

Con el patrocinio de:



Schering-Plough

904133 PEG-MAR-05

PROGRAMA ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

PROGRAMA ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

Documento de Consenso
para la Sanidad Penitenciaria

Coordinador General:
Pablo Saiz de la Hoya Zamácola

Con el aval científico de:



Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria



PROGRAMA
ACTUALIZACIÓN
EN EL TRATAMIENTO DE
LA HEPATITIS C

Documento de Consenso
Documento de Consenso
para la Sanidad Penitenciaria
para la Sanidad Penitenciaria

Coordinador General:

Pablo Saiz de la Hoya Zamácola



© 2005 Scientific Communication Management, S.L.

Depósito legal: M-14345-2005

ISBN: 84-7592-770-X

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

PRÓLOGOS

JULIO GARCÍA GUERRERO Presidente de la SESP	5
JUAN GONZÁLEZ GARCÍA Presidente de GESIDA (SEIMC)	7
VICENTE ARROYO PÉREZ Presidente de la Asociación Española para el Estudio del Hígado	9
CARMEN ARCHANCO LÓPEZ-PELEGRÍN Subdirectora General de Sanidad Penitenciaria	11

INTRODUCCIÓN

PABLO SAIZ DE LA HOYA ZAMÁCOLA Coordinador del proyecto PATH	13
--	-----------

EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

P. SAIZ DE LA HOYA ZAMÁCOLA Y V. BOIX MARTÍNEZ	15
---	-----------

PASOS DIAGNÓSTICOS EN LA
INFECCIÓN POR VIRUS DE LA
HEPATITIS C. EL PAPEL DE LA
BIOPSIA HEPÁTICA EN LA
INDICACIÓN DE TRATAMIENTO

A. MARCO MOURIÑO Y N. TEIXIDÓ I PÉREZ	31
--	-----------

TRATAMIENTO DE LA
HEPATITIS C CRÓNICA POR
VIRUS C EN EL MEDIO
PENITENCIARIO

G. CLEMENTE RICOTE Y O. NÚÑEZ MARTÍNEZ	49
---	-----------

HEPATITIS C CRÓNICA EN
PACIENTES CON INFECCIÓN
POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA
HUMANA. TRATAMIENTO
EN EL MEDIO PENITENCIARIO

J. PORTILLA SOGORB Y S. REUS BAÑULS	65
--	-----------

Creo que no descubro nada si digo que la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es uno de los 2 ó 3 principales problemas de salud en las prisiones españolas. Como sabéis, hablamos de un virus de descubrimiento y caracterización relativamente recientes, cuyo tratamiento, con las actuales cotas de efectividad, data de unos 3-4 años y que constantemente se está actualizando en sus indicaciones, duración, seguimiento y otros aspectos. Ambas cosas -lo reciente de su identificación y los diferentes aspectos de su tratamiento- han obligado a los médicos de prisiones a un notable esfuerzo de actualización en sus conocimientos.

El documento CAPRI (Calidad Asistencial en Prisiones), vio la luz en 2002 e identificó como unos de los principales Problemas de Calidad y Oportunidad de Mejora (PCOM), la "falta de formación continuada y problemas en la investigación" así como el "déficit de protocolos clínicos consensuados".

Es una gran satisfacción para mí prologar el documento que ahora tenéis en las manos. El proyecto PATH (Programa de Actualización en el Tratamiento de la Hepatitis C), creo que cumple sobradamente el rellenar estas dos lagunas en el asunto que nos ocupa. Un grupo de profesionales de prestigio hospitalarios y penitenciarios, coordinados por el doctor Pablo Saiz de la Hoya han elaborado un documento de fácil lectura y que establece, a la luz de los conocimientos actuales, la consistencia de las recomendaciones en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el VHC. Es de destacar el esfuerzo de síntesis realizado por los autores y la excelencia de la bibliografía que acompaña a cada capítulo. Creo que este volumen junto a los "Protocolos de coordinación entre servicios sanitarios penitenciarios y hospitalarios de referencia. Infección VIH y VHC", constituyen dos herramientas valiosísimas en la actualización de los conocimientos y en el saber hacer de los médicos de prisiones, lo que redundará, sin duda, en una mejora de la asistencia que prestamos a nuestros pacientes.

No puedo acabar sin agradecer al doctor Saiz de la Hoya su impulso y dedicación a este trabajo. Sin su capacidad de movilización de profesionales y recursos este trabajo no hubiera sido posible. Por último, reconocer también la implicación y apoyo al proyecto de la compañía Schering-Plough, ambos fueron vitales para que estas líneas vean la luz.

JULIO GARCÍA GUERRERO
Presidente de la SESP

Algo más de un tercio de las personas internadas en prisiones españolas están infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) y la mitad de ellos aproximadamente coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La mayoría de ellos adquirieron estas infecciones en el contexto de la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP). Por tanto, es fácil reconocer que la hepatitis crónica C es un problema sanitario de primera magnitud para los clínicos a cargo de la sanidad en instituciones penitenciarias. Además hay que reconocer que el problema de la hepatitis C, en este caso, incide en una población singular lo que supone un reto especial. Existen recomendaciones generales para el diagnóstico y tratamiento de la infección por VHC editadas por sociedades científicas o grupos de expertos internacionales o nacionales. Estas recomendaciones deben ser matizadas cuando se aplican a poblaciones con características biológicas, psicológicas o sociales específicas. La sanidad en instituciones penitenciarias presenta singularidades tanto por las características específicas de la población que atiende como por su estructura, diferente de la encargada de la atención al resto de la población. También el personal sanitario que atiende a los reclusos precisa de una formación continuada especializada en muchos aspectos, y especialmente en aquellas patologías altamente prevalentes, como las infecciones por VHC y por VIH.

El libro que ahora prologamos y el documento de recomendaciones (resumen del contenido del libro), pretenden el objetivo, mediante la información y formación del personal sanitario, de trasladar las evidencias científicas y las recomendaciones realizadas para la población general a la práctica clínica de la asistencia sanitaria en las prisiones españolas. Sin duda el trabajo en sí mismo no es suficiente para lograr dicho objetivo, pero es seguro que es una herramienta necesaria para conseguirlo. El contenido científico del libro ha sido desarrollado por un grupo de expertos en sanidad penitenciaria, en hepatología y en enfermedades infecciosas que han trabajado de forma coordinada y siguiendo la metodología recomendada de los documentos de consenso. Otra de las características destacables de los componentes del grupo es su amplia y continua experiencia en práctica clínica. Estas características son imprescindibles cuando se pretende, a través de un trabajo de revisión y recomendaciones, trasladar los conocimientos teóricos a la práctica clínica de una forma factible.

El libro ha sabido captar, como no podía ser de otra manera, los aspectos más específicos que el manejo de la hepatitis C presenta en los pacientes recluidos en instituciones penitenciarias. Así encontramos interesantes datos epidemiológicos de la infección por VHC en población reclusa en España y otros países, discusión específica de la problemática sobre biopsia hepática, especialmente cuando hay dificultades logísticas para su realización, datos concretos sobre peculiaridades del tratamiento de la hepatitis crónica C en personas con historia de ADVP, alteraciones psiquiátricas, metadona o coinfección por el VIH, que no se tratan habitualmente, o se hace de forma muy esquemática, en las revisiones y en las recomendaciones generales sobre el tema.

Por todo ello nuestro grupo, el grupo de estudio del SIDA (GESIDA), de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), no ha dudado en conceder el patrocinio científico de esta obra.

La infección por el virus de la hepatitis C es un problema sanitario de enorme magnitud. Varios hechos justifican esta afirmación. En primer lugar, solamente un 25% de los pacientes que se infectan por el virus de la hepatitis C son capaces de eliminar el virus. En el 75% restante la infección persiste durante toda la vida si el paciente no es tratado con agentes antivirales. La prevalencia de infección crónica por el virus de la hepatitis C en nuestro país es del 1%-1,5%, lo que significa que aproximadamente 500.000 personas están infectadas crónicamente por este virus. En segundo lugar la infección no da síntomas, de forma que para realizar un diagnóstico precoz en la población general serían necesarios programas de cribado, actualmente no coste-efectivos. En tercer lugar, la evolución de la enfermedad hepática secundaria a la infección crónica por el virus de la hepatitis C es impredecible. Aunque en la mayoría de los pacientes no produce enfermedad hepática grave, aproximadamente un 30% desarrolla cirrosis hepática en un periodo de 20-30 años tras la infección. La cirrosis hepática en una enfermedad pre-neoplásica. Un elevado porcentaje de pacientes con cirrosis, por tanto, desarrollan un cáncer de hígado. La razón del diferente potencial evolutivo de la infección crónica por el virus C entre pacientes es desconocida. Claramente no guarda relación con el genotipo viral. Sin embargo, actualmente existen muchas evidencias de que cuando una infección crónica por el virus de la hepatitis C coincide con otra causa de enfermedad crónica del hígado (infección crónica por el virus de la hepatitis B, alcoholismo, esteatohepatitis no alcohólica) o con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la progresión de la enfermedad hepática es muy rápida y un alto porcentaje de pacientes desarrolla cirrosis en un corto espacio de tiempo.

La población reclusa constituye el paradigma de población con alta prevalencia de diferentes causas potenciales de enfermedad crónica del hígado. Un alto porcentaje de los reclusos son adictos a drogas por vía parenteral en el momento de ingresar en prisión o consumen drogas durante el periodo que permanecen en prisión. La coinfección por virus de hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana y/o virus de hepatitis B es en ellos muy alta. La ingesta de excesivas cantidades de alcohol es asimismo un fenómeno frecuente. Aunque no existen estudios sobre prevalencia de enfermedades hepáticas en la población reclusa, debe ser alta. Considerando que el derecho a la salud es un bien constitucionalmente amparado por la Constitución Española, la población reclusa es sin duda alguna donde estaría más justificado el realizar estudios de cribado y tratamiento antiviral. Con seguridad serían coste-efectivos. Es por ello que la iniciativa de un grupo de médicos de prisiones, hepatólogos e infectólogos, liderados por el doctor Pablo Saiz de la Hoya Zamácola, de elaborar un documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C en la clínica penitenciaria es especialmente relevante. Desde la Asociación Española para el Estudio del Hígado deseamos que sea este el primer paso para un enfoque serio y racional de este importante problema.

VICENTE ARROYO PÉREZ

Presidente de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Constituye para mí un motivo de satisfacción reconocer el esfuerzo de los profesionales de la institución que han impulsado y participado en la elaboración de este libro y agradezco el ofrecimiento que me han hecho para participar en él a través del prólogo.

La sanidad penitenciaria contribuye decisivamente a la salud pública. Con el paso de los años se van produciendo cambios de todo tipo, cambia la población, aparecen nuevas enfermedades, aumenta la prevalencia de unas y disminuye la de otras. Las prisiones no forman un mundo aparte, aunque posean características peculiares, son una parte de la sociedad y los problemas de salud pública de cada comunidad necesariamente deben tener en cuenta a todos los individuos que se encuentran en ella.

En la sanidad penitenciaria, diría yo, es además donde antes se manifiestan algunos de estos cambios. Así sucedió con el sida, su abordaje y el de sus patologías asociadas, fue y es ejemplar por parte de los sanitarios de la institución, mérito que es preciso reconocer. En las prisiones se pudieron observar inicialmente el mayor número de casos y sus profesionales fueron de los primeros en abordar su tratamiento, lo que supuso un gran esfuerzo de dedicación y formación para familiarizarse con toda la problemática de la enfermedad muy por delante de cualquier médico de Atención Primaria de la red general.

La relación con enfermos de otras culturas nos exige también desarrollar habilidades y conocimientos científicos, incluidos aquellos que nos permitan abordar eficazmente los distintos conceptos de salud –enfermedad y tratamiento entendidos de forma distinta a la que conocemos– por lo que es necesario para hacer proyecciones de futuro ser sensible a estas necesidades y elaborar estrategias de abordaje para responder adecuadamente a las mismas.

Ser sanitario dentro de una institución penitenciaria en ocasiones es especialmente difícil, pero ofrece más oportunidades de servicio y desarrollo profesional que otros campos.

La prisión, dentro de la sanidad pública, desempeña además un papel muy importante en el diagnóstico precoz y el control de enfermedades infecciosas. Muchos enfermos entran en contacto con el sistema sanitario por primera vez al ser privados de libertad, o lo que es lo mismo, la prisión significa para muchas personas el primer contacto regular con el sistema sanitario.

La infección por el virus de la hepatitis C representa un nuevo reto para la sanidad penitenciaria. Su elevada prevalencia en nuestro medio, las nuevas posibilidades de tratamiento y el interés de los profesionales por mejorar sus conocimientos y por lo tanto la atención de sus pacientes ha dado origen a esta publicación que estoy segura que será de gran utilidad para el desarrollo del trabajo cotidiano en los centros penitenciarios.

Es intención de esta Subdirección General facilitar y promocionar las iniciativas surgidas entre los profesionales de la institución, cuyo objetivo sea mejorar la calidad de su trabajo, considerando como centro de toda su actividad sanitaria la salud del interno y estableciendo líneas de cooperación que permitan con el esfuerzo e interés de todos continuar siendo pioneros en la Atención Primaria.

Por último, aprovechar esta ocasión para ofrecer a los miembros de los equipos sanitarios de la institución penitenciaria todo mi apoyo, animaros a seguir manteniendo vuestra profesionalidad en el desarrollo de las tareas cotidianas, así como el afán de superación y la implicación en nuevos proyectos.

CARMEN ARCHANCO LÓPEZ-PELEGRÍN
Subdirectora General de Sanidad Penitenciaria

INTRODUCCIÓN

Como se refleja en diversos capítulos de este libro, la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) supone actualmente un grave problema de salud en el medio penitenciario en todos los países del mundo. En España la situación es también grave, con prevalencias de infección por VHC superiores al 35% de la población penitenciaria, estando coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) más del 50% de estos pacientes, y estimándose además que un gran porcentaje presentan ya enfermedad hepática moderada o grave secundaria a esta infección, lo que hace prever una importante morbilidad y mortalidad por esta causa, y un grave problema de salud en el medio penitenciario a corto y medio plazo.

Durante los últimos años se han realizado en el medio penitenciario programas y protocolos¹ de consenso con la intención de organizar, facilitar e implementar la coordinación necesaria entre los servicios médicos de los centros penitenciarios y las unidades de enfermedades infecciosas de los hospitales de referencia de esas prisiones para un correcto control, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C. Estos protocolos han contado con la colaboración de un importante número de profesionales tanto especialistas en enfermedades infecciosas hospitalarios como médicos de instituciones penitenciarias especializados en el tratamiento de estas infecciones. Pero además, estos protocolos han contado con el aval de diversas sociedades científicas (SESP, GESIDA, SEISIDA), con el objetivo de consensuar y facilitar su principal objetivo, que como ya se ha comentado es el de mejorar la coordinación entre estos dos escalones asistenciales para poder diagnosticar y tratar a estos pacientes ingresados en prisión.

Pero se ha considerado que estos protocolos, que suponen un importante avance inicial, no eran suficientes para que en el medio penitenciario se realizase un correcto control de la infección por el VHC, y que era necesaria la realización de un consenso que determinase si una población con las características sociodemográficas y clínicas como las que presenta la penitenciaria puede y debe ser tratada de la infección crónica por el VHC. También se ha realizado el consenso para establecer la forma de realizar el diagnóstico previo de una manera más eficiente con el fin de decidir qué pacientes se pueden beneficiar más de este tratamiento y la mejor manera de hacerlo.

Con el proyecto PATH (Programa de Actualización en el Tratamiento de la Hepatitis) reflejado en este documento se pretende reunir las recomendaciones para realizar

¹ Saiz de la Hoya P, Ortega E, Alía C, Aranda MJ, Asensi V, García-Guerrero J, et al. Protocolos de coordinación entre servicios sanitarios penitenciarios y hospitales de referencia. Madrid: SCM; 2004.

un diagnóstico previo correcto y el tratamiento de la infección por virus C de la hepatitis en pacientes sometidos a un régimen de internamiento en instituciones penitenciarias.

Para ello los autores de los diversos capítulos han realizado una búsqueda bibliográfica a través de Medline, y posteriormente una revisión y análisis crítico de la literatura científica publicada. El resultado obtenido son las conclusiones reflejadas al final de cada artículo que han sido evaluadas junto al capítulo por un panel multidisciplinar de expertos, compuesto por médicos de instituciones penitenciarias, hepatólogos e infectólogos, que han aportado desde su experiencia y conocimiento de esta enfermedad y del medio penitenciario, su aval a estas conclusiones y al documento.

Este grupo de expertos, que se relacionan al final del libro han dotado a este documento de un importante valor añadido, consiguiendo un consenso multidisciplinar que considero será de gran utilidad para los profesionales que trabajan en la sanidad penitenciaria. Como coordinador de este documento, quiero agradecerse a todos, además de manifestar el inmenso placer y honor que ha sido trabajar con ellos. Quiero especialmente felicitar y agradecer a los autores principales de los capítulos, el doctor Marco, el doctor Clemente y el doctor Portilla su fundamental ayuda, no sólo en la realización de la obra, que es suya, sino también en la selección de expertos y la realización global del proyecto.

El documento ha sido avalado por la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria (SESP), por Grupo de Estudios sobre el SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), a cuyas Juntas Directivas quiero agradecer este aval y su apoyo para la realización del documento. Este soporte científico de tres sociedades de gran prestigio en sus campos ofrecerá al documento un valor añadido de rigor y fortaleza.

Finalmente sólo me queda agradecer a Schering-Plough su apoyo económico para la edición y elaboración del proyecto, organizando las Reuniones de Consenso y facilitando la finalización de la obra. Tanto Enrique Cruz-Jentoft como Silvia Martínez Albalat han apoyado un proyecto de gran interés para los profesionales penitenciarios que esperamos les sea de gran utilidad.

CAPÍTULO 1

EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

P. Saiz de la Hoya Zamácola^a y V. Boix Martínez^b

^aServicios Médicos. Centro Penitenciario Alicante I.

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Alicante.

Correspondencia: P. Saiz de la Hoya Zamácola.

Servicios Médicos.

Centro Penitenciario de Alicante I.

Polígono Pla de la Vallonga.

Fontcalent. 03113 Alicante.

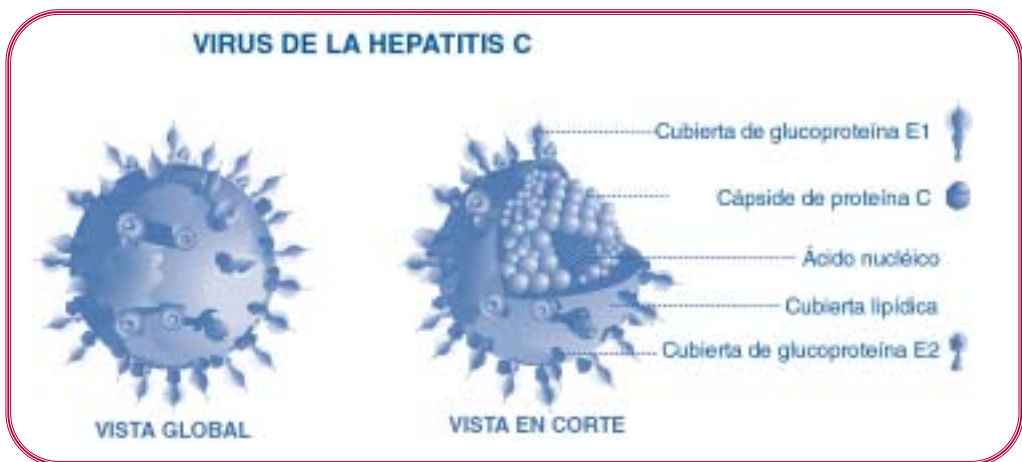
Correo electrónico: pabloshz@coma.es

ETIOLOGÍA

Desde que se dispuso de las pruebas diagnósticas para las hepatitis A y B en los años setenta, se observó que existía un grupo amplio de hepatitis con mecanismos de transmisión distintos cuyo agente (o agentes) no estaba identificado. A este grupo se le denominó hepatitis no A no B. A principio de los años ochenta se identificó una hepatitis no A no B de transmisión feco-oral, de carácter epidémico, con mayor incidencia en el tercer mundo y que posteriormente se denominaría hepatitis E. Sin embargo un grupo muy numeroso de hepatitis no A no B permanecían sin tener un agente etológico claro. A finales de los años ochenta se consiguió clonar el ADN de otro agente infeccioso¹ al que se le llamó virus de la hepatitis C (VHC) y que explicaba la mayoría de casos de hepatitis no A no B, sobre todo las transmitidas por vía parenteral, incluyendo el 90% de las postransfusionales.

El VHC (fig. 1) es un virus muy pequeño (50-60 nm) que contiene una sola cadena simple de ARN de polaridad positiva y una membrana de envoltura. Su dotación genética aproximada es de unos 9.600 nucleótidos. Tiene gran similitud con los flavivirus y hoy día se le considera el único miembro de un nuevo género, los hepacivirus.

