fibrosis hepática.

A pesar de estas consideraciones, y con excepción de algunos CP, los pacientes con HCC no se evalúan de forma sistemática acerca de la indicación de tratamiento en las prisiones españolas. En la población reclusa con HCC se dan una serie de condiciones que pueden mejorar la respuesta al tratamiento antiviral (elevada proporción de genotipo 3, juventud, abstinencia alcohólica en prisión) y otras circunstancias que podrían disminuirla (coinfeciones, comorbilidad psiquiátrica, etc.). Por otra parte, los CP pueden resultar idóneos para aplicar algunas intervenciones sanitarias de prevención primaria: educación para la salud y estrategias de vacunación frente a los virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis A (VHA), así como medidas de prevención secundaria: identificación de internos infectados y su tratamiento. Así mismo, se pueden adoptar estrategias que favorecen la desintoxicación y deshabituación del interno UDI activo –programas de tratamiento sustitutivo con metadona (TSM)–, o reduzcan la difusión de la infección y favorezcan 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 dife-

rentes lugares donde puede desarrollar su actividad. Por ello hemos planteado este documento para el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en las prisiones españolas.

Metodología

Estas recomendaciones han sido realizadas 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:

1. Indicaciones de biopsia hepática.
2. Indicaciones de tratamiento de la HCC en pacientes monoinfetados.
3. 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: metaanálisis 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 multidisciplinar de expertos (médicos de prisiones, hepatólogos e infectólogos) que han aportado sugerencias y modificaciones, y han analizado el grado de consistencia 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 se llegó al consenso definitivo.

Diagnóstico de la hepatitis C crónica

En los CP españoles es práctica habitual ofrecer la reactualización voluntaria de un estudio serológico de VHC, VHB, VHA y VIH a toda persona que ingresa. Esta detección 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 (reacción en cadena de la polimerasa) cualitativa.

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

La biopsia hepática es el mejor método para evaluar la fibrosis. Dependiendo del método de clasificación elegido (Knodell, Isaac o Metavir) la fibrosis se gradúa en 5 o 6 estadios. Siguiendo la clasificación de Knodell, el estadio 0 indica ausencia de fibrosis y el 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 y se cuestiona la necesidad de disponer obligatoriamente de la misma antes de iniciar el tratamiento¹⁷⁻²⁰.

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}. En algunos casos estos métodos tienen una especificidad y sensibilidad superiores al 90%²¹ y 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 resultar especialmente valiosos y útiles cuando hay problemas de acceso a la realización de la punción-biopsia, aunque no proporcionan el grado de precisión de esta última, sobre todo en los casos de fibrosis intermedia²⁹⁻³². Estas pruebas diagnósticas están actualmente en proceso de validación clínica en pacientes coinfectados^{33,34}.

Recomendaciones

- La biopsia hepática es útil en el diagnóstico de la hepatitis crónica por virus C y aporta datos sobre su gravedad y 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).

Biopsia hepática en pacientes monoinfectados por VHC

Un análisis de coste-efectividad reciente¹⁷ ha concluido que con la 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 monoinfectados, estimado en el 51% en alguna serie¹⁴, permite considerar otros aspectos, 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 o 3, la ausencia de biopsia hepática no debería ser un impedimento en la decisión de iniciar tratamiento si presentan un grado de ALT elevado.

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 progresión acelerada a enfermedad hepática grave (EHG) 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 o 3 del VHC y con alanino aminotransferasa (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. Más controvertida resulta la decisión en los coinfectados por genotipos 1 o 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 monoinfectados por VHC con genotipo 2 o 3 y ALT elevadas, las dificultades de acceso a la pun-

ción-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 o 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 monooinfectados y coinfectados por VHC con genotipos 1 o 4, la biopsia hepática puede ser útil para identificar a los pacientes sin fibrosis o con fibrosis mínima, que ayude a decidir, individualmente, la prescripción o demora del tratamiento (grado III-A).

Tratamiento de la hepatitis C crónica

Tratamiento de la hepatitis C crónica en paciente monooinfectado

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 sintomática³⁷.

