

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua/ Grado en Medicina

Tratamiento de la hepatitis C crónica en los pacientes coinfectados VIH/VHC del Hospital Universitario de Basurto

Un camino hacia la eliminación

Egilea /Autora:
Irene Arévalo Ortega
Zuzendaria / Directora:
Sofía Ibarra Ugarte

© 2018, Irene Arévalo Ortega

RESUMEN

Introducción: La hepatitis C crónica continúa siendo un problema de salud pública que afecta a 71 millones de personas en el mundo. La eficacia y seguridad de los nuevos fármacos antivirales de acción directa (AADs) ha permitido establecer unas estrategias y objetivos para la eliminación del virus (OMS, año 2030). Sin embargo, estas estrategias deben ser individualizadas en subgrupos poblacionales con menor acceso a los sistemas de salud, estableciendo medidas de microeliminación.

Objetivos: Evaluar los cambios en la prevalencia de la coinfección VIH/VHC, analizando la eficacia y seguridad de los AADs. Identificar las dificultades en el tratamiento de determinados subgrupos y proponer medidas que mejoren la prevención y el acceso al diagnóstico y tratamiento.

Métodos: Estudio observacional descriptivo y retrospectivo de los pacientes coinfectados VIH/VHC atendidos en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Basurto (HUB) hasta el 31 de diciembre de 2018.

Resultados: Se han analizado 742 pacientes coinfectados VIH/VHC. El 72,4% son hombres y el 75% son mayores de 50 años. Los genotipos más frecuentemente observados son el 1a (37,21%), el 3 (27,36%) y el 4 (20,66%). La mayoría de pacientes (53%) presentaba fibrosis avanzada (grado F3+F4). El tratamiento con una primera línea de AADs logró una respuesta viral sostenida (RVS) en el 91% de los pacientes frente al 39% logrado con el tratamiento interferón-ribavirina (PR). La RVS se logró en el 100% de los tratados con una segunda pauta de AADs. La prevalencia de la infección por VHC en los pacientes con VIH ha descendido un 40,7% en 6 años (2013-2018). Un porcentaje de pacientes no ha sido aún tratado, generalmente por pérdida de su seguimiento.

Discusión y conclusiones: Las características de la cohorte del HUB son similares a otras españolas y europeas. La eliminación de la hepatitis C en nuestro medio está cada vez más cerca gracias a la eficacia y seguridad de los AADs ya que alrededor del 100% de los pacientes alcanza una RVS con las pautas actuales de tratamiento. Sin embargo, se necesita reforzar las medidas que impulsen el acceso al diagnóstico y tratamiento de determinadas subpoblaciones como los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). Estas medidas podrían implementarse en el HUB para lograr la microeliminación del VHC en los pacientes con infección por VIH en la OSI Bilbao-Basurto.

ABSTRACT

Introduction: Chronic hepatitis C continues to be a public health problem that affects 71 million people worldwide. The efficacy and safety of the new direct action antiviral drugs (DAAs) has allowed establishing strategies and objectives for the elimination of the virus (WHO, year 2030). However, these strategies must be individualized in population subgroups with less access to the health systems, establishing micro-elimination measures.

Objectives: To evaluate changes in the prevalence of HIV / HCV coinfection, analyzing the efficacy and safety of ADAs. To identify the difficulties in the treatment of certain subgroups and to propose measures that improve prevention and access to diagnosis and treatment.

Methods: A descriptive and retrospective observational study of coinfecting HIV/HCV patients treated at the Infectious Diseases Service of the University Hospital of Basurto (UHB) until December 31, 2018.

Results: We analyzed 742 HIV/HCV coinfecting patients. 72.4% are men and 75% are over 50 years old. The most frequently observed genotypes are 1a (37.21%), 3 (27.36%) and 4 (20.66%). The majority of patients (53%) had advanced fibrosis (grade F3 + F4). Treatment with a first line of DAAs achieved a sustained viral response (SVR) in 91% of patients compared to 39% achieved with interferon-ribavirin (PR) treatment. SVR was achieved in 100% of those treated with a second guideline of DAAs. The prevalence of HCV infection in patients with HIV has decreased by 40.7% in 6 years (2013-2018). A percentage of patients have not been treated yet, usually due to loss of follow-up.

Discussion and conclusions: The characteristics of the HUB cohort are similar to other Spanish and European cohorts. The elimination of hepatitis C in our environment is getting closer due to the efficacy and safety of the ADAAs since about 100% of patients reach a SVR after one or more lines of treatment. However, it is necessary to reinforce the measures that promote access to diagnosis and treatment to certain subpopulations such as people who inject drugs (PWID). These measures could be implemented in the HUB to achieve microelimination of HCV in patients with HIV infection at the OSI Bilbao-Basurto.

LABURPENA

Sarrera: C hepatitis kronikoa osasun arazo publikoa jarraitzen du izaten, mundu osoan 71 milioi pertsona jasaten dutena. Ekintza zuzeneko farmako antibiral (EZA) berrien eraginkortasunak eta segurtasunak birusa ezabatzeko estrategiak eta helburuak ezartzea ahalmenu du (MOE, 2030 urtea). Hala ere, osasun sistematik kanpo askotan gelditzen diren biztanleak estrategia horietan sartzeko, azpitaldeetan artatu behar dira, mikroezabapen neurriak ezarriz.

Helburua: GIB/CHB koinfekzioaren prebalentzia aldaketak ebaluatzea, EZAen eraginkortasuna eta segurtasuna aztertuz. Tratatzeke zailtasunak dituzten azpitaldeak identifikatzea eta prebentziorako, diagnostikorako eta tratamendurako hobekuntza neurriak proposatzea.

Metodologia: Behaketa ikerketa, deskribatzailea eta atzera begirakoa egin da. Horretarako, 2018ko abenduaren 31 arte Basurtuko Unibertsitate Ospitalearen (BUOaren) Gaixotasun Infekziosoen Zerbitzuaren zaindutako GIB/CHBaz koinfektatuta dauden pazienteak sartu dira.

Emaitzak: GIB/CHB koinfektatuta dauden 742 paziente aztertu ditugu. Koinfektatuen %72,4ak gizonezkoak dira eta %75ek 50 urte baino gehiago dituzte. Gehien ikusitako genotipoak 1a (%37,21), 3 (%27,36) eta 4 (%20,66) dira. Gaixo gehienek (%53) zirrosia izan zuten (F3+F4 fibrosia). Tratamenduak, EZAekin eta lehen saiakeran, pazienteen %91an erantzun biral iraunkorra (EBI) lortu du; interferon-ribabirinarekin (PR) berriz, %39an. EZAekin bigarren saiakeran %100ean lortu zen EBIA. Azken sei urteotan (2013-2018) GIB infekzioa duten gaixoen CHB infekzioaren prebalentzia %40,7an murriztu da. Hala ere, oraindik ez dira gaixo guztiak tratatu, gehienetan haien jarraipena galtzen delako.

Eztabaida eta ondorioak: BUOko kohortearen ezaugarriak Espainiako eta Europako beste kohorteen antzekoak dira. C hepatitisaren ezabapena gertu dago gure ingurunean EZAen eraginkortasunari eta segurtasunari esker; gaur egun, pazienteen %100ek EBIA lortzen dutelako. Hala ere, azpitalde batzuk; hala nola, bena barne droga hartzaileak osatzen dutena, tratatuak ahal izateko neurriak hobetu behar ditugu. GIB infekzioa duten gaixoetan CHBaren mikroezabapena lortzeko, neurri hauek Bilbao-Basurto ESIIn inplementatu daitezke.

INDICE

| | |
|---|----------|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1 HEPATITIS C..... | 1 |
| 1.2 COINFECCIÓN VIH/VHC..... | 2 |
| 1.3 TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C..... | 2 |
| 1.4 OBJETIVOS..... | 4 |
| 2. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 5 |
| 2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 5 |
| 2.2 VARIABLES ESTUDIADAS..... | 5 |
| 2.3 BÚSQUEDA DE BIBLIOGRAFÍA..... | 7 |
| 2.4 ASPECTOS ÉTICOS..... | 7 |
| 3. RESULTADOS..... | 8 |
| 3.1 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE..... | 8 |
| 3.1.1 Género y edad..... | 8 |
| 3.1.2 Genotipo viral..... | 8 |
| 3.1.3 Grado de fibrosis..... | 9 |
| 3.2 ANÁLISIS DE LA RESPUESTA A LOS TRATAMIENTOS..... | 10 |
| 3.2.1 Tratamiento doble PR..... | 10 |
| 3.2.2 Tratamiento con antivirales de acción directa (AADs)..... | 11 |
| 3.2.3 Respuesta al tratamiento según genotipo..... | 15 |
| 3.2.4 Tratamiento de rescate..... | 16 |
| 3.3 REINFECCIÓN..... | 16 |
| 3.4 NO TRATAMIENTO..... | 16 |
| 3.5 MORBIMORTALIDAD..... | 17 |

| | |
|--|-----------|
| 4. DISCUSION | 18 |
| 4.1 EVOLUCIÓN EN LA PREVALENCIA DE LA COINFECCIÓN | 18 |
| 4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES..... | 19 |
| 4.2.1 Género y edad | 19 |
| 4.2.2 Grado de fibrosis | 20 |
| 4.2.3 Genotipo viral..... | 21 |
| 4.3 RESPUESTA AL TRATAMIENTO | 22 |
| 4.4 REINFECCIÓN | 24 |
| 4.5 PACIENTES NO TRATADOS | 25 |
| 4.6 MORBIMORTALIDAD | 26 |
| 4.7 ESTRATEGIAS PARA LOGRAR LA MICROELIMINACION..... | 26 |
| 4.7.1 Reducción de riesgo y prevención de la reinfección por VHC..... | 26 |
| 4.7.2 Acceso al diagnóstico y tratamiento..... | 28 |
| 4.7.3 Tratamiento en centros penitenciarios | 30 |
| 4.7.4 Tratamiento en áreas con alta prevalencia de VHC | 31 |
| 4.8 ESTRATEGIAS PARA LOGRAR LA MICROELIMINACION EN LA COHORTE DEL HUB..... | 31 |
| 4.9 VACUNA CONTRA EL VHC..... | 32 |
| 4.10 LIMITACIONES DEL TRABAJO..... | 33 |
| 5. CONCLUSIONES..... | 33 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA..... | 34 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1 HEPATITIS C

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) continúa siendo un reto para la salud pública, ya que, según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, en el año 2015 había 71 millones de personas infectadas por el VHC en el mundo, lo que suponía el 1% de la población. Sin embargo, se estima que solo un 20% de la población está diagnosticada ya que, muchas veces, la infección no es sintomática hasta estadios avanzados².

En su conjunto, las hepatitis virales causaron 1,34 millones de muertes en 2015, número similar a las causadas por la tuberculosis y mayor que las asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las principales causas de muerte derivadas de la infección por VHC son la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC). Estas comorbilidades aumentan la demanda de trasplante hepático y suponen un gran gasto económico para los sistemas nacionales de salud.

Por ello, en mayo de 2016, la Asamblea Mundial de la Salud desarrolló la primera “*Estrategia mundial del sector de la salud contra la hepatitis vírica, 2016-2021*”³, que destaca la importancia de la cobertura sanitaria universal y cuyos objetivos están en línea con los de la Agenda de Desarrollo Sostenible de la OMS para el año 2030. El objetivo final es eliminar las hepatitis víricas como problema de salud pública, y las metas consisten en reducir los casos incidentes en un 90% y la mortalidad en un 65% para este año. Esta estrategia incluye además el objetivo de diagnosticar el 90% de las hepatitis virales prevalentes y que el 80% de personas con hepatitis C crónica hayan recibido el tratamiento para el año 2030.

En España, se está llevando a cabo una Encuesta Nacional de Seroprevalencia⁴, que tiene por objeto conocer la prevalencia y distribución de la infección por VHC en nuestro país. Los datos preliminares de esta encuesta estiman que el 0,80% de la población analizada presenta anticuerpos frente al virus de la hepatitis C mientras que el 0,17% presenta viremia detectable, es decir, infección activa.

1.2 COINFECCIÓN VIH/VHC

La coinfección con VHC en las personas infectadas por el VIH es una de las comorbilidades más frecuentes en estos pacientes, ya que ambos virus comparten vías de transmisión⁵. Según datos de la OMS¹ en 2015, a nivel mundial, 2,3 millones de personas infectadas por el VIH tenían evidencia serológica de infección por VHC (positividad de anticuerpos anti-VHC o ARN-VHC). Esto supone un 6.4% de las personas con VIH (36,7 millones a nivel mundial). Este porcentaje es mucho mayor en algunas subpoblaciones como las personas usuarias de drogas por vía parenteral (UDVP) alcanzando hasta el 82.4% de prevalencia de coinfección.