Figura 1. Estructura del virus de la hepatitis C.



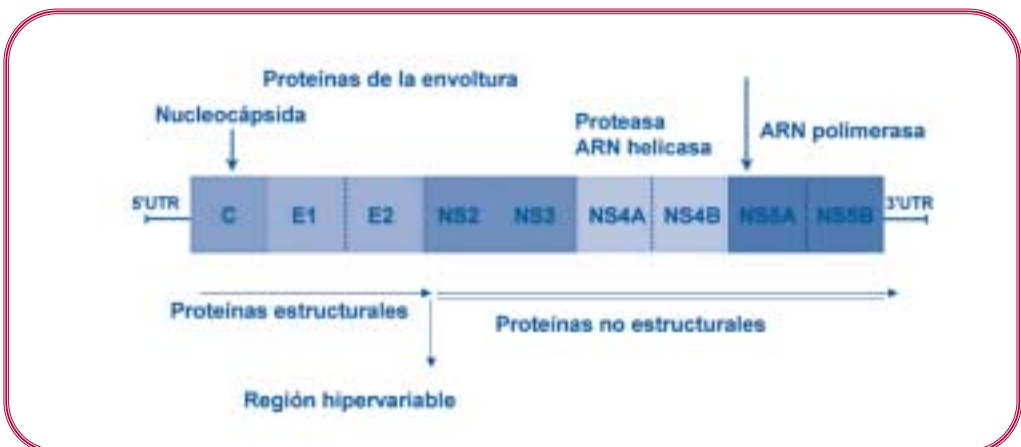
El procesamiento del ARN viral del VHC no incluye la integración del genoma dentro del genoma de la célula huésped. Por ello la persistencia de la infección requiere un proceso continuo de replicación en los hepatocitos. La consecuencia práctica de este fenómeno es que la inhibición de la replicación viral durante el tiempo ade-

cuando puede dar lugar a la erradicación de la infección, a diferencia de lo que ocurre con otros virus como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La cadena de ARN de polaridad negativa (cadena intermedia) es sintetizada por la ARN polimerasa dependiente de ARN, una enzima de origen viral que carece de sistema corrector con lo que los errores son frecuentes. Esto hace que el virus de la hepatitis C exista como una mezcla heterogénea de virus que mantienen una relación estrecha desde el punto de vista genético. Es el fenómeno de las cuasiespecies. El genoma de VHC (fig. 2) contiene una única zona de lectura que codifica una poliproteína de unos 3.100 aminoácidos. Esta poliproteína se trocea en unidades funcionales por proteasas de origen viral y de origen celular. Esta es la razón por la que se están investigando en la actualidad inhibidores de la proteasa como nuevos fármacos para el tratamiento de la hepatitis crónica C. A ambos lados de la zona de lectura se sitúan dos regiones no traducidas altamente conservadas, denominadas 5' y 3'UTR. De estas dos zonas, la región 5' es la mejor conservada, con analogías superiores al 98%, su función primordial es conseguir la unión del ARN vírico al ribosoma de las células hospedadoras en la estructura conocida como IRES (*internal ribosome entry sites*).

La zona de lectura consta de dos regiones: una estructural y otra no estructural. La primera codifica las proteínas de la cápside (C) y las gp31 y gp70 (E1 y E2) de la envoltura. Hay dos regiones hipervariables entre las E1 y E2 y otra en la NS5A. Se relacionan con la capacidad del virus de escapar del sistema inmunitario y, por tanto, probablemente influyen en la patogenia de las infecciones persistentes y los fracasos terapéuticos.

Figura 2. Genoma del virus de la hepatitis C.



La región no estructural codifica una serie de enzimas como proteasas, helicasas o ARN-polimerasa dependiente de ARN. Dentro de esa región, es importante reseñar el papel de NS3 y, sobre todo, NS5 por presentar ésta el sitio de unión en la PKR (proteín-cinasa) y la zona ISDR (región determinante de la sensibilidad al interferón), ambas implicadas en los fenómenos de variabilidad y resistencia al tratamiento.

El VHC presenta una gran diversidad en su secuencia, lo que ha llevado a distinguir varios genotipos con diferencias notables en la secuencia de nucleótidos. La clasificación actual de genotipos (tabla 1) se basa en la secuencia de la región NS5 y consta de 6 grupos genéticos mayores (representados por números arábigos) y varios subtipos (representados por letras minúsculas).

Tabla 1. Distribución geográfica de los genotipos del virus de la hepatitis C.

Genotipo	Distribución geográfica
1a	EE.UU., Alemania, Italia, España, Japón, Escocia, Australia
1b	Japón, España, Alemania, Taiwán, China, EE.UU.
1c	Líbano
2a	Japón, EE.UU., Escocia, España, Italia, Australia
2b	Japón, Escocia, EE.UU.
2c	Argentina, Italia, Escocia
3a	Alemania, EE.UU., Escocia, Italia, Suecia, España, Australia
3b	Tailandia
4a	Egipto, España, Líbano, Yemen, Zaire
4k	Oceanía
5a	República Sudafricana
6a	Hong-Kong

No se ha demostrado una mayor agresividad de un genotipo de virus C sobre otros ni más actividad replicativa. Los diferentes genotipos responden a la evolución del virus C en un área determinada. Así el genotipo 1 es europeo, el genotipo 3 es del sudeste asiático, si bien las migraciones y viajes han llevado a que Europa y EE.UU. tengan mezclas de genotipos y sólo en sitios como Egipto tienen un genotipo claramente dominante (genotipo 4).

No están bien establecidas las posibles implicaciones de la variabilidad genética del VHC en la historia natural de la infección, y si la capacidad replicativa (*fitness*) es mayor en algunos genotipos que en otros. Por el contrario sí está claramente establecida² la mejor respuesta terapéutica de los genotipos 2 y 3.

TRANSMISIÓN

El VHC tiene como principal vía de transmisión la parenteral, siendo las otras de mucha menor importancia. Precisamente este hecho justifica algunas características de la infección por VHC, como el tropismo hepático, su baja patogenicidad y la elevada viremia. De esta forma, al afectar al órgano mayor de la economía sin producir insuficiencia orgánica hasta pasados muchos años a pesar de la alta tasa de replicación, puede mantenerse una elevada viremia durante un período muy prolongado de tiempo y garantizarse la posibilidad de transmisión de una persona a otra.

Transmisión parenteral

Antes de los estudios sistemáticos de los donantes de sangre, la transfusión de sangre o la recepción de hemoderivados no inactivados o parcialmente inactivados era la vía principal de transmisión del VHC. La frecuencia de hepatitis postransfusionales oscilaba entre el 0,5% y el 12,5%³ dependiendo de los países. Estas cifras se han reducido drásticamente y actualmente la tasa de hepatitis postransfusionales ha descendido casi hasta cero (0,001% de las transfusiones desde principios de los 90), siendo de cero en los centros de transfusiones que han introducido la determinación de ARN de virus C en el *pool* de donantes.

Los pacientes en hemodiálisis presentan una frecuencia de infección entre el 30% y el 50%. No está claro si esta prevalencia alta se relaciona con transmisión a través de la unidad de diálisis o con las transfusiones frecuentes que reciben muchos de estos pacientes. Los pacientes con trasplantes de órganos también tienen una prevalencia alta de infección por VHC, ya sea debido a infección previa o a transmisión por las transfusiones realizadas durante la intervención. En menor proporción esto es debido a infección previa del injerto. El VHC es la causa principal de hepatitis postrasplante.

Los usuarios de drogas intravenosas (UDI) son una población de alto riesgo para esta infección, con prevalencias entre el 60% y el 90%, que en el caso de infectados por el VIH se aproximan al 90%. En el ámbito penitenciario español este es el principal medio de transmisión (88,5%–89,6%)^{4,5} con una *odds ratio* (OD) de prevalencia ajustada* para la infección por VHC de 101,7 (IC 95%:48,2/214,4).

* Probabilidad de padecer infección por virus de la hepatitis C debida a ser usuario de drogas intravenosas independientemente de cualquier otro factor.

Otro mecanismo de transmisión parenteral es la exposición profesional, sobre todo mediante pinchazo accidental con una aguja usada en un paciente infectado, estimándose las tasas de seroconversión entre el 0% y el 1,9% en dos trabajos españoles^{6,7}, hasta el 2,9% en estudios realizados en Japón^{8,9} (con un riesgo medio estimado del 1%) dependiendo de la cuantía del inóculo (menor probabilidad con agujas sólidas), la carga viral y la profundidad del pinchazo¹⁰.

También son prácticas con riesgo de transmisión el *piercing* y los tatuajes cuando se realizan sin las suficientes medidas de asepsia. En el medio penitenciario los tatuajes históricamente son frecuentes (más de la mitad de la población presenta tatuajes o *piercing*) y habitualmente se realizan sin desinfección. Además recientemente ha aumentado la práctica del *piercing* ya sea con objetivo estético o sexual.

Transmisión no parenteral

EL VHC ha sido detectado en la leche materna de portadoras, pero no se han detectado casos en los que la vía de transmisión madre-hijo pueda ser atribuida a este tipo de alimentación, por lo que en la actualidad no existen datos que justifiquen suprimir este tipo de alimentación a los hijos de madres infectadas¹¹⁻¹³.

La eficiencia de la transmisión sexual es muy baja, y aunque no se puede descartar esta vía, se ha demostrado que la prevalencia de serología positiva para el VHC es prácticamente similar en contactos sexuales que en contactos no sexuales del caso índice¹⁴ cuando éste es hemofílico. No obstante el riesgo difiere según el tipo de relación sexual. Las parejas heterosexuales monógamas estables tienen muy bajo riesgo (0% a 0,6% por año), de tal manera que pueden incluso imputarse otras vías de contagio, frente a las personas que tienen múltiples parejas sexuales o enfermedades de transmisión sexual (0,4% a 1,8% por año), seguramente relacionadas con diferentes comportamientos sexuales, o exposición a otras conductas de riesgo como tatuajes, consumo de drogas por vía parenteral, etc.¹⁵. También se han observado epidemias de transmisión sexual de VHC entre varones homosexuales y en este colectivo la asociación entre transmisión sexual de VHC se asocia a ciertas prácticas sexuales con mayor riesgo de laceración de las mucosas.

A pesar de todo, en alrededor del 40% de los casos de infección por VHC no se refiere o no se encuentra una práctica de riesgo conocida, debiéndose valorar la posibilidad de tratarse de un UDI no reconocido o de existir una exposición cutánea olvidada, transmisión sexual o transmisión iatrogénica. Aunque la mayoría de casos no conocidos en nuestro medio se refieren al factor iatrogénico que supusieron los inyectables no desechables (jeringuillas de cristal) que existían en muchas familias, y es debido a esto que la prevalencia aumenta con la edad, muy baja en los más jóvenes y de un 10% en mayores de 65 años.

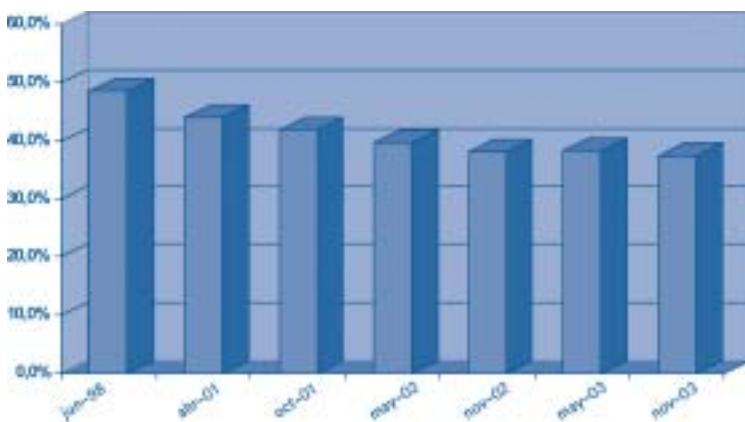
EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia global de la infección por el VHC se estima en un 3%¹⁶ de la población mundial (170 millones de personas), pero varía en las diversas zonas del mundo. Desde el 1,03% de Europa hasta el 4,6% de los países del Este del Mediterráneo o el 5,3% de África¹⁷. En España no existen estudios que reporten datos globales, pero se estima que en torno al 2% de la población general (entre 800.000 y 1.000.000 de personas) está infectada por VHC¹⁸⁻²⁰. En poblaciones con prácticas de riesgo para esta infección como la toxicómana, la prevalencia de VHC puede llegar al 82%²¹.

En las prisiones de todo el mundo existen diferencias importantes respecto a la prevalencia de infección por el VHC. Así en una muestra de 3.930 presos en Inglaterra y Gales²² en el año 2000 se observó un 7%. En Irlanda en el año 2001 se encontró entre 607 internos un 22,0%²³, en Francia un 30,6%²⁴ y en Australia²⁵, Canadá²⁶, California²⁷ y Brasil²⁸ prevalencias sobre el 40%. Si la prevalencia de infección se estudia en presos UDI, las cifras son más elevadas, llegando a ser superiores al 60% en Japón²⁹, Australia²⁵ o Taiwán³⁰.

En las prisiones españolas, la Subdirección General de Sanidad Penitenciaria dependiente del Ministerio de Interior ha notificado – Boletín sobre tratamientos antirretrovirales, infección VIH y hepatitis C de 2003– una prevalencia en el conjunto de las prisiones dependientes de esa Subdirección General que van del 48,6% encontrado en la encuesta transversal realizada en junio de 1998³¹ hasta el 37,4% encontrada en noviembre de 2003 (fig. 3).

Figura 3. Prevalencia de la infección por virus de la hepatitis C en prisiones españolas.



Independientemente de las cifras oficiales, esta prevalencia se ha estudiado en distintos tipos de prisiones y seleccionando la muestra de diversas maneras. En un estudio realizado en población penitenciaria de Valencia³² en el año 1992 entre 759 internados en prisión se encontró un 44,9% de infectados, y si se seleccionaba a la población UDI la proporción era del 94,6%. En la prisión de El Dueso, Cantabria³³, en 1993 y sobre una muestra de 438 internos se encontró que un 54,2% de la población internada presentaba infección por VHC, aumentando la proporción a un 92,6% en pacientes UDI y estando un 17,2% coinfectados por el VIH. En otro estudio, esta vez realizado sobre 1.214 ingresos en 8 prisiones del noroeste español⁵ entre diciembre de 1994 y diciembre de 1995 se encontró un 47,9% de infectados, un 89,6% en la población con antecedentes UDI y que un 92,7% de los infectados por el VIH estaban coinfectados por el VHC. Los autores encontraron en el análisis multivariable que los factores más importantes asociados a la infección por VHC son la condición de ser o haber sido UDI (*odds ratio* = 33,3 [IC95%:25,0/50,0] $p < 0,001$), el haber estado en contacto con el virus de la hepatitis B (HB) entendiendo como tal la seropositividad del HBc Ac (OR=4,17 [IC95%:2,94/6,25] $p < 0,001$), el ser VIH positivo (OR=2,38 [IC95%:1,08/5,26] $p=0,033$) y el ser reincidente en el ingreso en prisión (OR=2,32 [IC95%:1,46/3,60] $p<0,001$). Con el mismo método de selección de pacientes (771 ingresos entre enero de 1997 y diciembre de 1998) en la prisión de Santander³⁴ se encontró un 38% de infectados en la población general (24% en no UDI y 89% en UDI con $p<0,001$ y OR=25,69 [IC95%: 15,00/44,44]).

En el centro penitenciario de Fontcalent, Alicante⁴, y sobre la totalidad de la población internada en julio de 2001 (800 internos de edad media 34,2±6,2 años y 90,8% varones) se encontró una seroprevalencia de VHC del 38,2%, de VIH del 18,9% y de coinfección VHC-VIH del 18,6%. Las variables que de forma independiente se asociaron con la infección por VHC fueron la nacionalidad española (OR ajustada: 16,9 [IC95%:0,9-329,0]) y el antecedente de UDI (OR ajustada 104,8 [IC95%: 49,4-222,2]).

Nos encontramos por tanto en las prisiones españolas, con un porcentaje muy alto de pacientes infectados por el VHC, que aunque ha disminuido en los últimos años, sigue siendo una proporción muy alta de la población penitenciaria, (superior al 35%) y con la particularidad de que una gran parte de esta población infectada por el VHC, también está infectada por el VIH, estando más del 90% de los pacientes infectados por el VIH coinfectados por el VHC⁴. En la población general española infectada por el VIH la prevalencia de anticuerpos por VHC es del 64% según un estudio español multicéntrico³⁵ y de ellos, en el 84% (lo que supone un 54% de todos los infectados por el VIH) se demuestra infección persistente por VHC (PCR ARN-VHC positiva).

Esta alta prevalencia de población penitenciaria infectada por el VHC, unido a la también alta prevalencia de enfermedad hepática moderada o grave secundaria a esta infección en el medio penitenciario estimada en un 65%³⁶ puede conllevar un importante problema de salud en las prisiones españolas, similar a lo que en otras épocas fue la infección por el VIH o la tuberculosis.

HISTORIA NATURAL

Infección aguda

La primoinfección por el VHC es asintomática en casi el 85% de los casos. En el pequeño porcentaje en que puede aparecer una forma aguda, ésta lo hace después de un periodo de incubación que varía por regla general entre 4 a 10 semanas, aunque en un 10%-20% de los casos este periodo se extiende entre las 2 y las 26 semanas.

El cuadro clínico, suele cursar sin ictericia y con elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) menores que las que aparecen en otras hepatitis víricas. Los niveles de ALT suelen elevarse entre las 2-8 semanas tras la exposición. El Anti-VHC (ELISA) puede ser detectable en este periodo en un 70% de los casos, pero en el 30% restante puede seguir negativo hasta 9 meses después, por lo que dicha determinación resulta poco útil para el diagnóstico etiológico en esta fase. En cambio el ARN-VHC (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) puede ser detectado al cabo de 1-2 semanas de la exposición^{37,38}.

Los cuadros graves son muy poco frecuentes (menor del 5%), y las formas fulminantes muy raras (menor del 1%).

Infección crónica

La evolución de la infección por virus C puede ser:

- Resolución definitiva. Poco frecuente (10%-15%).
- Cronicidad: Es la evolución más probable (70%-85%). Todavía más frecuente si la hepatitis es postransfusional.

De forma convencional se ha establecido que se trata de una infección crónica cuando existe elevación de las transaminasas y/o positividad del ARN-VHC en suero por un periodo superior a 6 meses³⁹.

La evolución de la enfermedad se ve condicionada por varios factores como la forma de contagio, el tamaño del inóculo (mucho mayor en la hepatitis postransfusional), el genotipo, la coinfección con virus de la hepatitis B u otras enfermedades virales, el abuso del alcohol y la hipertransaminasemia, pero los factores más importantes en la evolución y resolución son la edad en el momento del contagio y el sexo. Es muy buena en el recién nacido o niños pequeños y en mujeres jóvenes (resolución de un 50%) y evoluciona a cronicidad en mayor grado en hombres, sobre todo mayores de 50 años, dándose también una mayor progresión de las lesiones.

La hepatitis crónica puede evolucionar a:

- Hepatitis crónica sin hipertransaminemia (10%-20%). Esta situación puede ser temporal o definitiva y no excluye la producción de lesión histológica hepática, aunque en general se asocia con estadios menos avanzados.
- Hepatitis crónica (\pm 10 años). El aumento de trasaminasas es típicamente oscilante. Aunque lo característico es que curse de manera asintomática, en ocasiones pueden aparecer síntomas generales inespecíficos relacionados con la afectación hepática o manifestaciones extrahepáticas.
- Cirrosis hepática (\pm 20 años). Aparece entre el 10% y el 20% de los pacientes con hepatitis crónicas. Se han descrito varias circunstancias que pueden acelerar la evolución a cirrosis: coinfecciones por otros virus de la hepatitis, abuso de alcohol, infección por VIH, HLA-B54.
- Hepatocarcinoma (\pm 30 años). La incidencia de hepatocarcinoma sobre pacientes con cirrosis hepática por hepatitis C se estima entre un 1% y un 4% anual. En un estudio publicado recientemente se estima una tasa del 13,4% a 5 años. La incidencia en hepatopatía crónica no cirrótica es muy inferior⁴⁰.

Se puede concluir que la infección por el VHC produce a medio-largo plazo y en un gran porcentaje (55%-70% de los infectados) morbilidad hepática y extra-hepática. En determinadas situaciones esta morbilidad puede ser de gravedad (aparición de cirrosis y hepatocarcinoma) y conllevar mortalidad en cifras no claramente establecidas pero que podrían variar entre el 6%-15% de los infectados, constituyendo en la actualidad la primera causa de trasplante hepático, tanto en Europa como en EE.UU.⁴¹.

Los factores que pueden acelerar esta evolución (coinfecciones, alcohol, VIH) están presentes con relativa frecuencia en la población penitenciaria infectada.

PREVENCIÓN

En el control de la infección por el VHC es fundamental la prevención, tanto primaria como secundaria.

