



FACULTAD DE
MEDICINA
UNIVERSIDAD DE
CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Programa de evaluación integral y eliminación de la Hepatitis
C en Instituciones Penitenciarias.**

*A program for the integral evaluation and elimination of Hepatitis C
in Penitentiary Institutions.*

Autor: Dña. Rebeca López Gil.

Director/es: D. Javier Crespo García.

Santander, Junio 2017.

RESUMEN.

Para muchos pacientes en riesgo de exclusión social, la cárcel representa la primera y quizá única oportunidad de tratamiento de enfermedades infecto contagiosas, así como de la disminución de la diseminación de la infección a nivel comunitario. En 2015, se inicia el proyecto conocido como Jailfree-C, en el cual, mediante la creación de un equipo de trabajo multidisciplinar entre el C.P. "El Dueso" (Santoña) y el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander), se puso de manifiesto la posibilidad de la realización de un cribado epidemiológico a todos los internos y el tratamiento de la hepatitis C, obteniéndose una alta tasa de RVS, asociada a una clara disminución de la tasa de reinfección.

El objetivo de este trabajo es la creación de un programa docente para la capacitación en la creación de programas de cribado, estudio integral y eliminación de la hepatitis C en prisiones.

La formación impartida, irá encaminada a la formación en lo que al abordaje completo y sistemático de la infección por el virus C en prisiones se refiere, incluyendo la planificación de un tratamiento libre de interferón individualizado, mediante la creación de verdaderos programas colaborativos entre especialistas (hepatólogos, infectiosos, etc.) pertenecientes a la Red Pública de hospitales y los médicos de prisiones.

Palabras clave: Hepatitis C, Instituciones Penitenciarias, VHC.

ABSTRACT.

For many patients at risk of social exclusion, prison represents the first and only opportunity for treatment of some infectious diseases, as well as reducing the spread of infection at the community level. In 2015, the project known as Jailfree-C begins. Through the creation of a multidisciplinary work team between the C.P. "El Dueso" (Santoña) and the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander), the project showed the possibility of carrying out a systematical screening and the treatment of hepatitis C in all inmates, obtaining a high rate of SVR, Associated with a decrease in reinfection rate.

The objective of this work is the creation of a program for the integral evaluation and elimination of the Hepatitis C in Penitentiary Institutions.

The training provided, is aimed to the training into a complete and systematic approach to C-virus infection in prisons is concerned, including the planification of an individualized interferon-free treatment, by the creation of genuine collaborative programs among specialists belonged to the Public Network of Hospitals and Prison Physicians.

Key words: Hepatitis C, Penitentiary Institutions. HVC.

Programa de evaluación integral y eliminación de la Hepatitis C en Instituciones Penitenciarias.

INDICE.

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
Presentación.....	6
1.- Ámbito de aplicación del programa.	7
2.- Objetivos y contenidos.	7
3.- Contenidos/Temario.	7
4.- Acciones educativas o formativas a desarrollar, con indicación del área de especialidad médica a la que van dirigidas.	8
5.- Audiencia a la que se dirige el programa.	9
6.- Calendario previsto de ejecución.....	9
7.- Instalaciones y medios previstos para impartir las acciones formativas.....	9
8.- Experiencia en acciones formativas relacionadas con el programa educacional presentado.....	10
9.- Plan de divulgación establecido previo a la actividad educacional.....	10
10.- Número de plazas, selección de candidatos, evaluación y competencias.....	10
11.- Acreditación/certificado de formación.....	11
12.- Incorporación de sistemas de evaluación de calidad del curso.....	12
13. Anexo I. Contenido del curso.	12
14. Agradecimientos.	54
15. Bibliografía.....	55

16. Anexo. Contenido del Curso

• INTRODUCCION.	13
• Marco teórico.....	13
• Epidemiología.....	14
• Plan de la Organización Mundial de la Salud... ..	14
• Plan Nacional frente al VHC.	15
• Situación actual en los Centros Penitenciarios españoles.	16
• VIRUS DE LA HEPATITIS C. (2 horas presenciales, 4 horas online).....	19
• Características.....	19
• Variabilidad.....	19
• Genotipos.....	22
• Historia natural.....	22
• Mecanismos de transmisión.	24
• Clínica.	25
• Manifestaciones extrahepáticas.	25
• DIAGNÓSTICO. 2 horas presenciales, 4 horas online.....	26
• Aspectos generales.	26
• Diagnóstico en un paso.	27
• Determinación de anticuerpos e interpretación.	28
• ARN viral.	28
• Ag Core.	29
• Detección del genotipo.	29
• Polimorfismos.	30
• Evaluaciones adicionales.....	30
• Historia clínica y examen físico en Hepatitis Crónica.....	30
• Pruebas complementarias realizadas en El Dueso (JAILFREE-C).	31
• Valoración la fibrosis hepática.....	32
• CARACTERIZACIÓN DEL PACIENTE INTERNO EN UN CENTRO PENITENCIARIO. ..	34
• Epidemiología.	34
• Comorbilidades.	35
• Relación entre la infección por VHC y UDVI.....	35
• Estigma en el paciente penitenciario.	36
• Conclusiones.	37
• TRATAMIENTOS.	38
• Introducción.....	38
• Historia del tratamiento.	38

- Inhibidores de la proteasa de primera generación.40
- Segunda generación de inhibidores específicos.40
- Niveles de evidencia.41
- Tratamiento de la Hepatitis C crónica.....42
- Tratamiento de la infección aguda.....43
- Tratamiento de pacientes con cirrosis hepática asociada a VHC y con indicación de trasplante hepático.44
- Pacientes trasplantados con recaída de la infección por VHC.45
- Tratamiento del paciente coinfectado por VIH/VHC.46
- Tratamiento en insuficiencia renal.47
- Resistencias al tratamiento.....48

- **DESCRIPCIÓN DEL ESQUEMA DE TRABAJO ENTRE PRISIONES Y HOSPITALES.** 1 hora presencial, 1 hora online. Póster.....**50**

- **TELEMEDICINA.** 2 horas presenciales, 4 online.....**51**
 - Situación previa.51
 - Telemedicina en España.51
 - Características de la Red SARA.52
 - Esquema de acceso por el Centro Penitenciario El Dueso al Servicio de Historia Clínica Electrónica del Servicio Cántabro de Salud y al Servicio de interconsultas con especialidades del HUMV.53
 - Uso de la Telemedicina en el Centro Penitenciario El Dueso para el seguimiento de los pacientes tratados contra el VHC.....53

Programa de evaluación integral y eliminación de la Hepatitis C en Instituciones Penitenciarias.

Presentación

El curso de **Capacitación en la creación de programas de evaluación integral y eliminación de la hepatitis C en instituciones penitenciarias**, supone una oportunidad única para la capacitación de profesionales sanitarios en la creación de programas de cribado, estudio integral y eliminación de la hepatitis C en prisiones, a través de la colaboración entre hepatólogos, especialistas en enfermedades infecciosas, y personal sanitario penitenciario. Todo ello, fomentando el uso de nuevas tecnologías de telemedicina.

La formación impartida, irá encaminada a la realización de un abordaje completo y sistemático de la infección por el virus C en prisiones, abarcando desde el simple pero imprescindible cribado epidemiológico de ésta y otras enfermedades infecciosas, la evaluación de la gravedad de la disfunción hepática en el infectado crónico, la evaluación de otras cargas asociadas al virus C como el riesgo vascular, daño cognitivo, drogodependencia, etc., hasta llegar a la planificación de un tratamiento antiviral libre de interferón individualizado. Todo ello, sustentado en la adquisición por el alumno de las bases legales y administrativas para la creación de verdaderos programas colaborativos entre especialistas (hepatólogos, infecciosas, etc.) pertenecientes a la Red Pública de hospitales y los médicos de prisiones.

Además, el taller presencial de formación en imagen, permitirá la asimilación de los conceptos básicos de las diferentes técnicas diagnósticas (ecografía arterial, índice tobillo-brazo, velocidad onda de pulso...).

Finalmente, el taller online sobre telemedicina, permitirá la capacitación para la creación de verdaderas redes virtuales de atención y seguimiento de estos pacientes y el mantenimiento de estos programas.

El fin último que persigue este curso, es el de conseguir una reducción de la carga de la enfermedad en prisiones, repercutiendo positivamente tanto a nivel individual como a nivel de Salud Pública, siendo uno de los mandatos del Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud.

1.- Ámbito de aplicación del programa. Se trata de un curso de ámbito nacional para la capacitación de verdaderos equipos multidisciplinares en las distintas CC.AA. que pongan en marcha programas de cribado y eliminación de la hepatitis C en las Instituciones Penitenciarias del territorio español.

2.- Objetivos y contenidos. Los principales objetivos del curso son los siguientes:

2.1.- Capacitación de verdaderos equipos multidisciplinares de personal sanitario, en la creación de programas para el abordaje integral de la hepatitis C en Instituciones Penitenciarias, (desde el cribado, evaluación de carga global de enfermedad, hasta la eliminación de la misma mediante tratamientos libres de interferón), con el fin de eliminar la infección en este ámbito.

2.2.- Familiarizar al alumno en las estrategias de salud pública de abordaje de la hepatitis C recogidas en el Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Conocer el ámbito jurídico y administrativo del paciente objeto de estudio y de las Administraciones implicadas.

2.3.- Optimización de aspectos diagnósticos, mediante la formación del personal sanitario implicado en las técnicas más actuales, incluyendo la imagen diagnóstica.

2.4.- Incentivar el uso de nuevas tecnologías de telemedicina ya presentes e instauradas en la administración pública como la Red SARA para la atención colaborativa de estos pacientes a través de consultas virtuales en las que intervengan médicos especialistas hospitalarios, personal médico de prisiones/centros de internamiento y los propios pacientes.

3.- Contenidos/Temario. Durante el curso se abordarán los siguientes temas distribuidos en sesiones teóricas (online y presenciales) y talleres prácticos:

Temario

- **Virus de la hepatitis C.** Características. Variabilidad (técnicas de detección e implicaciones). Genotipos. Historia natural de la enfermedad. Cirrosis. Patrón serológico de la infección aguda por VHC con resolución espontánea. Patrón serológico de la infección aguda por VHC con progresión a infección crónica. Mecanismos de transmisión. Clínica. Manifestaciones extrahepáticas. (2 horas presencial, 4 horas online).
- **Diagnóstico.** Aspectos generales. Diagnóstico en un paso. Determinación de anticuerpos e interpretación. ARN viral. Ag Core. Detección del genotipo. Polimorfismos. Evaluaciones adicionales. Imagen y determinación de la

fibrosis hepática (procedimientos invasivos y no invasivos). (2 horas presencial, 4 horas online)

- **Caracterización del paciente interno en un Centro Penitenciario.** Epidemiología. Comorbilidades. Relación entre la infección por VHC y UDVP. Distribuciones por genotipo. Estigma de la infección. Conclusiones. (2 horas presencial, 4 online)
- **Tratamientos.** Introducción. Historia del tratamiento. Inhibidores de la proteasa de primera generación. Segunda generación de inhibidores específicos. Niveles de evidencia. Tratamiento de la Hepatitis C crónica. Tratamiento de la infección aguda. Confirmación del diagnóstico. Tratamiento de pacientes con cirrosis hepática asociada a VHC y con indicación de trasplante hepático. Pacientes trasplantados con recaída de la infección por VHC. Tratamiento del paciente coinfectado por VIH/VHC. Tratamiento en insuficiencia renal. Resistencias al tratamiento. (2 horas presencial, 4 horas online).
- **Descripción del esquema de trabajo entre prisiones y hospitales.** (1 hora presencial, 1 hora online).
- **Telemedicina.** Situación previa. Telemedicina en España. Red SARA. Características de la Red SARA. Esquema de acceso por el Centro Penitenciario El Dueso al Servicio de Historia Clínica Electrónica del Servicio Cántabro de Salud y al Servicio de interconsultas con especialidades del HUMV. (2 horas presencial, 4 online).
- **Caso práctico.** Simulacro de implementación de un programa de atención integrada y eliminación de la hepatitis C en tu comunidad utilizando la telemedicina. (2 horas presencial).

Talleres prácticos:

- Telemedicina (online, 2 horas)
- Imagen diagnóstica (presencial, 4 horas).