Los datos sobre coinfección VIH/VHC en Europa⁶ muestran que la prevalencia de la de anticuerpos anti-VHC en infectados por VIH es del 32,4%, cifra que varía en función de la vía de transmisión del VIH. En el este y sur de Europa predomina el uso de drogas inyectadas (68,9% y 60% de los coinfectados respectivamente), mientras que en el norte y oeste predomina la vía de transmisión sexual en hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) (42% y 32%).

En nuestro país, el estudio llevado a cabo por Berenger et al. (2016)⁵ observó que la seroprevalencia del VHC en infectados por VIH era del 37,7% y la prevalencia de hepatitis C activa del 22,1%. Esto suponía una reducción gradual respecto a años anteriores (60,8% seroprevalencia en 2002 y 37,7% en 2009). Esta disminución se atribuyó al descenso de uso de drogas inyectables como vía de transmisión del VIH, a la mayor efectividad de las terapias anti-VHC y a la mayor mortalidad en los pacientes con VIH/VHC que en los pacientes mono infectados con VIH.

El VIH modifica la historia natural de la infección crónica por VHC, aumentando el riesgo de cronificación y promoviendo una progresión más rápida hacia cirrosis, enfermedad hepática descompensada y muerte⁷. Esto tiene implicaciones importantes, siendo necesario un diagnóstico y tratamiento precoz en personas coinfectadas VIH/VHC.

1.3 TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

El arsenal terapéutico de fármacos contra la hepatitis C va encaminado a la obtención de la respuesta viral sostenida (RVS), definida como la no detección del ARN-VHC

en suero 12 semanas tras haber finalizado el tratamiento antiviral⁸. El tratamiento de la infección por VHC con resultado de RVS proporciona una reducción de la mortalidad. Además, se reduce la inflamación y fibrosis hepática, el riesgo de CHC y mejora la hipertensión portal de los pacientes con cirrosis, lo que conlleva una menor necesidad de trasplante hepático⁹.

El interferón fue el primer fármaco utilizado para el tratamiento de la hepatitis C crónica. Sin embargo, solo el 15-30% de los enfermos lograban una RVS con los tratamientos más largos¹⁰.

Posteriormente, se instauró la terapia doble (interferón + ribavirina) que se mejoró pegilando el interferón (terapia doble peg-interferón + ribavirina, PR) con cifras de RVS del 40% aproximadamente. Sin embargo, las tasas de abandono de estos tratamientos eran altas, principalmente por la mala tolerancia, los efectos adversos y la vía de administración subcutánea.

En el año 2011, gracias al conocimiento del ciclo replicativo del virus, la US Food and Drug Administration (FDA) aprueba el primer fármaco antiviral de acción directa (AAD). Esto supuso una revolución en el tratamiento contra la hepatitis C, ya que estos fármacos han demostrado ser más eficaces, seguros y mejor tolerados que los tratamientos con PR. Además de aumentar las tasas de curación, reducen la tasa de aparición de efectos adversos, lo que mejora la adherencia al tratamiento. Estos fármacos impiden la replicación del virus actuando sobre proteínas virales. Los diferentes fármacos según el mecanismo de acción son: los inhibidores de la proteasa (NS3A4) (acabados en -previr), los inhibidores del complejo de replicación (NS5A) (acabados en -asvir) y los inhibidores de la polimerasa (NS5B) (acabados en -buvir).

En España, la incorporación de estos nuevos fármacos a la práctica clínica se hizo de manera escalonada. Debido al gran coste económico de estos y al impacto mediático generado, surgió la necesidad de desarrollar el *“Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de salud”* (PEAHC, 2015)¹¹. En él se establece que todos los pacientes con una hepatitis C crónica, mono infectados o coinfectados con el VIH, deben ser considerados candidatos a tratamiento antiviral.

El observatorio Polaris, una iniciativa de la CDA (Center for Disease Analysis), proporciona datos epidemiológicos y análisis de decisiones para ayudar a eliminar la

hepatitis B y la C a nivel mundial para el año 2030. En el año 2018 este observatorio incluyó a España entre los 12 países que están en camino de alcanzar los objetivos de eliminación del VHC de la OMS 2030¹².

Sin embargo, hay poblaciones con alta prevalencia de VHC que tienen dificultad para acceder al diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C. Por ello, se están empezando a implantar estrategias de microeliminación, que consisten en “dividir las metas nacionales de eliminación en objetivos más pequeños por segmentos de población para que las intervenciones de tratamiento y prevención se puedan hacer de manera más rápida y eficiente utilizando métodos específicos”¹³. Esto implica adaptar el diagnóstico, dispensación del tratamiento y las técnicas de vigilancia epidemiológica atendiendo a las necesidades específicas de cada grupo de población para intentar lograr alcanzar los objetivos de la OMS en cada uno de ellos.

Estos segmentos de población son: población infectada por VIH, pacientes UDVP, hombres que tienen sexo con hombres (HSH), hemofílicos, presos, y comunidades de inmigrantes procedentes de regiones de alta prevalencia de VHC entre otros.

1.4 OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

- Describir los cambios en la prevalencia de la coinfección VIH/VHC en la cohorte del HUB en los últimos 6 años (2013-2018).
- Evaluar la respuesta a los tratamientos con AADs en los pacientes coinfectados, comparando con el tratamiento con peg-interferón y ribavirina y según el genotipo.
- Analizar las causas de fallo del tratamiento en los pacientes tratados con AADs que no lograron una RVS.
- Cuantificar los pacientes de la cohorte que aún no han recibido tratamiento y las causas. Con ello, identificar los subgrupos de población en los que es más difícil instaurar el tratamiento para estudiar medidas de reducción de riesgos, prevención, mejora de diagnóstico y adherencia al tratamiento en estos pacientes.
- Valorar si los objetivos de eliminación de la hepatitis C de la OMS para el año 2030 son alcanzables en la cohorte del estudio.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio es de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes coinfectados por VIH y VHC atendidos en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Basurto (HUB) en Bilbao.

Se han analizado los datos de los pacientes coinfectados VIH/VHC atendidos, en al menos una ocasión desde enero de 2013 hasta diciembre de 2018 en este servicio. El Servicio de Enfermedades Infecciosas del HUB atiende a estos enfermos en las consultas externas del HUB, en la sala de hospitalización del servicio y en la consulta de la unidad de Infecciones de transmisión sexual (ITS) del centro de salud Bombero Etxániz.

Además, se han analizado los pacientes coinfectados VIH/VHC tratados antes de esta fecha con peg-interferón y ribavirina (PR), tanto si lograron una RVS como si no.

El número total de pacientes incluidos en el trabajo es de 742.

Los datos de los pacientes se han recogido en formato electrónico (Microsoft Access) por la doctora Ibarra. Posteriormente estos datos se exportaron al programa estadístico IBM® SPSS® Statistics 21 que se utilizó para el análisis estadístico.

2.2 VARIABLES ESTUDIADAS

De todas las variables registradas, para este estudio se han incluido:

- **Variables de filiación:** Año de nacimiento en rangos (años) y género (masculino/femenino).
- **Genotipo/subtipo de VHC**, realizado mediante técnicas moleculares de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) con el sistema cobas® 4800 de Roche. Estas técnicas se realizan en el HUB.
- **Grado de fibrosis** según elastografía (Fibroscan®): F0-F1 (<7,6 Kpa), F2 (7,6-9,5 Kpa), F3 (9,6-12 Kpa), F4 (>12 Kpa). Los grados F0-1 se corresponden con fibrosis leve, F2 con fibrosis moderada, F3 con fibrosis avanzada y F4 con cirrosis. En algunos casos se ha determinado el grado de

fibrosis mediante biopsia cuando no se disponía de la elastografía o se ha diagnosticado de cirrosis (F4) mediante ecografía o por diagnóstico clínico.

- Las diferentes **pautas de tratamiento** se han englobado en dos únicos grupos para facilitar su análisis.
 - **AADs + PR:** Son los que incluyen Pegintron/Pegasys + ribavirina + un AAD (boceprevir, simeprevir, sofosbuvir o telaprevir)
 - **Nuevos AADs sin PR:** son fármacos comercializados que combinan uno, dos o tres AADs. Algunas pautas incluyen ribavirina. Maviret[®] (glecaprevir+pibrentasvir); Exviera[®] (dasabuvir)+ Viekirax[®] (ombitasvir+paritaprevir+ritonavir) ±ribavirina; Zepatier[®] (grazoprevir+elbasvir); Harvoni[®] (ledipasvir+sofosbuvir) ± ribavirina; Vosevi[®] (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir); Eplusa[®] (sofosbuvir/velpatasvir) ± ribavirina; Olysio[®] (simeprevir) + Sovaldi[®] (sofosbuvir) ± ribavirina; Sovaldi[®] (sofosbuvir) ± ribavirina; Daklinza[®] (daclatasvir) + Sovaldi[®] (sofosbuvir) ± ribavirina; Viekirax[®] (ombitasvir+paritaprevir+ritonavir) ± ribavirina.
- Los parámetros de respuesta al tratamiento estudiados son los siguientes:
 - **Respuesta viral sostenida (Sustained virological response, RVS):** carga viral (ARN-VHC) indetectable 12 semanas tras la finalización del tratamiento. Este término es sinónimo de curación virológica.
 - **End of treatment (EOT):** pacientes que han finalizado el tratamiento con ARN-VHC indetectable pero aún no han transcurrido 12 semanas tras la finalización del tratamiento.
 - **En tratamiento:** pacientes que aún no han finalizado el régimen pautado de tratamiento.
 - **Recaída (Relapse):** carga viral detectable en algún momento tras una carga viral indetectable al final del tratamiento.
 - **No respondedores (Non response):** carga viral detectable a pesar del tratamiento.
 - **Abandono del tratamiento:** el paciente deja de tomar el tratamiento de manera voluntaria.
 - **Suspensión del tratamiento** por orden médica.

- **Pérdida de seguimiento:** el paciente no acude a las consultas de seguimiento ni tiene citas pendientes.
- **Viral breakthrough:** carga viral indetectable durante el tratamiento que se vuelve detectable en el transcurso del mismo y no es debido a una recidiva. Este término se utiliza cuando se ha empleado una pauta con AAD+PR en las que se realizaba una viremia en el curso del tratamiento para decidir continuar con él o no (reglas de parada).

2.3 BÚSQUEDA DE BIBLIOGRAFÍA

Para la búsqueda bibliográfica llevada a cabo en este trabajo se ha empleado la información y las guías que proporcionan tanto organismos internacionales como nacionales. Entre los organismos internacionales se encuentran la OMS/WHO y el Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC). Entre los organismos nacionales destacan el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS), el grupo de estudio de hepatitis víricas (GEHEP) de la Sociedad Española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica (SEIMC) y Osakidetza.

Para completar la información obtenida se ha empleado la plataforma de búsqueda Pubmed, para interrogar a Medline. Para recopilar toda la literatura referente a la coinfección VHC/VIH, teniendo en cuenta todas sus posibles denominaciones, seleccionamos el término MeSh: *Hepatitis C* y *HIV infection*. Se añadieron a la búsqueda palabras clave como *people who inject drugs (PWID)*, *treatment*, *genotype*, *elimination*, *prevention*, *risk reduction*, *prison* y *vaccine*.

2.4 ASPECTOS ÉTICOS

No se ha solicitado el consentimiento informado al tratarse de un estudio retrospectivo en el que no se entrevista a los pacientes. Se ha establecido un procedimiento de codificación y enmascaramiento de los datos de carácter personal mediante una numeración ordinal. Este trabajo ha sido realizado siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964.

No existe conflicto de intereses ni se dispone de financiación por organismos públicos o privados.

3. RESULTADOS

3.1 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE

3.1.1 Género y edad

En este estudio están incluidos 742 pacientes, 205 mujeres (27,6%) y 536 hombres (72,4%). En esta cohorte el mayor grupo de edad se sitúa en los nacidos entre los años 1961 y 1970 (67,9%) (**Tabla 1**).

La edad media al tratamiento son 50,54 años (rango 27-76, desviación típica 5,96). Este dato se ha calculado restando la edad de nacimiento a la edad de comienzo de tratamiento y está disponible únicamente en los 459 tratados con AAD, ya que se desconoce la edad al tratamiento de los pacientes con tratados con PR.

La edad media actual son 52,6 años (mediana 53, p25 50, p75 56, desviación típica 6,2).