Prevención primaria

El objetivo es evitar el contagio del virus de la hepatitis C a personas sanas. Dado que no existe actualmente una vacuna contra la hepatitis C los esfuerzos preventivos se centran en disminuir las posibilidades de exposición al virus.

Transmisión parenteral

Actualmente, con la práctica de excluir a los pacientes infectados por el VHC o con riesgo para esta infección como donantes de sangre, plasma, semen u órganos, así como con la extensión de la inactivación viral de hemoderivados incluso de los preparados con inmunoglobulinas, se ha reducido prácticamente a cero la transmisión mediante transfusiones y recepción de hemoderivados, tejidos u órganos. También es muy difícil en estos momentos la transmisión a pacientes en hemodiálisis si se mantienen las normas estandarizadas (determinación de ARN).

El consumo de drogas por vía parenteral es todavía una causa importante de transmisión de este virus. En un estudio reciente realizado en 15 centros penitenciarios⁴² un 36,8% de una muestra aleatoria de pacientes infectados por el VIH (coinfectados por VHC en una proporción mayor del 90%) referían consumo de drogas por vía intravenosa en prisión, lo que puede dar una idea del riesgo que esta práctica conlleva en el medio penitenciario.

Para conseguir la disminución de este tipo de transmisión en el medio penitenciario es fundamental:

- 1) Disminuir la incidencia de consumo de drogas por vía intravenosa mediante técnicas de educación para la salud dirigidas a los UDI.
- 2) Incluir a los pacientes UDI en programas de drogas, (tratamientos de mantenimiento con metadona u otros).
- 3) Evitar que se compartan jeringuillas y otro material de inyección a través de los programas de intercambio de jeringuillas.
- 4) Educación para un uso higiénico de este material cuando persista esta práctica.

Se debe informar a todas las personas que están considerando tatuarse o ponerse un *piercing* de los riesgos potenciales de adquirir infecciones a través de estos procedimientos. Estas maniobras podrían ser fuente de infección si el equipo no es estéril o si el tatuador o la persona que realiza el *piercing* no sigue los procedimientos higiénicos apropiados (guantes estériles, lavado de manos, desinfección de materiales y superficies).

En un medio con prevalencias tan altas como el penitenciario se debe promover una educación para la salud correcta que enseñe a todos los internos a evitar compartir artículos de cuidado personal que puedan contaminarse con sangre (por ejemplo cepillos dentales) y el riesgo que puede suponer el contacto con sangre.

Transmisión no parenteral

Se debe ofrecer consejo a las mujeres embarazadas infectadas acerca de la posibilidad de transmisión del virus. Actualmente no se desaconseja la lactancia materna.

A las personas con riesgo de transmisión sexual se les debe informar que aunque la eficacia de este mecanismo de transmisión es baja, el único medio de reducir la incidencia de infección es el uso correcto de preservativos si no existe una pareja estable.

También los profesionales sanitarios penitenciarios deben extremar las medidas de precaución, manejo cuidadoso de agujas y otros artículos filosos. Los profesionales deben vacunarse contra la hepatitis B. Toda persona con práctica de riesgo para el VHC debe ser vacunado contra la hepatitis B.

Prevención secundaria

En este nivel de prevención las actividades están orientadas hacia las personas infectadas teniendo como objetivo el evitar que la enfermedad progrese y limitar el daño o las complicaciones de la misma. Se ha demostrado que, a diferencia de la persona sin hepatopatías, en pacientes con hepatitis crónica C el consumo de alcohol en cualquier cuantía favorece la progresión a enfermedad hepática avanzada. Por todo ello en la medida de lo posible los pacientes con hepatitis crónica C deben evitar el consumo de alcohol, siendo esta la medida de prevención secundaria más importante.

Los pacientes coinfectados por VIH tienen una progresión más rápida de la hepatitis crónica C. Datos recientes sugieren que los pacientes coinfectados pero tratados

con antirretrovirales pueden tener una evolución más benigna de la hepatopatía, pudiendo por tanto considerarse el TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad) en estos pacientes una medida de prevención secundaria de su hepatopatía. Los pacientes con hepatitis crónica C tienen un riesgo de progresión mayor si están coinfectados por VHB y pueden tener un mayor riesgo de hepatitis fulminante⁴³ que la población general si adquieren una infección por VHA. Por ello en pacientes infectados por VHC susceptibles a infección por VHA o VHB se debe indicar la vacunación frente a estos virus.

A medio camino entre la prevención primaria y la secundaria se encuentra la búsqueda activa de casos asintomáticos. En el medio penitenciario se debe ofrecer realizar la serología de VHC a todo interno y se debe recomendar especialmente a los que presenten prácticas de riesgo. A las personas con prácticas de riesgo y serología de VHC negativa se debe ofertar su repetición periódica.

Entre las medidas de prevención secundaria se debe incidir⁴⁴ en: a) identificación de las personas infectadas; b) asesoramiento a los infectados respecto a la necesidad del diagnóstico y la indicación eventual de tratamiento. Un tratamiento adecuado no sólo puede conseguir una respuesta virológica sostenida, sino que al disminuir la prevalencia de pacientes con infección puede contribuir a disminuir la propagación, y c) educar a las personas infectadas con el fin de minimizar la transmisión del virus con medidas con recomendaciones como la de no compartir útiles de aseo.

CONCLUSIONES

La prevalencia de infección por VHC en prisiones superior al 35%, y la historia natural de esta enfermedad condicionada por las características de la población penitenciaria hacen suponer que la enfermedad hepática será a medio plazo un importante problema de salud en el medio penitenciario.

Se debe ofrecer en el medio penitenciario a todos los internos la realización de serología de VHC, y se debe recomendar su realización a los que presenten prácticas de riesgo.

Se debe vacunar contra la hepatitis A y la B a los pacientes con hepatitis C y serologías negativas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;88:359-62.
- 2 Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2000;132:296-305.
- 3 Esteban JI, Genesca J, Alter HJ. Hepatitis C: molecular biology, pathogenesis, epidemiology, clinical features, and prevention. *Prog Liver Dis*. 1992;10:253-82.
- 4 Saiz de la Hoya P, Bedía 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.
- 5 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 Pública*. 1998; 72:43-51.
- 6 Hernández E, Bruguera M, Puyuelo T, Barrera JM, Sánchez-Tapias JM, Rodés J. Risk of needle-stick injuries in the transmisión of hepatitis C virus in hospital personnel. *J Hepatol*. 1992; 16:56-8.
- 7 Pérez-Trallero E, Cilla G, Saenz JR. Occupational transmission of HCV. *Lancet*. 1994; 344: 548.
- 8 Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Nakano Y, Furuta S, Nishioka K, et al. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Intern Med*. 1991;115:367-9.
- 9 Mitsui T, Iwano K, Masuko K, Yamazaki C, Okamoto H, Tsuda F, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident *Hepatology*. 1992; 16: 1109-14.
- 10 Susuki K, Mizokami M, Lau JY, Mozoguchi N, Kato K, Mizuno Y, et al. Confirmation of hepatitis C virus transmission through needlestick accidents by molecular evolutionary analysis. *J Infect Dis*. 1994; 170:1575-8.
- 11 Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML. Mother-to-infant transmisión of hepatitis C virus. *J Hepatol*. 1999; 31 Suppl 1:96-100.
- 12 Polywka S, Schroter M, Feucht HH, Zollner B, Langs R. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. *Clin Infect Dis*. 1999; 29: 1327-9.
- 13 Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2002; 36:S106-13.
- 14 Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med*. 1991;115:764-8.
- 15 Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36:S99-105.
- 16 WHO. Global surveillance and control of hepatitis C. *J Viral Heart*. 1999;6:35-47.
- 17 WHO. Global distribution of hepatitis A, B and C 2001. *Wkly Epidemia Rec*. 2002; 77:41-8.
- 18 Sola R, Cruz De Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jordi R, et al. Prevalencia de las hepatitis B y C en diversas comarcas de Cataluña: estudio transversal. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:90-5.
- 19 Riestra S, Fernández E, Leiva P, García S, Ocio G, Rodrigo L. Prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en población general del norte de España. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:477-819.

- 20 García-Fulgueiras A, Tormo MJ, Rodríguez T, Pérez-Flores D, Chirlaque D, Navarro C. Prevalence of hepatitis B and C markers in the south-east of Spain: an unlinked community-based serosurvey of 4.203 adults. *Scand Infect Dis.* 1996;2:17-20.
- 21 Esteban J, Gimeno C, Aragonés A, Barril J, Pellin Mde L. Prevalencia de infección por virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis C en una cohorte de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona. *Med Clin (Barc).* 2003;120:765-7.
- 22 Weild AR, Gill ON, Bennett D, Livingstone SJ, Parry JV, Curran L. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C antibodies in prisoners in England and Wales: a national survey. *Commun Dis Public Health.* 2000;3:121-6.
- 23 Long J, Allwright S, Barry J, Reynolds SR, Thornton L, Bradley F, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis B, hepatitis C, and HIV and risk factors in entrants to Irish prisons: a national cross sectional survey. *BMJ.* 2001;323:1209-13.
- 24 Hedouin V, Gosset D. Infection with hepatitis C virus in a prison environment. A prospective study in Loos-lez-Lille, France. *Gastroenterol Clin Biol.* 1998;22:55-8.
- 25 Butler T, Spencer J, Cui J, Vickery K, Zou J, Kaldor J. Seroprevalence of markers for hepatitis B, C and G in male and female prisoners-NSW, 1996. *Aust N Z J Public Health.* 1999 23:377-84.
- 26 Ford PM, White C, Kaufmann H, MacTavish J, Pearson M, Ford S, et al. Voluntary anonymous linked study of the prevalence of HIV infection and hepatitis C among inmates in a Canadian federal penitentiary for women. *CMAJ.* 1995; 153:1605-9.
- 27 Ruiz JD, Molitor F, Sun RK, Mikanda J, Facer M, Colford JM Jr, et al. Prevalence and correlates of hepatitis C virus infection among inmates entering the California correctional system. *West J Med.* 1999; 170:156-60.
- 28 Guimaraes T, Granato CF, Varella D, Ferraz ML, Castelo A, Kallas EG. High prevalence of hepatitis C infection in a Brazilian prison: identification of risk factors for infection. *Braz J Infect Dis.* 2001; 5:111-8.
- 29 Nara K, Kawano M, Igarashi M. Prevalence of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection among female prison inmates in Japan. *Nippon Koshu Eisei Zasshi.* 1997;44:55-60.
- 30 Chang CJ, Lin CH, Lee CT, Chang SJ, Ko YC, Liu HW. Hepatitis C virus infection among short-term intravenous drug users in southern Taiwan. *Eur J Epidemiol.* 1999;15:597-601.
- 31 Estudio Transversal (junio de 1998) sobre la sanidad penitenciaria española. Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Observatorio español sobre drogas: informe 3 (1999). Población Penitenciaria: indicadores de prisiones. Plan Nacional sobre drogas. [Consultado 23.12.03]. Disponible en: <http://www.mir.es/pnd/observa/html/penint.htm>.
- 32 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.
- 33 Borraz JR. Estudio de Prevalencias de hepatitis víricas y coinfección VIH en el C.P. el Dueso. [Abstract 24]. Libro de Ponencias y Comunicaciones II Congreso Nacional de Sanidad Penitenciaria. Barcelona: 1998; 339.
- 34 Pallas JR, López-Sánchez A, Fontecilla N. Epidemiología de las infecciones víricas prevalentes en el medio penitenciario. *SEMERGEN.* 2003;29:4-7.
- 35 Pacheco R, Hernández S, Díez S, Díez J, Arribas JR, García P, et al. Características clínicas y epidemiológicas de la infección por el VIH en España y prevalencia de las coinfecciones por virus

de hepatitis. Resultados finales del estudio Gesida 29/02 FIPSE 12185/01. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004; 22 Supl 1: 240-1.

- 36 Murcia J, Portilla J, Palazón JM, Paya A, Saiz de la Hoya P, Bedia M, et al. Enfermedad hepática moderada-grave asociada a virus de la hepatitis C en población reclusa. Prevalencia y factores asociados. [Abstract 369]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004; 22 Supl 1:132.
- 37 Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol.*1992; 16:273-81.
- 38 Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The sentinel counties chronic non-A,non-B hepatitis study team. *New Engl J Med.* 1992; 327:1899-905.
- 39 Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainon OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med.* 1999; 341:556-62.
- 40 Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, Degott C, Guettier C, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut.* 2000;47:131-6.
- 41 Rakela J, Vargas HE. Hepatitis C: Magnitude of the problem. *Liver Transp.* 2002; 8 Suppl 1: S3-6.
- 42 Portilla J, Saiz de la Hoya P, García Guerrero J, Sánchez Payá J, Marco A, Moreno S y Grupo de Estudio de Resistencias en Prisiones (EREP). Situación clínica, virológica e inmunológica de la población reclusa con Infección VIH en los centros penitenciarios españoles, 036. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22 Supl 1:14.
- 43 Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998;338:286-90.
- 44 Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* October 16, 1998 / Vol. 47 / No. RR-19 Disponible en: <ftp://ftp.cdc.gov/pub/Publications/mmwr/rr/rr4719.pdf>.

CAPÍTULO 2

PASOS DIAGNÓSTICOS EN LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C. EL PAPEL DE LA BIOPSIA HEPÁTICA EN LA INDICACIÓN DE TRATAMIENTO

A. Marco Mouriño y N. Teixidó i Pérez

Servicios Médicos. Centro Penitenciario Barcelona hombres.

Correspondencia: A. Marco Mouriño.

Servicios Médicos.

Centro Penitenciario Barcelona hombres.

C/ Entenza 155.

08029 Barcelona.

Correo electrónico: 23074amm@comb.es

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C, como ya se ha comentado en el capítulo anterior, está ampliamente extendida en el mundo. Su prevalencia, no obstante, varía notablemente en dependencia del país estudiado y, sobre todo, del mecanismo de transmisión de la infección, que condiciona el grupo de población afectada. En España el principal colectivo infectado es el de los usuarios de drogas endovenosas, notablemente representado en las prisiones españolas, donde el 22% de los nuevos ingresados reconoce utilizar la vía parenteral como forma habitual de consumo de drogas ilegales¹. Se estima globalmente que en la población penitenciaria española la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) alcanza el 37%-47%²⁻⁵ y que más del 90% de los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) están, además, coinfectados por el VHC²⁻⁶.

Aunque la historia natural de la hepatitis C puede ser benigna, especialmente tras pocos años de evolución, la aparición a largo plazo de lesiones graves e irreversibles es frecuente, por lo que es necesario identificar y tratar a los pacientes susceptibles de tratamiento. El diagnóstico de la infección por el VHC se basa en la práctica clínica en la presencia de anticuerpos específicos antiVHC, lo más frecuente, o en la detección del virus en sí, bien a través de su genoma (diagnóstico molecular) o de sus proteínas estructurales (detección de antigenemia). Sin embargo, es importante distinguir entre la detección de anticuerpos específicos antiVHC, que sólo indica contacto previo con el agente viral, de la detección del virus, que refleja la presencia de infección activa.

Cribado y pruebas diagnósticas de la infección por virus de la hepatitis C

Aunque las pruebas serológicas no son infalibles, han mejorado extraordinariamente en los últimos años. Los primeros métodos empleados, los enzimoimmunoanálisis (ELISA) de primera generación, contenían exclusivamente epítomos de la proteína NS4 y originaban un número elevado de falsos positivos. Actualmente, los ELISA de tercera generación, económicos, sencillos y de mayor sensibilidad al incorporar antígenos del core y de las regiones NS3/NS4 y NS5, detectan anticuerpos antiVHC en una hepatitis aguda a partir de la elevación inicial de las transaminasas, habitualmente después de las 6-8 semanas. Si la infección se resuelve, la reactividad para antiVHC se debilita, pero el anticuerpo puede ser detectado durante largo

tiempo. Si la infección se cronifica, hecho frecuente, suele permanecer detectable de forma continuada.

La especificidad y sensibilidad del ELISA de tercera generación es elevada, pero continúa teniendo el inconveniente de su valor predictivo positivo, muy alto en grupos de alto riesgo como los usuarios de drogas intravenosas (UDI), pero con elevados falsos positivos cuando se trata de grupos con prevalencias bajas como los donantes de sangre, donde el porcentaje de falsos positivos puede alcanzar el 40%⁷⁻⁹.

Por otra parte, tampoco es infrecuente la presencia de falsos negativos en pacientes con inmunodeficiencias, congénitas o adquiridas, o en pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor. Por ello, para la confirmación del resultado antiVHC se han utilizado clásicamente pruebas inmunoenzimáticas en forma de inmunoblot (RIBA), aunque la introducción de los métodos de amplificación génica del ARN (PCR) son en la actualidad la prueba de elección para confirmar o no la presencia del VHC en los casos en que ello se estime necesario. Básicamente, los pacientes con transaminasas elevadas y serología antiVHC positiva no requieren pruebas de confirmación, especialmente si el valor predictivo pre-prueba de un resultado positivo es alto (grupos de alta prevalencia de infección por VHC), aunque la PCR es necesaria si se pretende plantear tratamiento antiVHC. Por el contrario, si el paciente tiene serología antiVHC positiva y transaminasas normales debe confirmarse la infección, sobre todo si no pertenece a ningún grupo de riesgo, mediante PCR-ARN o RIBA, aunque esta última prueba está en desuso en la actualidad. La información de estas pruebas, no obstante, es diferente y complementaria. Así en un paciente con serología antiVHC positiva por ELISA si la PCR de VHC es positiva nos informa de que el paciente presenta una infección activa por VHC, pero si es negativa no diferencia entre un falso positivo y una exposición previa a VHC con erradicación posterior de la infección. En este caso es necesaria una prueba de RIBA para descartar que el ELISA positivo sea un falso positivo. Si el paciente está con tratamiento inmunosupresor, hemodiálisis o presenta inmunodepresión, debe solicitarse ARN-PCR ante la sospecha de infección por el VHC.

En la tabla 1 se muestran las recomendaciones de cribado del VHC según el riesgo de infección.

Tabla 1. Recomendación de cribado antiviral de la hepatitis C según grupo y probabilidad de riesgo de infección.

Grupo	Riesgo de infección	Recomendación de cribado antiVHC
UDI	Alto	Sí
Receptores de factores de coagulación antes de 1987	Alto	Sí
Pacientes con hipertransaminemia	Alto	Sí
Infectados por el VIH*	Alto	Sí
Receptores de sangre u órganos antes de 1992	Medio	Sí
Pacientes en hemodiálisis	Medio	Sí
Pacientes intervenidos de cirugía mayor antes de 1992	Medio	Sí
Personas con enfermedades hepáticas sin diagnosticar	Medio	Sí
Donantes de órganos o tejidos para trasplantes	Medio	Sí
Población penitenciaria	Medio	Aconsejable
Recién nacidos de madres infectadas	Medio	Después de 12-18 meses
Personal sanitario	Bajo	Sólo si se produce exposición
Personas promiscuas	Bajo	No
Pareja sexual estable de infectado	Bajo	No

UDI: usuarios de drogas intravenosas; VHC: virus de la hepatitis C.

* Aunque habitualmente no está indicado, es recomendado por la *US Public Health Service (USPHS) and Infections Disease Society of America (IDSA)* y parece aconsejable en medios como las prisiones donde más del 90% de los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son UDI.

Diagnóstico de hepatitis crónica por virus de la hepatitis C

De manera convencional se afirma que hay infección crónica por el VHC cuando aparece una alteración mantenida de la cifra de transaminasas durante un periodo de más de 6 meses y, además, se demuestra la presencia de ARN del virus C en suero. Sin embargo, un porcentaje de pacientes que alcanza el 25%-30% tienen cifras normales de transaminasas aun con presencia de viremia. Aunque en estos casos se ha considerado clásicamente que las lesiones hepáticas graves eran infrecuentes y por consiguiente no era beneficiosa la prescripción de tratamiento

antiviral^{10,11}, se ha observado que la ausencia de hipertransaminemia no indica obligatoriamente inexistencia de lesión histológica y no puede ser, por tanto, un factor excluyente del inicio de tratamiento^{12,13}. Por otra parte, y aunque se había manifestado también que los pacientes con transaminasas normales eran malos respondedores al tratamiento antiVHC, un reciente estudio ha confirmado que pueden tratarse con éxito¹⁴.

Para determinar la existencia de viremia y, por consiguiente, de replicación viral, se utiliza el ARN-VHC. Su identificación no es fácil porque la concentración de viriones es baja en algunos casos. Para la detección, se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que puede ser cualitativa y cuantitativa. El método cualitativo es más sensible y económico, pero como su denominación indica carece de valores numéricos. Del método cuantitativo las técnicas más frecuentemente utilizadas son: a) la RT-PCR de Roche: Amplicor HCV Monitor de Roche, y b) el branchead DNA de Bayer: *Bayer Diagnostics, Emeryville, CA*. La primera técnica tiene un límite de detección de 100-1.000 copias/ml y la segunda de 200.000 copias/ml, aunque utilizan un estándar diferente y sus resultados no son comparables entre sí. Por ello, se recomienda que el resultado (sea cual fuere la técnica que se utilice) se exprese en unidades internacionales (UI) correspondiendo 1UI a 2,8 copias/ml.