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^{9,37,38}. En la actualidad, el tratamiento estándar es la combinación de interferón pegilado (Peg-IFN) alfa-2b o alfa-2a y ribavirina (RBV) (tabla 1), en razón de su mayor comodidad, su relativa seguridad y la 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 fármacos³⁹⁻⁴¹. Tanto en el ensayo publicado por Manns et al³⁹ y realizado con Peg-IFN alfa-2b, como en el de Fried et al⁴⁰ realizado con Peg-IFN alfa-2a el porcentaje de RVS obtenido por intención de tratamiento fue el 54 y el 56%, respectivamente. El estudio de Hadziyannis et al⁴¹ (Peg-IFN alfa-2-a) concluyó que en los pacientes con infección por el VHC con genotipo 1, el tratamiento antiviral debe administrarse durante 48 semanas y se aconseja ajustar la dosis de RBV al peso del paciente, para obtener una respuesta mejor. En aquéllos con infec-

ción por VHC y genotipo 2 o 3 sería suficiente con un tratamiento durante 24 semanas, aunque estudios muy recientes⁴² sugieren que incluso se podría reducir el tiempo de tratamiento a 3 meses en pacientes con genotipo 2 o 3. También se concluye que en estos genotipos se podría administrarse una dosis fija de RBV (800 mg/día) independientemente del peso del paciente, sin que eso afecte a la eficacia del tratamiento. Sin embargo, otros estudios⁴³ observan diferencias en la RVS de pacientes con genotipo 2 o 3 en función de la viremia basal, lo que sugiere la necesidad de ajustar la dosis de RBV especialmente en pacientes con genotipo 3 de VHC y viremia elevada de VHC (carga viral VHC > 600.000 U/ml).

Entre el 25 y el 46% de los pacientes con viremia por VHC mantienen concentraciones normales de ALT⁴⁴. Se ha demostrado que un porcentaje significativo de estos pacientes pueden padecer una lesión hepática significativa⁴⁵⁻⁴⁷. En un ensayo clínico controlado recientemente publicado se sometió a tratamiento con Peg-IFN alfa-2a y RBV a pacientes que habían mantenido ALT normales, en al menos 3 determinaciones en los últimos 18 meses. Los pacientes con genotipo 1 y tratados durante 48 semanas presentaron una RVS del 40%, y con genotipos 2 y 3 del 72 y 78% con tratamiento de 24 y 48 semanas, respectivamente³¹. Estos resultados son similares a los obtenidos en los pacientes con concentración de ALT elevadas.

Factores predictivos de respuesta al tratamiento

Los principales factores predictores de mayores tasas de respuesta viral sostenida al tratamiento de la HCC, son los siguientes³⁷: 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^{39,48}.

La falta de obtención de una respuesta virológica precoz (RVP), definida como la negativización o la disminución de al menos 2 logaritmos respecto a la basal de la carga viral de VHC en la semana 12, se asocia a fracaso terapéutico³⁷. Se recomienda suspender el tratamiento con Peg-IFN y RBV 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 RVP y RVS⁹.

TABLA 1. Fármacos usados en el tratamiento de la hepatitis C crónica

Principio activo	Nombre comercial	Dosis	Vía	Duración (semanas)
Interferón pegilado alfa-2b	Pegintrón®	1,5 µg/kg/sem*	s.c.	48 (24)**
Interferón pegilado alfa-2a	Pegasys®	180 µg/sem*	s.c.	48 (24)**
Ribavirina	Rebetol®	< 65 kg: 800 mg/día* 65-85 kg: 1.000 mg/día* 85-105 kg: 1.200 mg/día* > 105 kg: 1.400 mg/día*		48 (24)**
Ribavirina	Copegus®	< 75 kg: 1.000 mg/día* > 75 kg: 1.200 mg/día* Genotipo 2/3**: 800 mg/día*	v.o.	48 (24)**

*Estas dosis se modifican en caso de aparecer toxicidad hematológica.

**Sólo en pacientes monooinfectados por VHC con genotipo 2 o 3.

s.c.: vía subcutánea; v.o.: vía oral.

Recomendaciones

- El tratamiento de elección de la hepatitis crónica por el VHC es la administración de Peg-IFN y RBV (grado I-A).
- Los factores predictivos de RVS son edad del paciente menor de 40 años, viremia baja, 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 RVP y la adherencia al tratamiento son factores predictivos de RVS, y la RVP puede ser útil en la decisión de la duración del tratamiento (grado I-A).

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 ensayos clínicos sobre tratamiento de la hepatitis C suelen excluir 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 recomendaba³⁸. Las razones para excluir a los UDI eran⁴⁹ la necesidad de tratar previamente la adicción a las drogas, la existencia de trastornos psiquiátricos o abuso del alcohol y, por último, la posibilidad de riesgo de reinfección viral después del tratamiento por reincidencia en el uso de drogas intravenosas.