Tabla 1: Proporción de pacientes por género y año de nacimiento en rangos.

| GÉNERO | AÑO NACIMIENTO | | | | | TOTAL | |
|--------------|----------------|-----------|-----------|-----------|-------|-------|-------|
| | >1950 | 1951-1960 | 1961-1970 | 1971-1980 | <1980 | | |
| Femenino | 1 | 31 | 141 | 30 | 2 | 205 | 27,6% |
| Masculino | 7 | 68 | 363 | 86 | 13 | 537 | 72,4% |
| TOTAL | 8 | 88 | 504 | 116 | 15 | 742 | 100% |
| | 1,1% | 13,7% | 67,9% | 15,6% | 2,0% | 100% | |

3.1.2 Genotipo viral

El genotipo viral se conoce en 731 pacientes (98,5%). El genotipo 1 es el más frecuente en la cohorte del HUB, estando presente en más de la mitad de los pacientes, 369 (50,48%). En 335 de estos se ha podido realizar la determinación de subtipo viral. En 272 aparece el subtipo 1a (37,21% de la cohorte) y en los 43 restantes el subtipo 1b (8,62%).

El segundo en frecuencia es el genotipo 3, presente en 200 pacientes (27,36%). Le sigue el genotipo 4 en 151 pacientes (20,66%).

Finalmente el genotipo menos prevalente es el 2, observado en 11 pacientes (1,50%).

No se ha encontrado ningún genotipo 5 ni 6. 16 de los 731 pacientes con genotipo viral conocido tienen una infección mixta (2,1%).

La distribución de la prevalencia de los genotipos se puede observar en la **Figura 2a**.

3.1.3 Grado de fibrosis

Se disponen de los datos de grado en fibrosis de 708 pacientes (95,4%). La mayoría de los datos han sido recogidos mediante técnicas de elastografía (Fibroscan®), realizado en 625 pacientes (88,3%). En 43 casos (6,1%) se ha determinado el grado de fibrosis mediante biopsias realizadas antes de disponer de la elastografía. En los pacientes restantes (40; 5,6%) se diagnosticó de cirrosis (F4) mediante ecografía o por diagnóstico clínico.

De los 708 pacientes de los que se tienen datos la mayoría presentan un estadio F4 (37,29%). El segundo en frecuencia es el F0-1 (29,38%), seguido por el F2 (17,66%) y el de menor frecuencia es el F3 (15,68%).

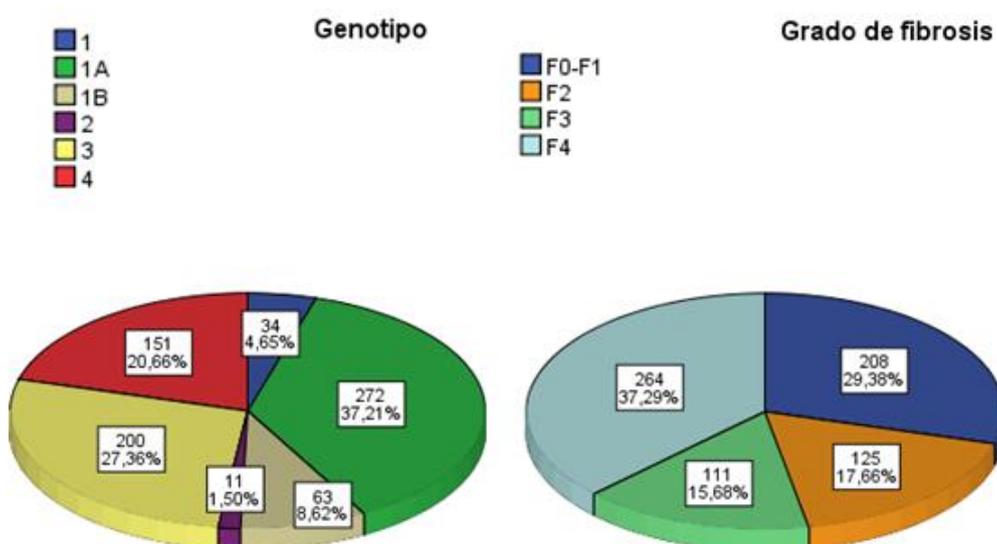


Figura 2. (a): Prevalencia de cada genotipo en la cohorte del HUB (n=731). (b): Distribución de los grados de fibrosis en la cohorte del HUB (n=708).

3.2 ANÁLISIS DE LA RESPUESTA A LOS TRATAMIENTOS

3.2.1 Tratamiento doble PR

De los 742 pacientes de la cohorte del HUB, 220 recibieron tratamiento con peg-interferón + ribavirina (tratamiento doble PR) (29,64%).

En la **Figura 3a** se observa la respuesta al tratamiento con PR. 85 pacientes alcanzaron una RVS (38,64%) mientras que 135 personas no alcanzaron una RVS (61,36%).

Las causas del fracaso del tratamiento se reflejan en la **Figura 3b**. En 103 casos (46,8%) se debió a un fallo del tratamiento (fallo virológico). Dentro de fallo del tratamiento se incluyen los pacientes con respuesta nula (50; 37,04%), respuesta parcial (10; 7,41%) y las recaídas o relapse (43; 31,85%).

Por otra parte, en 32 pacientes (14,54%) se dieron efectos adversos por lo que se tuvo que suspender el tratamiento por orden médica (6; 4,44%) o los pacientes abandonaron el tratamiento (26; 19,26%).

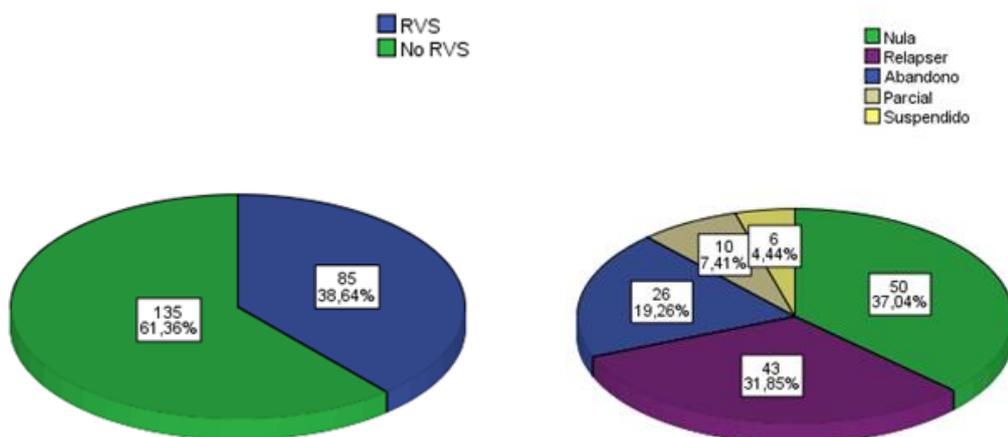


Figura 3: (a) Respuesta al tratamiento doble peg-interferón más ribavirina (PR) (n=220). (b) Causas del fracaso del tratamiento (no RVS) en los pacientes tratados con PR (n=135).

3.2.2 Tratamiento con antivirales de acción directa (AADs)

Desde el año 2013 se ha tratado con AADs a 459 pacientes, lo que supone un 62% de la cohorte. 29 fueron tratados con AADs + PR (6,3%) mientras que 430 fueron tratados únicamente con AADs (93,7%).

En el grupo de pacientes tratados 110 (24%) habían sido tratados previamente con el tratamiento doble PR sin lograr una RVS.

En la **Figura 4** se observan los diferentes grados de fibrosis tratados por año correspondientes a la instauración escalonada del tratamiento llevada a cabo por Osakidetza. Hasta el año 2015 la mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento eran cirróticos (F4). En el año 2016 la mitad de los pacientes tratados (62 de 124; 50%) eran cirróticos, mientras que la otra mitad tenían grados de fibrosis F3 o menores. En el año 2017 la mayoría de los tratados tenían grado de fibrosis F2 y en el año 2018 el 78% de los tratados eran F0-1.

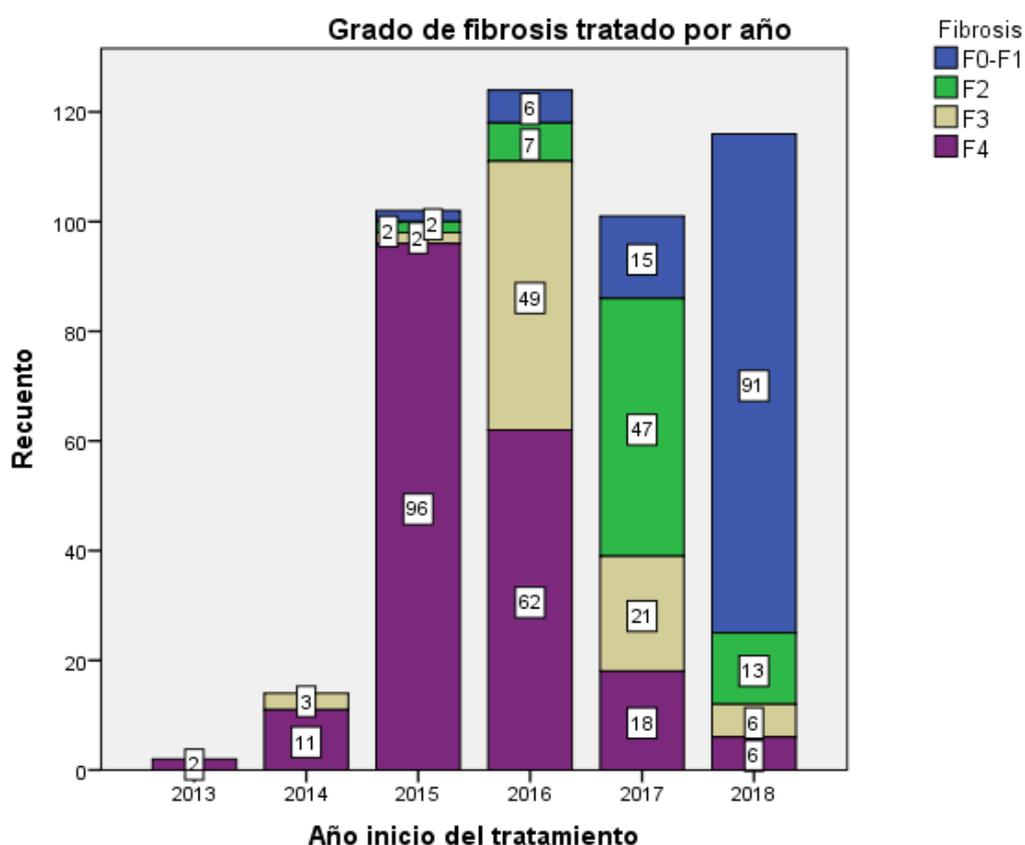


Figura 4: Grados de fibrosis tratados con AADs cada año.

En la **Figura 5** se puede observar la evolución a lo largo de los años de los distintos tipos de tratamientos, con tendencia a la desaparición de los tratamientos que incorporan ribavirina e interferón.

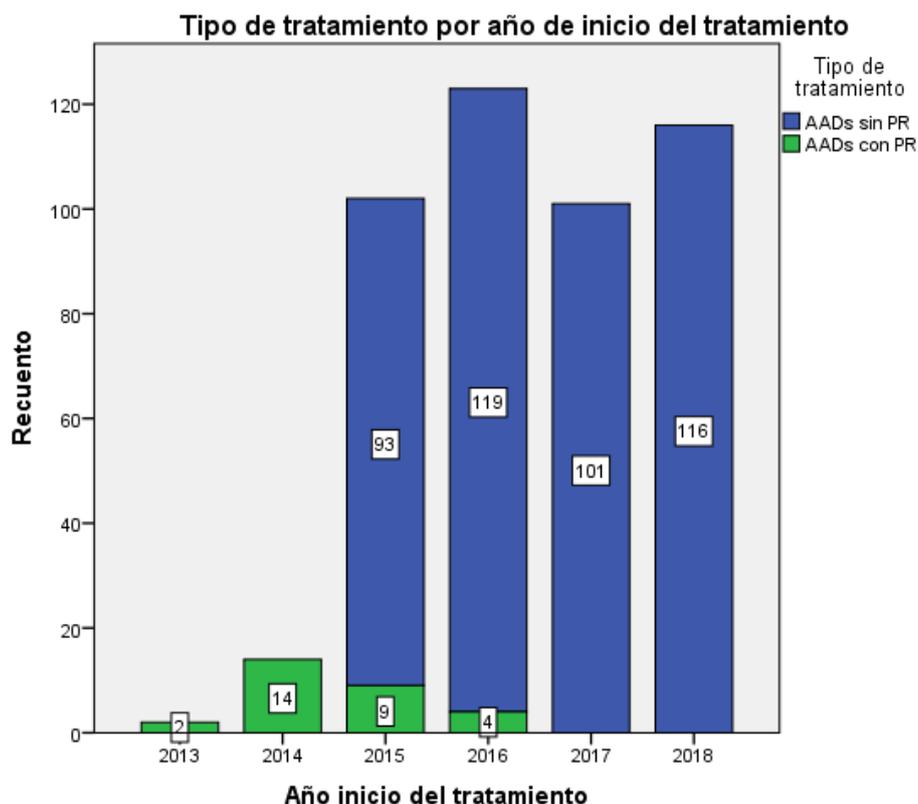


Figura 5: Número de pacientes tratados con cada tipo de tratamiento por año de inicio del tratamiento.