La determinación de la PCR suele realizarse en sangre, pero puede efectuarse también en otros fluidos corporales o en el tejido hepático. El grado de viremia detectado no se correlaciona con la gravedad de la lesión hepática, ni predice la historia natural, por lo que el ARN-VHC debe utilizarse exclusivamente para fines diagnósticos (confirmación de infección activa) y terapéuticos (indicación y monitorización del tratamiento).

Pruebas de laboratorio complementarias en la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C

En los pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica por VHC debe efectuarse una anamnesis específica, exploración física y pruebas de laboratorio complementarias. El contenido básico de la anamnesis puede observarse en la tabla 2. La exploración física debe dirigirse a confirmar o descartar la presencia de estigmas de hepatopatía (ascitis, edemas, hepato-esplenomegalia, *flapping tremor*, ictericia subconjuntival, presencia de circulación colateral abdominal y lesiones de rascado por colostasis). Las pruebas de laboratorio tienen tres objetivos:

- 1) Determinar la presencia de inflamación y necrosis hepática.
- 2) Evaluar el grado de función hepática (funciones de síntesis y metabolismo hepático).

3) Establecer, además de la presencia y cantidad de virus en sangre, el tipo de virus (genotipo) de que se trata. En la tabla 3 se presenta el estudio básico de laboratorio complementario a realizar en el paciente con hepatitis crónica por VHC.

Tabla 2. Contenido básico de la anamnesis en pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C.

• **Antecedentes familiares**

• **Antecedentes personales**

1. Tranfusiones y hemoderivados
 2. Intervención quirúrgica mayor/menor o ingreso hospitalario
 3. Exposiciones de riesgo
-

• **Hábitos**

1. Consumo de drogas ilegales
 2. Uso de drogas por vía parenteral o nasal
 3. Promiscuidad sexual
 4. Tatuajes o *piercing*
 5. Consumo de alcohol y/o fármacos
 6. Riesgo laboral
-

• **Patologías concomitantes**

1. Obesidad
 2. Enfermedades tiroideas
 3. Diabetes
 4. Hiperlipidemia
 5. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
 6. Enfermedades autoinmunes
 7. Insuficiencia cardíaca
-

• **Síntomas y/o signos de daño hepático**

1. Astenia y anorexia
 2. Fiebre o febrícula
 3. Náuseas o vómitos
 4. Prurito
 5. Dolor en hipocondrio derecho
 6. Arañas vasculares u otros estigmas de hepatopatía crónica
 7. Mialgias
 8. Edemas
 9. Otros
-

Tabla 3. Estudio básico complementario en el paciente diagnosticado de hepatitis crónica C.

Hemograma completo y VSG

Bioquímica con función hepática y otras:

AST y ALT

Fosfatasa alcalina y GGT

Albúmina

Protombina

Bilirrubina total y directa

Sideremia, ferritina y saturación de la transferrina

Glucosa, urea/creatinina, triglicéridos, colesterol

Ceruloplasmina y cupruria

TSH, T3, T4, T4 libre*

Anticuerpos antitiroideos: antimicrosomales o antiperoxidasa (TPO) y antitiroglobulina*

Autoanticuerpos: ANA, ASMA, AMA y LKM

Hb glucosilada*

Alfa-1 antitripsina

Serología VHB (HBSAg, antiHBC, antiHBS)

Serología VHA Ac. VHA (Ig G)

Serología VIH si hábitos de riesgo

Marcadores tumorales: alfafetoproteína

Sedimento urinario

Prueba de embarazo*

* Parámetros a incluir sólo en analítica previa al inicio del tratamiento con interferón pegilado más ribavirina.

VSG: velocidad de sedimentación globular; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato transaminasa; GGT: gammaglutamiltranspeptidasa; TSH: hormona estimuladora del tiroides; T3: triyodotironina; T4: tiroxina; ANA: anticuerpos antinucleares; ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; AMA: anticuerpos antimitocondriales; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. LKM: (*liver-kidney microsomal*) anticuerpos microsomales contra hígado y riñón; Hb: hemoglobina; VHB: virus de la hepatitis B; HBS Ag: antígeno de superficie de la HB; antiHBC: anticuerpos anticore de HB; antiHBS: anticuerpos contra el antígeno de superficie de la HB; VHA: virus de la hepatitis A; Ac. VHA (Ig G): anticuerpos contra el VHA (inmunoglobulina G).

Las técnicas de biología molecular permiten determinar el virus que produce la infección. El VHC muestra una gran variabilidad genética. Al tratarse de un virus con un genoma constituido por ARN presenta un elevado porcentaje de mutaciones producidas, en primer lugar, por errores en los mecanismos enzimáticos ARN polimerasa-ARN dependiente durante el proceso de replicación y, en segundo lugar, por la ausencia de mecanismos correctores asociados (que sí presentan las ADN polimerasas de los virus ADN y los organismos celulares). Esta gran heterogeneidad queda reflejada por la existencia de diferentes genotipos (término que se refiere a la variabilidad genética observada en los genomas de diferentes aislados virales) y de las denominadas cuasiespecies (variables genéticas muy próximas entre sí y alrededor de una secuencia dominante). La tasa de mutaciones del VHC es del orden de 1 por cada 10^4 ó 10^5 nucleótidos, lo que representa una mutación por cada genoma completo transcrito¹⁵. En líneas generales, un paciente suele estar infectado por un único genotipo del VHC pero suele presentar varias cuasiespecies del virus, que acostumbran a aumentar con el tiempo. La elevada variabilidad genética permite al VHC desarrollar con rapidez mecanismos adaptativos que permiten evadir la respuesta inmune o la presión farmacológica y esto tiene importantes implicaciones tanto para la prevención de la infección, a través del desarrollo de una vacuna eficaz, como para el tratamiento.

La caracterización genómica del VHC puede realizarse por técnicas de enzimo-inmunoanálisis (serotipo), pero su utilidad está limitada en los pacientes inmunocomprometidos o en hemodiálisis. Por el contrario, la secuenciación mediante PCR de la región NS5B del VHC permite identificar los 6 genotipos principales y más de 50 subtipos. Cada genotipo se designa con un número árabe y cada subtipo por una letra minúscula, según el orden de descubrimiento (por ejemplo: 1a, 1b, etc.). El interés de esta clasificación no es meramente académico sino que tiene trascendencia clínica, ya que algunos genotipos (el 1 y el 4, básicamente) presentan una peor respuesta al tratamiento. La determinación del genotipo, no obstante, debe realizarse una sola vez y quedar limitada a estudios epidemiológicos y, sobre todo, a pacientes candidatos a tratamiento antivírico.

Pruebas de imagen

La ecografía hepática es la prueba de elección como técnica de imagen en los pacientes con VHC e hipertransaminemia. Es una herramienta útil para el estudio de lesiones ocupantes de espacio y enfermedades hepáticas, sobre todo cuando existe alteración de la estructura, y permite moderadamente descartar que la alteración hepática no se deba a otra causa diferente al VHC. Exceptuando estos casos,

generalmente poco frecuentes, la ecografía no suele aportar información relevante ya que no diferencia las distintas etapas de la hepatitis C ni es capaz de revelar datos sugestivos de cirrosis en sus primeras fases. En los pacientes con hepatitis crónica por VHC están indicadas ecografías periódicas (el intervalo dependerá del estadio de fibrosis observado en la última biopsia hepática) para detectar precozmente la evolución a cirrosis hepática. El contorno hepático nodular, el aumento del lóbulo caudado, la dilatación de la vena porta, y la esplenomegalia son los signos ecográficos que deben hacer sospechar la existencia de cirrosis. Si el paciente ha desarrollado cirrosis y tiene más de 55 años y plaquetopenia, debe solicitarse α -fetoproteína y ecografía semestral para la detección precoz de lesiones neoplásicas hepáticas.

Otras técnicas, como la tomografía axial computarizada (TAC) y/o la resonancia magnética nuclear (RMN), se reservan exclusivamente para casos en que el resultado de la ecografía sea dudoso o haya lesiones sospechosas de hepatocarcinoma.

Biopsia hepática

Históricamente se ha considerado que la tarea primordial del médico cuando examinaba a un paciente con una infección por VHC era identificar la actividad inflamatoria y necrosis hepática, así como la fase de fibrosis y la reversibilidad de los cambios descubiertos. Ello, junto con la valoración clínica y los parámetros del laboratorio, permitía prever el curso de la hepatitis y determinar el plan terapéutico en cada caso específico. Algunos estudios estiman que el estadio de fibrosis, desde incipiente hasta altamente establecida, puede observarse hasta en el 40% de los pacientes con VHC^{16,17} y en más del 85%-90% de los coinfectados VHC/VIH¹⁸⁻²⁰. Generalmente, la presencia de fibrosis se ha asociado con la edad (más en los de edad más avanzada), el sexo masculino, la antigüedad de la infección (más en los de mayor antigüedad), el hábito de consumo de alcohol, la alteración de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), la coinfección con el VIH y el VHB, y la presencia de linfocitos CD4 bajos²¹⁻²⁹.

Hay consenso en que la biopsia hepática es el mejor método para evaluar la severidad de las hepatitis crónicas, ya que puede proporcionar información sobre el grado de actividad inflamatoria, el estadio de fibrosis, la presencia de esteatosis, el depósito de hierro, la posible concurrencia de enfermedad alcohólica hepática, e incluso -aunque con menor frecuencia- puede permitir diagnosticar etiologías no sospechadas de daño hepático. Por consiguiente, facilita información diagnóstica y pronóstica. No obstante, la disponibilidad de nuevos datos virológicos, un mayor

conocimiento sobre prevalencia de fibrosis en mono y coinfectados, la aparición de nuevas formulaciones de interferón y la mayor eficacia de la terapia combinada, han generado una notable controversia sobre la necesidad o no de disponer de información histológica antes de iniciar el tratamiento³⁰⁻³³, sobre todo –aunque no sólo– en los coinfectados por VIH/VHC.

A pesar de sus ventajas la biopsia tiene también inconvenientes relevantes: a) es un método invasivo que puede originar complicaciones, algunas potencialmente graves aunque ciertamente infrecuentes (prevalencia inferior al 0,5%); b) es un procedimiento no bien acogido, y a veces rechazado, por un porcentaje alto de pacientes que muestran interés en realizar tratamiento; c) es un método caro, tanto en costes directos (se calcula que su precio en EE.UU. es aproximadamente de 1.500–2.000 \$) como indirectos (bajas laborales y otros)³³; d) la biopsia proporciona información no siempre segura, ya que puede estar mediatizada por la elección de la zona donde se realiza la punción-biopsia e, incluso, por la interpretación del patólogo, y e) es un procedimiento de disponibilidad habitualmente limitada que puede retrasar, a veces gravemente, la decisión terapéutica, sobre todo cuando se plantea realizar a colectivos (como el penitenciario) con prevalencias de infección que alcanzan el 40% y varias decenas de miles de infectados, muchos de ellos coinfectados con el VIH y, por tanto, de evolución a cirrosis en menor periodo de tiempo.

Por consiguiente, y sin dudar de la información (muy valiosa) que proporciona la biopsia hepática, la necesidad imperiosa de realizar esta prueba como paso previo a la instauración del tratamiento antiviral es un tema para el que no existe consenso en la actualidad³⁰⁻³⁴ y que resulta extraordinariamente controvertido. Por una parte, porque de forma generalizada la realización de biopsia hepática comparada con el tratamiento empírico de todos los pacientes no resulta costo-efectiva e incluso su selección puede implicar, en opinión de algunos autores^{30,35}, la pérdida de hasta el 6% de posibles respondedores. Por otro lado, porque hay situaciones en las que esta prueba no parece estrictamente imprescindible y, además, puede ser éticamente dudoso que una escasa disponibilidad o el rechazo del paciente condicione o retrase excesiva y arriesgadamente, como ocurre con los infectados por el VIH, la indicación de tratamiento.

Con objeto de restringir la indicación de la biopsia, se han diseñado y probado numerosos métodos no invasivos predictivos de fibrosis^{17,36-44} que suelen combinar 4 ó 5 parámetros y que, en algunos casos, presentan tasas de especificidad y sensibilidad superiores al 90%³⁶ y que, a criterio de algunos autores¹⁷, pudieran evitar hasta un tercio de las biopsias que se efectúan en la actualidad. Estos métodos, de

aplicación sencilla, pueden ser valiosos y útiles, sobre todo cuando existen problemas de disponibilidad para la realización de la punción-biopsia, aunque no alcancen a proporcionar el grado de información de esta última^{11-14,45,46}.

Hasta el momento, el *Nacional Institut of Health* (NIH)¹⁴ recomienda globalmente la realización de biopsia, pero otros Comités Asesores no la estiman imprescindible en todos los casos⁴⁷ e incluso, en algunos países como Suecia, el Comité Nacional de Expertos⁴⁸ ha acordado el tratamiento de los infectados por VHC con genotipos 2 y 3 sin necesidad de biopsia previa. Parece indudable, como ya se ha resaltado, que la información que proporciona la punción-biopsia no es sustituible por ninguna otra prueba en la actualidad y, por lo tanto, si la disponibilidad es absoluta o muy alta, no parece haber motivos clínicos que desaconsejen su realización, aunque las aportaciones coste/beneficio no parecen justificarla. Además, si el paciente la rechaza o el acceso a la prueba está limitado, como lamentablemente ocurre con relativa frecuencia, en muchos casos sería éticamente discutible el retraso del tratamiento.

Recientes recomendaciones⁴⁹⁻⁵¹ indican que los pacientes VHC/VIH, dada la alta velocidad de progresión del daño hepático que presentan⁵²⁻⁵⁴ y que el 87%-96% presentan lesiones fibróticas¹⁸⁻²⁰, deben ser considerados globalmente candidatos prioritarios a la prescripción de tratamiento anti-VHC, ya que aunque el tratamiento es menos eficaz que en pacientes mono infectados resulta más eficiente. Además, muy probablemente, casi todos los individuos coinfectados con ALT elevadas deban ser considerados también como portadores de fibrosis hepática, de mayor o menor grado, más pronto o más tarde, y en un relativo corto espacio de tiempo⁵⁵. Por lo tanto, en los coinfectados de genotipos 2 ó 3, con ALT elevadas, la potencial presencia de fibrosis, la acelerada progresión del daño hepático y la eficacia del tratamiento combinado probablemente justifica el inicio de tratamiento sin realización de biopsia previa. Más controvertida resulta la decisión en los coinfectados de genotipos 1 ó 4, en los que se obtienen tasas de respuesta sostenida mucho más bajas que pueden poner en duda la conveniencia de administrar un tratamiento con notables efectos adversos y numerosas interacciones farmacológicas. En estos casos, la biopsia hepática puede ser útil para identificar a los pacientes que carecen de fibrosis hepática (F0) o que presentan fibrosis mínima (F1), en los que poder decidir, individualmente y en función de la motivación del paciente y de otros parámetros, la prescripción o demora del tratamiento. La biopsia en los coinfectados también puede tener una indicación preferente en los pacientes de genotipo 1 ó 4 y transaminasas normales con objeto de disponer de información histológica que permita valorar con mayor información la indicación o el retraso del tratamiento.

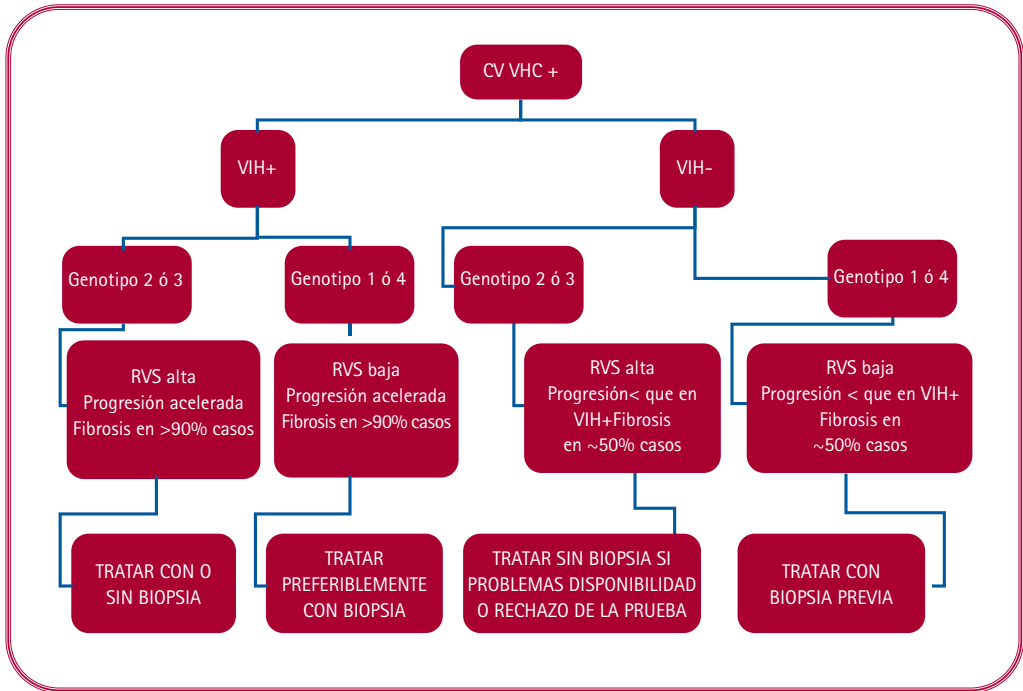
Si la práctica de la biopsia está en revisión en los pacientes VHC/VIH, también lo está en los pacientes mono infectados. Un reciente análisis coste-efectividad⁵⁶ ha concluido que, considerando la mayor eficacia del actual tratamiento combinado, la estrategia más rentable en los sujetos VIH- con hepatitis C consistiría en administrar tratamiento a todos los pacientes candidatos, sin considerar la realización de biopsia hepática, que algunos estiman un proceder a desterrar fuera de ensayos clínicos^{31,32}. Sin embargo, el porcentaje de casos con ausencia de fibrosis en este tipo de pacientes, estimada en el 51% en alguna serie¹⁷, permite considerar otras valoraciones, no sólo las económicas, y extremar la cautela antes de adoptar decisiones que pudieran ser extremadamente intervencionistas. Es evidente, sin embargo, la alta eficacia del tratamiento en los pacientes de genotipo 2 ó 3 y posiblemente dificultades de acceso a la punción-biopsia no debieran ser determinantes en la decisión de iniciar tratamiento en pacientes que presentan alanina aminotransferasa (ALT) elevadas y replicación viral.

CONCLUSIONES

A modo de conclusión, y en cuanto al papel de la biopsia hepática en el diagnóstico y valoración del inicio del tratamiento de la hepatitis C crónica, pudiera recomendarse (fig. 1):

- La biopsia hepática es un procedimiento útil en el diagnóstico de la hepatitis crónica por virus C y aporta datos sobre el pronóstico.
- La dificultad o imposibilidad para realizar biopsia no debe impedir o posponer el tratamiento cuando se considere necesario.
- Los pacientes coinfectados por VIH/VHC deben ser considerados globalmente candidatos prioritarios para estudio de prescripción de tratamiento.
- Que en pacientes coinfectados con genotipo 2 ó 3 y ALT elevadas, puede estar justificado iniciar tratamiento sin biopsia previa, dada la progresión del daño hepático, la potencial presencia de fibrosis y la eficacia de los actuales tratamientos combinados.
- Que en pacientes mono infectados de genotipo 2-3, dada la alta eficacia del tratamiento, dificultades de acceso a la punción-biopsia o rechazo de ésta, probablemente no debieran ser determinantes en la decisión de iniciar tratamiento en pacientes que presentan replicación viral y ALT elevadas.
- En pacientes mono y coinfectados 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.

Figura 1. Algoritmo de actuación respecto a realización de biopsia dependiendo de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y genotipo.