4.- Acciones educativas o formativas a desarrollar, con indicación del área de especialidad médica a la que van dirigidas. Este programa de acción formativa de especialización médica está encuadrado en el área de la hepatología. No obstante, irá también orientado a especialistas en enfermedades infecciosas, médicos y personal sanitario penitenciario. El curso estará formado por un programa teórico, que constará de formación presencial y no presencial así como de un programa práctico, en el cual se llevarán a cabo talleres sobre telemedicina e imagen diagnóstica.

- **Programa teórico.** La formación será presencial y no presencial.

Formación presencial. Constará de 6 lecciones teóricas de 2 horas de duración, junto a la discusión de un caso clínico.

- **Formación no presencial.** Los contenidos se desarrollarán utilizando el aprendizaje basado en problemas y aplicando la medicina basada en la evidencia. El aprendizaje en línea se realizará a través de un Entorno Virtual de Aprendizaje (EVA), plataforma sencilla e intuitiva, a partir de la cual se podrá acceder a los diferentes contenidos docentes (lecciones teóricas, comentarios, bibliografía de apoyo, casos clínicos, preguntas de autoevaluación y pruebas de suficiencia). Se requerirán conocimientos de informática nivel usuario por parte de los matriculados al curso.
- **Programa práctico.** Se dividirá en dos talleres:
 - Un taller online de 2 horas sobre telemedicina, durante el cual se realizará una conexión virtual entre los distintos centros sanitarios correspondientes a los alumnos inscritos y el centro penitenciario El Dueso en Cantabria.
 - Un taller de 4 horas de duración, en el que los alumnos aprenderán a evaluar la disfunción endotelial (vasodilatación flujo dependiente en arteria humeral) y la ateromatosis subclínica (espesor íntima media carotídea y placas de ateroma en carótida) asociada a la enfermedad.

5.- Audiencia a la que se dirige el programa. El curso está dirigido a especialistas en hepatología, enfermedades infecciosas y personal sanitario penitenciario.

6.- Calendario previsto de ejecución. El programa se llevará a cabo entre Septiembre de 2017 y Septiembre de 2018.

7.- Instalaciones y medios previstos para impartir las acciones formativas. La parte presencial del curso será llevada a cabo en la Unidad Docente del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. El calendario del mismo, será pactado previamente y de forma directa con los alumnos, con la intención de buscar las fechas que mejor se adecuen a sus calendarios, dentro de las fechas previstas del curso. Para la formación on-line se desarrollará una página web específica dentro de la plataforma EVA (Entorno Virtual de Aprendizaje), en la que se incorporará todo el material docente. La formación en Telemedicina, se llevará a cabo tanto de manera presencial, como a través de la plataforma online. En lo que respecta a la parte online, los alumnos deberán desplazarse a su centro sanitario de referencia, donde se realizará la conexión online a la Red SARA, a través de la cual se establecerá el contacto multilateral entre los alumnos y el Centro Penitenciario El Dueso en Cantabria. **Los materiales y recursos disponibles serán:**

- Bibliografía y material proporcionado por el profesor en el entorno web del curso.
- Bibliografía en formato *.pdf* proporcionada en la página web por el profesor de cada tema.
- Powerpoint de cada tema.
- Ecógrafos adecuados.
- Red SARA. Disponible pública y gratuitamente para todas las administraciones Públicas, incluidos hospitales y centros sanitarios. El requerimiento principal para su uso en lo que a las lecciones de telemedicina se refiere, será el de un punto de acceso (ordenador) en cada centro de trabajo al que pertenezcan los alumnos, con conexión a la red, junto a unos altavoces y micrófono convencional.

8.- Experiencia en acciones formativas relacionadas con el programa educacional presentado. El curso cuenta con un equipo docente de gran prestigio y con amplia trayectoria asistencial, investigadora y docente. Todos los docentes del cuerpo de profesorado tienen una experiencia muy extensa en la docencia en sus diferentes aspectos: actividad pregrado y postgrado académica, dirección de tesis, masters, cursos online, presenciales etc. El Master en Hepatología (tercera edición) sirve de modelo, pero no como experiencia única.

9.- Plan de divulgación establecido previo a la actividad educacional. Se publicitará de forma oportuna en la página Web de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), en el Master en Hepatología, página Web de Instituciones Penitenciarias y en los centros penitenciarios de España a través de comunicación desde El Dueso. Además, se elaborarán trípticos informativos que se repartirán entre las Unidades de Hepatología, enfermedades Infecciosas, Centros Penitenciarios y unidades de atención al drogodependiente.

10.- Número de plazas, selección de candidatos, evaluación y competencias.

- **Número de plazas:** 25
- **Selección de candidatos:** Los candidatos tendrán que enviar una carta de solicitud + CV. Si el número de solicitudes de participación se presenta superior al número máximo previsto en el nivel correspondiente, el director del curso efectuará una selección. Se considerarán títulos preferentes: Alumno del Master de Hepatología, Médico de Instituciones Penitenciarias y grado de motivación del candidato.

- **Evaluación.** Preguntas tipo test: 20 preguntas con cinco respuestas potenciales y solo una correcta. Evaluación del caso clínico. Evaluación práctica del taller presencial: imagen por ecografía vascular, índice tobillo-brazo, velocidad onda del pulso y disfunción endotelial. Evaluación práctica del taller de Telemedicina online. La nota final de cada alumno deberá superar el 70% de la puntuación máxima.
- **Competencias a lograr por los alumnos.** Al completar el programa, los participantes estarán en condiciones de adquirir una visión integral y actualizada del abordaje de la infección por hepatitis C en centros de internamiento y de promover programas de eliminación de la hepatitis C en Centros Penitenciarios de su área geográfico aplicando la telemedicina:
 - Conocer las bases legales, mecanismos administrativos y aspectos clínico-epidemiológicos para establecer un programa propio de eliminación de la hepatitis C en centros penitenciarios y de internamiento de su área de salud.
 - Conocer y aplicar las estrategias de Salud Pública referentes a la población penitenciaria e internada infectada por el virus C y recogidas en el Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud.
 - Realizar una evaluación de riesgo vascular y enfermedad ateromatosa subclínica y establecida en el paciente infectado con virus C. Será capaz de comprender la fisiopatología de la enfermedad ateromatosa arterial, conocer la epidemiología y el tratamiento de los principales factores de riesgo clásicos y emergentes, capturar imágenes ecográficas de arterias carótidas y femorales para identificar el grosor intima-media y la presencia de placa de ateroma, realizar e interpretar la velocidad de la onda del pulso, y realizar y valorar la disfunción endotelial.
 - Conocer las herramientas para realizar una evaluación neuropsicológica y neurocognitiva en el paciente infectado con hepatitis C con y sin dependencia a drogas.
 - Conocer, utilizar e implementar en su centro las herramientas de Telemedicina que soporta la Red SARA.

11.- Acreditación/certificado de formación. Los participantes recibirán un certificado que documentará el grado de formación recibida al finalizar cada nivel del programa. Se realizarán los trámites para que el curso ofrezca a los participantes créditos en el ámbito de la formación profesional.

12.- Incorporación de sistemas de evaluación de calidad del curso. Tras cada sesión, presencial u online, se distribuirá entre el alumnado una hoja de evaluación que puntuará los distintos aspectos que hagan referencia a la calidad de la clase (calidad del material utilizado, claridad y calidad de exposición y consecución del objetivo predeterminado, ajuste al tiempo requerido, etc.).

13. Anexo I. Contenido del curso.

13. Anexo I. Contenido del curso

INTRODUCCIÓN

Marco teórico.

La Hepatitis C, es una enfermedad infecto contagiosa con afectación predominante del tejido hepático. Es producida por el VHC, virus RNA perteneciente a la familia *Flaviridae*, género *Hepacivirus*, del que se conocen 7 genotipos y unos 67 subtipos distintos. Este virus, es capaz de causar tanto una infección aguda como crónica y sus manifestaciones pueden variar desde una dolencia leve a una grave enfermedad hepática de por vida¹. Aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas eliminan de forma espontánea el virus en unos 6 meses sin necesidad de tratamiento, el 55-85% restante desarrollará la enfermedad crónica, de los cuales entre un 15-30% evolucionarán a cirrosis, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma en unos 20 años, siendo las Hepatitis crónicas por VHC la causa principal de cirrosis y trasplante hepático en nuestro medio. La progresión de la infección por la Hepatitis C se ve influenciada por factores de riesgo como el uso continuo de drogas intravenosas, abuso de alcohol, obesidad, edad avanzada, factores genéticos y la infección por el virus del VIH, por lo que las intervenciones no farmacológicas, en ocasiones son necesarias para prevenir complicaciones hepáticas graves. Hasta el año 2014, el tratamiento basado en regímenes de Interferón Alfa pegilado y Ribavirina permitió una curación viral (respuesta viral sostenida) del 45 % del genotipo 1, 65 % del genotipo 4, 70 % del genotipo 3 y aproximadamente del 85 % del genotipo 2². Los problemas principales del tratamiento tradicional, radicaban en la administración (inyecciones semanales durante 48 semanas), las reacciones adversas al tratamiento (frecuentes y potencialmente mortales) y la alta tasa de recidiva o reinfección (al menos en la mitad de los casos, especialmente el genotipo 1)¹.

Aun careciendo de vacuna, en la actualidad, factores como el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, así como el progreso de las nuevas tecnologías, han permitido el desarrollo de los fármacos antivirales de acción directa (AAD), suponiendo una revolución en el tratamiento de la infección. Gracias a un perfil más eficaz, seguro y mejor tolerado y a la simplicidad de sus pautas terapéuticas (entre 8-12 semanas), se han reducido drásticamente las necesidades de seguimiento en comparación a la terapia tradicional, así como los costes de la enfermedad a largo plazo. El aumento sustancial de las tasas de curación y el retraso en la aparición de las complicaciones tardías y severas de la enfermedad, han posicionado las nuevas terapias como un tratamiento altamente costo-efectivo, a pesar de los altos precios del tratamiento³. En marzo de 2017, la OMS precalificó por primera vez un principio activo genérico (el Sofosbuvir®). Supone una gran mejora del abordaje y tratamiento de la enfermedad, ya que brinda la oportunidad de fabricar medicamentos más asequibles, ampliando así el acceso al tratamiento curativo¹.

Epidemiología⁴

De acuerdo con los nuevos datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cerca de 325 millones de personas padecen una infección crónica por el virus de la Hepatitis B (VHB) o de la Hepatitis C. Las hepatitis víricas causaron 1,34 millones de muertes en 2015, una cifra similar a la atribuible a la tuberculosis y la infección por el VIH. La diferencia estriba en que, mientras que la mortalidad por tuberculosis y la infección por el VIH se están reduciendo, la causada por las hepatitis va en aumento. En 2015, la cifra de nuevos infectados por el VHC ascendió a 1,75 millones y la prevalencia a 72 millones¹. Actualmente, se considera que las vías más comunes de transmisión son el consumo de drogas inyectables y las prácticas de inyección con material contaminado en los centros de salud. La prevalencia estimada de la infección en las regiones pertenecientes a la OMS es la siguiente:

- Región del Mediterráneo Oriental: el 2,3% de la población (15 millones).
- Región de Europa: el 1,5% de la población (14 millones).
- Región del Pacífico Occidental: el 1% de la población (14 millones).
- Región de África: el 1% de la población (11 millones).
- Región de las Américas: el 1% de la población (7 millones).
- Región de Asia Sudoriental: el 0,5% de la población (10 millones).

Por otro lado, la incidencia de la infección por VHB se ha visto disminuida, derivado del aumento de cobertura vacunal infantil, ya que hasta un 84 % de los niños nacidos en 2015 recibieron las tres dosis recomendadas de la vacuna contra el VHB.

Plan de la Organización Mundial de la Salud

Conocido el grave problema de salud pública que supone para la sociedad, en el año 2016, la OMS en colaboración con las autoridades civiles europeas, establece la primera *Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021*. Mediante la colaboración estrecha de las partes implicadas en el proyecto, se busca la consecución de una respuesta integral, viable y unificada, para la eliminación de la enfermedad de cara al año 2030. Las estrategias descritas están centradas en la divulgación, prevención y tratamiento de toda la población virémica, siendo los objetivos marcados la reducción del 90 % de la incidencia y del 65 % de la mortalidad. Dados los fuertes vínculos existentes entre la enfermedad y ciertos grupos de exclusión social, no ha de olvidarse que toda actividad desarrollada a su respecto debe ser compatible con los derechos humanos y de salud, y los principios de igualdad, no discriminación y participación^{4, 5}.