En la actualidad no existen evidencias suficientes^{50,51} que demuestren una eficacia menor 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. 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^{9,37}, ya que con un seguimiento adecuado se pueden obtener buenos resultados^{8,49,52}. 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 no se puede descartar cierta inmunidad adquirida frente al VHC^{8,53}.

Se han publicando estudios⁵⁴⁻⁵⁹ sobre tratamiento de la HCC en pacientes UDI en los que se han observado tasas de respuesta virológica y efectos secundarios del tratamiento con IFN y/o RBV similares a la población general. Otros trabajos⁶⁰ han observado que también en pacientes con antecedentes psiquiátricos o en TSM se obtienen tasas de respuesta similar. También en estudios⁶¹ en los que se ha usado Peg-IFN, los pacientes UDI obtienen respuestas virológicas similares a los controles. Como conclusión, se puede establecer que la RVS obtenida en los pacientes con HCC y UDI es 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 usuarios de drogas activos el tratamiento se debe considerar en cada caso individualmente³³.

Tratamiento de la HCC 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, se han publicado recientemente guías clínicas en EE.UU.^{64,65} y en España¹⁰ con recomendaciones asistenciales específicas para la población reclusa, lo que indica el cambio de mentalidad producido en los últimos años.

La estancia en un CP permite una vigilancia estrecha de los efectos secundarios, especialmente los neuropsiquiátricos, y puede suponer una mejora en la adherencia al tratamiento^{8,66} e incluso establecer estrategias de tratamiento directamente observado (TDO). A este respecto, hay estudios⁶⁶⁻⁶⁸ en los que se constata que es posible realizar el tratamiento de la HCC en régimen de TDO en las instituciones penitenciarias obteniendo tasas de RVS del 36% en el análisis por intención de tratar. Pero los CP también presentan algunos inconvenientes no médicos como los traslados o ciertas situaciones regimentales específicas que pueden obstaculizar un tratamiento correcto de la hepatitis C.

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

Tratamiento de la HCC en pacientes coinfecados por el VIH en el medio penitenciario

Evolución de la HCC en pacientes con infección por el VIH

La coinfección por el VIH acelera la progresión de la HCC. Una vez establecida la cirrosis hepática, los pacientes coinfecados presentan con mayor frecuencia descompensación hepática y hepatocarcinoma que los monoinfectados por el VHC^{71,72}. En la actualidad, la EHG es una causa frecuente de mortalidad en los pacientes coinfecados, 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 el consumo de alcohol, un recuento bajo de linfocitos CD4+ y la ausencia de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). El tratamiento antirretroviral disminuye la mortalidad⁷⁶ relacionada con la EHG en los pacientes coinfecados por el VIH. Sin embargo, es posible que no todas las combinaciones de fármacos antirretrovirales (FARV) tengan el mismo efecto protector sobre la progresión a EHG. Se ha publicado⁷⁷ que los inhibidores de la proteasa (IP) tendrían un efecto protector sobre la progresión de la fibrosis hepática en pacientes coinfecados y, por otro lado, la potencial hepatotoxicidad de alguno de los FARV podría favorecer o acelerar la fibrosis hepática⁷⁸.

Tratamiento de la HCC en el paciente coinfecado por el VIH

El tratamiento de la HCC en el paciente coinfecado por el VIH se basa en la combinación de Peg-IFN y RBV. En la

TABLA 2. Principales estudios aleatorios y controlados de tratamiento de hepatitis C crónica en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

	n	Tratamiento (48 sem)	RVS (%)*	Suspensión tratamiento (%)	EAG (%)**
RIBAVIC ⁸⁰	412	PEG-IFN alfa-2b + RBV	27	39	31
		IFN alfa-2b + RBV	20	42	31
ACTG A5071 ⁸¹	133	PEG-IFN alfa-2a + RBV	27	12	—
		IFN-alfa-2a + RBV	12	12	—
APRICOT ⁷⁹	868	PEG-IFN alfa-2a + RBV	40	25	17
		PEG-IFN alfa-2a + Placebo	20	31	21
		IFN alfa-2a + RBV	12	39	15
Laguno et al ⁸²	95	PEG-IFN alfa-2b + RBV	44	23	17
		IFN alfa-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: interferón pegilado; RBV: ribavirina.