BIBLIOGRAFÍA

- 1 Plan Nacional sobre drogas. Memoria Madrid: 2002. [Consultado en octubre/2004]. Disponible en: <http://www.msc.es/pnd/publica/pdf/memo2002.pdf>.
- 2 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 Pública*. 1998; 72:43-51.
- 3 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.
- 4 Estudio Transversal (junio de 1998) sobre la Sanidad Penitenciaria Española. Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Observatorio español sobre drogas: informe 3 (1999). Población Penitenciaria: indicadores de prisiones. Plan Nacional sobre drogas. [Consultado 23.12.03]. Disponible en: <http://www.mir.es/pnd/observa/html/penint.htm>.
- 5 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.
- 6 Pallás JR, Farinas-Álvarez C, Prieto D, Delgado-Rodríguez M. Coinfection by HIV, hepatitis B and hepatitis C in prisoners injecting drug users. *Eur J Epidemiol*. 1999; 15: 699-704.
- 7 De Medina M, Schiff ER. Hepatitis C: diagnostic assays. *Semin Liver Dis*. 1995; 15: 33-40.
- 8 Uyttendale S, Claeys H, Mertens W, Verhaert H, Vermynen C. Evaluation of third-generation screening and confirmatory assays for HCV antibodies. *Vox Sang*. 1994; 66: 122-9.
- 9 De Ory F, Antonaya J, Fernández MV, Echevarria JM. Application of fluoroimmunoassay to the identification of low-avidity specific IgG against pathogenic human viruses and *Toxoplasma Gondii*. *Clin Diagnost Virol*. 1995; 3: 323-32.
- 10 Sangiovanni A, Morales R, Spinzi G, Rumi M, Casiraghi A, Ceriani R, et al. Interferon alfa treatment of HCV RNA carriers with persistently normal transaminase levels: a pilot randomized controlled study. *Hepatology*. 1998; 27: 853-6.
- 11 Stanley AJ, Haydon GH, Piris J, Jarvis LM, Hayes PC. Assessment of liver histology in patients with hepatitis C and normal transaminase levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996; 8: 869-72.
- 12 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). *Hepatol*. 2002; 37: 117-23.
- 13 Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology*. 2002; 36 5 Suppl 1: 79-84.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.

- 17 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.
- 18 Berenguer J, Miralles P, Di Martino B. Liver fibrosis in HIV-patients candidates for anti-HCV therapy. [abstract H-1276]. San Diego: 42nd ICAAC; 2002.
- 19 Quereda C, Moreno S, Navas E. Features and biochemical markers of histological severity in HIV-HCV coinfecting patients. [abstract H-1722]. San Diego: 42nd ICAAC; 2002.
- 20 Martín-Carbonero L, Soriano V, Benhamou Y, Puoti M, Rockstroh J, García-Samaniego J. Histological damage in liver biopsy specimens from 492 HIV-HCV co-infected patients: a European collaborative study. [abstract 830]. Boston: 10th CROI; 2003.
- 21 Danta M, Dore GJ, Hennessy L, Li Y, Vickers CR, Harley H, et al. Factors associated with severity of hepatic fibrosis in people with chronic hepatitis C infection. *Med J Aust*. 2002;177: 240-5.
- 22 Martín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 128-33.
- 23 Wright M, Goldin R, Fabre A, Lloyd J, Thomas H, Trepo C, et al. Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study. *Gut*. 2003; 52: 574-9.
- 24 García-Samaniego J, Soriano V, Castilla J, Bravo R, Moreno A, Carbo J, et al. Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. The Hepatitis/HIV Spanish Study Group. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: 1130-4.
- 25 De Torres M, Poynard T. Risk factors for liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2003; 2: 5-11.
- 26 NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements*. 2002; 19: 1-46.
- 27 Freeman AJ, Law MG, Kaldor JM, Dore GJ. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Herat*. 2003; 10: 285-93.
- 28 Serra MA, Rodríguez F, del Olmo JA, Escudero A, Rodrigo JM. Influence of age and date of infection on distribution of hepatitis C virus genotypes and fibrosis stage. *J Viral Heart*. 2003; 10: 183-8.
- 29 Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut*. 2003; 52: 1035-40.
- 30 Wong JB, Bennett W, Koff R, Pauker S. Pre-treatment evaluation of chronic hepatitis C. Risks, benefits, and costs. *JAMA*. 1998; 280: 2088-93.
- 31 Spinzi G, Minoli G. To biopsy or not to biopsy. *Hepatology*. 2001; 34: 438.
- 32 Andriulli A, Mangia A, Niro G, Caturelli E. To biopsy or not to biopsy. *Hepatology*. 2001; 34: 438.
- 33 Dienstag J. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36 Suppl: 152-60.
- 34 Soriano V, García-Samaniego J. Liver biopsy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: pros and cons. *HIV Clin Trials*. 2002; 3: 351-3.
- 35 Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2000; 133: 665-75.

- 36 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.
- 37 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.
- 38 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.
- 39 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.
- 40 Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38: 518-26.
- 41 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.
- 42 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.
- 43 Fortunato G, Castaldo G, Oriani G, Cerini R, Intrieri M, Molinaro E, et al. Multivariate discriminant function based on six biochemical markers in blood can predict the cirrhotic evolution of chronic hepatitis. *Clin Chem*. 2001; 47: 1696-700.
- 44 McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 15: 945-51.
- 45 Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001; 33: 196-200.
- 46 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.
- 47 El tractament antiviral de l'hepatitis C. Consens del Consell Asesor sobre el Tractament Farmacològic de les Hepatitis Viriques. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social; 2000.
- 48 Wejstal R, Alaeus A, Fischler B, Reichard O, Uhnoo I, Weiland O, et al. Chronic hepatitis C: updated Swedish consensus. *Scand J Infect Dis*. 2003; 35: 445-51.
- 49 Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Mauss S, Cacoub P, Carqnel A, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS*. 2004; 18: 1-12.
- 50 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.
- 51 Núñez M. Manejo de los pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis C. Biblioteca de Hepatitis. Módulo V. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2004.

2. PASOS DIAGNÓSTICOS EN LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C. EL PAPEL DE LA BIOPSIA HEPÁTICA EN LA INDICACIÓN DE TRATAMIENTO

- 52 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.
- 53 Martínez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, Roldán R, Martín-Herrera L, Pérez-Guzman 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: 491-8.
- 54 Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, et al. HIV infection modifies the natural history of chronic parenterally acquired hepatitis with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol*. 1997; 26: 1-5.
- 55 Soriano V, Núñez M, Camino N, González-Lahoz J. Tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados por VIH. Biblioteca de Hepatitis. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2004.
- 56 Wong J, Bennett W, COF R, Pauker S. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C. Risks, benefits, and costs. *JAMA*. 1998;280:2088-93.

CAPÍTULO 3

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA POR VIRUS C EN EL MEDIO PENITENCIARIO

G. Clemente Ricote y O. Núñez Martínez

Sección de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia: G. Clemente Ricote.
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
C/ Dr. Esquerdo 46.
28007 Madrid.
Correo electrónico: gclemente.hgugm@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un grave problema mundial de salud, siendo la causa principal de enfermedad hepática crónica en el mundo occidental. Globalmente la prevalencia estimada es del 3%, lo que supone la existencia de entre 170 y 200 millones de personas infectadas¹. En España la prevalencia es similar a la de otros países europeos, y se encuentra entre el 0,5 y el 2,4% dependiendo del segmento de población evaluado².

Aunque se desconoce en profundidad la prevalencia del VHC en las instituciones penitenciarias, existen datos epidemiológicos y bibliográficos que abogan por que constituye una infección frecuente:

- Se han realizado recientemente publicaciones en poblaciones penitenciarias de Estados Unidos, Europa, Australia y Japón en las que se han evidenciado porcentajes de infección por el VHC tan importantes como entre el 31% y 50%³⁻⁵.
- En un estudio realizado en la población reclusa en España en Instituciones carcelarias de la zona norte, se demostró la presencia de anticuerpos frente al VHC en el 47,9% de los individuos estudiados⁶.
- El principal factor determinante de la transmisión de la infección por el VHC es el uso de drogas intravenosas (UDI), presente o pasada. Esta situación está presente en la mayoría de la población penitenciaria estudiada por el CDC de Estados Unidos³ y hasta en el 89,6% de los internos españoles⁶, siendo el ingreso y el tiempo de estancia en un centro penitenciario factor de riesgo para la adquisición de la infección^{5,6}.

Las anteriores evidencias ponen claramente de manifiesto, el gran problema sanitario que conlleva la infección por el VHC en las instituciones penitenciarias. Frente a lo anterior deben diseñarse estrategias que yugulen la transmisión interna de esta enfermedad. Una de ellas, pero no la única, es la instauración de tratamiento antiviral en los pacientes portadores de hepatopatía crónica en relación con dicho VHC.

TRATAMIENTO ANTIVIRAL PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C RECOMENDADO EN LA ACTUALIDAD

El tratamiento del VHC permite en la actualidad, dado su alto porcentaje de negativización de la viremia, modificar la historia natural de la enfermedad hepática, disminuyendo o incluso impidiendo su evolución hacia formas graves. Igualmente pueden, en ocasiones, controlarse las manifestaciones extrahepáticas, principalmente producidas por la existencia de crioglobulinemia sintomática⁷.

El objetivo principal del tratamiento es obtener una respuesta virológica sostenida (RVS), denominándose como tal la ausencia de ARN del VHC a nivel sérico, determinado mediante una técnica de PCR cualitativa, al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento antiviral⁷⁻⁹.

En la actualidad el tratamiento reconocido como estándar es la combinación de interferón pegilado (alfa-2b o alfa-2a) y ribavirina, dada la mayor comodidad de administración frente al interferón clásico, su relativa seguridad y la obtención de una mayor tasa de RVS. Hasta este momento se han publicado tres grandes ensayos clínicos aleatorizados en los que se evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento del VHC con estos productos¹⁰⁻¹². Tanto en la publicación de Manns MP et al¹⁰ como de Fried MW et al¹¹, el porcentaje de RVS obtenido por intención de tratamiento, se encuentra entre el 54% y el 56% de forma global. El estudio de Hadziyannis SJ et al¹², pretendió valorar la duración y dosis de ribavirina según factores pronósticos de respuesta. Del análisis de este estudio se concluye que en los pacientes portadores de infección por el genotipo 1, el tratamiento antiviral debe administrarse durante 48 semanas aconsejando ajustar la dosis de ribavirina al peso del paciente, para obtener la mejor respuesta. En los genotipos 2 y 3 es suficiente con 24 semanas de tratamiento. El estudio sugiere también que podría administrarse una dosis fija de ribavirina de 800 mg sin que ello afecte a la RVS. Sin embargo, estudios específicos en esta subpoblación como el realizado por Zeuzem S et al¹³, 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 y alta viremia.

Desde la introducción del interferón como tratamiento de la infección por VHC se han estado buscando factores virales y del huésped que puedan predecir, antes del tratamiento, la respuesta a obtener. Se han establecido a través de los trabajos publicados, con interferón pegilado y ribavirina, que los que indican una respuesta

favorable al tratamiento son⁷: a) edad inferior a 40 años; b) viremia baja (menor o igual a 2 millones de copias/ml); c) genotipo diferente del 1; d) bajo peso del paciente (menor o igual a 75 kg) (según el interferón pegilado administrado), y e) ausencia de fibrosis avanzada o cirrosis hepática

Junto a lo anterior se han buscado igualmente factores que sean capaces de predecir, una vez comenzado el tratamiento antiviral, la obtención de la RVS, en un intento de disminuir los costes terapéuticos y los efectos secundarios que presenta el tratamiento. Estos están relacionados con la respuesta virológica precoz (RVP) (fig. 1), definida como la negativización o la disminución de al menos dos logaritmos de la carga viral basal, que influye sobre el algoritmo de tratamiento (fig. 2) ya que su no obtención implica la no consecución de la RVS^{7,9} y con la adherencia, al comprobarse como modificaciones en la dosis o en el tiempo del tratamiento implica una alteración importante en la respuesta⁹.

Figura 1. Respuesta viral precoz en la semana 12 y respuesta viral sostenida al final del tratamiento según el interferón pegilado administrado.

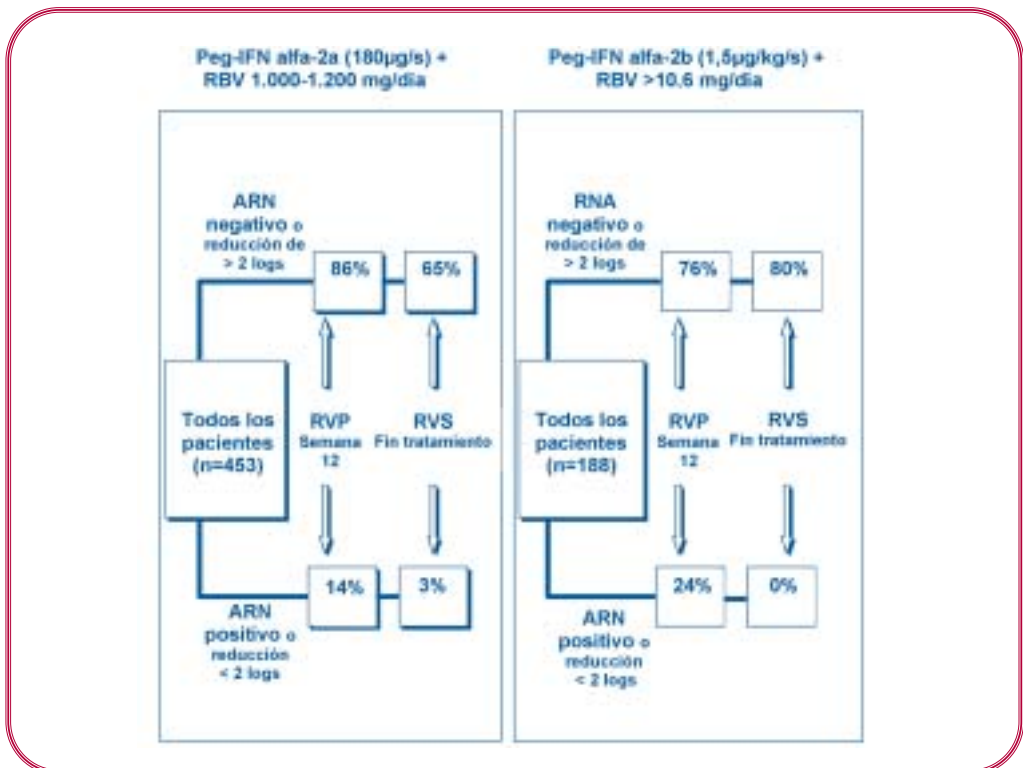
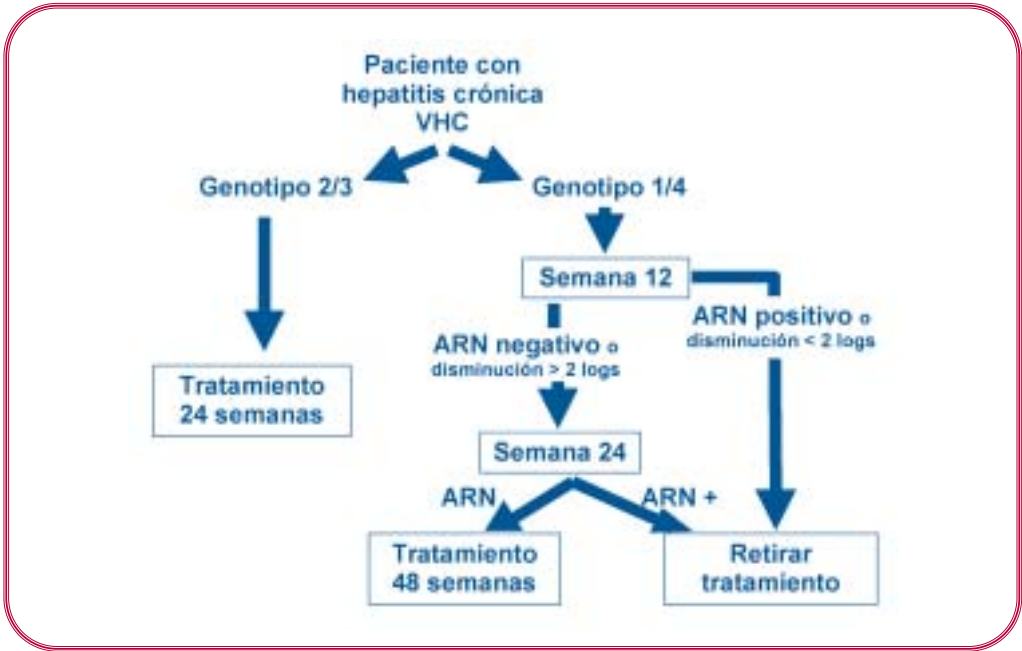


Figura 2. Algoritmo de tratamiento en función del genotipo y de la respuesta viral.



VHC: virus de la hepatitis C.

TERAPÉUTICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES INGRESADOS EN INSTITUCIONES PENITENCIARIAS

La RVS máxima obtenida en los ensayos clínicos en los que el tratamiento antiviral se basa en la administración de interferón, se sitúa alrededor del 50%. En ellos la población estudiada se encuentra importantemente seleccionada dado que en los ensayos clínicos aleatorizados publicados son múltiples los criterios de exclusión utilizados (tabla 1)¹⁴. Esto, ha motivado que de determinados grupos de pacientes, como los que presentan como práctica de riesgo el ser UDI, están en tratamiento con metadona o mantienen ingesta de alcohol significativa, no existan evidencias suficientes en las que se aprecie su respuesta al tratamiento antiviral y por lo tanto han sido excluidos de forma sistemática del tratamiento en diferentes Conferencias

de Consenso⁸. En las más recientes guías clínicas y Conferencias de Consenso, estos antecedentes no suponen una contraindicación absoluta al tratamiento, aconsejándose individualizar la indicación terapéutica a las características de cada paciente^{7,9}.

Tabla 1. Criterios de exclusión en los ensayos clínicos terapéuticos en hepatitis crónica VHC.

<ul style="list-style-type: none"> • Edad <ul style="list-style-type: none"> Menor de 18 años Mayor de 65 • ALT normal • Hb menor de 12 gramos • Leucocitos menor de 3.000 • Neutropenia menor de 1.500 • Trombopenia menor de 70.000 • Bilirrubina mayor de 2 mg/dl • Albúmina menor de 3,5 g/dl • Creatinina mayor de 1,5 mg/dl • Alfafetoproteína mayor de 50 ng/dl • HBsAg positivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de otra enfermedad hepática • Depresión • Enfermedad <ul style="list-style-type: none"> Psiquiátrica Coronaria Vascular cerebral Neurológica • Alteraciones convulsivas • Alcoholismo • Drogadicción • Tratamiento con metadona • Hemofilia
---	---

ALT: alanina aminotransferasa; Hb: hemoglobina.

Así, en un reciente estudio publicado por Falck-Ytter Y et al¹⁵, en el que se evalúa la aplicabilidad del tratamiento antiviral basado en interferón, se comprueba cómo en la población referida a una Unidad Clínica de Hepatología, solamente en el 28% de los pacientes puede ser administrado. En esta población, al menos un 13% de los pacientes fueron excluidos por drogadicción o ingesta de alcohol activa en el momento de la valoración clínica.

Dado que un porcentaje muy elevado de los ingresados en instituciones penitenciarias con infección por el VHC presentan el antecedente actual o pasado de UDI, se comentan a continuación los estudios que han evaluado el tratamiento antiviral en esta población y posteriormente los realizados expresamente en población penitenciaria.

En el momento actual no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados que valoren estas poblaciones, por lo que las conclusiones de eficacia no pueden ser sólidas, pero sí podemos extraer conclusiones en cuanto a la aplicabilidad del tratamiento

antiviral en estos pacientes. Los trabajos publicados han utilizado como tratamiento el interferón en monoterapia o combinado con ribavirina, y únicamente se ha encontrado un estudio, publicado en el año 2004¹⁶, del tratamiento combinado de interferón pegilado alfa-2b y ribavirina en pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona.

Tratamiento antiviral en pacientes usuarios de drogas intravenosas

Un subgrupo importante de los pacientes portadores del VHC lo constituyen aquellos con antecedente actual o pasado de UDI. Tanto en Estados Unidos como en Europa, debido al hábito de compartir jeringuillas y otros utensilios relacionados con el procedimiento, la inyección de drogas por vía parenteral es el principal factor de riesgo de transmisión del VHC. La prevalencia de anticuerpos contra el VHC es superior al 80% en la mayoría de los estudios recientemente publicados^{17,18}.

Diferentes pautas, para disminuir la transmisión de infecciones por esta vía, han sido diseñadas dentro de una política de "reducción del daño" en estos pacientes. En muchos países el tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM) ha conseguido disminuir las tasas de infección por el VIH. Este objetivo no está claramente alcanzado en el caso del VHC, dado que no se consigue erradicar el UDI de forma completa en muchos pacientes^{19,20}.

Como expone Davis GL et al¹⁸, en una editorial del *New England Journal of Medicine*, los pacientes UDI han sido excluidos del tratamiento antiviral, basado en interferón, en relación con múltiples motivos.

- En primer lugar por las recomendaciones, en este sentido, realizadas por las diferentes Conferencias de Consenso, en las que se aconsejaba primero tratarlos de su adicción, dado que ésta aumenta los riesgos de los efectos secundarios y disminuye la adherencia al tratamiento.
- Los trastornos psiquiátricos y el abuso del alcohol son frecuentes en esta población y son motivos esgrimidos en contra de indicar tratamiento.

El mantenimiento de la práctica UDI, hace más probable el riesgo de reinfección viral después del tratamiento.

En todo caso, se debe individualizar la indicación terapéutica, dado que la motivación del paciente y un seguimiento adecuado puede superar estos problemas^{17,18,21}.