En el informe mencionado anteriormente, se señala que en 2015 solo se diagnosticaron el 20% de las infecciones por VHC, siendo la proporción de pacientes tratados en ese año del 7 % (1,1 millones). Demostrada la alta eficacia de los nuevos antivirales de acción directa, son considerados el tratamiento oportuno para la curación de la enfermedad. Estos datos ponen de manifiesto la urgencia existente a la hora de generar una respuesta más eficaz, con el fin de subsanar las deficiencias existentes en materia de tratamiento y detección.

Plan nacional frente al VHC³.

Aunque la mayoría de los datos sobre la seroprevalencia del VHC en España pertenecen a la década de los noventa, se considera que respecto a Italia y regiones centro europeas, presenta una endemidad media. A pesar de la variabilidad existente entre las diferentes regiones del territorio español (1.6 %- 2.6%), en 2014 se estimó en un 1.7 % (0,4-2,6%) la prevalencia de anticuerpos positivos (cifra muy superior entre poblaciones de riesgo), y en un 1,2 % (0,3-1,8%) la prevalencia de viremia entre la población adulta general. En valores absolutos, corresponderían a un total de 688.000 adultos con Anticuerpos anti-VHC positivos y 472.000 adultos con viremia⁶. Se observó también que la distribución de casos por genotipo más frecuentes era la siguiente: **1b** (43,8%), el **1a** (25,5%) y el **3** (19,6%)³⁻⁷⁻⁸. Respecto a las edades de presentación en España, se describen dos grupos principales; adultos de entre 30-45 años, coincidiendo con el uso de drogas por vía parenteral entre las décadas 50-70, y un segundo grupo, con edades superiores a los 65 años, pudiendo ser asociado al uso de jeringuillas mal esterilizadas o transfusiones sanguíneas realizadas antes de la década de los 90, previo al control instaurado a partir de dicho periodo. En la actualidad, si bien es cierto que la incidencia de la enfermedad se ha visto reducida notablemente, a largo plazo, previsiblemente se espera el incremento de la carga de la enfermedad en términos de cirrosis y sus complicaciones, en base al envejecimiento de la población, al aumento de diagnóstico de la enfermedad y al tratamiento de los nuevos casos incidentes.

En vista al problema de Salud Pública que suponía en España, y siguiendo los objetivos propuestos por la OMS, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, publica en 2015 el *Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud*. En él, siguiendo la línea de actuación general planteada, se proponen una serie de objetivos específicos y acciones prioritarias, estructuradas en cuatro líneas estratégicas, orientadas a la puesta en práctica en territorio español y a desarrollar durante el periodo 2015-2017.

- **Línea estratégica 1:** Cuantificar la magnitud del problema, describir las características epidemiológicas de los pacientes con infección por Virus de la Hepatitis C y establecer las medidas de prevención³.
- **Línea estratégica 2:** Definir los criterios científico-clínicos que permitan establecer la adecuada estrategia terapéutica considerando el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de la Hepatitis C en el ámbito del sistema nacional de salud³.
- **Línea estratégica 3:** Establecer los mecanismos de coordinación para la adecuada implementación de la estrategia para el abordaje de la Hepatitis C en el sistema nacional de salud³.
- **Línea estratégica 4:** Fomentar el avance en el conocimiento de la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Hepatitis C en el sistema nacional de salud a través de actuaciones específicas en el área de la I+D+I³.

Los hitos principales de las líneas propuestas consisten en la definición de las características de la población afectada, con la intención de prevenir tanto la infección

como sus consecuencias; el tratamiento sistematizado de la población virémica, considerando el uso de los antivirales de acción directa (AAD); la reproducibilidad del modelo y finalmente, su mejora. Para la consecución de los mismos, se plantea necesaria la colaboración entre los diferentes organismos implicados, siendo estos pertenecientes al ámbito de salud, investigación e Instituciones Penitenciarias. Respecto a la primera línea estratégica, y en base a la carencia actual de información existente, se hace necesaria la correcta descripción de la situación actual, así como de las características definitorias de las principales poblaciones afectadas, de cara a la intervención directa sobre las mismas. De esta forma, se describen una serie de poblaciones prioritarias, entre las cuales se recomienda el screening precoz de la infección (*prevención secundaria*):

1. Usuarios de drogas inyectadas y esnifadas.
2. Hombres que tienen relaciones sexuales de riesgo con hombres.
3. Pacientes tratados con productos sanguíneos antes de 1990.
4. Personas con tatuajes o piercings, y expuestos a procedimientos que utilicen instrumental punzante sin los controles higiénico-sanitarios adecuados (acupuntura y mesoterapia).
5. Profesionales sanitarios expuestos a procedimientos que supongan riesgos biológicos.
6. Pacientes expuestos a infección nosocomial por Hepatitis C.
7. Convivientes con pacientes de Hepatitis C crónica.
8. Trasmisión vertical.
9. Pacientes en hemodiálisis.
10. Pacientes infectados con VIH, VHB o TBC.
11. Personas internas en Instituciones Penitenciarias.

Conocido el beneficio que supone el diagnóstico de la infección tanto a nivel individual como en concepto de Salud Pública, en el Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud se propone la puesta en práctica de programas integrales de cribado, manejo y tratamiento de los casos prevalentes, así como de la prevención de la incidencia. Se enfatiza especialmente en el abordaje en los Centros Penitenciarios, con la intención de abordar el reservorio de enfermedad presente en los mismos, a través de planes específicos basados en la prevención, diagnóstico y tratamiento de todos los internos infectados.

Situación actual en los centros penitenciarios españoles⁹

En el año 2015, se constató que la prevalencia de la infección por VHC en prisiones era 10 veces superior a la presentada en la población general, observándose una prevalencia del 19.8 % en las Instituciones Penitenciarias Españolas¹⁰. Este hecho se debe principalmente a los siguientes factores; el aumento de comorbilidades presentadas (bajo nivel socioeconómico, ex/usuarios de drogas por vía parenteral, enfermedades concomitantes; VIH, VHB), una elevada movilidad tanto entre Centros Penitenciarios de cumplimiento como a nivel de Centros Penitenciarios de Reinserción Social (CIS), la dificultad de tratamiento hasta la introducción de los regímenes libres de

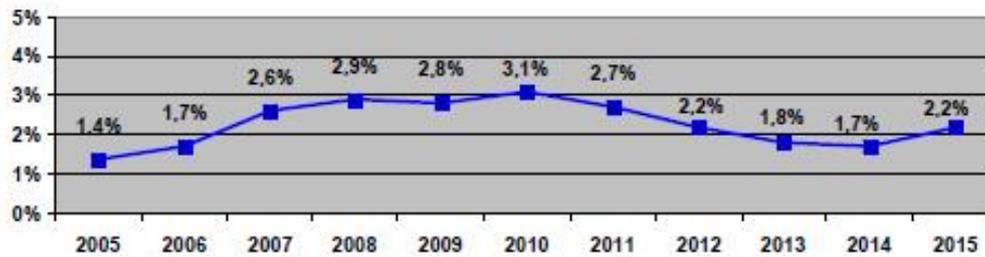
interferón, y la posibilidad de reinfección. Según los datos del Ministerio del Interior (Instituciones Penitenciarias), a finales de 2015, el número total de internos en Centros Penitenciarios era de 52.804 personas, siendo el 92.2 % de ellos hombres y un 7,8 % mujeres. Del total de internos ingresados, un 19.5 % presentaba la infección. Cabe destacar la disminución paulatina de la prevalencia de la infección en el periodo 2001-2015 (desde un 43 % en 2001 hasta un 19.5 % en 2015).



En ese mismo año, se contabilizaron en 197 las personas en tratamiento para la Hepatitis C (promedio de los dos cortes transversales). Supone que sólo un 2.2 % de los internos VHC positivos ingresados en ese momento y un 0.4 % del total de la población interna ingresada en esas fechas estaba siendo tratada.



Gráfico Evolución de la prevalencia (%) de internos VHC positivos en tratamiento.



Respecto a la coinfección VIH-VHC en el año 2015, el 86,5 % de los internos VIH positivos presentaban a su vez marcadores positivos para el VHC, y el 26,3 % de los internos con marcadores positivos para el VHC estaban coinfectados por el VIH.

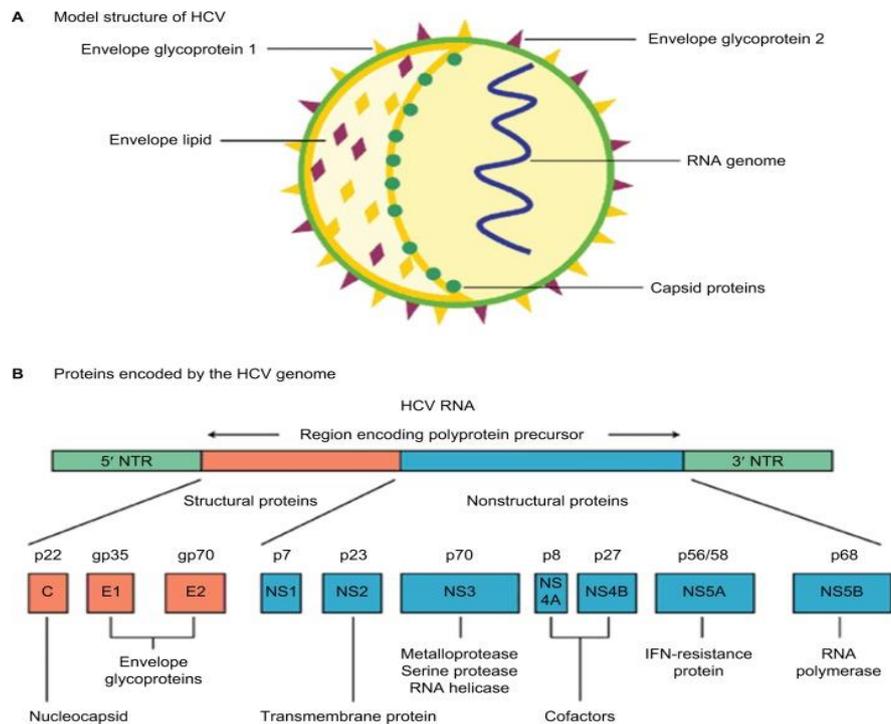
En vista a estos datos, podemos afirmar que los hitos propuestos en el Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud se encuentran aún en fase de desarrollo. Por desgracia, en la actualidad solo existe un precedente de implementación de una estrategia sistemática y continuada de “test and treat” en los Centros Penitenciarios españoles. Iniciado en 2015 y activo en la actualidad, el Programa Jailfree-C desarrollado en el Centro Penitenciario de “El Dueso” (Santoña), supuso una revolución en cuanto al abordaje de la enfermedad se refiere, al pretender conseguir que este sea el primer Centro Penitenciario de España “libre” de Hepatitis C. Con unos resultados extraordinarios hasta el momento; toda la población penitenciaria del centro cribada, 64 pacientes tratados y 3 en tratamiento de rescate. El estudio prospectivo observacional realizado ha demostrado la posibilidad de la eliminación del VHC en el ámbito penitenciario, y su reproducibilidad en otras prisiones.

1. VHC

Características del VHC

El virus de la hepatitis C es un virus RNA, perteneciente a la familia *Flaviridae* y al género *Hepacivirus*, del que se han descrito 7 genotipos y al menos 67 subtipos diferentes¹¹.

Cuenta con un diámetro de entre 50-60 nm, y está formado por una envuelta lipídica, en la cual se encuentra un ARN de polaridad positiva y cadena única (9.6 kb). Este, da lugar a una única poliproteína de 3000 aminoácidos. Al escindirse, produce tres proteínas de la cápside (core, E1 y E2), siendo el resto proteínas no estructurales.