En la **Figura 6** se pueden ver los datos totales de la respuesta a los AADs desde 2013 expresados en la obtención o no obtención de RVS. Para la obtención de estos datos se han descartado a 10 pacientes “end of treatment” (EOT) y 15 pacientes en tratamiento por no tener tiempo de seguimiento suficiente.

Por lo tanto, de los 434 pacientes que han finalizado el tratamiento con AADs y de los que disponemos datos de viremia a las 12 semanas tras la finalización del tratamiento, 395 pacientes (91,01%) alcanzaron una RVS.



Figura 6: Respuesta al tratamiento con Antivirales de acción directa (AADs) (n=434).

Si se compara el porcentaje de RVS entre los diferentes tipos de tratamiento se observa una RVS en 372 de los 406 pacientes tratados con AADs sin PR (91,62%) mientras que la RVS se logró en 23 de los 28 pacientes tratados con AADs con PR (82,14%) (**Figura 7**).

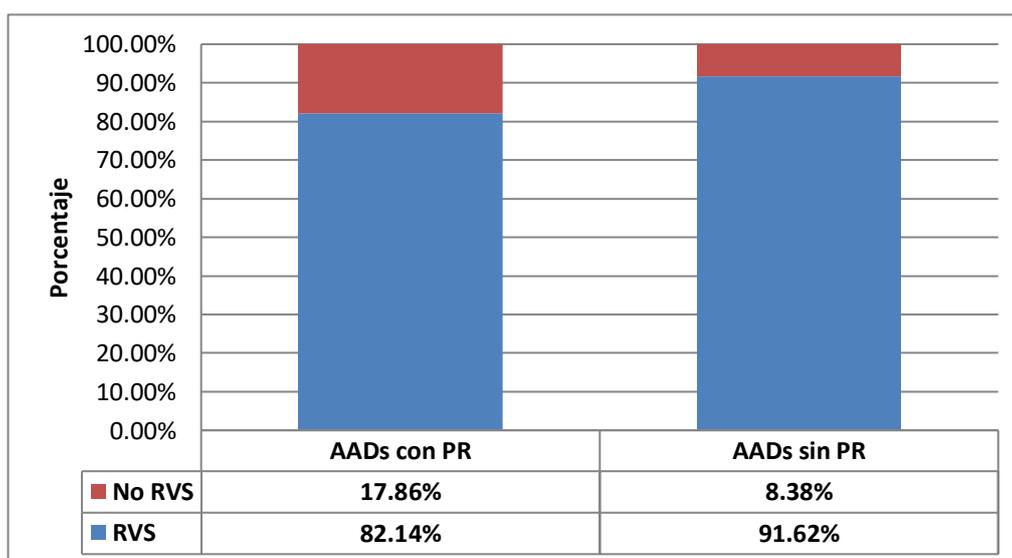


Figura 7: Respuesta al tratamiento según tipo de tratamiento (AADs con PR y AADs sin PR).

De los 434 tratados fueron 39 pacientes los que no alcanzaron RVS (8,99%). Las causas de fracaso del tratamiento se desglosan en la **Figura 8**.

La causa más frecuente de fracaso del tratamiento fue la recaída (relapse) ocurrida en 26 pacientes (66,67%). 6 pacientes (15,38%) abandonaron el tratamiento por motivos como la recaída en el consumo de drogas por vía parenteral. En 3 pacientes (7,69%) fue suspendido el tratamiento por fallecimiento no atribuido al tratamiento. En 3 de estos pacientes (7,69%) se dio un viral breakthrough. Finalmente se dio 1 pérdida (2,56%) que corresponde con un paciente que fue trasladado a un centro penitenciario de otra comunidad autónoma en el curso del tratamiento.

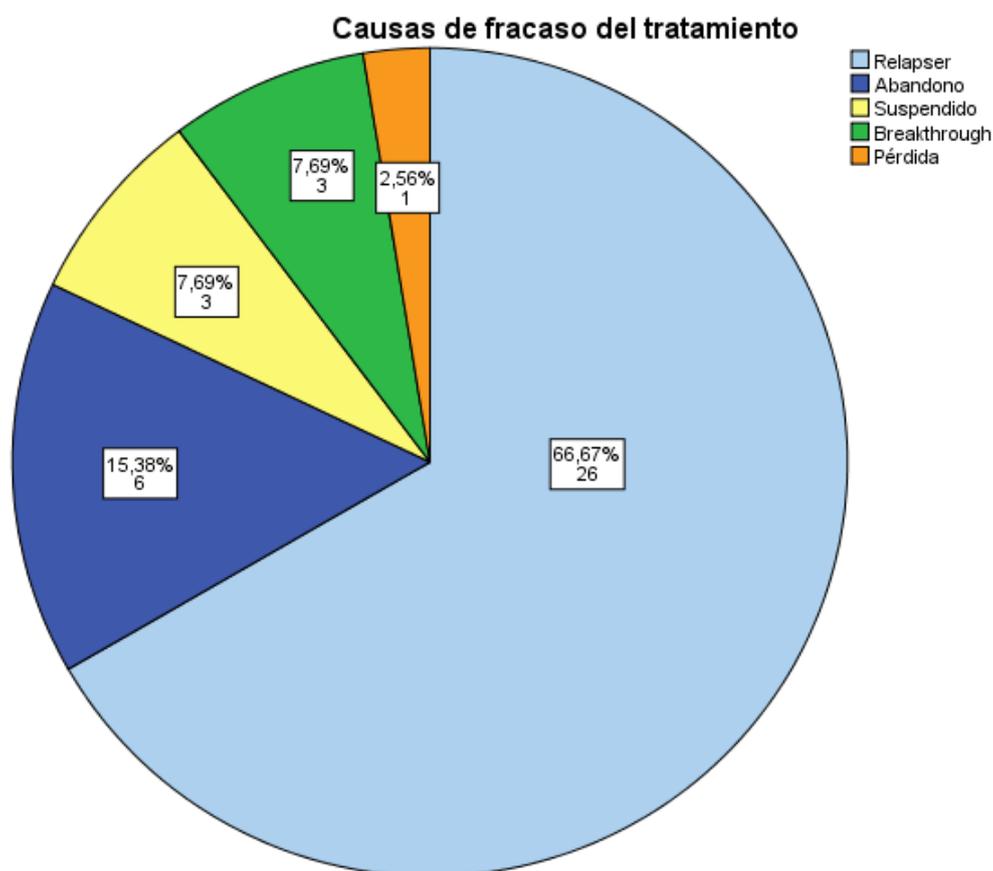


Figura 8: Causas del fracaso del tratamiento en los pacientes tratados con AADs (n=39).

3.2.3 Respuesta al tratamiento según genotipo

220 pacientes han recibido tratamiento doble PR. De estos 220, 83 (37,72%) fueron pacientes con genotipo 1 o 1a, 10 fueron 1b (4,5%), 2 fueron genotipo 2 (0,9%), 85 fueron genotipo 3 (38,63%) y 39 fueron genotipo 4 (17,72%).

En cuanto al tratamiento con AADs, de los 434 pacientes tratados, 198 fueron genotipo 1 o 1a (45,62%), 43 fueron genotipo 1b (9,90%), 7 fueron genotipo 2 (1,61%), 94 fueron genotipo 3 (27,40%), y 92 fueron genotipo 4 (21,19%).

En la **Figura 9** se observan los porcentajes de RVS obtenida para cada genotipo tras el tratamiento con tratamiento doble PR o con AADs. En el caso del tratamiento doble los porcentajes varían del 0% al 61,20%, mientras que en el caso de los AADs varían del 85,7% al 91,91%.

Los porcentajes de RVS se han obtenido, como en el apartado anterior, excluyendo a los pacientes EOT y en tratamiento.

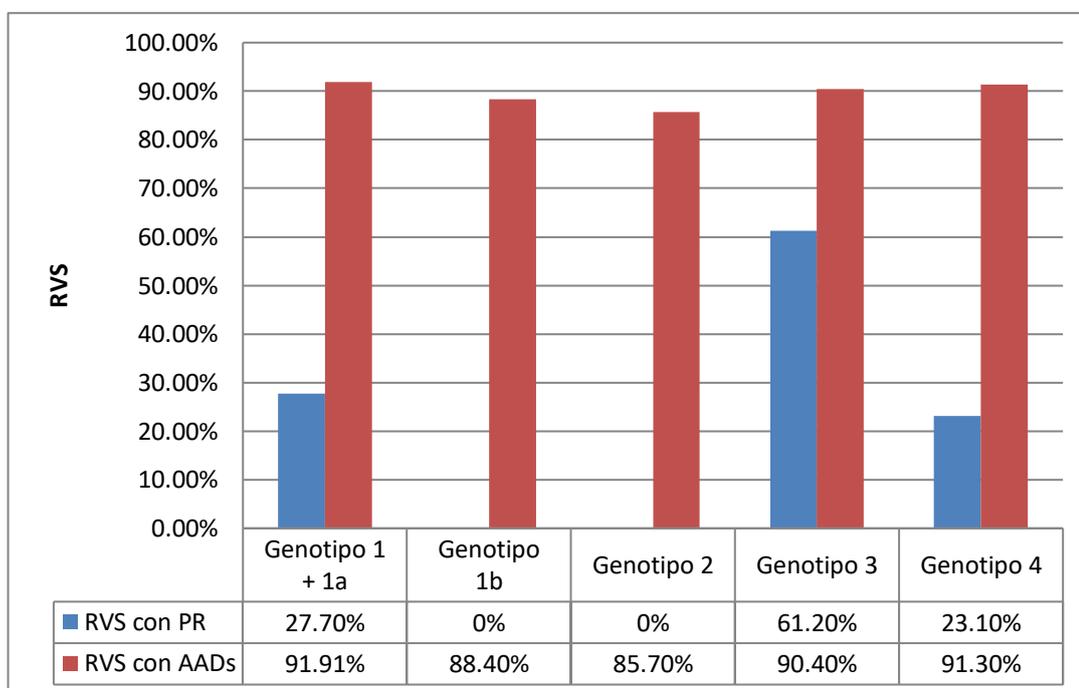


Figura 9: Respuesta al tratamiento con PR y con AADs por genotipos virales en porcentaje de RVS obtenida.

3.2.4 Tratamiento de rescate

Hasta finales del año 2018, de los 39 pacientes que no lograron una RVS, 33 recibieron una segunda pauta con AADs. De estos pacientes 26 (78,78%) habían sufrido una recaída (fallo virológico), 4 habían abandonado el tratamiento (12,12%) y 3 sufrieron breakthrough (9,1%).

Para analizar la respuesta a este segundo tratamiento se han eliminado del análisis 9 pacientes (8 “en tratamiento” y 1 “EOT”). De los 24 pacientes restantes 23 alcanzaron una RVS (95,83%) mientras que 1 paciente no llegó nunca a recoger el tratamiento (4,16%) y se perdió su seguimiento. Este abandono fue debido a la recaída en el consumo de drogas por vía parenteral.

3.3 REINFECCIÓN

Se han dado 17 casos de reinfección (2,29% de la cohorte del HUB). 2 de estos pacientes (11,76%) son HSH mientras que los 15 restantes son UDVP (88,23%). En un paciente se dio una tercera reinfección.

3.4 NO TRATAMIENTO

De los 742 pacientes de la cohorte, 193 pacientes (26%) no han recibido tratamiento hasta la fecha. Las causas de no tratamiento están reflejadas en la **Figura 10**.

De estos 193 pacientes sin tratamiento, 64 fallecieron (33,16%). 18 de estas muertes fueron por causa hepática (28,12%), siendo 11 de estos pacientes (61,1%) diagnosticados de carcinoma hepatocelular (CHC).

La segunda causa en frecuencia de no tratamiento es la pérdida de seguimiento en consultas, que se da cuando el paciente no acude a las citas. Este caso se dio en 50 pacientes (25,91%).

32 pacientes (16,58%) han sido tratados en otros centros. 10 de estos 32 pacientes (31,25%) fueron ingresados y tratados en instituciones penitenciarias. Los demás se mudaron de residencia o fueron tratados en el Hospital Universitario de Cruces (HUC) por ser receptores de trasplante hepático.

18 pacientes (9,33%) sufrieron un aclaramiento espontáneo, es decir, ARN-VHC indetectable sin haber recibido tratamiento.

9 pacientes (4,66%) no han recibido tratamiento por presentar otro proceso médico que implique una supervivencia menor de 6-12 meses.

Finalmente, 18 pacientes (9,33%) están citados para consulta o recibir tratamiento en las próximas semanas.