En un estudio publicado recientemente se ha observado cómo hasta un 53% de una población de pacientes UDI en TMM se someterían al tratamiento basado en interferón, tras ser informados de los riesgos y beneficios del mismo²². Además existen evidencias a favor de que se puede conseguir una adecuada adherencia y tolerancia al tratamiento antiviral, mediante la utilización de un equipo multidisciplinario de expertos en estos pacientes, lo que lograría mejorar la atención y por tanto los resultados¹⁷. 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 una inmunidad adquirida frente al VHC no puede ser descartada^{17,23}. Se desconoce si también se pudiera adquirir tras tratamiento antiviral con RVS.

Conforme se han ido despejando las dudas anteriormente expuestas se han ido diseñando y publicando estudios sobre pacientes UDI, lo que se ha realizado en fechas recientes. Backmund M et al²⁴, publicaron un estudio prospectivo en el que 50 pacientes aceptaron recibir tratamiento antiviral (34 con interferón en monoterapia y 16 en combinación con ribavirina). La RVS obtenida fue del 36%, 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 posteriormente²⁵, del que sólo existen resultados parciales, se obtiene una respuesta al final del tratamiento del 54% en pacientes con TMM. Como se puede apreciar los resultados obtenidos son similares a los de los ensayos clínicos con interferón y ribavirina en población seleccionada^{26,27}. Estos resultados no se han reproducido en otros ensayos. En el trabajo publicado por Grando-Lemaire V et al²⁸, en el que se valora el tratamiento de 47 pacientes, se evidencia cómo en 20 tuvo que ser contraindicado y en 12 suspendido precozmente por efectos secundarios de carácter psiquiátrico. Sólo 15 pacientes pudieron realizar el tratamiento completo, de los que únicamente 5 obtuvieron RVS.

En el estudio retrospectivo realizado por Van Thiel DH et al²⁹, en el que se compara un grupo de pacientes UDI con uno control de igual edad, sexo, raza, fibrosis hepática, depósito de hierro intrahepático, niveles de ferritina, y carga viral del VHC no se observan diferencias en la RVS entre ambos 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 M et al³⁰, en el que se valora la adherencia y los efectos secundarios psiquiátricos, se incluyen pacientes UDI activos y en TMM. La RVS no

fue diferente en el grupo de pacientes con antecedentes psiquiátricos y en el grupo control. La mayor RVS la obtuvo el grupo con tratamiento de mantenimiento con metadona (48%).

En el único trabajo prospectivo y controlado, publicado hasta el momento, de tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, en pacientes con antecedente como UDI en TMM, se observó una RVS del 42% en el grupo de pacientes en TMM respecto a un 56% en el grupo control, compuesto por pacientes sin antecedente UDI ni tratamiento con opiáceos¹⁶.

Tratamiento antiviral en pacientes infectados por el virus de la Hepatitis C ingresados en instituciones penitenciarias

Spaulding A et al³¹, publicaron en el año 1999 los resultados de una encuesta, llevada a cabo en diciembre de 1996, entre diferentes instituciones penitenciarias de Estados Unidos, sobre el estudio, diagnóstico y tratamiento de la infección por el VHC en este medio. De este estudio se desprende la necesidad de tener protocolos de actuación ante la ausencia de campañas de atención de estos pacientes en aquel momento, a pesar de constituir un importante problema de salud pública en las cárceles estadounidenses. Como consecuencia de lo anterior recientemente se han publicado dos guías clínicas con recomendaciones para aplicar y enfrentar el problema, lo que indica el cambio de mentalidad que se ha producido en los últimos años^{3,32}.

La mayoría de los pacientes ingresados en centros penitenciarios presentan el antecedente de UDI, por lo que los estudios antes comentados pudieran representar a la mayor parte de esta población. El régimen carcelario implica, por otro lado, un control que puede conllevar una mejora en el rendimiento del tratamiento, dado que puede aumentarse la adherencia del paciente durante el mismo^{17,33}, en relación con pautas de "terapia directamente observada" por personal sanitario entrenado.

En este sentido existen dos estudios publicados^{33,34}, de forma completa, que han valorado el tratamiento con interferón y ribavirina. En el primero de ellos³⁴ se obtenía una tasa de RVS del 46%, que analizada por intención de tratamiento era del 28,8%³⁵. La principal conclusión, sugerida por los autores, era que es realizable la posibilidad de llevar a cabo tratamientos antivirales dentro de las instituciones penitenciarias. En el otro estudio publicado recientemente³³, de 119 pacientes evaluados, sólo 59 fueron sometidos a tratamiento antiviral. La administración de la medicación se llevó a cabo bajo supervisión directa. Se realizó un análisis retrospectivo de los resultados, alcanzándose una RVS por intención de tratamiento del

36%. En este estudio se analizan a su vez la existencia de diferencias según la raza de los pacientes. La RVS en pacientes de raza caucásica fue del 41% respecto del 28% en pacientes de raza negra, no existiendo diferencias apreciables entre razas, cuando se valoró pacientes con genotipo 1, 33% y 29%, respectivamente.

De todas formas debe de tenerse en cuenta la limitada población reclusa que cumple los criterios para su tratamiento, tal y como se ha indicado en varias publicaciones^{31,34,36,37}.

TRATAMIENTO MÉDICO COADYUVANTE AL ANTIVIRAL: ADHERENCIA Y EFECTOS SECUNDARIOS

En la población carcelaria portadora de enfermedad hepática crónica por el VHC existen claros factores que pueden favorecer la obtención de una respuesta favorable ante el tratamiento antiviral en los pacientes. En ellos existe una mayor prevalencia de genotipos virales C diferentes del 1, una menor edad y una infección inicial a una edad inferior a los 40 años. Por el contrario existen otros múltiples factores de mal pronóstico. La ingesta de alcohol por encima de 50 a 80 g/día, se asocia en pacientes con infección por el VHC con mayor progresión de la fibrosis y desarrollo por lo tanto de cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular y muerte, y paralelamente una menor respuesta al tratamiento antiviral basado en interferón³⁸.

Por otro lado, el control que se puede ejercer en el medio penitenciario, permite adoptar medidas que favorecen la desintoxicación y deshabitación del paciente, al no poder tener acceso al alcohol. La adopción en este medio de medidas que favorezcan la "reducción del daño", como el tratamiento de mantenimiento con metadona, el control en el acceso a las drogas en general o el aporte de información al portador del VHC sobre las vías de transmisión, reducen la difusión de la infección y favorecen la rehabilitación del paciente¹⁷. Las medidas anteriormente esbozadas deben ser desarrolladas y coordinadas por un equipo multidisciplinario de expertos que facilitará el acercamiento a la problemática del paciente¹⁷. Todo lo anteriormente expuesto permitirá obtener una situación más favorable para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC en el medio penitenciario⁹.

Es evidente que durante la realización del tratamiento existen al menos dos factores muy importantes en los resultados del mismo. El primero en relación con los

múltiples efectos secundarios que pueden presentarse, principalmente los psiquiátricos, dado que en esta población estos trastornos son más frecuentes que en la población general. Relacionado con el anterior, y constituyendo una de las principales causas para excluir a este grupo de pacientes, la adherencia al tratamiento antiviral.

Como comentábamos, los efectos secundarios más importantes en este medio, dadas las características de la población, son los derivados de la afectación de la esfera mental o psiquiátrica. La presencia de trastornos psiquiátricos, en tratamiento previo o no, es frecuente por lo que aunque debe realizarse una valoración individualizada no deben constituir una contraindicación *a priori* al tratamiento antiviral. 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 el grupo terapéutico de elección³⁹⁻⁴². Schaefer M et al³⁰, han demostrado cómo 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 RVS^{24,25}.

La implicación de la adherencia terapéutica se ha demostrado en la población seleccionada de los grandes ensayos clínicos, como de gran importancia, de cara a la obtención de una mayor RVS. Así, McHutchison JG et al⁴³, 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 de Mauss S et al¹⁶, se ha valorado la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina entre un grupo seleccionado en TMM comparado con un grupo sin antecedente UDI comparable en edad, sexo, genotipo y carga viral. La discontinuación durante las primeras 8 semanas del tratamiento, en relación a no cumplimiento o a petición del paciente, fue observada con mayor frecuencia en el grupo de pacientes en TMM. Este abandono del tratamiento no se encontraba relacionado con una mayor tasa de efectos secundarios. Tras la octava semana de tratamiento no hubo diferencias en el número de tratamientos suspendidos por no cumplimiento o a petición del paciente. La RVS fue del 42% en

el grupo en TMM y del 56% en el segundo grupo. Aunque la RVS obtenida era inferior, los autores la consideran de una efectividad suficiente, y además, sugieren que el abandono precoz disminuye el coste del tratamiento en este grupo de pacientes.

En todo caso, tanto el porcentaje de pacientes que se someten al tratamiento de aquellos con indicación, en torno al 50%^{22,44}, como la adherencia al tratamiento de los pacientes que aceptan realizarlo, pueden ser mejorados en el medio penitenciario. La posibilidad de llevar a cabo políticas de una asistencia global del paciente junto a una "terapia directamente observada", jugarían un papel importante en mejorar la aceptación del tratamiento, el cumplimiento por parte del paciente y sus resultados.

CONCLUSIONES

Hasta el 50% de los internos en instituciones penitenciarias presentan anticuerpos frente al VHC (grado II).

El principal factor de riesgo para la infección por VHC, en la población general y predominantemente en los reclusos, es la adicción a drogas por vía parenteral (grado II).

Un importante factor de riesgo para la transmisión de la infección por el VHC es el ingreso y el tiempo transcurrido en una institución penitenciaria (grado II).

El tratamiento de primera elección de la hepatitis crónica por el VHC, en la actualidad, es la administración de interferón pegilado y ribavirina (grado I).

Los factores predictivos de buena RVS son edad del paciente menor de 40 años, baja viremia, genotipo viral diferente del 1, bajo peso (según el interferón administrado) y ausencia de fibrosis avanzada o cirrosis en la biopsia hepática (grado I).

La principal vía de transmisión de la infección por VHC, en los países occidentales es por ser UDI (grado II).

La RVS obtenida en los pacientes UDI es similar a la de los ensayos clínicos en población seleccionada (grado II).

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).

Es posible realizar el tratamiento antiviral de la hepatitis crónica por el VHC en instituciones penitenciarias (grado II).

La atención global del paciente ingresado en instituciones penitenciarias permite obtener mejores respuestas en la hepatitis crónica por el VHC (grado III).

En los pacientes UDI se deben diseñar políticas integrales que permitan disminuir los riesgos de transmisión y mejorar la adherencia del paciente al tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC (grado III).

BIBLIOGRAFÍA

- 1 WHO. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WGO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board. Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat.* 1999;6:35-47.
- 2 Costa A, Pulido F. Epidemiología. En: Berenguer J, López JC, Clemente G, editores. *Hepatitis C en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.* Madrid: Ergón SA; 2002. p. 53-65.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of infections with hepatitis viruses correctional settings. *MMWR.* 2003;52(Nº. RR-1):1-33. Disponible en: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5201a1.htm.
- 4 Reindollar RW. Hepatitis C and the correctional population. *Am J Med.* 1999;107(6B):100S-3.
- 5 Long J, Allwright S, Barry J, Reynolds SR, Thornton L, Bradley F, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis B, hepatitis C, and HIV and risk factors in entrants to Irish prisons: a national cross sectional survey. *BMJ.* 2001;323:1-6.
- 6 Grupo 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 Pública.* 1998;72:43-51.
- 7 Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology.* 2004;39:1147-71.
- 8 EASL, International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus statement. *J Hepatol.* 1999;30:956-61.
- 9 National institutes of health consensus development conference statement: management of hepatitis C 2002 (June 10-12, 2002). *Gastroenterology.* 2002;123:2082-99.
- 10 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.
- 11 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
- 12 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;140:346-55.
- 13 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.
- 14 Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:S226-36.
- 15 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.
- 16 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.

- 17 Edlin BR. Prevention and treatment of hepatitis C in injection drug users. *Hepatology*. 2002;36:S210-9.
- 18 Davis GL, Rodrigue JR. Treatment of chronic hepatitis C in active drug users. *N Engl J Med*. 2001;345:215-7.
- 19 Crofts N, Nigro L, Oman K, Stevenson E, Sherman J. Methadone maintenance and hepatitis C virus infection among injecting drug users. *Addiction*. 1997;92:999-1005.
- 20 Novick DM. The impact of hepatitis C virus infection on methadone maintenance treatment. *Mt Sinai J Med*. 2000;67:437-43.
- 21 Robaey G, Matheï C, Buntinx F, Vanranst M. Management of hepatitis C virus infections in intravenous drug users. *Acta Gastroenterol Belg*. 2002;65:99-100.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 Backmund M, Meyer K, Von Zielonka M, Eichenlaub D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology*. 2001;34:188-93.
- 25 Sylvestre DL. Treating hepatitis C in methadone maintenance patients: an interim analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2002;67:117-23.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 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 :1091-6.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 Spaulding A, Greene C, Davidson K, Schneidermann M, Rich J. Hepatitis C in state correctional facilities. *Prev Med*. 1999;28:92-100.
- 32 Federal Bureau of prisons clinical practice guidelines for the prevention and treatment of viral hepatitis. February 2003. Disponible en: www.hcvinprison.org.
- 33 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.
- 34 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;138:187-90.

- 35 Bernstein D. Treatment of chronic hepatitis C in a state correctional facility. *Ann Intern Med.* 2004;140:150-1.
- 36 Hammett TM. Adopting more systematic approaches to hepatitis C treatment in correctional facilities. *Ann Intern Med.* 2003;138:235-6.
- 37 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.
- 38 Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:S220-5.
- 39 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;344:961-6.
- 40 Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology.* 2000;31:1207-11.
- 41 Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2003;124:1711-9.
- 42 Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology.* 2002;36:S237-44.
- 43 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.
- 44 Jowett SL, Agarwal K, Smith BC, Craig W, Hewett M, Bassendine DR, et al. Managing chronic hepatitis C acquired through intravenous drug use. *Q J Med.* 2001;94:153-8.
- 45 Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with Peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:645-52.

CAPÍTULO 4

HEPATITIS C CRÓNICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. TRATAMIENTO EN EL MEDIO PENITENCIARIO

J. Portilla Sogorb y S. Reus Bañuls

Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario de Alicante.

Correspondencia: : J. Portilla Sogorb.
Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario de Alicante.
C/ Maestro Alonso, 109.
03010 Alicante.
Correo electrónico: portilla_joa@gva.es

INTRODUCCIÓN

La transmisión del virus de la hepatitis C (VHC) y del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a través del contacto con sangre o hemoderivados infectados, explica el elevado porcentaje de personas coinfectadas por ambos virus en todo el mundo, especialmente en las poblaciones de usuarios de drogas intravenosas (UDI) y de hemofílicos¹. En España la coinfección por el VHC y el VIH es extraordinariamente frecuente como lo demuestra el estudio multicéntrico realizado por GESIDA (Grupo Español para estudios sobre sida) en el que se observó que, en una cohorte de 1.506 pacientes españoles con infección por el VIH, el 64,6% presentaban serología del VHC positiva y en un 84% de ellos la viremia de VHC era positiva². En este mismo estudio el 88% de los pacientes UDI presentaban coinfección por VHC y VIH.

En los centros penitenciarios (CP) españoles existe un porcentaje importante de internos recluidos por delitos contra la salud pública relacionados con drogas. Las proporciones de internos con drogodependencias en prisiones es elevada, un 34%-46% del total de los presos son UDI y ello contribuye a la elevada prevalencia de infección por VHC (38%-48%) y por VIH (12%-34%) en el medio penitenciario³⁻⁷. Por otra parte, aproximadamente el 94% de los reclusos con infección por el VIH presentan coinfección por el VHC.

Aunque es difícil conocer la fecha de la infección por el VHC, debido a que en la mayoría de las ocasiones la infección aguda es asintomática, en los UDI se estima que la fecha probable de infección coincide con el inicio del consumo de drogas intravenosas. Éste se inicia en un porcentaje importante de UDI españoles a los 18-19 años⁸, y la edad media actual de la población con infección VIH es de 40±7 años². Por ello, es muy probable que la adquisición de ambos virus haya ocurrido en una proporción importante de estos pacientes hace más de 15-20 años.

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

PATOGENIA DE LA COINFECCIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C Y EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Ambos virus, el VHC y el VIH, van a compartir fenómenos virológicos y patogénicos que pueden explicar la influencia negativa de la coinfección en la historia natural de ambas enfermedades:

- El VHC (familia *Flaviviridae*) y el VIH (familia *Retroviridae*) son virus cuyo material genético está formado por ARN y que además poseen una elevada capacidad replicativa^{9,10}. El VIH es capaz de producir 10^{10} nuevos viriones/día, con una vida media de aproximadamente 6 horas. La replicación del VHC es aún mayor, 10^{11} nuevos viriones/día, con una vida media de 2,7 horas.
- La población susceptible de padecer ambas infecciones es común. El VHC y el VIH pueden transmitirse a través de la sangre y hemoderivados mediante transmisión vertical y por vía sexual¹². El VHC se transmite mejor a través de la sangre que el VIH, por ello el riesgo de adquirir el VHC tras una exposición accidental a productos contaminados es 10 veces superior que el VIH. La transmisión del VIH de la madre al hijo durante la gestación y el parto es superior (20%-30% sin tratamiento antirretroviral) que la transmisión del VHC en este mismo escenario (2%-5%). Por otra parte, el riesgo de transmisión vertical del VHC aumenta significativamente si la madre está coinfectada por el VIH. Durante las relaciones sexuales entre hombres y en las relaciones heterosexuales la posibilidad de transmisión del VIH es mayor que el VHC. Aunque algunos autores ponen en duda la transmisión del VHC por vía sexual, ésta podría estar relacionada con la promiscuidad sexual y con la coinfección por el VIH¹¹.
- La ARN polimerasa, que es la enzima que cataliza el proceso de replicación del genoma viral en ambos virus, introduce errores al copiar la cadena molde y carece de actividad correctora. Esta baja fidelidad en el proceso de replicación del genoma explica que la aparición de mutaciones espontáneas sean muy elevadas y aparezcan variantes virales, con diferencias genéticas entre ellas, denominadas cuasiespecies¹³.
- El VIH se replica fundamentalmente en los linfocitos CD4+ y el VHC en el hepatocito. Ambos virus además pueden compartir células comunes donde pueden replicarse: células mononucleares de sangre periférica y linfocitos CD4+, CD8+ y CD19+¹⁴.

- Ambos virus son capaces de producir una infección crónica, evadir el sistema inmune del huésped y acabar produciendo enfermedad tras varios años de infección asintomática.

La evolución de las mutaciones en el ciclo replicativo del VHC conduce a la generación de grupos genéticamente diferenciados o genotipos. En el sistema actual se reconocen 6 genotipos de VHC con diferentes subtipos (virus con secuencias estrechamente relacionadas)¹⁵. Los genotipos han sido numerados del 1 al 6 y los subtipos como a, b, c, etc., y suelen tener una distribución geográfica característica, así el genotipo 1 es el más frecuente en la población general. La distribución también dependería de algunas prácticas de riesgo, así el genotipo 3 poco frecuente en la población general con hepatitis C, es más frecuente entre la población de UDI. Aunque existen pocos estudios en la población penitenciaria española, ésta sigue la distribución típica de los UDI en nuestro país. En un estudio realizado por nuestro grupo en 158 internos del CP de Alicante I con HCC¹⁶, la distribución de los genotipos fue la siguiente, 1a: 52 (32,9%); 3: 47 (29,7%); 1b: 29 (18,4%); 4:27 (17,1%); indeterminado: 3 (1,2%).

HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS C Y DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PACIENTES COINFECTADOS

La infección aguda por VHC es generalmente asintomática y de curso benigno, siendo muy infrecuente la hepatitis fulminante. Aproximadamente el 80% de las personas con infección aguda por VHC desarrollan viremia persistente y en el 60%-80% las transaminasas aspartato transaminasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT) se elevan de forma mantenida. En la actualidad el diagnóstico de HCC se realiza cuando la PCR-ARN del VHC permanece positiva en la sangre, independientemente de las cifras de ALT y AST y aunque éstas sean normales. La clínica de la HCC es bastante inespecífica, algunos pacientes refieren cansancio, debilidad, náuseas, anorexia, artromialgias o pérdida de peso¹⁷. Es difícil atribuir estos síntomas sólo a la enfermedad hepática, especialmente en pacientes con otras co-morbilidades como la infección por el VIH.

El riesgo de desarrollar EHG en pacientes mono infectados con HCC es variable. Tras 20 años de infección persistente por VHC, se estima que pueden desarrollar cirrosis hepática entre un 5% y un 25% de los pacientes, y hepatocarcinoma entre un 1% y un 7%, dependiendo de la población estudiada¹⁸. Diferentes factores se han definido como favorecedores de progresión a EHG: adquisición del VHC después de los 40-55 años, la obesidad, la presencia previa de esteatosis hepática, la ingesta de alcohol, la coinfección por virus de la hepatitis B (VHB) y la coinfección por el VIH¹⁹⁻²¹. En pacientes coinfectados por VIH, además de los factores señalados previamente, un recuento bajo de linfocitos CD4+ y el uso de fármacos antirretrovirales se han señalado como aceleradores o protectores de fibrosis hepática en pacientes con HCC²²⁻²⁴.