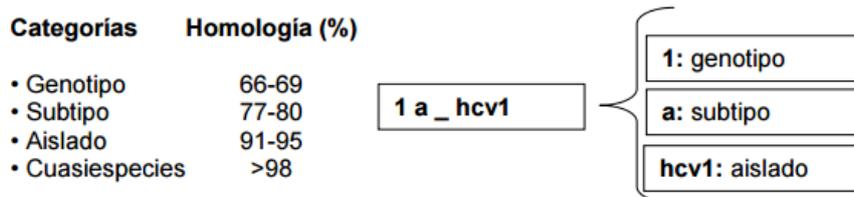
El conocimiento actual sobre las características mencionadas, han permitido el desarrollo de los medicamentos utilizados en la actualidad para el tratamiento de la infección.

Variabilidad VHC

De entre los virus de interés en patología humana, el virus de la hepatitis C es uno de los virus con un mayor grado de diversidad genética que se han estudiado hasta el momento. La heterogeneidad genética que presenta puede ser de dos tipos: intragenómica, dando lugar a las cuasiespecies víricas; e intergenómica, dando lugar a los genotipos y subtipos. Dos factores principales explican la alta variabilidad genética del virus: una elevada cinética de replicación (vida media del virus en sangre de 2,5 horas, producción aproximada de 10^{12} viriones/día) y la inexistencia de mecanismos de corrección de la actividad de la enzima responsable de la replicación (la RNA polimerasa

dependiente de RNA). No existen modelos experimentales para el cultivo del virus, por lo que los datos propuestos siguen el modelo descrito para el VIH, calculándose una probabilidad de mutación puntual del orden de 10^{-4} y de mutación doble de 10^{-11} , lo que se traducirá en la producción diaria aproximada de 3.300 virus distintos al virus parental.

Es fácil comprender por tanto que la población que infecta y circula en la sangre de un individuo es una mezcla muy heterogénea de genomas altamente relacionados entre sí, con una homología superior al 98%, y que se denominan cuasiespecies, siendo estos responsables de la variabilidad intragenoma. El mantenimiento durante miles de años de las características descritas explica la variabilidad intergenómica del virus. Es esta acumulación de mutaciones la que da lugar a los conceptos de genotipo, subtipo y aislado. Se denominan genotipos a aquellos genomas cuyo grado de homología se encuentra entre el 66- 69%; siendo designados con un número arábigo. Hasta el momento, se han descrito 6 genotipos mayores y hasta 11 genotipos distintos. Dentro de un mismo genotipo, cuando el grado de homología se encuentra entre el 77-80% se habla de subtipo, siendo estos descritos con una letra que seguirá al número que nombra al genotipo. Hasta la fecha se han descrito más de 100 subtipos distintos. Dentro de un mismo subtipo, se denomina aislado a aquellos genomas en los que el grado de homología no es superior al 91-95%.



Porcentajes de homología y la nomenclatura de las variantes del VHC.

Se conoce como infección mixta a aquella que se produce por más de un genotipo o subtipo. En un mismo paciente sólo se han descrito por el momento variantes intragenoma, y no variantes intergenoma, lo que quiere decir que no se ha demostrado el cambio de genotipo o de subtipo. Según los datos conocidos, para que en un mismo hospedador se pudiera originar un cambio de subtipo del virus parenteral deberían pasar al menos 50-60 años. Las teorías descritas podrían cambiar en el futuro, ya que se está estudiando el primer caso de recombinación inter genotipo en el VHC.

Técnicas de detección de la variabilidad genética del VHC. Podemos dividir las en dos tipos: moleculares, que determinan el genotipo y serológicas, que determinan el serotipo.

Determinación del genotipo. La técnica de referencia es la secuenciación de ácidos nucleicos y posterior análisis filogenético de la secuencia obtenida. Dada la complejidad de la determinación, generalmente se realiza la amplificación de la región 5' no codificante o región 5'UTR, ya que es una zona del genoma más conservada, ofrece menos variabilidad y permite la determinación cualitativa o cuantitativa del RNA-VHC. Otras regiones como NS5b, E1 y core muestran con mayor exactitud las diferencias entre genotipos y subtipos, pero la alta variabilidad genética en dichas regiones condiciona una elevada complejidad en cuanto a protocolos y técnicas de determinación se refiere, restringiendo estos estudios a laboratorios especializados.

Las técnicas moleculares comerciales que podemos emplear en el laboratorio son las presentadas a continuación. Cabe destacar una muy buena correlación para la determinación del genotipo y subtipo de VHC, pero ninguna muestra una eficacia superior al 80% para la estimación del subtipo.

- INNO-LiPA[®] HCV II ensayo basado en la hibridación inversa. Se amplifica la región 5'UTR, se desnaturaliza, y se enfrenta a una tira de nitrocelulosa con sondas de hibridación específicas genotipo/subtipo. La tira obtenida se compara con un patrón proporcionado por la casa comercial.
- Truprep[®] HCV 5'NC Genotyping Kit secuenciación bidireccional del producto de amplificación de la región 5'UTR. Se secuencian un fragmento de 183 bases, de las que 66 son responsables de las diferencias entre genotipos/subtipos/aislados. Tras la purificación del producto de amplificación, se procede a la secuenciación mediante cebadores marcados con distintos fluoróforos (síntesis dirección 3') y (síntesis dirección 5'), y dideoxi-terminadores (ddATP, ddCTP, ddGTP y ddTTP). Para cada muestra se requieren 4 reacciones de secuenciación para determinar en cada una la secuencia de A, C, G y T. Las secuencias obtenidas son alineadas mediante un software informático, que las compara con las secuencias de referencia, estableciendo en el informe el genotipo, subtipo y aislado con el que muestra una mayor homología. Esta técnica es de mayor complejidad técnica que la citada con anterioridad.
- La PCR específica de tipo y el estudio del polimorfismo de los fragmentos de restricción del producto de amplificación (PCRRFLP) también puede utilizarse para la determinación de genotipos, aunque su uso se encuentra limitado en los laboratorios diagnósticos.
- Aunque se proponen otros métodos alternativos a los moleculares no han sido implementados. Las razones principales son la pobre especificidad para la discriminación de la mayoría de los subtipos, falta de sensibilidad (más del 20 % de las muestras no son tipables) y problemas de reactividad cruzada entre genotipos, así como la falsa detección de infecciones mixtas.

Estudio de cuasiespecies. Las cuasiespecies virales se estudian también mediante métodos moleculares de alta complejidad y laboriosidad. La aproximación más adecuada consiste en la amplificación de la región hipervariable (E2) y clonación del producto de PCR. Posteriormente se secuencian un número suficiente de clones (se acepta el 10%) y se establece el número de secuencias diferentes, que corresponden al número de cuasiespecies mayoritarias en la muestra. Puesto que esta técnica es extremadamente compleja, se recurre a métodos menos complejos, basados en la amplificación de la región hipervariable y posterior evaluación del número de cuasiespecies la muestra mediante SSCP (single stranded conformation polymorphism) o HA (heteroduplex analysis).

Implicaciones de la variabilidad. La variabilidad del VHC condiciona aspectos relacionados con la patogenicidad (gravedad de la infección, manifestaciones

extrahepáticas, aparición de hepatocarcinoma), diagnóstico (métodos serológicos, moleculares), resistencia al tratamiento (Papel de NS5: PKR y región ISDR, papel de NS3) y epidemiología del virus (variabilidad geográfica, marcadores epidemiológicos y vacunaciones)¹²⁻¹³⁻¹⁴.

Genotipos

- Genotipo 1,2 y 3: distribución mundial.
- Genotipo 4: África (Zaire y Egipto especialmente).
- Genotipo 5: Sudáfrica.
- Genotipo 6: Asia.

Algunas características

- En España, los genotipos más frecuentes son: 1b (43,8%), 1a (25,5 %), 3 (19.6%).
- El genotipo 1 es el más resistente al tratamiento tradicional (Interferon alfa pegilado y Ribavirina), pero muy buena respuesta a los antivirales de acción directa (AAD).
- El genotipo 3 es el más agresivo, ya que es el que produce daño hepático con mayor frecuencia. Antes el más sencillo de tratar con la terapia tradicional, actualmente menor respuesta con los AAD.

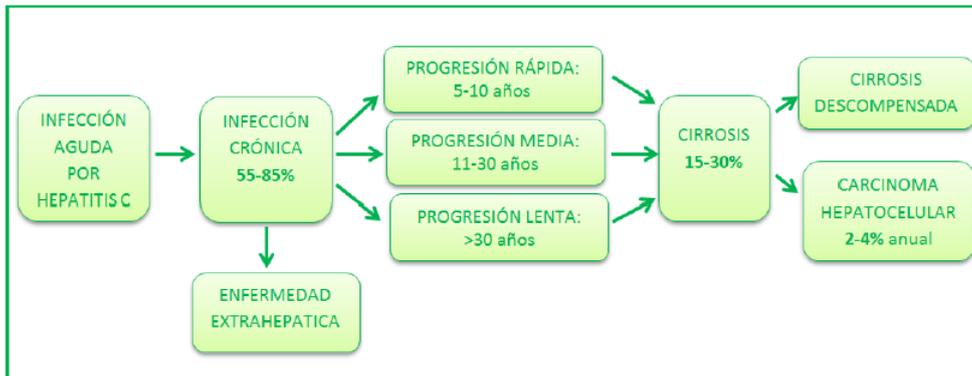
HISTORIA NATURAL

Tras la infección, generalmente producida por vía parenteral, se produce un periodo de incubación variable, normalmente no superior a 3 meses. La mayoría de los pacientes que adquieren la infección por VHC no aclaran espontáneamente el virus, y a largo plazo desarrollan la infección crónica. La manifestación cardinal de la misma, es la fibrosis hepática. Siendo la tasa de progresión de la enfermedad variable, en última instancia puede producir cirrosis o hepatocarcinoma en un subgrupo de pacientes. En general, los pacientes con cirrosis compensada permaneces estables a lo largo de los años, pero existe un subgrupo en el cual puede descompensarse, existiendo mayor riesgo de aparición de complicaciones (hipertensión portal, hemorragia digestiva alta por varices esofágicas, ascitis, encefalopatía, otras manifestaciones extrahepáticas) y carcinoma hepatocelular. Por lo general, la progresión de la enfermedad cursa de manera indolente, progresando de manera tan lentamente progresiva que no supondrá un problema de salud importante al paciente. Sin tratamiento, se estima que entre un 15-45 % de las infecciones agudas se eliminarán espontáneamente y entre un 55-85 % derivarán a infección crónica. En función del tiempo que tarde en cronificar podemos considerar tres tipos de progresiones: rápida (5-10 años), media (11-30 años) y lenta (más de 30 años). Entre un 15-30 % de las infecciones crónicas abocarán en cirrosis, que,

sin las intervenciones pertinentes, a lo largo del tiempo podrán descompensarse o convertirse en el 2-4 % de los casos en un hepatocarcinoma.

Analíticamente, en un 70 % de los casos se producirá la elevación de las transaminasas²⁰.

FIGURA 1: HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS C



ente: *Elaboración propia a partir de "WHO¹⁴. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014"*

La historia natural de la cirrosis está caracterizada por un curso silencioso y progresivo, avocando en la descompensación, causando el deterioro progresivo de la función hepática y una disminución de la esperanza de vida. Clínicamente, la cirrosis compensada y descompensada son consideradas dos entidades diferentes. La fase temprana se denomina cirrosis compensada, y la progresión de la enfermedad, caracterizada por la aparición de ascitis, hemorragia, encefalopatía o ictericia, se denomina cirrosis descompensada. El resultado de la enfermedad en un paciente dependerá de las manifestaciones específicas que presente, así como de su control. En la siguiente tabla se resumen los estadios de la enfermedad y correspondencias, tanto a nivel clínico, sintomatológico, GVPH y progresión biológica.

	F1-F3		F4 (Cirrosis)		
Histología	F1-F3		F4 (Cirrosis)		
Clínica	No Cirrosis	Compensado	Compensado	Descompensado	Descompensado
Síntomas	No	No Sin Varices	No Varices esofágicas	Ascitis, HDA x VE Encefalopatía	HDA x VE, SHR, PBE, Sepsis
GVPH (mm Hg)		>6	>10	>12	>20
Biológico	Fibrogénesis Neovasculariz	Cicatriz	Cicatriz gruesa, reticulación y nódulos	Cicatriz insoluble	Cicatriz insoluble
	Progresión de la Fibrosis			Vasodilatación	Empeoramiento clínico

Al grado de desarrollo de la enfermedad, se suman las comorbilidades que presente el paciente; patologías como la vasculitis, IC, anemia, insuficiencia renal, enfermedad mental, y otros perfiles de riesgo, como los pacientes trasplantados, UDVP o en tratamiento de sustitución con metadona.