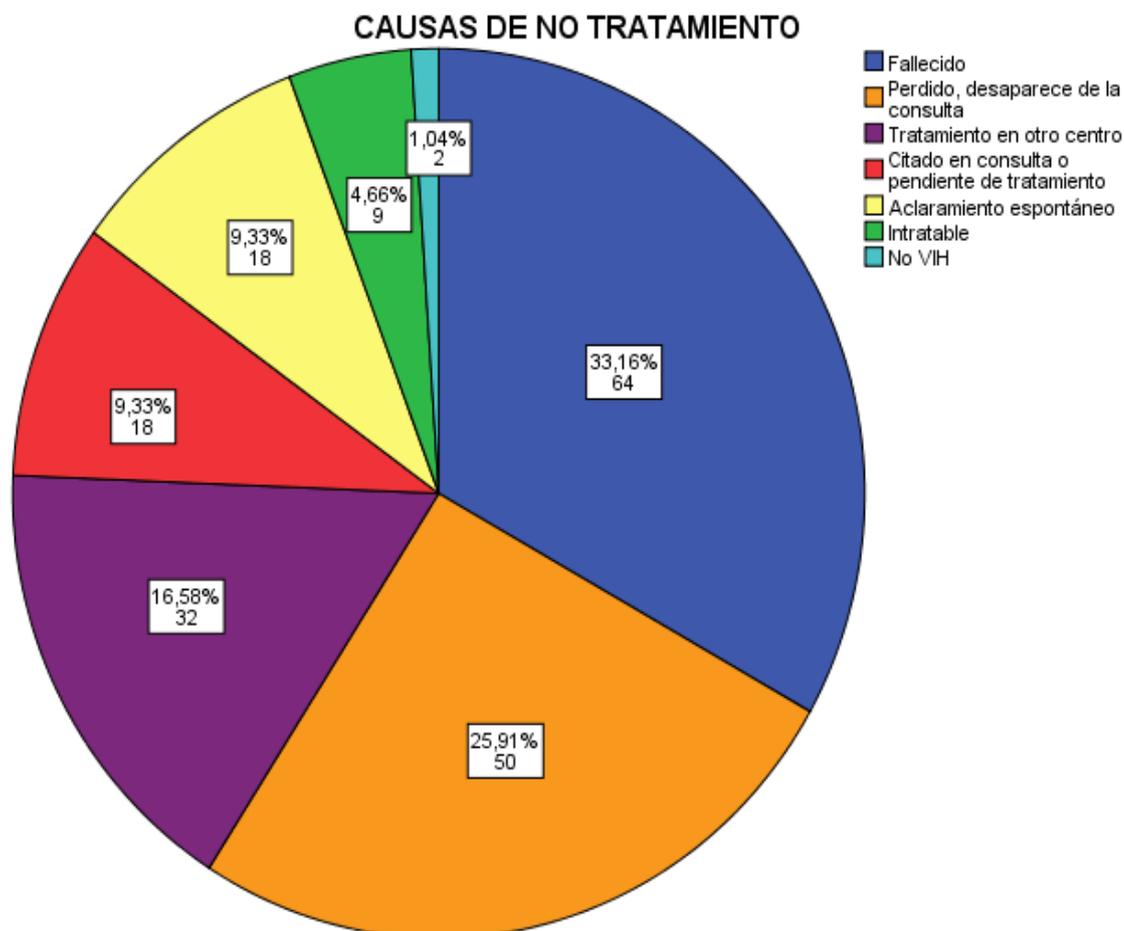


Figura 10: Causas de no tratamiento en la cohorte del HUB (n=193).

3.5 MORBIMORTALIDAD

En la cohorte del HUB, durante el tiempo de seguimiento, han fallecido 82 pacientes (11%). De estos pacientes, 24 fallecieron por causa hepática y 51 por causa no hepática. En los 7 casos restantes se desconoce la causa de la muerte. Entre las causas de morbilidad destaca el CHC, hallado en 23 de los pacientes (3% de la cohorte). No se disponen de datos acerca del trasplante hepático.

4. DISCUSION

4.1 EVOLUCIÓN EN LA PREVALENCIA DE LA COINFECCIÓN

Los datos obtenidos de esta cohorte de pacientes muestran un descenso de la prevalencia del 40,7% en 6 años (2013-2018), tal y como se expresa en el **Figura 11**. Esto es debido principalmente al descenso en la incidencia de la infección por VHC, y en menor medida al ligero aumento en la prevalencia de la infección por VIH, principalmente a expensas de la transmisión sexual, en la que no es frecuente la coinfección con VHC.

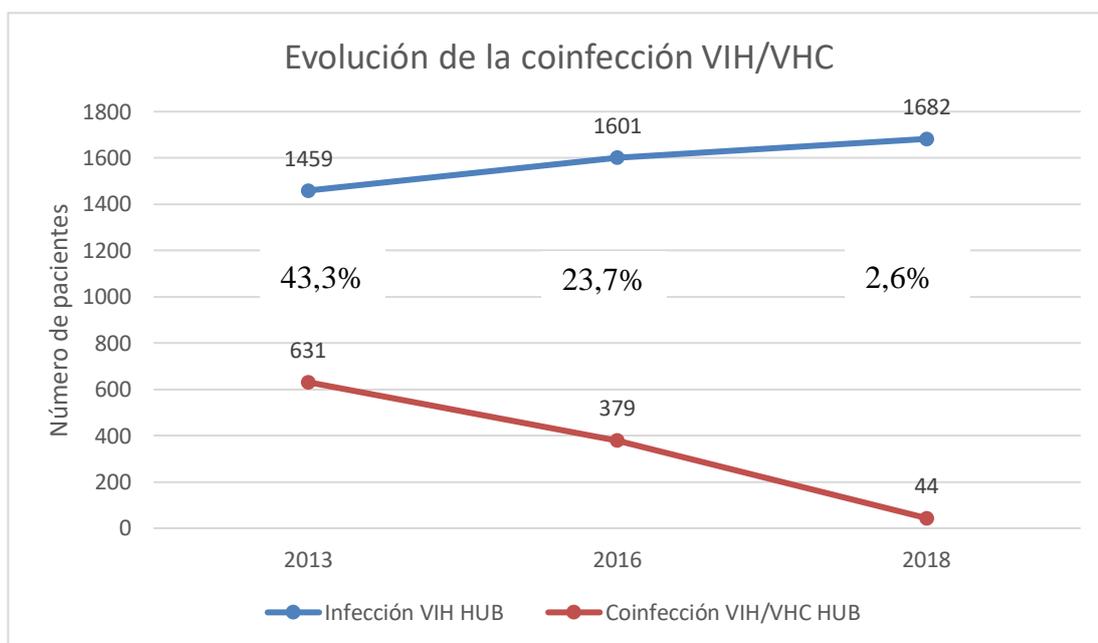


Figura 11: Evolución en el número de pacientes infectados por el VIH y los coinfectados VIH/VHC desde enero 2013 hasta diciembre del 2018. Se expresa el porcentaje de personas con VIH que están infectadas por el VHC.

Estos datos concuerdan con los obtenidos por otros estudios llevados a cabo a nivel nacional e internacional. Berenger et al. (2016)⁵ describe una disminución del 12,5% de la prevalencia de la coinfección entre los años 2009 y 2015. Estos estudios

llevados a cabo en la cohorte GeSIDA (Grupo de estudio del SIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) mostraron una prevalencia de coinfección VIH/VHC del 50,2% en 2009 y 37,7% en 2015.

Uno de los principales motivos del descenso de la prevalencia es la eficacia de los nuevos tratamientos AADs, que tal y como se ha visto en la cohorte de Basurto alcanza RVS en más de un 90% de los pacientes. Además, se sugieren otros factores que pudieran haber afectado al descenso de la prevalencia.

Por un lado se observa un descenso en el número de nuevas infecciones por VIH que son adquiridas por el uso de drogas por vía parenteral. Actualmente una gran parte de las infecciones se transmiten entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Aunque la tasa de infección del VHC por vía sexual es baja, se está observando un aumento de la coinfección en HSH que realizan determinadas prácticas sexuales (múltiples parejas, chemsex, juguetes sexuales...). Este fenómeno no se ha observado aún en la cohorte de Basurto pero está empezando a ser un problema en grandes ciudades como Madrid o Barcelona.

Por otro lado, se describe una mayor mortalidad de los coinfectados VIH/VHC que en los mono infectados con VIH debido a la mayor rapidez en la progresión a cirrosis y enfermedad hepática descompensada en estos pacientes¹⁴.

Los datos de prevalencia en el año 2016 (23,7%) son similares a los hallados en otras cohortes españolas. Un estudio multicéntrico en Andalucía (Rivero-Juarez et al., 2015)¹⁵ describió una prevalencia de coinfección del 18,9% en el año 2015. En el mismo año, Juanbeltz et al. (2018)¹⁶ observaron una prevalencia de hepatitis C en el 30% de los pacientes con VIH en Navarra.

4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

4.2.1 Género y edad

Como se observa en la **Tabla 2** la edad y sexo de nuestra cohorte es similar a otras cohortes de hospitales españoles.

Tabla 2: Comparativa de características entre diferentes cohortes.

| | HUB | GeSIDA | PEAHC | Andalucía |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Media edad (años) | 52,6 | 50 | 56 | 49 |
| Sexo masculino % | 72,4% | 75,4% | 62,8% | 82,7% |

Media de edad y porcentaje de sexo masculino en la cohorte del HUB, GeSIDA¹⁴, del Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC)¹¹ (pacientes monoinfectados por VHC) y del multicéntrico en Andalucía Rivero-Juarez et al¹⁶.

Destaca que actualmente un 75% de los pacientes de esta cohorte son mayores de 50 años y el 72% son varones. El rango de año de nacimiento con mayor proporción de pacientes se encuentra entre los años 1961 y 1970.

El predominio de hombres (72,4%) podría explicarse por la vía de transmisión del virus. Según el Registro Nacional de casos de SIDA en el año 2017¹⁷, se estima que en España aproximadamente un 80% de los infectados por el VIH son hombres. Además, el 81% de las personas que adquirieron el virus por uso de drogas por vía parenteral fueron hombres. Dado que durante muchos años la principal vía de transmisión del VHC ha sido la inyección de drogas, ambos virus han compartido la vía de transmisión y la población infectada tiene similares características. En la cohorte de coinfectados del HUB se encuentran los pacientes nacidos durante los años 1960-1970 que iniciaron el consumo de drogas inyectadas en la década de los 80-90.

4.2.2 Grado de fibrosis

El grado de fibrosis más frecuente observado ha sido el F4 (37,29%), es decir, más de un tercio de los pacientes presentaban cirrosis. Esto puede ser debido a que gran parte de los pacientes de nuestra cohorte están infectados desde hace muchos años y, aunque algunos fueron tratados con terapia doble con PR, pocos lograron RVS. Además, existe una potenciación del VIH a la progresión de la enfermedad hepática causada por el VHC. Si se comparan pacientes monoinfectados por el VHC con

coinfectados VIH/VHC, se observa cómo en la coinfección hay una rápida progresión histológica a cirrosis a los diez años (14,9% coinfectados y 2,6% en mono infectados VHC)¹⁸.

Las proporciones de grado de fibrosis obtenidas en la cohorte de coinfectados del HUB son similares a los datos de fibrosis hallados en la población española con infección por VHC (tanto mono infectados como coinfectados) reflejados en el Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC)¹¹.

La “Estrategia para la atención de la hepatitis C en Euskadi”¹⁹ elaborada por Osakidetza en 2015 estableció unas pautas de tratamiento para garantizar que aquellas personas que presentasen mayor afectación hepática fueran las primeras en recibir los nuevos fármacos. Por ello, en una primera fase, se priorizó el tratamiento para el estadio F4 y los pacientes y las pacientes F3 y F2 con complicaciones definidas en el Plan de Actuación Terapéutica (manifestaciones extrahepáticas como crioglobulinemia mixta, linfoma y glomerulonefritis). Tras estos pacientes, se trató los F3 y F2 restantes, priorizándose por el estado clínico. Actualmente se ofrece el tratamiento con AAD a todos los pacientes independientemente del grado de fibrosis.

Esta aplicación escalonada del tratamiento se observa en la cohorte del HUB (**Figura 9**).

4.2.3 Genotipo viral

En la cohorte del HUB los genotipos más prevalentes son el 1a (37%) y el 3 (27%). Esta distribución difiere de la hallada en otras cohortes como GeSIDA⁵ y Andalucía¹⁵ en los que se observa como el genotipo 4 es el segundo en frecuencia con un 24,5% y un 22,1% respectivamente.

Además, esta distribución es diferente a la presentada por mono infectados por VHC en España, tal y como se describe en el PEAHC¹¹. En los pacientes mono infectados por VHC en el año 2015 el genotipo más prevalente era el 1b (35%) seguido del 1a (26%).

La determinación del genotipo viral era más importante en la época de los tratamientos con interferón (tratamiento PR o AADs+PR) ya que algunos genotipos

como el 3 respondían mejor al tratamiento que otros como el 1 o el 4²⁰. Además, dependiendo del genotipo se establecía la pauta y la duración del tratamiento.