Existen pocos estudios sobre la prevalencia y factores predictivos de EHG en el medio penitenciario. Recientemente nuestro grupo realizó un análisis de 51 biopsias hepáticas consecutivas realizadas a internos del CP de Alicante I con HCC²⁵. Definimos enfermedad hepática moderada-grave (EHMG) cuando el índice de actividad histológica (HAI) era mayor o igual a 9 ó cuando el grado de fibrosis era mayor o igual a 2 (escala de Knodell). La prevalencia de EHMG fue del 64,8%. Los factores de riesgo identificados para EHMG fueron un mayor tiempo de consumo de drogas por vía parenteral y niveles más elevados de ALT y AST. Aunque hubo una mayor prevalencia de infección del VIH y niveles superiores de carga viral plasmática del VHC en la población con EHMG, estas variables no alcanzaron significación estadística.

Evolución de la hepatitis C crónica en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Diferentes estudios demuestran el peor pronóstico de la hepatitis C en pacientes con infección por el VIH. Soto B et al²⁶, en un estudio publicado en 1997, observaron que el tiempo que tardaban en desarrollar cirrosis hepática los pacientes coinfectados era de 7 años, mientras que en aquellos sin infección por el VIH era de 25 años. Un estudio francés calculó el índice de progresión de la fibrosis hepática en una población de pacientes con HCC en los que conocían la edad aproximada de infección por el VHC²⁷. En este estudio observaron que el índice de progresión de la fibrosis hepática en la población coinfectada era de 0,153 unidades/año frente a 0,106 unidades/año en los no infectados por el VIH ($p < 0,001$). En otro estudio realizado en una cohorte de hemofílicos con HCC tras 25 años de uso de hemoderivados, la mortalidad debida a EHG fue del 6,5% en la población coinfectada frente al 1,5% en pacientes sin infección VIH²⁸. Di Martino V et al²⁹, en una cohorte de hemofílicos franceses con cirrosis hepática por VHC, demostraron que la

descompensación de la cirrosis hepática ocurría de forma más rápida en pacientes coinfectados y la muerte ocurría antes en estos pacientes respecto a los pacientes con hepatitis C sin infección por el VIH: 21% frente a 4,5% a los 2 años, y 43% frente a 12% a los 5 años ($p=0,03$) respectivamente. Finalmente, Graham CS et al³⁰ realizaron un metaanálisis de 8 artículos con el objetivo de cuantificar el efecto de la coinfección por el VIH en la progresión de la HCC. El riesgo relativo (RR) para desarrollo de cirrosis histológica en pacientes coinfectados fue de 2,07 (intervalo de confianza [IC]95%: 1,40-3,07) y de cirrosis hepática descompensada fue de 6,14 (IC95%: 2,86-13,20).

La infección por el VIH condiciona una progresión rápida a cirrosis hepática, insuficiencia hepatocelular y hepatocarcinoma en los pacientes con HCC coinfectados por el VIH. Ello explica que en la actualidad la EHG por VHC sea una causa frecuente de mortalidad entre los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH, superando en algunos estudios publicados a la mortalidad producida directamente por el sida^{31,32}

Diferentes factores virales y del huésped pueden explicar esta peor evolución de la HCC en pacientes con infección por el VIH. En estos pacientes existe una menor probabilidad de aclaramiento del VHC tras una infección aguda por este virus. El aclaramiento del VHC ocurre sólo en un 5%-10% de pacientes con infección por el VIH, y este porcentaje es todavía más bajo cuanto menor es el recuento de linfocitos CD4+. En pacientes coinfectados por el VHC y el VIH, la cuantificación de VHC en plasma y en tejido hepático es significativamente mayor que en los pacientes sin infección por el VIH. La mayor carga viral del VHC en pacientes coinfectados podría ser explicada por un fracaso en el control inmunológico del VHC secundario a la inmunodeficiencia ocasionada por el VIH³³ y porque los linfocitos constituyen reservorios de replicación del VHC cuando existe coinfección por el VIH¹⁴. Estudios iniciales sobre la cinética viral de VHC tras el inicio de tratamiento con interferón-pegilado (pegIFN) y ribavirina demuestran que existe una menor velocidad de aclaramiento del VHC en pacientes coinfectados por el VIH que inician tratamiento frente a la hepatitis C³⁴. Algunos autores han sugerido que un mayor inóculo inicial de VHC durante la primoinfección o infecciones repetidas por diferentes genotipos de VHC en UDI podría favorecer un mayor daño hepático y una mayor progresión de la fibrosis, sin embargo esta hipótesis no ha podido ser demostrada.

Otros factores dependientes del paciente podrían favorecer también esta mayor rapidez de progresión a cirrosis en el paciente coinfectado. El aumento de la esperanza de vida en la población con infección por el VIH, el consumo de otros

fármacos o drogas hepatotóxicas, como el alcohol y algunos fármacos antirretrovirales, y especialmente un descenso en el recuento de linfocitos CD4+, podrían facilitar la evolución a EHG. Di Martino V et al³⁵ analizaron de forma retrospectiva el desarrollo de cirrosis hepática en una cohorte de 160 UDI, 80 de ellos coinfectados por el VIH. El riesgo de muerte por EHG aumentó de forma significativa en los alcohólicos (RR: 10,8) y en los UDI con infección del VIH y recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a 200/mc (RR: 11,9).

La mayoría de los estudios comentados previamente han sido realizados antes de la generalización del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), por lo que no conocemos la influencia que puede tener el incremento del número de linfocitos CD4+ tras el TARGA, sobre la progresión de la fibrosis de la HCC. Benhamou Y et al³⁶ 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. En este estudio retrospectivo realizado en pacientes con coinfección por el VHC y el VIH, el análisis multivariante identificó 4 variables que se asociaban de forma independiente con progresión a cirrosis: infección por VHC superior a 20 años, consumo de alcohol superior a 50 g/día, recuento de linfocitos CD4+ < 200/microl, y la ausencia de tratamiento con IP (RR: 4,74 [IC95%: 1,34-16,67]). Recientemente, Qurishi N et al²⁴ han demostrado que el TARGA disminuye la mortalidad ocasionada por el VIH y también la mortalidad relacionada con la EHG en los pacientes coinfectados. Es posible que no todas las combinaciones de fármacos antirretrovirales tengan el mismo efecto protector sobre la progresión a EHG dada la potencial hepatotoxicidad de alguno de estos fármacos. Macias J et al³⁷ analizaron los resultados de las biopsias hepáticas en 152 pacientes coinfectados que recibían TARGA y observaron que el tratamiento con IP se comportaban como factor de protección (*odds ratio* ajustado: 0,39 [IC95%: 0,2-0,8]), mientras que el TARGA con nevirapina se asociaba a progresión a cirrosis (*odds ratio* ajustado: 3,82 [IC95%: 1,9-7,6]). Sin embargo, conviene ser cautos en la interpretación de estos resultados mientras no existan estudios similares que lleguen a las mismas conclusiones.

Influencia de la infección por virus de la hepatitis C en la historia natural de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana

Al menos 4 grandes estudios han intentado analizar la influencia del VHC en la evolución de la infección por el VIH, con resultados discordantes. La cohorte suiza (*Swiss HIV cohort study*³⁸) y la cohorte italiana³⁹ con resultados similares, observaron que la coinfección por VHC se comportaba como una variable independiente que se asociaba a progresión a sida y muerte. Además, la recuperación de la inmu-

nidad tras el inicio de TARGA, medida por el número de linfocitos CD4+, era más lenta en los pacientes coinfectados. Sin embargo, el estudio de Sulkowski MS et al⁴⁰ y la cohorte francesa de la Aquitania⁴¹ no observaron ninguna influencia negativa del VHC sobre la evolución de la infección por el VIH. En el estudio de Sulkowski MS, la recuperación del número de linfocitos CD4+ fue similar en ambos grupos, independientemente de que estuvieran infectados por el VHC o no.

Estos estudios, realizados en grandes cohortes de pacientes con infección por el VIH y con resultados contradictorios, pueden reflejar que las poblaciones estudiadas son diferentes. En el estudio comentado previamente de GESIDA² donde se comparan las características clínicas y epidemiológicas de pacientes españoles con infección por el VIH según estuvieran coinfectados por VHC o no, los autores observaron que la proporción de pacientes con sida en la población coinfectada era mayor y además el recuento de linfocitos CD4+ era significativamente menor. Sin embargo, también observaron que el diagnóstico de infección VIH se había realizado 5 años antes, el porcentaje de UDI era mucho mayor, tenían una peor situación socioeconómica, peor situación laboral, se les había prescrito TARGA con menor frecuencia y la frecuencia de hepatotoxicidad por fármacos antirretrovirales era superior en los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH^{2,42}. Es probable que en los pacientes coinfectados todos estos factores puedan influir de forma negativa en la progresión de la infección del VIH, y no el propio VHC, y podrían explicar los resultados contradictorios de los estudios de cohortes comentados.

HEPATOTOXICIDAD POR FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES Y VIRUS DE LA HEPATITIS C

El tratamiento antirretroviral se ha asociado a toxicidad hepática que puede variar desde una elevación moderada y transitoria de las transaminasas (AST/ALT), hasta insuficiencia hepática aguda grave con riesgo de muerte para el paciente. Cuando definimos la toxicidad hepática grave siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como elevación de la ALT, AST o bilirrubina total 5 veces por encima de los valores normales ó 3,5 veces los valores basales cuando están elevados (grado III) ó 10 veces los valores normales ó 5 veces los valores basales (grado IV), la incidencia de hepatotoxicidad varía entre un 5%-10% en los pacientes con infección por el VIH que inician tratamiento antirretroviral. Entre los

factores predictivos fuertemente asociados a hepatotoxicidad en esta población se han definido la coinfección por el VHC o el VHB y la elevación basal de la ALT previa al tratamiento antirretroviral. Otros factores que se han asociado al desarrollo de hepatotoxicidad son una edad superior a 60 años, el sexo femenino, el embarazo, el uso de ciertos antirretrovirales como la nevirapina o el ritonavir, un recuento de plaquetas inferior a 99.000/microl y niveles de creatinina sérica superiores a 1,5 veces los valores normales⁴³⁻⁴⁵. Otras circunstancias que podrían favorecer el daño hepático serían el consumo de alcohol y el uso concomitante de otros fármacos hepatotóxicos como la medicación antituberculosa.

La coinfección por el VHC incrementa de 2 a 10 veces el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad en pacientes que inician tratamiento antirretroviral. Entre un 7% y un 13% de los pacientes coinfectados desarrollan toxicidad hepática grado III o IV, frente a un 1%-2% de los pacientes con sólo infección por VIH. Se han descrito diferentes mecanismos patogénicos de hepatotoxicidad en pacientes coinfectados⁴³: un descenso importante de los niveles de glutatión intracelular inducido tanto por el VIH como por el VHC; la toxicidad mitocondrial asociada al uso de análogos de los nucleósidos inhibidores de la retrotranscriptasa, que podría estar incrementada en pacientes coinfectados por el VHC; y los fenómenos de reconstitución inmune frente a antígenos del VHC intrahepatocitarios, que pueden conducir a una citolisis hepática y elevación de las transaminasas. Otros mecanismos de daño hepático relacionados con el uso de fármacos antirretrovirales no relacionados directamente con el VHC, serían los mecanismos de hipersensibilidad mediados por nevirapina o abacavir, o la suspensión de lamivudina en pacientes coinfectados por el VHB⁴⁶. Algunos inhibidores de la proteasa como el atazanavir o el indinavir pueden producir elevación de la bilirrubina no conjugada sin que exista daño hepático⁴⁷.

En el medio penitenciario, y debido al elevado porcentaje de coinfección VHC-VIH, deben realizarse con frecuencia controles de la ALT, AST y bilirrubina en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral. En general las elevaciones moderadas de las transaminasas no obligan a suspender el tratamiento antirretroviral, ya que en la mayoría de veces disminuirán en sucesivos controles. La incidencia de insuficiencia hepática grave asociada a tratamiento antirretroviral es rara, aproximadamente 1 caso cada 100 personas-año y generalmente ocurre en pacientes con enfermedad hepática de base. El médico de la prisión deberá estar atento ante síntomas como ictericia, coluria, náuseas, anorexia, astenia o dolor en hipocondrio derecho, y remitirá al paciente inmediatamente al centro hospitalario de referencia. La toxicidad hepática grave (grado IV) y la hepatitis clínica de origen tóxico obligan a la suspensión del tratamiento antirretroviral.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA EN EL PACIENTE COINFECTADO POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La HCC es una enfermedad compleja y, aunque todavía nos encontramos lejos de darle una solución óptima, en los últimos años se han producido avances muy importantes. En el paciente coinfectado se dan una serie de circunstancias que en ocasiones hacen inadecuada la extrapolación de los resultados de los estudios realizados en pacientes mono infectados por el VHC. Probablemente los dos factores principales que hacen de la coinfección una situación singular son la influencia que cada virus ejerce sobre la enfermedad producida por el otro, y la interacción entre el TARGA y el tratamiento de la hepatitis C.

A continuación se discute el manejo de la HCC según las recomendaciones actuales⁴⁸, haciendo especial énfasis en las peculiaridades de la población ingresada en CP.

Indicaciones del tratamiento

Todos los pacientes con infección por el VIH, HCC (PCR-ARN de VHC positiva) deben ser evaluados para tratamiento, dado el alto riesgo que tienen de progresión a cirrosis y de hepatotoxicidad por el TARGA. Los pacientes con más de 350 linfocitos CD4+/microl, sin alcoholismo ni consumo de drogas, y sin trastornos neuropsiquiátricos deben ser tratados.

En los pacientes con menos de 350 linfocitos CD4+/microl (y especialmente menos de 200+/microl) 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. Además, estos pacientes consiguen un porcentaje de respuestas al tratamiento frente al virus C muy inferior al de los pacientes con la inmunidad mejor conservada. Algunos pacientes coinfectados que reciben TARGA no consiguen elevar el número de linfocitos CD4+ por encima de unos niveles aceptables, a pesar de un control sostenido en el tiempo de la replicación del VIH (viremias indetectables incluso con técnicas ultrasensibles). En estos pacientes se debería individualizar la indicación del tratamiento de la HCC aun cuando no alcancen las cifras de linfocitos CD4+ deseables.

En los pacientes con más de 350 linfocitos CD4+/microl 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 (CVP) del VIH.

Las dos principales contraindicaciones para el tratamiento de la hepatitis C crónica en la población de los CP son los trastornos neuropsiquiátricos y la adicción activa a drogas. La actitud frente al paciente con problemas neuropsiquiátricos es difícil de establecer. Los cuadros graves y descompensados (esquizofrenia, depresión mayor, etc.) son una contraindicación absoluta para el tratamiento con pegIFN, pero los pacientes estables y bajo control psiquiátrico estrecho podrían ser tratados si presentan en la biopsia hepática un daño importante con alto riesgo de evolución a cirrosis a corto-medio plazo^{49,50}. Estos pacientes podrían tener una tasa de abandonos del tratamiento y de respuesta viral sostenida (RVS) similar a los pacientes no psiquiátricos. Por el contrario, el abandono entre los pacientes con adicción activa a drogas y alcohol es tan alto que no se recomienda el tratamiento hasta transcurrido al menos un año de deshabituación.

Existen pocos estudios publicados sobre el tratamiento de la HCC en el paciente coinfectado ingresado en CP. Sin embargo, la escasa información en el paciente mono infectado sugiere que los CP 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 secundarios (fundamentalmente los neuropsiquiátricos). De hecho, un estudio realizado en un CP mostró cómo era posible el tratamiento de la HCC en una población constituida por un 50% de pacientes con antecedentes de patología psiquiátrica, en ocasiones grave (8% psicosis y 4% intentos de suicidio), contando con la colaboración de un psiquiatra⁵⁰.

La actitud frente a la HCC con transaminasas repetidamente normales no está bien definido, pero se sabe que estos pacientes pueden tener un daño hepático significativo en la biopsia hepática y los estudios en mono infectados por VHC muestran que con tratamiento podrían conseguir una tasa de RVS similar a la de los pacientes con aumento de transaminasas^{51,52}. Este hecho está por confirmar en el paciente coinfectado.

El estudio previo a la administración de tratamiento frente al VHC debe incluir la determinación de genotipo y CVP de virus C, pero la necesidad de realizar biopsia hepática es controvertida. La biopsia permite establecer con precisión el grado de lesión hepática y, por tanto, el riesgo de desarrollo de cirrosis a medio plazo.

También permite la identificación de pacientes con fibrosis escasa o ausente en los que podría ser factible mantener una actitud expectante, sin tratamiento. Sin embargo, este grupo de pacientes son los menos ya que los pacientes coinfectados presentan en su mayoría un grado de fibrosis moderado-grave o cirrosis⁵³. Además, la no administración de tratamiento obligaría a repetir la biopsia cada dos a tres años ya que la progresión de la lesión hepática en el paciente coinfectado puede ser muy rápida. Muchos clínicos, entre los que nos encontramos nosotros, somos partidarios de realizar biopsia hepática siempre que se pueda previo al tratamiento, basándonos en la relativa poca eficacia del tratamiento especialmente en los pacientes con VHC genotipos 1 ó 4, su toxicidad, y en que en ocasiones el porcentaje de biopsias con fibrosis mínimas (fibrosis grado 0 ó 1) no es desdeñable, un 43% en el estudio de Marín Carbonero L²². En la actualidad es defendible la alternativa de ofrecer tratamiento a todos los pacientes coinfectados sin la realización de biopsia hepática asumiendo que un número importante de ellos lo va a necesitar y además se evita una prueba diagnóstica agresiva (aunque la morbimortalidad que ocasiona es excepcional) y cara. La realización de la biopsia dependerá en muchas ocasiones de la facilidad de realizarla en el centro hospitalario y de la aceptación del paciente.

El resultado de la biopsia hepática puede influir en la decisión del tratamiento. Aunque no existen datos clínicos, parece razonable, desde un punto de vista clínico, no tratar a los pacientes con fibrosis grado 0 (escala de Knodell) y tratar sin retraso a los pacientes con fibrosis grados 3 y 4 (cirrosis histológica, estadio A de Child-Pugh). En los pacientes con fibrosis grado 1 ó 2 puede diferirse, ofertarse o recomendarse el tratamiento en base a diferentes parámetros: genotipo del VHC, CVP-VHC, índice de actividad histológica inflamatoria, voluntad y disponibilidad del paciente, experiencia del médico, situación de la infección VIH, adherencia a los tratamientos y a las visitas, etc.

En el medio penitenciario, además del número de linfocitos CD4+, consumo de alcohol o drogas, presencia de enfermedad neuropsiquiátrica y resultado de la biopsia en los casos en los 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 correcto control y seguimiento del tratamiento allá donde fuere.

Tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados

El tratamiento de elección de la HCC en pacientes coinfectados es la combinación de peg-IFN y ribavirina, y probablemente puede ser manejado de forma correcta por

los facultativos de los CP con el apoyo de un especialista hospitalario con experiencia en el tratamiento de estos enfermos (infectólogo, hepatólogo, gastroenterólogo, internista, etc.) y con la colaboración de un psiquiatra cuando sea necesario. Aunque las últimas guías recomiendan seguir las pautas utilizadas en pacientes mono infectados, conviene tener en cuenta la información de los últimos ensayos clínicos que se comentan posteriormente.

Todos los resultados sugieren que la respuesta a pegIFN-ribavirina, al igual que ocurría con tratamientos previos (IFN monoterapia, IFN-ribavirina), es peor en el paciente coinfectado. El porcentaje de RVS (6 meses tras finalizar el tratamiento) es alrededor de la mitad de lo observado en el paciente mono infectado⁵⁴. En conjunto oscila entre el 30%-35%, siendo del 40%-50% para los genotipos 2 y 3, y del 25% para genotipos 1 y 4. Por otro lado, la frecuencia de efectos adversos en el paciente coinfectado es mayor, por lo que se observan tasas de interrupción del tratamiento de hasta el 25%-40%, y también es mayor la frecuencia de recidivas.

En el paciente coinfectado el aclaramiento del VHC es más lento que en el mono infectado, lo cual tiene trascendencia en el tratamiento de los genotipos 2 y 3. En estos casos, el tratamiento durante 6 meses (lo recomendado en el paciente VIH negativo) provoca que hasta un tercio de los pacientes presenten una recidiva (algo inhabitual en el paciente sin infección VIH). Por lo tanto, está por determinar la duración óptima del tratamiento y el posible beneficio de su administración durante más de 6 meses a los genotipos 2 y 3, y de más de 1 año a los genotipos 1 y 4. También está por aclarar la dosis óptima de ribavirina, que un estudio muy reciente en mono infectados por VHC sugiere que sería de 800 mg/día para los genotipos 2 y 3, y de 1.000-1.200 mg/día para el genotipo 1⁵⁵.