Mecanismos de transmisión ¹⁶

En Europa y Estados Unidos, se considera que la transmisión se produce fundamentalmente por vía parenteral. Dentro de la misma, se incluyen dos vertientes; el uso de drogas intravenosas y la transfusión sanguínea o trasplante de donante infectado, siendo esta última prácticamente inexistente, ya que el cribado del virus se incluye de manera sistemática desde 1990. Hasta en un 44 % de las infecciones, no se identificaron factores de riesgo en los seis meses previos a la detección, siendo la tasa mencionada similar a las descritas para la hepatitis A o la hepatitis B. Los factores de riesgo relacionados han sido ampliamente estudiados y en general, cabe destacar dos antecedentes; las prácticas de alto riesgo y la pertenencia a estratos socioeconómicos bajos.

Se consideran por tanto factores de riesgo de infección:

1. Usuarios de drogas inyectables y esnifadas.
2. Contacto sexual con personas infectadas (ej. ADVI) o múltiples compañeros sexuales. HSH.
3. Trásfusión o trasplante de donante infectado.
4. Exposición ocupacional (principalmente agujas).
5. Tatuajes y piercings. Instrumental punzante que carezca de controles higiénico-sanitarios pertinentes.
6. Portadores de otras enfermedades infectocontagiosas (VHB, VIH, TBC).
7. Personas internas en Instituciones Penitenciarias.
8. Pacientes expuestos a la infección nosocomial y convivientes.
9. Transmisión vertical.
10. Hemodiálisis.

Sobre las principales vías de transmisión cabe destacar lo siguiente:

Usuarios de drogas inyectadas y esnifadas. Es la fuente identificable más común de infección aguda por VHC, ya que como mencionábamos, la exposición parenteral es el medio de transmisión más eficaz. Es por ello que lo que los usuarios de drogas por vía inyectable (UDVI) integran el principal colectivo de exposición. A nivel mundial, 25 países han informado de la presencia de anticuerpos anti-VHC reactivos en el 60-80 % de los UDVI estudiados, y 12 de ellos, una prevalencia superior al 80 %. Sin las medidas preventivas adecuadas, la transmisión de la infección puede expandirse rápidamente dentro de estas comunidades. Un reflejo de ello fue el brote generado entre los años 60 y 70 en Egipto, tras el tratamiento parenteral generalizado de la esquistosomiasis en las áreas rurales¹⁷. La infección por el VHC también se ha descrito asociado al uso de cocaína intranasal, presumiblemente a causa de los remanentes de sangre presentes en el material de administración compartido¹⁸.

Contacto sexual. Aunque la eficiencia de la transmisión parece ser baja, la seroprevalencia del anti-VHC aumenta ante la multitud de compañeros sexuales, las prácticas sexuales de riesgo y el sexo anal. El riesgo de infección puede ser mayor si el caso índice coincide con el VIH u otras enfermedades de transmisión sexual¹⁹. Se recomienda informar a los pacientes infectados de forma aguda o crónica de la posibilidad de transmisión a los contactos sexuales o en el hogar, aunque el riesgo sea relativamente bajo. Al igual que con el VHB y el VIH, el uso de preservativos parece reducir el riesgo de transmisión sexual, pero en general, no se han recomendado precauciones de barrera entre parejas sexuales monógamas estables.

Transfusiones sanguíneas y/o derivados. Considerado un importante factor de riesgo en el pasado¹⁹, su incidencia ha disminuido notablemente, hasta hacerse prácticamente anecdótica. Se debe en gran medida al cribado realizado a los donantes de sangre desde 1990, estimándose en la actualidad un riesgo inferior a 1:1.000.000 por unidad transfundida. En 1999, con la mejora de la técnica de cribado (tecnología NAT), disminuyó aún más el riesgo de transfusión. Es por ello, que la mayoría de casos descritos se presentan de manera crónica, habiéndose producido la infección previo inicio del cribado. Respecto a los hemofílicos, existe una alta prevalencia de anti-VHC en esta población, debido probablemente a la exposición pasada a concentrados no tratados¹⁶.

Manifestaciones clínicas

Por convención, la hepatitis aguda se define como la presencia de VHC en los seis meses siguientes a la exposición e infección por parte del VHC. Se considera que el periodo de incubación varía entre dos semanas y seis meses. Alrededor del 80 % de las infecciones permanecen asintomáticas y en caso de presentar síntomas, estos suelen cursar de forma leve e inespecífica. Los más frecuentes son los siguientes: astenia, fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, coluria, acolia, dolor articular e ictericia.

Manifestaciones extrahepáticas

A parte del hepatotropismo del virus, capaz de producir las manifestaciones principales de la enfermedad, también se caracteriza por su linfotropismo. Esta estimulación de la proliferación de linfocitos B es la encargada de la producción de las manifestaciones extrahepáticas descritas. A largo plazo y sin tratamiento, un tercio de los enfermos crónicos pueden presentar algunas de las siguientes: artritis, crioglobulinemia mixta, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía membranosa, púrpura trombocitopénica, síndrome antifosfolípido, fibrosis pulmonar idiopática, alteraciones de las glándulas lacrimales y salivares, porfiria cutánea parda, liquen plano, diabetes mellitus y alteraciones tiroideas.

2. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico precoz, puede prevenir tanto los problemas de salud derivados de la enfermedad como su transmisión, especialmente entre colectivos de riesgo. La problemática principal, radica en la dificultad de diagnóstico de la infección en base a sus características, siendo esta una de las razones de las que se deriva la infraestimación de su incidencia. Un curso generalmente asintomático o paucisintomático, sin indicios clínicos, junto al desconocimiento de los antecedentes de exposición o factores de riesgo, hacen que el establecimiento de la sospecha diagnóstica resulte complicado. Es por ello que la enfermedad se tiende a detectar en estadios avanzados, cuando el daño hepático establecido ya es grave.

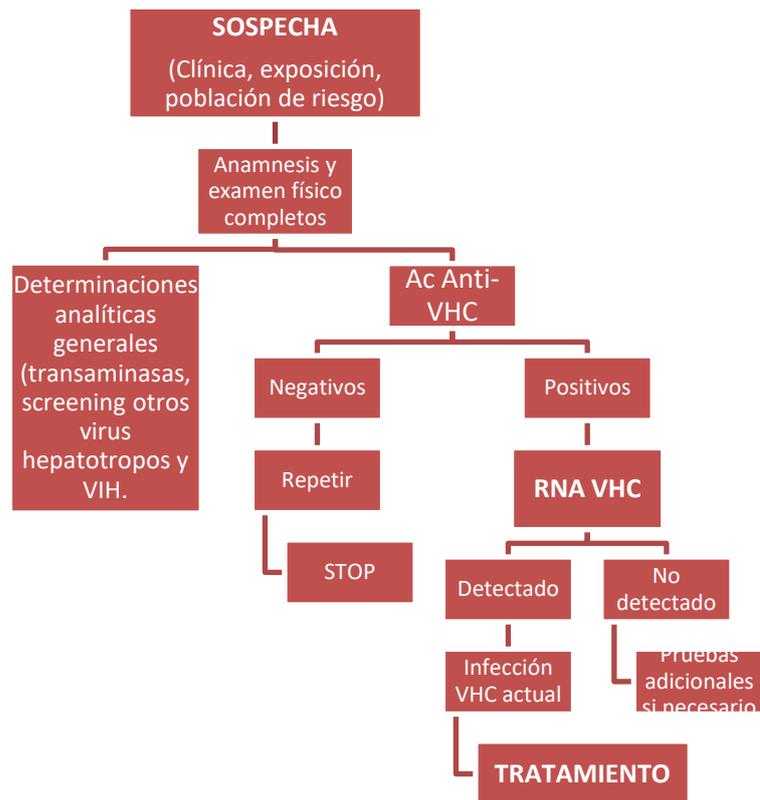
El diagnóstico de la enfermedad por el VHC debe basarse en las siguientes puntos:

1. Diagnóstico de la infección por el VHC.
2. Diagnóstico de potenciales marcadores asociados al pronóstico de la enfermedad.
3. Evaluación del daño hepático.
4. Evaluación de potenciales manifestaciones extrahepáticas.

Respecto al diagnóstico microbiológico de la infección, los dos tipos de pruebas principales para su caracterización son las siguientes:

- Pruebas indirectas: detección de anticuerpos anti-VHC.
- Pruebas directas: detección de RNA o antígenos virales.

Tanto en la forma aguda como en la crónica, el diagnóstico de confirmación es proporcionado por la detección del RNA viral. Este es detectado mediante métodos moleculares altamente sensibles (límite inferior de detección: ≤ 15 Unidades Internacionales/ml). En la práctica, para el screening y diagnóstico de la infección se lleva a cabo el siguiente algoritmo:



Obviando la historia clínica, analítica general y screening frente a otros virus hepatotropos y VIH a realizar en todo paciente con sospecha de infección VHC, la evaluación comienza con una serología de anticuerpos Anti-VHC. Si la prueba resulta positiva o indeterminada, se realiza el ARN del VHC/Ag Core. En aquellos pacientes con mayor probabilidad de serología negativa (inmunocomprometidos, hemodiálisis, sospecha de infección aguda), se realizará el análisis del ARN sin esperar a los resultados de los anticuerpos. Si se detecta ARN del VHC, se confirmará el diagnóstico de la infección por el VHC. En caso de ARN VHC negativo con anticuerpos reactivos, probablemente se trate de una infección pasada y eliminada, aunque también existe la posibilidad de que se trate de un falso positivo.

Diagnóstico en un paso. En algunos centros hospitalarios, como es el caso del Hospital Marqués de Valdecilla, se ha desarrollado un protocolo de detección de la infección VHC con la finalidad de evitar la pérdida de pacientes por parte del sistema y la optimización de recursos. Hasta la actualidad, ya fuera la determinación de anticuerpos realizada desde atención primaria, como fortuita durante una hospitalización o atención sanitaria por otros motivos, el tiempo de espera hasta la derivación al servicio de Digestivo de su hospital de referencia era cuanto menos, de meses. Es por ello, que para evitar toda la problemática relacionada, algunos centros como el mencionado, han llegado a diferentes acuerdos con sus laboratorios de referencia para la puesta en marcha de un protocolo que evite en la mayor medida los pasos intermedios a realizar, pudiendo derivar directamente al especialista a aquellos pacientes en los que se constata infección activa, realizándose todas las pruebas pertinentes mediante un único análisis sanguíneo.

Determinación de anticuerpos. A nivel serológico, la detección de anticuerpos anti-VHC, supone el primer paso para el diagnóstico de la infección. Existen diferentes métodos para su detección:

- **Enzimoimmunoensayo (EIA) o inmunoensayos quimioluminiscentes (CLIA).** Son el método más utilizado, en base a su alta especificidad y sensibilidad. Los ensayos de tercera generación son capaces de detectar anticuerpos contra antígenos recombinantes del Core, NS3, NS4 y NS4. Cuentan con un periodo ventana de entre 6-7 semanas.
- **Test rápidos de detección de anticuerpos anti VHC.** Posible la detección en sangre, suero, plasma y exudado bucal. Buena sensibilidad y especificidad. Tardan unos 30 minutos en proporcionar el resultado.
- **Inmunoblots con antígenos recombinantes (RIBA y LIA).** Se utilizan como método de confirmación. Alta especificidad, descarta los falsos positivos.