tabla 2 se muestran los cuatro principales estudios controlados y aleatorios sobre tratamiento de la HCC en pacientes coinfectados por el VIH⁷⁹⁻⁸². Los ensayos clínicos que mostraron una respuesta mayor al tratamiento con Peg-IFN y RBV fueron el estudio de Laguno⁸² con un 44% de RVS (el 38% en los pacientes infectados por VHC con genotipo 1 y el 53% en los pacientes con genotipos 2 y 3) y el estudio APRICOT⁷⁹ con el 40% de RVS (el 29% para el genotipo 1, y el 62%, para los genotipos 2 y 3). Las diferencias observadas en los porcentajes de RVS obtenidos en los ensayos clínicos señalados pueden ser debidas a las características basales diferentes de los pacientes incluidos en ellos.

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 Peg-IFN y RBV³³. Los pacientes con más de 350 linfocitos CD4+/μl³, sin alcoholismo ni consumo de drogas y sin trastornos neuropsiquiátricos ni otras contraindicaciones deben ser tratados. En los pacientes con menos de 350 linfocitos CD4+/μl (y especialmente con menos de 200 linfocitos CD4+/μl) el objetivo prioritario es el TARGA, y conviene retrasar el tratamiento de la HCC hasta conseguir elevar los linfocitos CD4+ por encima de esa cifra, ya que estos pacientes obtienen un porcentaje de RVS inferior a aquellos con inmunidad conservada. Algunos coinfectados que reciben TARGA no consiguen elevar el número de linfocitos CD4+ por encima de una concentración aceptable a pesar de un control prolongado de la replicación del VIH; en estos pacientes la indicación del tratamiento de la HCC se debería individualizar. En los pacientes con más 350 linfocitos CD4+/μl es preferible iniciar el tratamiento de la HCC antes del TARGA si la situación clínica lo permite. Sin embargo, está por determinar si sería posible conseguir mejores respuestas del tratamiento frente al VHC si previamente se suprimiera la carga viral plasmática del VIH.

Particularidades del tratamiento de la HCC en pacientes coinfectados por el VIH

Una velocidad de aclaramiento del VHC tras la introducción del tratamiento antiviral más lenta⁸³ o concentraciones basales de ARN de VHC más elevadas en el paciente coinfectado respecto al monoinfectado⁸⁴ podrían explicar la menor eficacia del tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados, especialmente en aquellos con

genotipos 2 y 3 cuando se aplican tratamientos de 6 meses. Por ello, y aunque esta recomendación está basada en estudios observacionales, los pacientes coinfectados con genotipos 2 y 3 deben ser tratados durante 12 meses con Peg-IFN y RBV. Por las mismas razones, en la población coinfectada se prefiere mantener la dosificación clásica de la RBV según el peso del paciente con independencia del genotipo. Actualmente, se están realizando ensayos clínicos aleatorizados en pacientes coinfectados que determinarán 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 los genotipos 1 y 4.

A pesar de estas consideraciones previas, en el paciente coinfectado 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 éste podría suspenderse en aquellos que no hayan respondido en la semana 12⁸⁰. Entre los factores asociados a RVS estudiados en población coinfectada mediante análisis multivariante se encuentran el tratamiento con Peg-IFN y RBV, la infección por un genotipo de VHC diferente al 1, una CVP-VHC ≤ 800.000 U, la abstención en el consumo de drogas y una CVP-VIH-1 indetectable en el momento de inicio del tratamiento de la hepatitis C^{81,84,85}.

Un aspecto importante que evaluar son las interacciones entre los FARV y el tratamiento de la HCC. La RBV tiene interacciones frecuentes y potencialmente graves con otros análogos de nucleósidos. La anemia producida por RBV 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 RBV, o en su defecto, se deben realizar controles frecuentes de hemoglobina. Pero lo que más preocupa es la potenciación de la toxicidad mitocondrial, ya que se ha descrito mayor frecuencia de acidosis láctica, pancreatitis aguda y lipoatrofia, especialmente con didanosina (ddI) y estavudina (d4T)⁸⁶⁻⁸⁸. Los pacientes en tratamiento con RBV deben evitar estos fármacos, especialmente la ddI. 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 RBV y ddI (y en menor medida d4T), por lo que esta combinación está contraindicada en el paciente con hepatopatía avanzada⁸⁸.