En la cohorte del HUB tras el tratamiento con PR un 61,2% de los pacientes con genotipo 3 lograron RVS mientras que los pacientes con genotipos 1a y 4 solo lograron una RVS el 27,7% y el 23, 1% de los casos respectivamente.

Con las pautas de AADs libres de interferón no existen grandes diferencias en la proporción de RVS entre los diferentes genotipos (RVS 85,7-100%). Esto es debido a que los nuevos fármacos AADs y sus combinaciones permiten establecer regímenes de tratamientos pangenotípicos²¹.

4.3 RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En la cohorte del HUB 220 pacientes fueron tratados con el tratamiento doble PR, lo que supone un 29,6% de la cohorte. En estos pacientes únicamente se logró una RVS en el 38,6%. Sin embargo, el 91% de los 434 pacientes tratados con AADs lograron una RVS. Además, existe una menor proporción de pacientes que tuvieron que abandonar o suspender el tratamiento debido a los efectos adversos. Esto habla a favor no solo de la eficacia, sino de la seguridad y tolerancia de estos nuevos fármacos. La comparativa se muestra en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Porcentaje de pacientes que lograron una RVS, abandonaron o se les suspendió el tratamiento. Comparativa tratamiento doble PR y AADs.

| | DOBLE | AADs |
|------------|--------|--------|
| RVS | 38,64% | 91,01% |
| Abandono | 11,81% | 0.01% |
| Suspensión | 2,72% | 0% |

De los 29 fallos virológicos (26 relapsers y 3 breakthrough) 27 han sido tratados con una segunda línea de tratamiento con AADs. De estos 27 pacientes rescatados, 5 se

encuentran actualmente en tratamiento y los 22 restantes alcanzaron una RVS (100% de los que han finalizado el tratamiento).

De los 6 abandonos del tratamiento 3 se dieron por recaída en el consumo de drogas por vía parenteral, 1 paciente se negó a tomar el tratamiento por motivos personales, 1 paciente no toleró el AAD y otro no toleró el interferón (falleció antes de poder ser tratado con las pautas libre de interferón). De estos 6 abandonos 3 pacientes se encuentran actualmente en tratamiento de rescate con una segunda línea de AADs.

En 3 pacientes se suspendió el tratamiento por fallecimiento. 2 de estos pacientes fallecieron por causas no hepáticas derivadas del consumo de drogas por vía parenteral y el otro falleció por cirrosis descompensada. Dado que el motivo de la suspensión no se debió a efectos adversos del fármaco se ha contabilizado con un 0% de suspensiones.

Finalmente se dio una pérdida que se corresponde con un paciente del que no se dispone de datos por haber sido trasladado a un centro penitenciario de otra comunidad autónoma en el curso del tratamiento.

Si se elimina del análisis a los pacientes fallecidos y a los que abandonaron el tratamiento por voluntad propia, obtenemos una proporción de RVS del 93,77%. Además, como todos los pacientes con fallo virológico tratados con una segunda línea de AADs han obtenido una RVS, podemos concluir que la eficacia de estos fármacos es cercana al 100%.

En la **Figura 12** se observa los diferentes tratamientos y la respuesta a estos.

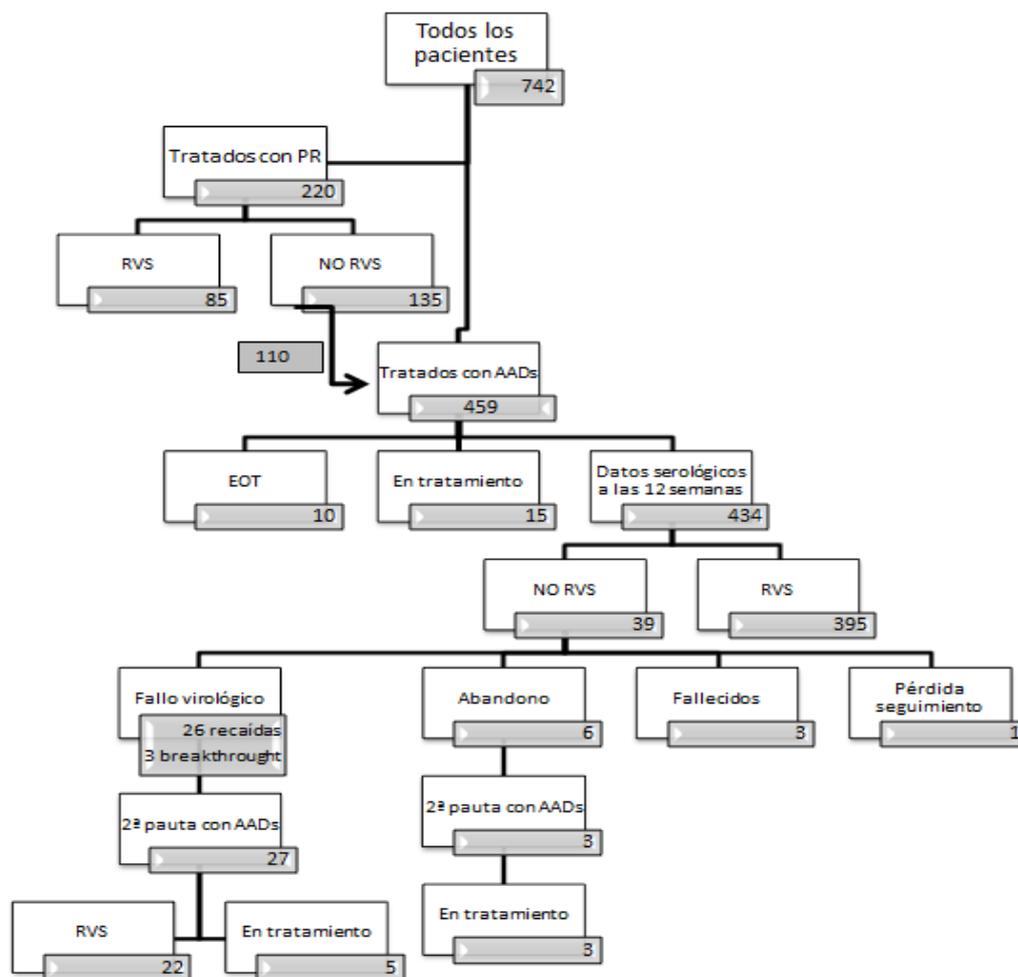


Figura 12: Esquema de los diferentes tratamientos y respuestas de los pacientes coinfectados VIH/VHC del HUB.

4.4 REINFECCIÓN

Se han dado 17 casos de reinfección (2,29% de los pacientes de la cohorte del HUB). 2 de estos pacientes (11,76%) son HSH mientras que los 15 restantes son UDVP (88,23%). En un paciente se dio una tercera reinfección.

Todos estos pacientes (excepto un traslado a otra comunidad) han realizado una segunda pauta con AADs tras la reinfección.

Los datos encontrados son similares a los observados por otros autores como Martienello et al. (2017)²². En este estudio se dan un 3,2% de reinfecciones en los pacientes coinfectados VIH/VHC. Este porcentaje aumenta en los UDVP, especialmente en los que continúan el consumo tras el tratamiento anti-VHC.

4.5 PACIENTES NO TRATADOS

193 de los 742 (26%) pacientes del HUB no han recibido tratamiento con AADs hasta la fecha del análisis.

64 pacientes (33,16%) fallecieron antes de recibir tratamiento con AADs y 18 pacientes (9,33%) están citados en consultas o pendientes de recibir tratamiento en las próximas semanas.

Por lo tanto, quedan 111 pacientes (14,95%) no tratados pendientes de analizar.

En 32 casos (16,58%) queda constancia de que el paciente ha recibido tratamiento en otro centro. A 4 pacientes se les realizó un trasplante hepático en el HUC y fueron tratados con AADs posteriormente en ese centro. 10 de los 31 pacientes tratados en otros centros han sido tratados en instituciones penitenciarias, principalmente en el CP Zaballa (Vitoria). Los 18 restantes se han trasladado a otras comunidades autónomas por otros motivos, por lo que se ha perdido su seguimiento y se desconoce su situación actual.

En 18 pacientes (9,32%) diagnosticados de hepatitis C crónica el análisis previo al tratamiento reveló un ARN-VHC indetectable sin haber recibido tratamiento (aclaramiento espontáneo). Esto supone un 2,4% de la cohorte.

9 pacientes no han sido tratados por presentar otras patologías y cuya esperanza de vida era menor a 6-12 meses. De estos, 4 son pacientes oncológicos (1 CHC y 3 neoplasias de origen no hepático). Los 5 pacientes restantes sufren enfermedades neurológicas como la leucoencefalopatía multifocal progresiva o la demencia.

50 pacientes (25,91%) no acudieron a las citas programadas en las consultas y se perdió su seguimiento. Se desconoce si han sido tratados en otro centro o si nunca han recibido tratamiento.

Finalmente 2 pacientes (1,04%) no están infectadas por el VIH y han sido tratadas por el servicio de hepatología.

Por lo tanto, actualmente en la cohorte de coinfectados del HUB quedan 59 pacientes con ARN VHC detectable subsidiarios de tratamiento que no están en seguimiento a fecha de hoy.

4.6 MORBIMORTALIDAD

Se ha diagnosticado de carcinoma hepatocelular (CHC) a 23 pacientes (3% de la cohorte). 12 de estos pacientes fallecieron. En 2 casos el CHC se diagnosticó con posterioridad a la finalización del tratamiento contra la hepatitis C.

Por ello, aunque la terapia con AADs reduce la incidencia de CHC, se recomienda el seguimiento tras la obtención de RVS en pacientes cirróticos pues, aunque el riesgo disminuye, persiste un riesgo residual. Un estudio de Merchante et al (2018)²³ observó una reducción del 74% en el riesgo de CHC tras el tratamiento con AADs en comparación al no tratamiento en pacientes coinfectados. Además, el tratamiento con AADs no parece tener un impacto en la recurrencia de CHC a corto plazo en aquellos pacientes con CHC tratados previamente²⁴.

En cuanto a la mortalidad, un estudio prospectivo por Carrat et al (2019)²⁵ observó un menor riesgo de muerte en pacientes tratados con AADs que lograron una RVS, en comparación con aquellos que no lograron una RVS. En este estudio se observa que el descenso de la mortalidad en los pacientes tratados con AADs se debe a causa tanto hepática como no hepática.

4.7 ESTRATEGIAS PARA LOGRAR LA MICROELIMINACION

La eliminación consiste en reducir la incidencia a cero en un área geográfica determinada. La estrategia para la eliminación del VHC es similar a la de la de otros agentes infecciosos. Se basa en 3 pilares básicos como son la prevención, el diagnóstico y el acceso universal al tratamiento.

4.7.1 Reducción de riesgo y prevención de la reinfección por VHC

El grupo de estudio de hepatitis víricas (GEHEP) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en conjunto con otras asociaciones elaboró un documento de consenso para el manejo de la infección por VHC en los UDVP (2018)²⁶ con las siguientes recomendaciones:

Terapia sustitutiva oral (TSO): La TSO en pacientes con historial de uso intravenosos de drogas ha resultado eficaz, disminuyendo la incidencia de infección por VIH²⁷, por lo que se plantea como método de reducción de riesgo de infección y reinfección por VHC, ya que comparten vía de transmisión (Recomendación A1).

Un metaanálisis (Hagan et al, 2011)²⁸ concluyó que, aunque la TSO se asocia a un descenso en la frecuencia de las inyecciones, no se elimina por completo esta práctica de riesgo. La asociación de un programa de información y consejo a la TSO se acompaña de mejores resultados que la TSO en solitario.

Puntos de intercambio de jeringuillas (PIJ): En estos lugares se entregan jeringuillas estériles a cambio de las usadas (Recomendación A2). Además se entrega otro material de inyección estéril como agua para inyección o toallitas. También se informa y educa a los usuarios, se les da consejos y se les enseña cómo desinfectar las jeringuillas en caso de no tener acceso al PIJ (Recomendación A3).

Una revisión sistemática por Platt et al. (2016)²⁹ concluyó que la TSO reducía en 50% el riesgo de adquirir el VHC (RR 0.50 IC 95% 0,40-0,63). Además, combinado con los programas de PIJ este descenso llegaba hasta el 71% de la reducción del riesgo (RR 0,29 IC 95% 0,13-0,65).

Aun siendo la TSO y los PIJ intervenciones de alta prioridad para la OMS y la ONU (programa ONUSIDA/UNAIDS), Larney et al. (2017)³⁰ describe que solo 10 y 19 países están cumpliendo las coberturas establecidas de PIJ y OST respectivamente. Esto indica que menos del 1% de los UDVP viven en países con alta cobertura de estos servicios. Los objetivos incluyen la distribución de 200 jeringuillas por cada UDVP y proporcionar TSO a más del 40% de los UDVP.