Interpretación. Los falsos positivos se encuentran en relación con la prevalencia de la infección en la población, es así que son más frecuentes en poblaciones donde la prevalencia es baja. Si los anticuerpos son positivos, indican la presencia de infección en algún momento de la vida del paciente, ya que no discriminan entre infección activa (aguda o crónica), infección pasada ya resuelta (ya sea por aclaramiento espontáneo o inducido por el tratamiento), o falso positivo. Para el diagnóstico de la infección aguda, es necesaria la constatación de anticuerpos anti VHC positivos, ya que no existe ningún marcador serológico que pruebe que la infección se haya producido de novo. En la mayoría de las infecciones, los anticuerpos son positivos, pero si se trata de una infección temprana o el paciente se encuentra inmunodeprimido, estos pueden resultar negativos. En esos casos, se puede sospechar la infección siempre y cuando a nivel clínico y analítico sea compatible (ALT > 10 por encima del límite superior de la normalidad, presencia de ictericia), en ausencia de historia previa de enfermedad hepática crónica y tras descartar otras causas. En todos los casos, ante la presencia de anticuerpos positivos o sospecha con Ac anti VHC negativos (clínica activa, pacientes inmunocomprometidos), la detección del RNA viral será el siguiente paso a realizar en la evaluación inicial.

Detección de ARN viral. Se trata de un marcador de replicación viral y es considerada la prueba de confirmación diagnóstica de la hepatitis C. Su cuantificación se realiza generalmente mediante PCR a tiempo real con sonda fluorescente y se mide en Unidades internacionales/ml, debiendo ser el límite inferior de detección menor o igual a 15 IU/ml. Al ser un detector cuantitativo de la viremia, permite discriminar entre infección activa o pasada y monitorizar el tratamiento. Un resultado positivo indica replicación viral, pero si este es negativo o indetectable, no excluya la presencia de infección, ya que el virus puede encontrarse dentro de los hepatocitos o de las células linfocitarias, no siendo detectable al no circular en sangre. La realización de la prueba está también indicada en los siguientes supuestos²⁰:

- Infección aguda en periodo ventana, donde los anticuerpos pueden no ser aún detectables.

- Trasmisión vertical.
- Confirmación de hepatitis C crónica.
- Inmunodeficiencias humorales.
- Monitorización de respuesta al tratamiento.

En función de la combinación de resultados entre los anticuerpos anti-VHC y el RNA viral, podremos obtener los siguientes resultados.

	ANTICUERPOS ANTI-VHC	RNA VHC
INFECCIÓN RECIENTE	Negativo	Positivo
	<i>Positivo</i>	<i>Positivo</i>
INFECCIÓN CRÓNICA	Positivo	Positivo
INFECCIÓN PASADA	Positivo/Negativo	Negativo

El RNA viral podrá ser repetido en aquellos casos en los que se mantenga una sospecha diagnóstica fundamentada o existan factores de riesgo conocidos para la infección.

Detección de Ag Core. Un marcador subrogado de replicación viral es el Ag Core del VHC. Se trata de un componente proteico de la partícula viral. Su determinación es posible en suero o plasma mediante:

- Detección enzimática en microplaca (EIA).
- Quimioluminiscencia (CLIA).

Aunque su sensibilidad es inferior (el límite inferior de detección equivaldría aproximadamente a 500-3000 IU de RNA viral, en función del genotipo de VHC presente), supone una alternativa a la determinación del RNA viral mediante PCR, ya sea por motivos económicos o de disponibilidad. Tarda unos días más que el RNA viral en positivarse y aparecer en sangre, pero sólo en raras excepciones es indetectable en presencia del segundo. Su uso está menos extendido, tanto porque la prueba de referencia descrita en las guías es la determinación del ARN viral como por su menor sensibilidad. Se ha propuesto su uso para el seguimiento de los pacientes virémicos tras el tratamiento, casos dudosos y screening de donantes de órgano y trasplante.

Detección del genotipo (Ver apartado anterior). Es necesaria para el planteamiento de la terapia. Determina también la evolución, pronóstico y respuesta durante y post tratamiento. Pueden usarse diversos métodos, siendo posible determinar correctamente los 6 genotipos principales (1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6), a excepción de un 10-25 % de los casos en los que no se determina el subtipo²¹.

Polimorfismos de la IL28B

Los polimorfismos del gen de la interleuquina IL 28B, son marcadores con un alto valor predictivo de la evolución de la enfermedad y respuesta al tratamiento (tanto a tratamientos tradicionales como a los nuevos AAD). Un polimorfismo podría definirse como una variante genética mínima en la constitución de un gen (ej: SNP, cambio de un único nucleótido de la cadena). Estos pequeños cambios, condicionan la estructura y función de los productos codificados, así como las diferencias interpersonales. En el cromosoma 19, se encuentra la región del gen IL28B, que codifica el interferón lambda tipo III, mensajero químico presente en las reacciones inmunológicas que se presentan ante la actividad viral (entre ellas el VHC). Mediante técnicas GWAS, se analizaron las regiones presentes en el Cr 19, y se observaron ciertas diferencias genéticas entre los pacientes con hepatitis C que habían aclarado de manera espontánea la infección y los que no, y entre aquellos que respondieron de forma favorable al tratamiento y a los que no. Estas diferencias mínimas, consistían en cambios de un solo nucleótido (SNPs) en algún punto de la secuencia, especialmente en dos SNPs, el rs12979860 y rs8099917. A este respecto, dentro del genotipo 1 de la hepatitis C, se describieron tres genotipos de la IL 28B en relación a la respuesta viral sostenida con el tratamiento tradicional (INF+RBV), siendo el primero favorable (CC), el segundo menos favorable (CT) y el tercero, desfavorable (TT). Debemos reseñar que la presencia de un genotipo favorable no implica la curación de la enfermedad, ni la presencia de genotipo desfavorable la excluye, así como las variaciones interraciales respecto a la distribución del genotipo, siendo el más favorable más prevalente entre asiáticos, seguido de caucásicos y el último lugar de la raza negra. Ello explica en parte la mayor respuesta de los primeros al tratamiento²²⁻²³.

Evaluaciones adicionales

Los aspectos más importantes de la atención inicial a un paciente recientemente diagnóstico de hepatitis C es la extensión del daño hepático, y las características determinadas de la infección, de cara al planteamiento de la terapia. Por ello, se estudiarán los factores pronósticos de respuesta terapéutica (ej: genotipo viral, grado de cirrosis), y las comorbilidades asociadas, tanto las que puedan requerir un tratamiento más urgente, como aquellas que puedan suponer una contraindicación o complicación de cara al manejo terapéutico.

Historia clínica y examen físico en Hepatitis Crónica

Ante un paciente con hepatitis C crónica, es imprescindible recoger en la historia clínica la extensión subyacente de enfermedad hepática, así como su evaluación de cara al tratamiento. La historia deberá incluir preguntas orientadas a recoger los factores asociados a la progresión de la enfermedad, como el consumo de alcohol, complicaciones metabólicas asociadas a la hepatopatía grasa no alcohólica, menopausia (en caso de mujeres), complicaciones derivadas de la cirrosis (hipertensión portal, ascitis, varices esofágicas, encefalopatía) y otras comorbilidades derivadas que puedan

comprometer la evolución del paciente y del tratamiento (enfermedades cardiopulmonares, problemas de salud mental, enfermedades autoinmunes, alergias a medicamentos). La exploración física irá orientada a la búsqueda de estigmas de enfermedad hepática avanzada, como pueden ser las arañas vasculares, eritema palmar, hepato-esplenomegalia, ictericia o *capus medusae*. Se debe reseñar que la inexistencia de los signos mencionados no implica que el hígado no se encuentre afectado por el virus. A tener en cuenta también la presencia de signos derivados de las manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad.

Pruebas complementarias realizadas en El Dueso (JAILFREE-C)

De cara a la caracterización de cada paciente, en el estudio prospectivo se incluyeron los siguientes parámetros:

- Hematológicas: Hemograma completo. Estudio de coagulación
- Bioquímicas: Aminotransferasas, Pruebas de función hepática (bilirrubina, tiempo de protrombina y albúmina), Pruebas de función renal, glucosa, panel lipídico, Función tiroidea, 25-hidroxy vitamina D.
- Orina: Elemental y sedimento.
- Test de embarazo en mujeres.
- Mantoux/IGRA.
- Viroológicas: Ac anti-VHC, Carga viral VHC, Genotipo y subtipo VHC, Polimorfismo Q80K (en función de la elección terapéutica será imprescindible o no), Serología frente a VHB (HBsAg, anti-HBs, anti- HBc) y VIH (anti-VH1 y 2). Si fueran positivos, pasaría a detectarse la carga viral de VHB y VHC.
- Inmunológicas: IL28B, En pacientes VIH positivo, subpoblaciones linfocitarias.
- Imagen y determinación de fibrosis hepática.
 - Determinación de fibrosis hepática.
 - Fibroscan.
 - Métodos indirectos: APRO, Forns, FIB-4.
 - Ecografía abdominal (a realizar en los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento).
 - Valoración de datos de hipertensión portal, diámetro y flujo portal, esplenomegalia.
 - Despistaje de LOEs.

En el caso de JAILFREE-C, si tras el tratamiento no se producía una RVS, se realizaba una secuenciación completa del genoma y estudio filogenético posterior, de cara a la correcta caracterización de la falta de respuesta del virus.

Valoración de la fibrosis

El desarrollo natural de la hepatitis C coincide paralelamente al acumulo de fibra colágena en el hígado, determinando el riesgo de progresión a cirrosis, y de presentar complicaciones como la hipertensión portal, la descompensación clínica y la probabilidad de desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC), incluso tras alcanzar una RVS. La evaluación por tanto, del grado de fibrosis en pacientes con hepatitis C resulta fundamental. Como el desarrollo de fibrosis es un proceso dinámico, no lineal y variable de paciente a paciente, esta evaluación requiere valoraciones repetidas a lo largo del tiempo. La caracterización de los pacientes (enfermedad más o menos avanzada) y su pronóstico tiene una gran importancia a la hora de establecer el tratamiento antiviral más adecuado.

Procedimientos para la estimación de la fibrosis. Si bien es cierto que la biopsia hepática es considerada el patrón de referencia para la evaluación del estadio de fibrosis, actualmente se cuenta con numerosas alternativas. Podemos diferenciar dos tipos de procedimientos; invasivos (biopsia hepática, medición del gradiente de presión venosa hepática [GPVH] y endoscopia) y no invasivos (evaluación clínica, marcadores séricos, métodos radiológicos clásicos y métodos elastográficos). En general presentan una aceptable precisión diagnóstica, aunque en su mayoría cuentan con diferentes inconvenientes. En la práctica se recomienda disponer de más de una técnica no invasiva para precisar el nivel de la fibrosis, antes de la determinación mediante biopsia hepática en pacientes con resultados no concluyentes o discordantes²⁴.

1. Procedimientos invasivos

- **Biopsia hepática.** Permite la determinación del estadio de fibrosis, la actividad necroinflamatoria y presencia de esteatosis. Como inconvenientes presenta el carácter invasivo, riesgo de complicaciones, variabilidad intraobservador y la dificultad de la realización de determinaciones seriadas para el seguimiento longitudinal del paciente. Su precisión diagnóstica depende del tamaño de la muestra, grado de fragmentación, y puede aumentar mediante técnicas histológicas de estudio específicas, como el Rojo Sirius.
- **Cateterismo de venas suprahepáticas.** Permite la valoración del grado de hipertensión portal mediante la medida del GPVH y la realización de una biopsia transyugular. Es un método preciso y reproducible. Un valor de GPVH superior a 10 mmHg implica el aumento del riesgo de desarrollo de complicaciones asociadas al desarrollo de la enfermedad. Como inconvenientes presenta la invasividad de la técnica y la exigencia de personal e instalaciones especializadas.

- **Endoscopia.** Aunque a priori no es una técnica que evalúe el grado de fibrosis, se considera una herramienta esencial para la valoración de la presencia de varices esofágicas y gástricas, así como del riesgo de hemorragia. Se recomienda contar con una evaluación endoscópica de todo paciente con cirrosis, aunque según el consenso de Baveno VI²⁵, esta se puede evitar, con una fiabilidad superior al 90%, en aquellos pacientes con cirrosis compensada que presenten un valor de elastografía <20Kpa y >150000 plaquetas.