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/μl, 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/μl, transaminasas normales, cirrosis hepática Child-Pugh A o enfermedad psiquiátrica estable, debe evaluarse individualmente (grado III-A).
- El tratamiento de elección de la hepatitis C crónica en pacientes coinfecados es la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina (grado I-A).
- En pacientes coinfecados no están claras las dosis óptimas de ribavirina y ni la duración del tratamiento en los genotipos 2 y 3. La velocidad de aclaramiento del VHC más lenta tras el inicio de tratamiento, concentraciones basales más elevadas de ARN de VHC y la menor respuesta global al tratamiento 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 nucleosídos. Debe evitarse en la medida de lo posible, el tratamiento conjunto con ddI y d4T por el riesgo potencial de toxicidad mitocondrial, acidosis láctica y pancreatitis (grado I-A).

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 IFN y la anemia hemolítica por RBV 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 IFN preocupa en la población coinfecada por el VIH por el descenso en el recuento de linfocitos CD4+ que implica, 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 Peg-IFN, 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. La depresión, de mayor o menor gravedad, durante la administración del IFN aparece 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 elección⁸⁹⁻⁹². Se ha demostrado⁶⁰ que 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. Los pacientes que consiguieron una buena adherencia al tratamiento⁹³, 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 RBV ajustada al peso. Este dato es todavía más significativo para el genotipo 1, alcanzando una RVS del 51 y 63%, respectivamente.

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 este es prolongado. Además se tendrá en cuenta la instauración de tratamientos directamente observados cuando éstos puedan aumentar la adherencia (grado III-A).

Grupo de expertos para las recomendaciones sobre diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en el medio penitenciario:

Rafael Bárcena Marugán (Servicio de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid); Miguel Bedia 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); Carlos Gallego Castellví (Servicios Médicos C. Penitenciario Quatre Camins, La Roca del Vallès, 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 Terrassa, 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, Con-

sorcio Sanitario de Terrassa, Barcelona); Ricard Solà Lamoglia (Sección de Hepatología, Hospital del Mar, Barcelona); Vicente Soriano Vázquez (Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Carlos III, Madrid), y Vicente Jesús Zarauza Tristáncho (Servicios Médicos, C. Penitenciario de Sevilla).

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

Bibliografía

1. 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 noreste de España a su ingreso en prisión. *Rev Esp Salud Pública*. 1998;72:43-51.
2. Añón C, Del Olmo JA, Llovet F, Serra MA, Gilabert S, Rodríguez F, et al. Virus C de la hepatitis entre población penitenciaria de Valencia. *Rev Esp Enferm Dig*. 1995;87:505-8.
3. Pérez-Agudo F, Alonso Moreno FJ, Urbina Torija 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 (Barc)*. 1998;110:167-70.
4. 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 Infect Microbiol Clin*. 2005; 23:53-7.
5. Pallás JR, Farinas-Álvarez C, Prieto D, Delgado-Rodríguez M. Coinfections by HIV, hepatitis B and hepatitis C in imprisoned injecting drug users. *Eur J Epidemiol*. 1999;15:699-704.
6. Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36: S220-S5.
7. Portilla J, Esteban J, Llinares 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 Clin (Barc)*. 2001;116:330-2.
8. Edlin BR. Prevention and treatment of hepatitis C in injection drug users. *Hepatology*. 2002;36:210-9.
9. National Institutes of Health Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *Gastroenterology*. 2002;123:2082-99.
10. Saiz de la Hoya P, Ortega E y Grupo de Trabajo SES/GESIDA sobre protocolos de coordinación. Protocolos de Coordinación entre Servicios Sanitarios Penitenciarios y Hospitales de Referencia. Madrid: SCM; 2004.
11. 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.
12. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1:1431-5.
13. Wawrzynowicz-Syczewska M, Kubicka J, Lewandowski Z, Boron-Kaczmarśka A, Radkowska M. Natural history of acute symptomatic hepatitis type C. *Infection*. 2004;32:138-43.
14. Forns X, Ampurdanés 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.
15. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C virus coinfected patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999;30:1054-8.
16. 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 coinfected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2003;36:491-8.
17. Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. *JAMA*. 1998;280:2088-93.
18. Spinzi G, Minoli G. To biopsy or not to biopsy. *Hepatology*. 2001;34:438.
19. Andriulli A, Mangia A, Niro G, Caturelli E. To biopsy or not to biopsy. *Hepatology*. 2001;34:438.
20. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36 Suppl:152-60.
21. 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, Ratiu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Multivirc Group Lancet*. 2001;357:1069-75.
23. Myers RP, De Torres M, Imbert-Bismut F, Ratiu V, Charlotte F, Poynard T. Multivirc Group. 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, et al. A simple noninvasive 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;17:721-5.
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). *J Hepatol*. 2002;37:117-23.
30. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology*. 2002;36 Suppl 5:79-84.
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, et al. 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, Cacoub P, Cargnel A, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS*. 2004;18:1-12.
36. Soriano V, Miró 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. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1147-71.
38. EASL, International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus statement. *J Hepatol*. 1999;30:956-61.
39. 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;358:958-65.
40. 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;347:975-82.
41. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, 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;140:346-55.
42. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2005;352:2609-17.
43. 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;40:993-9.
44. Alberti A, Noventa F, Benvegnù L, Boccato S, Gatta A. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med*. 2002;137:961-4.
45. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137:1-10.
46. Kim CH, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ*. 2004;328:983.
47. Takeshi O, Makiyama A, Nakayama M, Sumida Y, Mitsuyoshi H, Nakajima T, et al. A Follow-up study to determine the value of liver biopsy an need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol*. 2005;43:599-605.
48. Almasio PL. Weight-based dosing: which impact on efficacy and safety of therapy? *Dig Liver Dis*. 2004;36:349-53.