Tipos de jeringuillas: El uso de jeringuillas con poco espacio muerto (Low dead space syringes, LDSS) demostró una probabilidad de ser infectado por VIH 71% menor que las jeringuillas convencionales. En el caso del VHC la probabilidad era 51% menor, ya que la supervivencia del VHC depende de la cantidad de sangre en la jeringuilla. Sin embargo, estas jeringuillas no se encuentran disponibles todos los tamaños y las agujas no son desechables. La OMS³¹ recomienda que los PIJ debieran ofrecer los tipos de jeringuillas más apropiados para las necesidades de cada usuario e informar de los beneficios de las LDSS.

Uso de preservativo y educación sexual: Se debe recomendar la utilización sistemática de preservativo, especialmente en los HSH. Se deben desaconsejar las prácticas que conllevan riesgo de sangrado (fisting, juguetes sexuales...) y recordar que la transmisión del VHC vía sexual es mayor si el sujeto está infectado por VIH

(Recomendación A2). Debe realizarse, además, pruebas de diagnóstico a HSH VIH negativos que reciban profilaxis pre-exposición (PrEP)³².

Intervención psicosocial: En ella se incluyen la entrevista motivacional, las intervenciones breves, la terapia cognitivo-conductual y los grupos de autoayuda. Un metaanálisis (Meader et al, 2010)³³ no encontró evidencia que apoyara el uso de estas intervenciones como único tratamiento para la prevención de la infección por VIH o VHC, pero podrían ser beneficiosas en combinación con otras medidas.

Peer interventions: Consisten en que las iniciativas o intervenciones incluyan la presencia de compañeros (ex/UDVP). Esto mejora la comunicación y la adherencia a los programas de prevención como TSO y PIJ y a los tratamientos para el VHC. Aunque la calidad de los estudios es baja, la OMS³¹ concluyó que estas intervenciones producen un efecto beneficioso en la reducción del uso de drogas por vía parenteral (OR 0,61 IC 95% 0,44-0,85).

4.7.2 Acceso al diagnóstico y tratamiento

Una de las barreras más importantes para el acceso al tratamiento del VHC en la población UDVP es el enlace entre los centros de tratamiento de las drogodependencias y los centros que tratan el VHC (hospital).

Algunas instalaciones de inyección supervisada (narcosalas o salas de consumo de drogas) ofrecen la opción de diagnosticar la infección por VHC y VIH. Sin embargo, muy pocas ofrecen la posibilidad de tratamiento desde ese lugar³⁴.

En cuanto al diagnóstico, la US Preventive Services Task Force (USPSTF)³⁵ recomienda realizar un cribado para la infección por VHC a todas las personas con alto riesgo de infección y a los adultos nacidos entre los años 1945-1954 (recomendación grado B).

Además, un estudio por Buti et al. (2018)³⁶ llevado a cabo en nuestro país describe cómo el cribado de la infección por VHC en la población general sería una manera eficiente que debería implementarse en España para conseguir la eliminación del virus.

En el caso de los UDVP, una revisión sistemática evaluó diferentes estrategias de diagnóstico en estos pacientes que mejoraran el vínculo con la atención médica

(Bajis et al, 2017)³⁷. Por un lado, se encuentran los test en un solo paso por medio de una gota de sangre seca (Dried blood spot testing, DBS) que se realizan mediante un pinchazo capilar y permiten la realización tanto de pruebas de detección de anti-VHC como pruebas confirmatorias de ARN-VHC. Esto evita la necesidad de extracciones de sangre y visitas adicionales, lo que reduce el riesgo de pérdidas durante el seguimiento. Sin embargo, este tipo de pruebas requieren ser llevadas a un laboratorio para su análisis, por lo que el paciente debe esperar el resultado. Por otro lado las pruebas rápidas de detección de anti-VHC y ARN-VHC en el punto de atención permiten a los pacientes conocer los resultados de sus pruebas en cuestión de horas y luego iniciar el tratamiento. En un programa de la CDC (2016)³⁸ (Hepatitis Testing and Linkage to Care, HepTLC) se observó que, mientras que los pacientes en los que se realizaban las pruebas para detectar anti-VHC y ARN-VHC en el mismo día el 100% recibió la confirmación de infección, solo un 24% de los que fueron testados en días diferentes la recibió. Esto apoya a la necesidad de simplificación en el diagnóstico y la vinculación a los cuidados sanitarios en poblaciones como los UDVP.

En cuanto al tratamiento, Bruggmann et al. (2013)³⁹ correlaciona positivamente la participación de equipos multidisciplinarios con las tasas de respuesta virológica sostenida (RVS). Estos equipos multidisciplinarios generalmente incluyen un médico especialista en enfermedades infecciosas o un hepatólogo, una enfermera especializada, un psiquiatra y personal especializado en adicciones.

Los tratamientos de la hepatitis C en clínicas de TSO consiguieron una tasa de adherencia y respuesta al tratamiento en UDVP similar a la población no UDVP, incluso en pacientes que continuaban con el uso de drogas por vía intravenosa y consumo de alcohol durante el tratamiento. Se observaron resultados similares en tratamientos llevados a cabo en centros de salud mental en consumidores de droga por vía no parenteral.

Otro lugar de tratamiento puede ser la consulta de atención primaria. Se podría capacitar al médico de atención primaria para el tratamiento de las adicciones y de la hepatitis C o ponerle en contacto con comités especializados en estos tratamientos a

través de interconsultas o de la telemedicina⁴⁰. Mediante estos recursos se ha logrado resultados similares a los obtenidos en las consultas hospitalarias.

Estas iniciativas se engloban bajo el concepto de “tratamiento en el mismo techo” (all under one roof treatment o one-stop shop) que mejora la adherencia al tratamiento en poblaciones como los UDVP. En estas situaciones no se diferencia entre UDVP coinfectados y mono infectados, como en el caso de la cohorte del HUB.

En la guía de la CDC para el manejo del VIH y el VHC en UDVP⁴¹ se dan las claves para la creación de “one-stop shops” donde reducir los pasos entre diagnóstico y tratamiento de la infección por estos virus y el tratamiento de adicciones. Las recomendaciones son las siguientes:

- Localización: debe localizarse en un lugar con fácil accesibilidad a la población diana y debe tener la privacidad suficiente.
- Servicios sanitarios: se deben ofertar pruebas diagnósticas de las infecciones por VIH y VHC así como tratamiento y prevención de estas infecciones, TSO y PIJ, cribado de patología mental y su tratamiento, programas de prevención de sobredosis por drogas y de inmunización (vacunas).
- Servicios no sanitarios: coordinación con la ayuda social y legal.
- Horario flexible que se adecue a las necesidades de los usuarios.

4.7.3 Tratamiento en centros penitenciarios

El programa Jailfree-C (2017)⁴² promovido por un equipo multidisciplinar del Hospital Marqués de Valdecilla (Santander) ha diagnosticado y tratado a los reclusos con infección por VHC de la cárcel del Dueso (Santoña). Se ha utilizado la telemedicina como herramienta para el control del tratamiento. Se realizó un cribado en 821 reclusos (99,51%). De esta población, 81 reclusos fueron virémicos (9,9%). Se trataron 64 de los mismos con ledipasvir/sofosbuvir (el resto no se trataron por estancias cortas en prisión) y a la finalización del estudio solo 2 reclusos (0,5%) eran virémicos y estaban pendientes de tratamiento.

En otro estudio llevado a cabo en las prisiones de Estados Unidos (EEUU), Tianhua et al. (2015)⁴³ sugiere que el cribado universal del VHC en las prisiones es altamente rentable y reduciría la transmisión del VHC. Desde una perspectiva social, invertir

dinero en el control de la hepatitis C en las prisiones (en EEUU) sería dinero bien invertido.

4.7.4 Tratamiento en áreas con alta prevalencia de VHC

Existen países, regiones o comunidades en el mundo en los que la prevalencia de infección por VHC es muy alta. Este es el caso de Egipto, uno de los países con mayor prevalencia de hepatitis C a nivel mundial. En un estudio llevado a cabo por Shiha et al. (2018)⁴⁴ se movilizó personal sanitario y se formaron asociaciones locales para educar, diagnosticar y tratar la infección por VHC en la población de una aldea egipcia durante 3 días. De las 4721 personas testadas, 530 (13%) tuvieron anti-VHC y 312 de ellas (6,6%) ARN-VHC positivo. De estos, 300 recibieron tratamiento con sofosbuvir y ribavirina durante 24 semanas lográndose una RVS del 98%. A los 3 años se volvió a hacer pruebas a la población y únicamente se dieron dos nuevas infecciones (tasa de incidencia 0,18 casos por 1000 habitantes/año)⁴⁵.

Este tipo de proyectos, en los que los profesionales sanitarios se movilizan para prestar servicios de educación, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C, están siendo aplicados en lugares con elevada prevalencia de coinfección VIH/VHC como la Cañada Real en Madrid.

4.8 ESTRATEGIAS PARA LOGRAR LA MICROELIMINACION EN LA COHORTE DEL HUB

En la actualidad, en la OSI Bilbao-Basurto las infecciones por VHC se tratan en diferentes servicios dependiendo si el paciente está mono infectado (servicio de digestivo) o coinfectado con el VIH (servicio de enfermedades infecciosas) ya que el tratamiento de estos pacientes requiere el conocimiento de las interacciones farmacológicas entre los AADs y los fármacos antirretrovirales.

Recientemente se ha creado un equipo multidisciplinar para diagnosticar y tratar a los pacientes UDVP infectados por el VHC. Este equipo está compuesto por un psiquiatra especialista en toxicomanías, un médico de enfermedades infecciosas, un hepatólogo y un microbiólogo. El objetivo es elaborar un protocolo y poner en marcha un programa de diagnóstico de hepatitis C en pacientes con consumo de drogas actual o pasado. Además, se incluye la creación de un circuito de derivación

rápida a las consultas hospitalarias y la posibilidad de administrar el tratamiento directamente observado en algunos casos seleccionados. Este programa estará dirigido a los pacientes en terapia sustitutiva con opiáceos en un primer momento y posteriormente se ampliará al resto de pacientes tratados en los centros de toxicomanías.

En el momento actual no se conoce ningún centro que facilite este tipo de servicios de diagnóstico y tratamiento en Bilbao. En los centros de salud mental (CSM) sí se solicitan serologías y se tiene la posibilidad de extracción de la muestra en el centro, pero se deriva a los pacientes al hospital para el tratamiento. En otras asociaciones, como el Módulo Auzolan o la Asociación T4, tampoco disponen de estos servicios de diagnóstico y tratamiento, aunque sí se realizan actividades de reducción de riesgos como la TSO o los PIJ.

Dada la gran cantidad de diferentes centros y asociaciones disponibles en nuestra ciudad parece difícil la instauración de estos servicios en todas ellas. Por lo tanto, el contacto entre estos centros y los organismos sanitarios es fundamental para la detección de posibles pacientes infectados y de favorecer su acceso al tratamiento.

Todo ello está encaminado a conseguir los objetivos de la OMS para el año 2030³. Estos objetivos parecen alcanzables en la cohorte del HUB gracias al tratamiento universal ofrecido por Osakidetza, en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Sin embargo, se deben incrementar los esfuerzos para implementar medidas que faciliten el acceso al diagnóstico y tratamiento de los grupos de población con dificultades en la vinculación a la asistencia sanitaria.

4.9 VACUNA CONTRA EL VHC

Actualmente no existe vacuna contra el VHC, la prevención primaria se basa en las medidas de reducción de riesgo a la exposición del virus.

Sin embargo, se están realizando investigaciones con el fin de desarrollar esta vacuna. Entre las dificultades para su desarrollo se encuentran la gran variabilidad del virus y la falta de sistemas in vitro y modelos de animales pequeños inmunocompetentes que permitan determinar si la vacunación induce inmunidad protectora⁴⁶.

4.10 LIMITACIONES DEL TRABAJO

Al tratarse de un estudio retrospectivo no se ha podido disponer de todos los datos de los pacientes. Por ejemplo, no se conoce el grado de fibrosis en el 5% de los pacientes ni el genotipo viral en el 1,5%. Además, debido a las características de esta cohorte (con un gran porcentaje de UDVP), se ha perdido el seguimiento de algunos pacientes de los cuales no se dispone de datos sobre si han realizado o no tratamiento en otros centros.

5. CONCLUSIONES

-Las características de la cohorte de pacientes coinfectados VIH/VHC del HUB son similares a las de otras cohortes tanto españolas como europeas. Edad media 52,6 años, 72,4% hombres. El genotipo más frecuentemente observado es el 1a (37,21%). La mayoría de pacientes (53%) presenta fibrosis avanzada (F3+F4).

-Se ha observado un descenso del 40,7% en la prevalencia de la infección por VHC en los pacientes con VIH tratados en el HUB desde la introducción en Osakidetza de los AADs (43,3% de prevalencia en 2013 y 2,6% en 2018).