2. Procedimientos no invasivos

- **Evaluación clínica.** Presencia de determinados signos clínicos (eritema palmar, arañas vasculares, etc.), que aunque infrecuentes, pueden orientar a la existencia de una enfermedad avanzada.
- **Marcadores séricos.** Permiten la estimación del grado de fibrosis, mediante el cálculo mediante ecuaciones que incluyen variables relacionadas (marcadores séricos directos) o no (marcadores séricos indirectos) con el proceso de fibrogénesis, generando una puntuación determinada²⁴. Cuentan con una precisión diagnóstica aceptable para discriminar los extremos; pacientes sin o con mínima fibrosis (F0-F1) y pacientes con cirrosis (F4). Sin embargo, discriminan con menor precisión los grados intermedios de fibrosis (F2-F3). De cara a la aplicación clínica diaria, aquellas puntuaciones basadas en pruebas convencionales de laboratorio resultan útiles para la valoración preliminar del grado de cirrosis. Por otro lado, aquellas dependientes de pruebas estimativas del proceso de fibrinogénesis son más costosas. El APRI y el Fibrotest[®] son los marcadores séricos más ampliamente evaluados.
- **Pruebas radiológicas convencionales.** Pueden determinar con aceptable especificidad la presencia de fibrosis, hipertensión portal y complicaciones derivadas, pero no son técnicas precisas para la evaluación de estadios precoces. Se trata de la ultrasonografía, tomografía computarizada y la resonancia magnética.
- **Elastografía.** La elastografía determina la rigidez hepática, directamente proporcional al grado de fibrosis e hipertensión portal. Es útil por tanto para la valoración del estadio de fibrosis, se correlaciona razonablemente con el grado de hipertensión y predice el riesgo de descompensación, ya que a mayor valor elastográfico, mayor es el riesgo de descompensación, CHC y mortalidad. Sin embargo, los puntos de corte aún no están totalmente confirmados. Existen 2 tipos: de compresión y por onda de cizallamiento. El método elastográfico más evolucionado es la elastografía por onda de cizallamiento, que cuenta con 3 técnicas diferentes de medición: “TransientElastography” o elastografía transitoria (ET), “Point Shear-Wave SpeedMeasurent” y “Shear-Wave SpeedImaging”. La ET, es considerada la técnica de referencia, ya que es la mejor evaluada²⁴. Se trata de una técnica relativamente sencilla, rápida, indolora, reproducible y aplicable ambulatoriamente. Los resultados se expresan en kilopascales (kPa) en un rango amplio y con una mínima variabilidad intra e interobservador²⁴. En

general, los estudios objetivan que la elastografía es capaz de diferenciar a pacientes con y sin fibrosis avanzada con un valor predictivo negativo (VPN) superior al 90%. Como inconveniente, presenta su falta de fiabilidad a la hora de discriminar entre estadios consecutivo, así como la dificultad de aprendizaje de la técnica, necesitando por tanto personal experimentado, tanto a la hora de realizarla como de interpretar los resultados²⁶. Recientemente, se ha sugerido que la variación a lo largo del tiempo del valor de la elastografía tiene valor pronóstico.

3. CARACTERIZACIÓN DEL PACIENTE INTERNO EN UN CENTRO PENITENCIARIO²⁷

Aunque los estudios sobre la infección por VHC en prisiones son escasos y de corte transversal, se conoce un incremento de la prevalencia de la infección diez veces superior al de la población general. A nivel mundial, alrededor del 90 % de nuevas infecciones se atribuyen al uso de drogas por vía parenteral. Dado que muchos usuarios de este tipo de drogas se encuentran internos en instituciones penitenciarias, parte del Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C, propone tanto intervenciones como medidas específicas dentro de este colectivo. En la actualidad, en España, en la mayoría de las comunidades autónomas, las competencias sanitarias en el medio penitenciario dependen del Ministerio de Interior. Son la excepción País Vasco y Cataluña, donde se encuentran transferidas y dependen directamente del Ministerio de Sanidad. En España, a la entrada en prisión, se ofrece un Screening tanto del VHC como de otras enfermedades infecto-contagiosas (VHB, VIH, TBC), que se realiza en todos los casos a excepción de condenas muy cortas o negativa expresa del interno.

Epidemiología

Según los datos del Ministerio del Interior (Instituciones Penitenciarias), a finales de 2015, el número total de internos en Centros Penitenciarios era de 52.804 personas, siendo el 92.2 % de ellos hombres y un 7,8 % mujeres. Aun con la disminución paulatina en España de la prevalencia de la infección por VHC en prisiones, comprendida en el periodo 2001-2015 (desde un 43 % hasta un 19.5 % en 2015), los datos obtenidos, objetivan la alta prevalencia de la infección en este tipo de centros.

Los usuarios de drogas por vía parenteral, colectivo concentrado especialmente en centros penitenciarios, presentan unas tasas de infección de entre el 42-98 %. El uso de drogas con otros medios de administración, presentan tasas de prevalencia inferiores, pero entre 10 y 30 veces superiores a las de la población general.

Comorbilidades en el paciente interno

Ya que la infección por VHC supone un problema social de salud, el impacto epidemiológico de los factores de riesgo para la adquisición de la enfermedad han sido ampliamente estudiados. Se ha determinado que el principal se corresponde con el uso de drogas por vía parenteral. Otros factores relacionados con el medio penitenciario son: la edad (frangas entre los 30-45 años y edades superiores a los 65), las condenas previas (aumento del tiempo de exposición a otros factores de riesgo), compartir material de inyección y el hacinamiento. En los datos publicados en 2015 por el Ministerio de Interior se observó que el 86,5 % de los internos VIH positivos presentaban a su vez marcadores positivos para el VHC, y el 26,3 % de los internos con marcadores positivos para el VHC estaban coinfectados por el VIH⁹. Ha de tenerse en cuenta, que la mayoría de los estudios realizados al respecto ofrecen generalmente datos de seroprevalencia del VHC, por lo que una parte de los pacientes descritos, podría haber aclarado espontáneamente la infección, y no presentan la forma crónica. También se ha constatado que aproximadamente un 24-25 % de los reclusos VHC tratados con biterapia en prisiones españolas, presentaban una fibrosis mayor o superior al grado 3. Las reinfecciones entre internos que han completado satisfactoriamente el tratamiento son elevadas, especialmente entre los usuarios de drogas por vía parenteral. Hade añadirse que aquellos pacientes infectados previamente por el VIH y/o VHB, son considerados más susceptibles a la hora de adquirir la infección por VHC, en probable relación con la similitud de las vías de transmisión.

Relación entre la infección por VHC y UDVI

La drogadicción por vía parenteral es considerada en la actualidad el mayor factor de riesgo para la transmisión de la enfermedad. En algunos países desarrollados se estima que hasta el 80 % de los casos incidentes corresponden a este grupo²⁹. En España, hasta un 35,3 % de los presos se han inyectado droga en prisión alguna vez en los últimos 12 meses³⁰. En el año 2011, se realizó la segunda encuesta estatal sobre Salud y Drogas entre los internados en instituciones penitenciarias (ESDIP-2011), en la cual, se constató que antes del ingreso en prisión, un 76 % de los internos, consumían drogas en el mes previo a su ingreso en prisión, siendo un 5 % de ellos usuarios de drogas inyectadas. Aun limitado principalmente por la disponibilidad, el consumo de drogas permanece presente, por lo que los problemas derivados de su consumo, pueden verse aumentados. Entre ellos se encuentran descritos: primo/coinfección de enfermedades infecto-contagiosas (VIH, VHB, TBC, ITS), sobredosis, trastornos psiquiátricos asociados al consumo u otras problemáticas de índole socio-familiar o legal. En la encuesta realizada, se observó que alrededor de un 0,4 % de las personas ingresadas consumían drogas por vía inyectada al menos una vez por semana y compartiendo material de inyección en un 66,7 % de los casos, a pesar de programas de “reducción de daños” como el intercambio de jeringuillas (PIJ).

Distribución por genotipos en población UDI europea³¹: G1: 47 %, G3: 33 %, G4 14 %

Distribución por genotipos en población penitenciaria en España. Dentro de la población penitenciaria, encontramos diferentes porcentajes de prevalencia en función del genotipo del VHC³²: G1 - 54,3%, G3 - 26%, G4 - 18,2%, G2 - 1,5%

Distribución por genotipos en población general española²⁴: G1: 70 %, G3: 16 %, G4: 12 %

Estigma en el paciente penitenciario

Aun viviendo en una sociedad teóricamente igualitaria y en contra de la discriminación, a efectos prácticos y en ciertos aspectos, la realidad es diferente. Las desigualdades sociales existentes, pueden condicionar diversos tipos de status entre los diferentes miembros de la población, hecho reflejado en cuanto al estigma asociado al paciente penitenciario se refiere. En base a la pérdida del derecho a la libertad, pero manteniendo el resto de derechos que otorga la Constitución Española y entre ellos el derecho a la asistencia sanitaria (Art.43), las patologías de los pacientes internados en los Centros Penitenciarios en ocasiones requieren la atención de la medicina especializada lo que conlleva el desplazamiento desde el Centro Penitenciario al “hospital de referencia” habitualmente alejado del núcleo de población en el que se sitúa. Esta asistencia puede verse condicionada negativamente por:

- Factores debidos a la situación penal de privación de libertad del paciente que determinan su custodia por las Fuerzas de Seguridad del Estado (Guardia Civil y/o Policía Nacional) con la aplicación de protocolos estrictos de control hasta su devolución al Centro Penitenciario.
- Factores relacionados con el traslado en medios de transporte por lo general no sanitarios que, aunque útiles y protocolizados, resultan incómodos.
- Factores económicos con pérdida de horas de trabajo productivo.
- Factores personales del propio paciente, que se ha de desplazar por un Centro Sanitario donde puede ser reconocido por personas a las que no desea informar de su situación.
- Largas esperas en salas no completamente acondicionadas y separadas del resto para el uso requerido y que infringen la privacidad del paciente.
- Trato en ocasiones distante, impersonal y desconfiado por parte del personal hospitalario.
- Factores debidos al funcionamiento del sistema sanitario que implican la realización de múltiples pruebas sanitarias en diferentes días, para establecer un diagnóstico.

Por otro lado, el desconocimiento de la enfermedad y su asociación con el uso de drogas por vía parenteral, puede derivar en ciertos juicios de valor referente a la

situación del enfermo, tanto entre los propios compañeros como por parte de las familias. En relación al resto de internos, la visión del status del enfermo dentro del centro penitenciario puede verse modificado, siendo posible la percepción de una discriminación positiva en comparación al resto. En lo que concierne a las familias y al estigma derivado de una visión negativa de la enfermedad, existe la posibilidad de que el paciente sienta la necesidad de ocultar su situación clínica, pudiendo repercutir de manera perniciosa en su recuperación y seguimiento. El apoyo socio-familiar ha demostrado una gran utilidad en cuanto a todos los aspectos de la enfermedad se refiere. Finalmente añadir que, siguiendo los protocolos de tratamiento y seguimiento de la enfermedad, las rutinas de los pacientes se ven modificadas, suponiendo un desajuste de los horarios establecidos e interfiriendo en las actuaciones que el sistema penitenciario realiza sobre ellos con la finalidad de su rehabilitación y reinserción social afectando trabajo del personal penitenciario (psicólogos, maestros, trabajadores sociales, educadores, monitores deportivos,...) y repercutiendo sobre el trato a estos pacientes.

Conclusiones a este respecto

El medio penitenciario se presenta como una oportunidad de salud, dado que resulta un ambiente muy adecuado para el tratamiento de esta patología. Las principales razones son las siguientes: posibilidad de monitorización estrecha del paciente, proximidad de los servicios médicos, supervisión del cumplimiento terapéutico y posibilidad de tratamiento directamente observado (TDO).

Dado que la movilidad entre centros penitenciarios influye de forma muy negativa en el abordaje de esta patología, la creación de protocolos de actuación comunes a todas las Instituciones Penitenciarias del territorio español resulta necesario, con el fin de no interrumpir ni suspender tratamientos por este motivo.

El personal sanitario penitenciario, con la supervisión pertinente por parte de los especialistas de referencia, pueden favorecer y facilitar el tratamiento de la Hepatitis C y el abordaje precoz tanto de las complicaciones como efectos secundarios que puedan aparecer concomitantemente a la enfermedad.

El manejo dentro de la propia Institución Penitenciaria, así como el uso de la Telemedicina puede disminuir la saturación existente en los servicios hospitalarios de referencia, ya que la alta prevalencia de esta patología supone una gran demanda en lo que a los servicios sanitarios se refiere.