49. Davis GL, Rodrigue JR. Treatment of chronic hepatitis C in active drug users. *N Engl J Med.* 2001;345:215-7.
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;136:288-92.
51. 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;61:211-5.
52. Robaeys G, Mathei C, Buntinx F, Vanranst M. Management of hepatitis C virus infections in intravenous drug users. *Acta Gastroenterol Belg.* 2002;65:99-100.
53. Mehta SH, Cox A, Hoover DR, Wang XH, Mao W, Ray S, et al. Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet.* 2002;359:1478-83.
54. Backmund M, Meyer K, Von Zielonka, Eichenlaub D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology.* 2001;34:188-93.
55. Sylvestre DL. Treating hepatitis C in methadone maintenance patients: an interim analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2002;67:117-23.
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;339:1485-92.
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;352:1426-32.
58. Grandjean 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;26:1091-6.
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;98:2281-8.
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;37:443-51.
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;40:120-4.
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, Viciiana P, et al. CAPRI. Calidad Asistencial en Prisiones. Documento de consenso. Ed. SCM. Madrid 2002. Disponible en: <http://www.sesp.es/secp/capri/index.html>
64. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of infections with hepatitis viruses in correctional settings. *MMWR* 2003;52(No. RR-1):1-33. Disponible en: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/r5201a1.htm
65. Federal Bureau of prisons clinical practice guidelines for the prevention and treatment of viral hepatitis. February 2003. Disponible en: www.hcvprison.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 response? *Am J Gastroenterol.* 2004;99:866-72.
67. Allen SA, Spaulding AC, Osei AM, Taylor LE, Cabral AM, Rich JD. Treatment of chronic hepatitis C in a state correctional facility. *Ann Intern Med.* 2003;138:187-90.
68. Bernstein D. Treatment of chronic hepatitis C in a state correctional facility. *Ann Intern Med.* 2004;140:50-1.
69. Hammett TM. Adopting more systematic approaches to hepatitis C treatment in correctional facilities. *Ann Intern Med.* 2003;138:235-6.
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;52:1500-4.
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, Scheibl 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, Jouglé 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. 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.
77. 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.
78. Macias J, Castellano V, Merchant 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 Engl 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 Engl 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. Torriani FJ, Ribeiro RM, Gilbert TL, Schrenk UM, Clauson M, Pacheco DM, et al. Hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) dynamics during HCV treatment in HCV/HIV coinfection. *J Infect Dis.* 2003;188:1498-507.
84. Sherman KE, Shire NJ, Roush SD, Peters MG, James Koziel M, Chung RT, et al. Viral kinetics in hepatitis C or hepatitis C/human immunodeficiency virus-infected patients. *Gastroenterology.* 2005;128:313-27.
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. 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.
87. Lafeuillade A, Hittinger G, Chapadou S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet.* 2001;357:280-1.
88. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, Duff F, Cupelli 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-F5.
89. Musselman DL, Lawson DH, Gummick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodman RS, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med.* 2001;344:961-6.
90. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Local JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology.* 2000;31:1207-11.
91. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2003;124:1711-9.
92. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology.* 2002;36:237-44.
93. 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.