El tratamiento de la HCC, cuando consigue una RVS, hace desaparecer la inflamación hepática y disminuye la fibrosis, que puede llegar incluso a desaparecer en el plazo de 5 a 10 años⁵⁶. Pero cuando el tratamiento no logra una RVS también es beneficioso ya que enlentece la progresión de la hepatopatía⁵⁷ y disminuye el riesgo de hepatocarcinoma⁵⁸.

El peginterferón es interferón modificado mediante un proceso de pegilación, que consiste en añadir una molécula de polietilenglicol, lo cual permite su administración semanal. Actualmente hay disponibles dos tipos, el pegIFN alfa-2b, y el alfa-2a, de bajo y alto peso molecular respectivamente. Ambos se diferencian en sus características farmacocinéticas que en teoría podrían conllevar diferencias de eficacia clínica, pero ambos productos no han sido comparados en ensayos clínicos. El pegIFN alfa-2b permite ajustar la dosis según el peso del paciente (1,5 µg/k/semana), mientras que en el alfa-2a administra una dosis fija a los pacientes (180 µg/semana).

En la tabla 1 se muestran los 4 principales estudios controlados y aleatorizados sobre tratamiento de la HCC en el paciente coinfectado por VIH⁵⁹⁻⁶². El estudio APRICOT⁵⁹ es el mayor de ellos, y se realizó en 868 pacientes con infección VIH estable, más de 100 linfocitos CD4+ y HCC compensada. El 16% de los pacientes tenían fibrosis en puentes o cirrosis hepática (estadio A de Child-Pugh) y el 84% recibían TARGA. El grupo de pacientes que recibió peginterferón-alfa-2a (180 microg/semana) más ribavirina (800 mg/día) consiguió un 40% de RVS, frente al 12% y 20% de los grupos que recibieron interferón-ribavirina y pegIFN en monoterapia respectivamente ($p < 0,0001$). Para los genotipos 2 y 3 el porcentaje de RVS con pegIFN-ribavirina fue del 62%, y para el genotipo 1 del 29%, cifras muy superiores a las obtenidas en las otras dos ramas de tratamiento. En todos los casos el tratamiento se administró durante 48 semanas (incluidos los genotipos 2 y 3), y la dosis de ribavirina fue 800 mg/día, independientemente del peso. No hubo diferencias importantes en cuanto a toxicidad entre las tres ramas de tratamiento y tampoco se observó que el tratamiento frente al virus C dificultara el control de la infección VIH.

Tabla 1. Principales estudios randomizados 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 *
RIBAVIC⁶⁰	412	PEG-IFN α -2b + RBV	27 %	39 %	31 %
		IFN- α 2b + RBV	20 %	42 %	31 %
ACTG A5071⁶¹	133	PEG-IFN α -2a + RBV	27 %	12 %	-
		IFN- α 2a + RBV	12 %	12 %	-
APRICOT⁵⁹	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 et al⁶²	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.

En el estudio de Laguno M et al⁶² realizado en el Hospital Clínico de Barcelona, se observaron resultados similares. El 30% de los pacientes tenían fibrosis en puentes o cirrosis hepática (estadio A de Child-Pugh) y el 88% recibían TARGA. En el grupo de pacientes coinfectados que recibieron peginterferón $\alpha 2b$ más ribavirina se obtuvo un 44% de RVS frente al 21% obtenida en los pacientes que recibieron interferón no pegilado. La tasa de RVS alcanzó el 38% en los pacientes infectados por el genotipo 1 y el 53% en los pacientes infectados por VHC genotipos 2 y 3. En los otros dos estudios de la tabla 1⁶⁰⁻⁶¹ se obtuvieron resultados peores. La variabilidad observada en la eficacia del tratamiento entre los ensayos clínicos señalados podría ser debida a las diferentes dosis de ribavirina utilizadas. En cualquier caso todos coinciden en señalar la dificultad del tratamiento del genotipo 1 del VHC, lo cual obliga a investigar nuevas estrategias de tratamiento. En este sentido, un estudio piloto (ACTG A5088) ha evaluado la hipótesis de que la interleucina-2 en bajas dosis podría mejorar la respuesta al tratamiento con pegIFN-ribavirina en el paciente coinfectado, sin obtener buenos resultados⁶³.

Los pacientes coinfectados que recibieron tratamiento con interferón no pegilado en el pasado sin obtener respuesta constituyen un grupo de pacientes importante del que se dispone de escasa información. Un estudio reciente⁶⁴ aleatorizado demostró que el tratamiento con pegIFN-ribavirina conseguía un 5%-20% de RVS en pacientes previamente tratados.

Predictores de respuesta al tratamiento con peginterferón-ribavirina

En el paciente mono infectado por VHC está bien establecido que la persistencia de viremia o el descenso de la misma inferior a 2 logaritmos a las 12 semanas de tratamiento predice con seguridad un fallo del tratamiento. En el paciente coinfectado por VIH-VHC parece que el aclaramiento del VHC es más lento, pero aun así sigue siendo válida esa premisa, de forma que el tratamiento frente al virus C puede suspenderse en los pacientes que no hayan respondido en la semana 12⁶⁰.

Otros factores asociados a peor respuesta al tratamiento de la HCC son la edad avanzada, la obesidad, las cifras bajas de linfocitos CD4+, la CVP de VHC muy elevada, los genotipos 1 y 4, la presencia de distintos genotipos o múltiples cuasiespecies de VHC, la presencia de cirrosis y sobre todo la utilización de dosis subóptimas de pegIFN o ribavirina debido a toxicidad⁶⁵⁻⁶⁶.

Toxicidad del tratamiento de la hepatitis C crónica en el paciente coinfectado. Interacciones con el tratamiento antirretroviral

El paciente coinfectado por VIH-VHC puede desarrollar dos tipos de toxicidad durante el tratamiento de la hepatitis C crónica: la asociada al pegIFN-ribavirina y la derivada de las interacciones con los fármacos antirretrovirales.

La toxicidad del pegIFN y ribavirina se observa con mayor frecuencia en el paciente coinfectado que en el mono infectado, pero si el médico conoce bien su manejo y el paciente está bien informado puede evitarse la suspensión del tratamiento en la mayoría de casos. Lo más frecuente es un síndrome gripal producido por el interferón consistente en fiebre, cefalea, astenia, anorexia y artromialgias, que no reviste gravedad y que se puede prevenir y mejorar con paracetamol.

Ambos fármacos pueden producir mielotoxicidad. La anemia inducida por ribavirina es fácilmente reconocida por asociar datos de hemólisis, y se maneja fundamentalmente reduciendo la dosis. La anemia por pegIFN se debe a depresión medular y un estudio randomizado y controlado con placebo demostró que la eritropoyetina (40.000 UI subcutáneas semanal) es eficaz en su control⁶⁷, hecho que ya era conocido en el paciente sin infección del VIH. El pegIFN puede producir además leucopenia, neutropenia y descenso de los linfocitos CD4+ (en número absoluto pero no en porcentaje), sin embargo se trata de toxicidades reversibles tras la suspensión del tratamiento.

La dosis de ribavirina se debe reducir si la hemoglobina disminuye por debajo de 10 g/dl o la bilirrubina asciende a más 5 mg/dl, y debe suspenderse si la hemoglobina es inferior a 8,5 g/dl. La dosis de pegIFN debe reducirse si aparece neutropenia o trombopenia inferiores a $750/\text{mm}^3$ y $50.000/\text{mm}^3$ respectivamente, y suspenderse con cifras inferiores a $500/\text{mm}^3$ y $25.000/\text{mm}^3$.

Otros efectos adversos frecuentes son las alteraciones neuropsiquiátricas (irritabilidad, depresión, insomnio), vómitos, diarrea, reacciones locales en el sitio de punción y disfunción tiroidea.

La ribavirina tiene interacciones frecuentes y potencialmente graves con los análogos de nucleósidos. Potencia la anemia producida por la zidovudina, por lo que hay que evitar esta asociación o, en su defecto, 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 lipotrofia, especialmente con didanosina (ddI) y estavudina (d4T)^{68,69}. Por tanto, los

pacientes en tratamiento con ribavirina deben evitar estos fármacos en la medida de lo posible, especialmente la didanosina. En caso de recibirlos deben realizarse controles frecuentes de ácido láctico y amilasa.

También se ha descrito mayor riesgo de descompensación hepática en pacientes cirróticos en tratamiento con ribavirina y ddl (y en menor medida d4T), por lo que esta combinación está contraindicada en el paciente con hepatopatía avanzada⁷⁰.

CONCLUSIONES

Historia natural de la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

- La infección por el VIH condiciona una progresión más rápida a cirrosis hepática, insuficiencia hepatocelular y hepatocarcinoma en los pacientes con hepatitis C crónica.
- El aumento de la esperanza de vida en la población con infección por el VIH, el consumo de alcohol y otros fármacos o drogas hepatotóxicas, y un recuento bajo de linfocitos CD4+, pueden facilitar el desarrollo de EHG.
- La coinfección por el VHC aumenta de forma considerable el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad en pacientes que inician tratamiento antirretroviral.
- La elevada proporción de internos con HCC en las prisiones españolas, sumado al elevado porcentaje de coinfección por el VIH y el aumento progresivo de la esperanza de vida en los internos con infección por el VIH, hacen suponer que la incidencia de EHG asociada al VHC aumentará de forma progresiva en los próximos años en el medio penitenciario.

Indicaciones de tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados

- Todos los pacientes con infección por el VIH y HCC (PCR-ARN de VHC positiva) deben ser evaluados para tratamiento de la hepatitis C. Aquellos con recuentos de linfocitos CD4+ > 350, sin alcoholismo ni consumo de drogas y sin trastornos neuropsiquiátricos son los mejores candidatos a tratamiento.

- El tratamiento en situaciones especiales como pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ entre 200-350/microl, transaminasas normales, cirrosis hepática Child-Pugh A o con enfermedad psiquiátrica estable, debe valorarse individualmente.
- El antecedente de consumo de drogas o la estancia en prisión no son contraindicaciones para realizar el tratamiento de la hepatitis C. El centro penitenciario puede proporcionar algunas ventajas, por ejemplo una mejor adherencia al tratamiento y un control estrecho de los efectos secundarios (fundamentalmente los neuropsiquiátricos). Debe tenerse en cuenta la situación carcelaria del interno antes de iniciar un tratamiento que es prolongado.
- El resultado de la biopsia hepática puede influir en la decisión de tratar o no tratar. Sin embargo, en la actualidad es defendible la alternativa de ofrecer tratamiento sin haber realizado previamente una biopsia.

Tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados

- El tratamiento de elección de la HCC en pacientes coinfectados es la combinación de IFN pegilado y ribavirina.
- En pacientes coinfectados no están claras las dosis óptimas de ribavirina y la duración del tratamiento en los genotipos 2 y 3. La más lenta velocidad de aclaramiento del VHC en los pacientes coinfectados tras el inicio de tratamiento y la menor respuesta global al mismo, aconsejan prolongar el tratamiento durante un año y pautar dosis de ribavirina según peso.
- 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.
- 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.
- El tratamiento de la hepatitis C, en pacientes coinfectados e internos en centros penitenciarios, puede ser controlado de forma correcta por los facultativos de prisiones con el apoyo del especialista hospitalario con experiencia en el tratamiento de estos enfermos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 World Health Organization. Hepatitis C global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec.* 1999; 74: 425-7.
- 2 Pacheco R, Hernández S, Díez S, Díez J, Arribas JR, García P, et al. Características clínicas y epidemiológicas de la infección por el VIH en España y prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis. Resultados finales del estudio Gesida 29/02 FIPSE 12185/01. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004; 22 Supl 1: 240-1.
- 3 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 Pública.* 1998; 72:43-51.
- 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 Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:53-7.
- 5 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.
- 6 Estudio Transversal (junio de 1998) sobre la sanidad penitenciaria española. Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Observatorio español sobre drogas: informe 3 (1999). Población Penitenciaria: indicadores de prisiones. Plan Nacional sobre drogas. [Consultado 23.12.03]. Disponible en: <http://www.mir.es/pnd/observa/html/penint.htm>.
- 7 Grupo castellano-leonés para el estudio de infección VIH en prisiones. Estudio sobre casos de infección VIH en prisiones de Castilla y León. *Rev Clin Esp.* 2001; 201:249-55.
- 8 Portilla J, Esteban J, Llenares R, Belda J, Sánchez-Payá J, Manso MI, grupo de estudio protocolo INH. Prevalencia de infecciones crónicas ocultas en una cohorte de pacientes en tratamiento sustitutivo con metadona. *Med Clíin.* 2001; 116: 330-2.
- 9 Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4+ lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995, 373: 123.
- 10 Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science.* 1998; 282-123.
- 11 Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology.* 2002; 36 (5 Suppl 1): S99-105.
- 12 Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected person. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 197-207.
- 13 Holland J, De La Torre J, Steinhauer D. RNA virus populations as quasispecies. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1992 ; 176 :1.
- 14 Laskus T, Radkowski M, Piasek A, Nowicki M, Horban A, Cianciara J, et al. Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfectd with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. *J Infect Dis.* 2000; 181: 442.
- 15 Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, Bonino F, Bradley DW, Brechot C, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology.* 1994; 19: 1321-4.

- 16 Murcia J, Portilla J, Bedía M, Saiz de la Hoya P, Sánchez Payá J, Reus S, et al. Hepatitis C crónica en población reclusa. Prevalencia, factores asociados y distribución de genotipos del virus de la hepatitis C. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas. [abstract 368]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22 Supl 1: 131-2.
- 17 Chopra S. Clinical features and natural history of hepatitis C virus infection. Disponible en: <http://www.uptodate.com/2005>.
- 18 Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB, Thomas DL. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: S77-84.
- 19 Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Am J Med*. 1999; 107: 10S-5.
- 20 Ragni MV, Belle SH. Impact of human immunodeficiency virus infection on progression to end-stage liver disease in individuals with hemophilia and hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2001; 183: 1112-5.
- 21 Bräu N. Update on chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfected patients: viral interactions and therapy. *AIDS*. 2003; 17: 2279-90.
- 22 Martín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European Collaborative Study. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 128-33.
- 23 Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, et al. Liver fibrosis progression is related to CD4+ cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 2001; 183: 134-7.
- 24 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.
- 25 Murcia J, Portilla J, Palazón JM, Payá A, Saiz de la Hoya P, Bedía M, et al. Enfermedad hepática moderada grave asociada a virus de la hepatitis C en población reclusa. Prevalencia y factores asociados. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas. [abstract 369]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22 Supl 1:132.
- 26 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.
- 27 Benhamou Y, Bochet M, Di M, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *The Multivirc Group. Hepatology*. 1999; 30: 1054-8.
- 28 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.
- 29 Di Martino V, Ezenfis J, Tainturier MH, Benhamou Y, Bochet M, Katlama C, et al. Impact of HIV coinfection on the long-term outcome of HCV cirrhosis. [Abstract 567]. Seattle: Ninth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002.
- 30 Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus M, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001 ; 33 : 562-9.

4. HEPATITIS C CRÓNICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. TRATAMIENTO EN EL MEDIO PENITENCIARIO

- 31 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.
- 32 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.
- 33 Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzakis A, Cacoub P, Katlama C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from HIV-HCV international panel. *AIDS.* 2002; 16: 813-28.
- 34 Torriani FJ, Ribeiro RM, Gilbert TL, Schrenk EM, Clauson M, Pacheco DM, et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus dynamics during HCV treatment in HCV/HIV coinfection. *J Infect Dis.* 2003; 188: 1498-507.
- 35 Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos E, Martinot-Peignoux M, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology.* 2001; 34:1193-9.
- 36 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.
- 37 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.
- 38 Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Ferrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet.* 2000; 356: 1800-5.
- 39 De Luca A, Bugarini R, Lepri AC, Puoti M, Girardi E, Antinori A, et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects. *Arch Intern Med.*2002; 162: 2125-32.
- 40 Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA.* 2002; 288: 199-206.
- 41 Rancinan C, Neau D, Saves M, Lawson-Ayayi S, Bonnet F, Mercie P, et al. Is hepatitis C virus co-infection associated with survival in HIV-infected patients treated by combination antiretroviral therapy? *AIDS.* 2002; 16: 1357-62.
- 42 Díaz S, Hernández S, Pacheco R, Torralba M, Díez J, Quereda C, et al. Clinical and epidemiological characteristics of hepatitis C infection in a large cohort of HIV-infected patients in Spain (GESIDA 29/02 Study). [Abstract 983]. París: 2nd IAS Conference on HIV and Treatment; 2003.
- 43 Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA.* 2000; 283: 74-80.

- 44 Becker S. Liver toxicity in epidemiological cohorts. *Clin Infect Dis.* 2004; 38 Suppl 2: S104-8.
- 45 Bonacini M. Liver injury during highly active antiretroviral therapy: the effect of hepatitis C coinfection. *Clin Infect Dis.* 2004; 38 Suppl 2: S49-55.
- 46 Rockstroh JK. Management of hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *AIDS.* 2003; 34: S59-65.
- 47 Sulkowski MS. Drug induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2004; 38 Suppl 2: S90-7.
- 48 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: updated Spanish recommendations. *J Viral Hepat.* 2004; 11: 2-17.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology.* 2002; 36 5 Suppl1: S179-84.
- 52 Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, 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.
- 53 Soriano V, Martín-Carbonero L, García-Samaniego J. Treatment of chronic hepatitis C virus infection: we must target the virus or liver fibrosis? *AIDS.* 2003; 17: 751-3
- 54 Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas JR, et al. Pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS.* 2003; 17: 1026-8.
- 55 Hadziyannis SJ, Stte H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 346-55.
- 56 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.
- 57 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.
- 58 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.
- 59 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.
- 60 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.

4. HEPATITIS C CRÓNICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. TRATAMIENTO EN EL MEDIO PENITENCIARIO

- 61 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.
- 62 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:F27-36.
- 63 Glesby MJ, Bassett R, Alston B, Fichtenbaum CJ, Owens S, Jacobson EL, et al. Pilot study of low dose daily interleukin-2 plus Pegylated-interferon-alfa-2b and ribavirin in patients with HCV/HIV co-infection: ACTGA5088. [abstract 818]. 2004. San Francisco: Program and Abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004.
- 64 Rodríguez-Torres M, Rodríguez-Orengo J, Ríos-Bedoya C, Fernández A, González E, Aponte E, et al. Retreatment with Peg-IFN-alfa2a and RBV of coinfectd (HIV/HCV) non-responders to IFN, achieves improved liver histology in both sustained viral responders and non-responders. [Abstract 821]. San Francisco: Program and Abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004.
- 65 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: 370-81.
- 66 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.
- 67 Dietrich D, Sulkowski M, Bini E, Brau N, Newman C, Álvarez D, et al. Epoetin-alfa administered once weekly improves anemia in HIV/HCV co-infected patients treated with interferon/ribavirin therapy: a prospective, randomized study. [Abstract 824]. San Francisco: Program and Abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004.
- 68 Moreno A, Quereda C, Moreno L, Pérez-Elias 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.
- 69 Lafeuillade A, Hittinger G, Chapadaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet.* 2001; 357: 280-1
- 70 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: F21-5.

COMITÉ DE EXPERTOS

Rafael Bárcena Marugán

Servicio de Gastroenterología.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Miguel Bedia Collantes

Servicios Médicos.

Centro Penitenciario Médico de Alicante.

Vicente Boix Martínez

Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Hospital General Universitario de Alicante.

Gregorio Castellano Tortajada

Sección de Aparato Digestivo.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Gerardo Clemente Ricote

Sección de Hepatología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Moisés Diago Madrid

Sección de Hepatología.

Servicio de Digestivo.

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Carlos Gallego Castellví

C.P. Quatre Camins.

La Roca del Vallés. Barcelona.

Julio García Guerrero

Servicios Médicos.

Centro 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.
Centro Penitenciario El Dueso. Santoña. Cantabria.*

Manuel de la Mata García

*Sección de Hepatología.
Unidad Clínica de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.*

Andrés Marco Mouriño

*Servicios Médicos.
Centro Penitenciario Barcelona hombres.*

Rafael Martín-Vivaldi

*Unidad de Hepatología.
Servicio de Digestivo.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.*

Óscar Núñez Martínez

*Sección de Hepatología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

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.*

Juan Pasquau Liaño

*Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada.*

Joaquín Portilla Sogorb

*Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario de Alicante.*

Mercé Roget Alemany

*Servicio de Medicina Interna.
Consortio Sanitario de Tarrassa. Barcelona.*

Pablo Saiz de la Hoya Zamácola

*Servicios Médicos.
Centro Penitenciario de Alicante I.*

Ricard Solà Lamoglia

*Sección de Hepatología.
Hospital del Mar. Barcelona.*

Vicente Soriano Vázquez

*Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Carlos III. Madrid.*

Nuria Teixidó Perez

*Servicios Médicos.
Centro Penitenciario Barcelona hombres.*

Vicente Jesús Zarauza Trisancho

*Servicios Médicos.
Centro Penitenciario de Sevilla.*