-Los AADs son fármacos seguros y eficaces, que logran una RVS en la práctica totalidad de los pacientes sin apenas efectos adversos.

-Aunque todas las personas con hepatitis C crónica son subsidiarias de recibir tratamiento, existe aún un porcentaje de pacientes que no han sido tratados. Muchos de estos casos son UDVP o pacientes con patología psiquiátrica. Debido a ello son necesarias estrategias de microeliminación para diagnosticar y tratar a este subgrupo de pacientes.

-Los objetivos de eliminación del VHC de la OMS están cada vez más cerca gracias a la eficacia y seguridad de los AADs. Sin embargo, se necesita aumentar el esfuerzo en implementar medidas de reducción de riesgos y acceso al diagnóstico y tratamiento en los subgrupos poblaciones que tienen menor acceso al sistema de salud. Así, las estrategias de microeliminación evitarían reinfecciones y nos acercarían a los objetivos de eliminación de la población general.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. (2017) .Global Hepatitis Report 2017. Geneva, Switzerland. Recuperado de <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>.
2. Centre for Disease Analysis. (2018). Estimates of the coverage of diagnosis and treatment for hepatitis B and C virus infection, by WHO region and income group, 2015. In: Global hepatitis report 2017. Geneva, Switzerland. Recuperado de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277006/WHO-CDS-HIV-18.47-eng.pdf?ua=1>
3. World Health Organization. (2016). Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021. Geneva, Switzerland. Recuperado de <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>.
4. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. (2019). Nota de prensa: 117.452 pacientes han recibido en España tratamiento de última generación para la Hepatitis C. Recuperado de <http://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4417>
5. Berenguer, J., Rivero, A., Jarrín, I., Núñez, M. J., Vivancos, M. J., Crespo, M., ...González-García, J. (2016). Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Prevalence and Patient Characteristics. *Open forum infectious diseases*, 3(2), ofw059. DOI:10.1093/ofid/ofw059
6. Peters, L., Mocroft, A., Lundgren, J., Grint, D., Kirk, O., y Rockstroh, J. (2014). HIV and hepatitis C co-infection in Europe, Israel and Argentina: a EuroSIDA perspective. *BMC infectious diseases*, 14(6), S13. DOI:10.1186/1471-2334-14-S6-S13
7. Graham, C. S., Baden L. R., Yu, E., Mrus, J. M., Carnie, J., Heeren, T., y Koziel, M. J. (2001). Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(4): 562–569. DOI: 10.1086/321909

8. Sánchez, Y. A., y Arús, E. (2010). Historical curse of antiviral therapies in chronic hepatitis C. *Rev cubana med.* 2010; 49: 65-77. ISSN 0034-7523. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000100005&lng=es&tlng=.
9. van der Meer, A. J., Veldt, B. J., Feld, J.J., Wedemeyer, H., Dufour, J. F., y Lammert, F. (2012). Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-93. DOI: 10.1001/jama.2012.144878
10. Poynard, T., Leroy, V., Cohard, M., Thevenot, T., Mathurin, P., Opolon, P. y Zarski, J. P. (1996). Meta - analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration. *Hepatology*, 24: 778-789. DOI:10.1002/hep.510240405
11. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. (2015). Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis c en el sistema nacional de salud. Recuperado de https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
12. The Polaris Observatory. (2017). The authoritative resource for epidemiological data, modeling tools, and decision analytics to support global elimination of hepatitis B and C by 2030. Recuperado de <http://cdafound.org/polaris/>.
13. Lazarus, J. V., Wiktor, S., Colombo, M., Thursz, M., EASL International Liver Foundation. (2017). Micro-elimination: a path to global elimination of hepatitis C. *J Hepatol* 2017; 67(04), 665–666. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.033
14. Berenguer, J., Alejos, B., y Hernando, V. (2012) Trends in mortality according to hepatitis C virus serostatus in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2012; 26:2241–6. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283574e94
15. Rivero-Juarez, A., Gutierrez-Valencia, A., Castaño, M., Merino, D., Neukam, K., Ríos-Villegas, M. J., ... López-Cortés, L. F., Group for the Study of Viral Hepatitis (HEPAVIR) of the Andalusian Society of Infectious Diseases (SAEI).

- (2015). Dimension of chronic hepatitis C virus in HIV-infected patients in the interferon-free era: an overview from south Spain. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 34(11), 2247-55. DOI: 10.1007/s10096-015-2476-9
16. Juanbeltz, R., Pérez-García, A., Aguinaga, A., Martínez-Baz, I., Casado, I., Burgui, C., ...Castilla, J., EIPT-VHC Study Group (2018). Progress in the elimination of hepatitis C virus infection: A population-based cohort study in Spain. *PloS one*, 13(12), e0208554. doi:10.1371/journal.pone.0208554
17. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2017: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación / Centro Nacional de Epidemiología- ISCIII. Madrid; Nov 2018. Recuperado de https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf.
18. Soto, B., Sánchez-Quijano, A., Rodrigo, L., del Olmo, JA., García-Bengoechea, M., Hernández-Quero, J., ...Lissen, E. (1997). 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. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(97\)80001-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(97)80001-3)
19. Osakidetza (2015). Estrategia para la atención de la Hepatitis C en Euskadi. Recuperado de https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/estrategia%20hepatitis%20c.pdf
20. Buti, M. (2002) Tratamiento de la hepatitis crónica C. Factores relacionados con la respuesta. *Gastroenterología y Hepatología Continuada* Ene-Feb 2002. 1(2). Recuperado de <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2012/05/v1n2a107pdf001.pdf>.

21. Hézode, C. (2017). Pan-genotypic treatment regimens for hepatitis C virus: Advantages and disadvantages in high- and low-income regions. *J Viral Hepat*, 24: 92-101. DOI:10.1111/jvh.12635
22. Martinello, M., Hajarizadeh, B., Grebely, J., Dore, G.J., Matthews, G.V. HCV Cure and Reinfection Among People With HIV/HCV Coinfection and People Who Inject Drugs. *Curr HIV/AIDS Rep* (2017) 14(3), 110–121. DOI: 10.1007/s11904-017-0358-8.
23. Merchante, N., Rivero-Juárez, A., Téllez, F., Merino, D., Ríos-Villegas, M. J., Villalobos, M., ...Pineda, J. A., Members of the HEPAVIR-Cirrhosis Study Group. (2018) Sustained virological response to direct-acting antiviral regimens reduces the risk of hepatocellular carcinoma in HIV/HCV-coinfected patients with cirrhosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(9), 2435–2443. DOI: 10.1093/jac/dky234
24. Merchante, N., Rodríguez-Arrondo, F., Revollo, B., Merino, E., Ibarra, S., Galindo, M. J., ... Téllez, F. (2018). Hepatocellular carcinoma after sustained virological response with interferon-free regimens in HIV/HCV-coinfected patients. *AIDS*. 2018 Mar 28. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001809.
25. Carrat, F., Fontaine, H., Dorival, C., Simony, M., Diallo, A., Hezode, C., ... Pol, S. French ANRS CO22 Hepather cohort. (2019). Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *The Lancet*. 393(10179), 1453-1464. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32111-1
26. Pineda, J. A., Climent, B., García, F., García Deltoro, M., Granados, R., Gómez, F., ...Morano, L.(2018). Documento de consenso de GEHEP, perteneciente a la Sociedad española de enfermedades infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC), junto con socidrogalcohol, SEPD y SOMAPA, sobre el manejo de la infección por VHC en usuarios de drogas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 Nov 8. pii: S0213-005X(18)30266-0. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.09.006

27. Torrens, M., Fonseca, F., Castillo, C., & Domingo-Salvany, A. (2013). Methadone maintenance treatment in Spain: the success of a harm reduction approach. *Bulletin of the World Health Organization*, 91(2), 136–141. DOI:10.2471/BLT.12.111054
28. Hagan, H., Pouget, E. R., & Des Jarlais, D. C. (2011). A systematic review and meta-analysis of interventions to prevent hepatitis C virus infection in people who inject drugs. *The Journal of infectious diseases*, 204(1), 74-83. DOI: 10.1093/infdis/jir196.
29. Platt, L., Reed, J., Minozzi, S., Vickerman, P., Hagan, H., French, C., ... Hickman, M. (2016). Effectiveness of needle/syringe programmes and opiate substitution therapy in preventing HCV transmission among people who inject drugs. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2016(1), CD012021. DOI:10.1002/14651858.CD012021.
30. Larney, S., Peacock, A., Leung, J., Colledge, S., Hickman, M., Vickerman, P., ...Degenhardt, L. (2017). Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: a systematic review. *The Lancet. Global health*, 5(12), e1208–e1220. doi:10.1016/S2214-109X(17)30373-X.
31. World Health Organization. (2012). *Guidance on Prevention of Viral Hepatitis B and C Among People Who Inject Drugs*. Geneva, Switzerland. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144127/>
32. Martin, N. K., Boerekamps, A., Hill, A. M., Rijnders, B. (2018). Is hepatitis C virus elimination possible among people living with HIV and what will it take to achieve it?. *Journal of the International AIDS Society*, 21 Suppl 2(Suppl Suppl 2), e25062. DOI:10.1002/jia2.25062
33. Meader N., Li R., Des Jarlais DC., Pilling S. (2010). Psychosocial interventions for reducing injection and sexual risk behaviour for preventing HIV in drug users. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD007192. DOI: 10.1002/14651858.CD007192.pub2.

34. Schatz E., Belackova V. (2018). Study on drug consumption rooms on current practice and future capacity to address communicable diseases like HCV. 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, abstract TUAD0101, 2018. Recuperado de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jia2.25148>.
35. Moyer, V. A., on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*; 159, 349–357. DOI: 10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00672.
36. Buti, M., Domínguez-Hernández, R., Casado, M. Á., Sabater, E., & Esteban, R. (2018). Healthcare value of implementing hepatitis C screening in the adult general population in Spain. *PloS one*, 13(11), e0208036. DOI:10.1371/journal.pone.0208036
37. Bajis, S., Dore, G. J., Hajarizadeh, B., Cunningham, E. B., Maher, L., y Grebely, J. (2017). Interventions to enhance testing, linkage to care and treatment uptake for hepatitis C virus infection among people who inject drugs: a systematic review. *Int J Drug Policy*, 47 (2017), 34-46. DOI: 10.1016/j.drugpo.2017.07.002
38. Blackburn, N. A., Patel, R. C., y Zibbell, J. E. (2016). Improving Screening Methods for Hepatitis C Among People Who Inject Drugs: Findings from the HepTLC Initiative, 2012-2014. *Public health reports (Washington, D.C.: 1974)*, 131 Suppl 2 (Suppl 2), 91–97. DOI:10.1177/00333549161310S214.
39. Bruggmann, P., y Litwin, A. H. (2013). Models of care for the management of hepatitis C virus among people who inject drugs: one size does not fit all. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57 Suppl 2 (Suppl 2), S56–S61. DOI:10.1093/cid/cit271.
40. Arora, S., Thornton, K., Murata, G., Deming, P., Kalishman, S., Dion, D., ... Qualls, C. (2011). Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *The New England journal of medicine*, 364(23), 2199–2207. DOI:10.1056/NEJMoa1009370

41. Centers for Disease Control and Prevention. (2018). Managing HIV and Hepatitis C Outbreaks Among People Who Inject Drugs – A Guide For State and Local Health Departments. Recuperado de <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/programresources/guidance/cluster-outbreak/cdc-hiv-hcv-pwid-guide.pdf>
42. Crespo, J., Llerena, S., Cobo, C., y Cabezas, J. (2017). Is HCV elimination possible in prison?. *Revista española de sanidad penitenciaria*, 19(3), 70–73. DOI:10.4321/S1575-06202017000300001
43. He, T., Li, K., Roberts, M. S., Spaulding, A. C., Ayer, T., Grefenstette, J. J., y Chhatwal, J. (2015). Prevention of Hepatitis C by Screening and Treatment in U.S. Prisons. *Annals of internal medicine*, 164(2), 84–92. DOI:10.7326/M15-0617
44. Shiha G., Metwally A. M., Soliman R., Elbasiony M., Mikhail N. N. H., y Easterbrook P. (2018). An educate, test, and treat programme towards elimination of hepatitis C infection in Egypt: a community-based demonstration project. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Nov;3(11):778-789. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30139-0.
45. Shiha G., Soliman R., Mikhail N. N. H., y Easterbrook P. (2019) Hepatitis C incidence 3 years after implementation of an educate, test, and treat programme in an Egyptian village. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;4(1):13-14. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30336-4.
46. Bailey, J. R., Barnes, E., y Cox, A. L. (2019). Approaches, Progress, and Challenges to Hepatitis C Vaccine Development. *Gastroenterology*, 156(2), 418–430. DOI:10.1053/j.gastro.2018.08.060