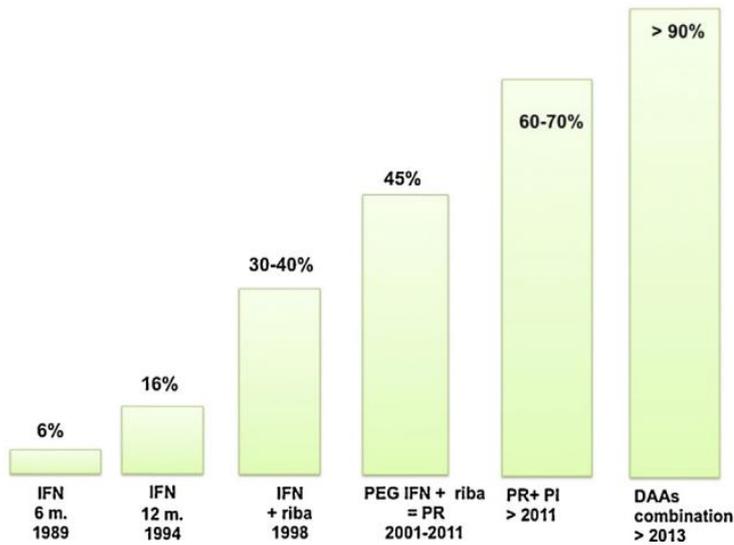
4. TRATAMIENTO

Introducción. En 2015 se produce una revolución en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), gracias al amplio arsenal terapéutico disponible, compuesto por numerosos agentes antivirales de acción directa (AAD), capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral en más del 95 % de los casos, con escasos efectos adversos y una duración limitada de 8, 12 o 24 semanas según el grado de enfermedad. El desarrollo del conocimiento sobre los mecanismos de la infección y la caracterización del virus durante la década de los 2000, permitieron la caracterización de las proteínas virales implicadas en la replicación viral³³, llevando al desarrollo de los antivirales de acción directa³⁷. En 2014 tuvo lugar la conferencia de consenso organizada por la AEEH, donde se plantearon una serie de recomendaciones basadas en la experiencia acumulada con el empleo de los nuevos fármacos. En 2015 con el mismo objetivo la SEIMC, a través de sus grupos de estudio (GEHEP y GeSIDA), elaboró similares recomendaciones. El objetivo las mismas consiste en facilitar la labor de los médicos que tratan pacientes infectados por el VHC, indicándoles las pautas más recomendables en cada caso, sin basarse en criterios económicos (ya que a pesar de la disminución de los precios, los tratamientos son caros), únicamente buscando el beneficio de cada paciente.

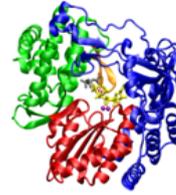
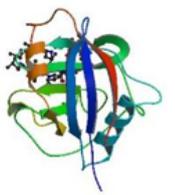
Con la publicación en ese mismo año del “Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud”, se establecen una serie de líneas estratégicas orientadas al cribado, manejo y tratamiento sistematizado de la infección. Por otro lado, la ampliación de las opciones terapéuticas a colectivos hasta entonces huérfanos, supuso la saturación de las consultas, aumentando la complejidad asistencial. El tratamiento más adecuado deberá tener en cuenta la correcta caracterización del paciente: situación clínica, comorbilidades, tratamientos concomitantes, evaluación del daño hepático y del genotipo/subtipo viral. Los datos epidemiológicos y de la historia natural de la enfermedad sugieren claramente que todos los pacientes debieran ser tratados. Varios aspectos sustentan también esta teoría; la eliminación del reservorio viral (incidencia cero), que plantea la posibilidad de la erradicación de la enfermedad, el ahorro que comportaría la eliminación de la necesidad de atención médica de estos enfermos, así como la disminución de la carga de angustia, ya que la curación es posible.

Historia del tratamiento. Inicialmente, los tratamientos basados en interferón tenían una baja aplicabilidad, evitando sólo la recurrencia en <20 % de los pacientes³⁴. A partir de 1997, las terapias basadas en la inyección subcutánea semanal de Interferón pegilado asociado con dosificación fija (800 mg al día para el genotipo 2 o 3) o ajustada por peso (13-15 mg / kg por día para el genotipo 1 ó 4) y de Ribavirina consiguieron una mayor efectividad terapéutica, permitiendo la curación de la infección en el 45% del genotipo 1, 85% del genotipo 2, 70% del genotipo 3 y 65% del genotipo 4³⁵. Pero la tolerancia de la línea terapéutica descrita era mal tolerada, ya que contaba con gran variedad de efectos adversos relacionados tanto con el interferón (síndrome pseudogripal, trastornos neurocognitivos, inmuoestimulación de problemas asintomáticos preexistentes - tuberculosis, sarcoidosis, disfunción tiroidea, diabetes, hipoplasia de la médula ósea, etc.) como con la Ribavirina (erupción cutánea, prurito, Anemia, etc.). Se veía limitada por tanto la viabilidad y seguridad de los tratamientos, cuya duración se

veía comprendida entre las 24 (genotipo 2 ó 3), 48 (genotipo 1, 4 ó 5) y hasta 72 semanas (respuesta lenta infectada con genotipo 1).



Historia de la RVS correspondiente a la curación completa en las últimas dos décadas (correspondiente al genotipo 1). IFN: Interferón. Riba: Ribavirina. PI: Inhibidores de la proteasa de primera generación (Telaprevir o Boceprevir). DAA: Antivirales de acción directa.²

Dianas virales				Dianas del huésped						
C	E1	E2	p7	NS2	NS3	NS4A	NS4B	NS5A	NS5B	
										
NS3/4A				NS5A		NS5B		Ciclofilina A		
Serina proteasa, esencial para el procesamiento proteolítico de la poliproteína del VHC ¹				Fosfoproteína asociada a la membrana, componente esencial del complejo de replicación del VHC ^{2,3}		ARN polimerasa dependiente de ARN ¹		Proteína del huésped implicada en la replicación del VHC ⁴		
						Análogos de nucleós(t)idos	No análogos de nucleós(t)idos			
<ul style="list-style-type: none"> •Telaprevir •Boceprevir •Asunaprevir •Simeprevir •Paritaprevir •Grazoprevir •Faldaprevir •Veruprevir •Vaniprevir (sólo Japón) 				<ul style="list-style-type: none"> • Danoprevir/r • Sovaprevir • Narlaprevir •GS-9451 • GS-9256 		<ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir • Mericitabina 		<ul style="list-style-type: none"> • Dasabuvir •BMS-791325 • ABT-072 • Setrobuvir • Tegobuvir • GS-9669 • VX-222 • Filibuvir 		<ul style="list-style-type: none"> •Alisporivir •SCY-635 • NIM-811

Proteínas virales específicas del VHC y Ciclofilina A (dianas del huésped), relacionados con la replicación viral. Se presentan las dianas de los inhibidores específicos, incluyendo los antivirales orales de acción directa en desarrollo.²

Inhibidores de la proteasa de primera generación. En 2011 son aprobados el Telaprevir y Boceprevir, dos inhibidores de la proteasa de primera generación. En combinación con INF pegilado alfa y Ribavirina (PR), en pacientes infectados con genotipo 1 se obtuvieron tasas de RVS del 75 % en pacientes no tratados, del 85 % en recaedores, casi del 50 % en los respondedores parciales y del 30 % en los no respondedores al tratamiento PR previo. Otra ventaja a destacar, fue la limitación de la duración del tratamiento a la mitad en aquellos pacientes con una respuesta virológica rápida (carga viral indetectable en la semana 4 del tratamiento, manteniéndose así tras la semana 12)³⁸⁻⁴³. Las principales limitaciones derivaban nuevamente de los eventos adversos adicionales a la terapia INF-PEG+ RVB: cutáneos con Telaprevir (erupciones graves en el 5 al 10% de los casos⁴⁴ y anemia por Telaprevir y Boceprevir⁴⁵⁻⁴⁷, al coste del tratamiento y al número de píldoras diarias. Estos dos agentes supusieron una revolución terapéutica, constituyendo en 2013 el estándar para el genotipo 1 (1a y 1b), especialmente en casos de cirrosis, fibrosis intermedia-extensa y en casos de alcoholismo o sobrepeso. El vertiginoso avance terapéutico traslada el uso de la triple terapia a un segundo plano, siendo no recomendadas en Portugal e Italia a partir de 2013. En el estudio CO20-Cupic de la ANRS (Agencia nacional para la investigación sobre el SIDA y la hepatitis), se estudió la TAU de los inhibidores de la proteasa de primera generación en pacientes cirróticos previamente tratados con biterapia pegilada de forma fallida, y tratados posteriormente durante 48 semanas con triple terapia con Telaprevir (N = 299) o Boceprevir (n = 212)⁴⁸⁻⁴⁹. A las 12 semanas, se obtuvo una curación viral del 74,2 % con telaprevirina en pacientes con breakthrough virológico, 40,0% de respondedores parciales y 19,4% de respondedores nulos. Las tasas obtenidas con boceprevir fueron respectivamente 53,9%, 38, 3% y 0% (2 veces mayor en el genotipo 1b que en los pacientes infectados con el genotipo 1a). Por otro lado, se observaron efectos adversos graves en el 49,9% de los pacientes (descompensación hepática o infecciones graves en el 10,4% y muertes en el 2,2% de los pacientes, siendo la albuminemia basal y el recuento plaquetario dos factores de riesgo de muerte en el análisis multivariado). Con la triple terapia se obtuvo una alta tasa de curación viral en pacientes previamente tratados, incluyendo a la mitad de los pacientes cirróticos⁴⁹, pero manteniéndose los efectos adversos comunes ya conocidos con el interferón⁵⁰, por lo que gracias a este estudio se consideró pertinente esperar a tratamientos libres del mismo en caso de cirrosis con predictores de efecto adverso (albuminemia <35 g / L y recuento de plaquetas <100.000 / mm³).

Segunda generación de inhibidores específicos. La segunda etapa de progreso del tratamiento se vió caracterizada por la aparición de una amplia gama de antivirales, los inhibidores de la polimerasa NS5B (nucleótidos y no nucleótidos⁵¹⁻⁵³, los inhibidores complejos de la replicación viral NS5A⁵⁴, o la segunda generación de inhibidores de la proteasa⁵⁵⁻⁵⁶. Inicialmente utilizados en combinación con Interferón-pegilado y Ribavirina, permitieron una curación viral en el 75-95 % de los pacientes. La verdadera revolución ha derivado del desarrollo de estrategias terapéuticas combinando agentes antivirales directos (AAD) sin interferón (y en consecuencia sin sus efectos adversos), o incluso sin PR. Además, la sustancial disminución de la duración del tratamiento (de 24 a 12 semanas), así como la carga en cuanto a número de píldoras diarias a administrar, mejora sobremanera el manejo y adherencia al tratamiento. La curación de más del 90 % de los pacientes naive, reinfectados y no respondedores a las terapias antiguas y a la triple terapia supone un hito en el tratamiento de la infección. Actualmente, resulta

imposible resumir todos los ensayos en curso y su eficacia realizados al respecto, pero estas terapias múltiples orales de 12-24 semanas deben permitir curar a todos los pacientes a medio plazo, planteándose la eliminación del VHC de cara a 2030. Esta afirmación se sustenta en la actividad pangénica de los mismos y la inexistencia de reacciones cruzadas entre las diversas clases de AAD.

Así, 25 años después de su descubrimiento, la historia del VHC parece terminar con la promesa de una cura para casi todos los pacientes identificados. Sin embargo, todavía quedan muchos desafíos, siendo el primero el cribado de la infección, así como el acceso apropiado a los servicios sanitarios, ya que los colectivos más vulnerables, principales objetivos de la infección (usuarios de drogas, personas en situaciones socioeconómicas difíciles, inmigrantes, presos) no cuentan con un acceso fácil al diagnóstico o al tratamiento de manera unificada. A pesar de los precios del tratamiento, la demostración de la rentabilidad de los mismos ante la considerable reducción de la morbimortalidad hepática y extrahepática, los posiciona como la actual primera elección en el tratamiento de la enfermedad. El último reto planteado en todas las líneas de actuación actuales es la prevención de la enfermedad, de cara a la eliminación de enfermedad, objetivo último de las mismas.

Niveles de evidencia. Dadas las carencias actuales de estudios comparativos, y conocidas la alta eficacia y seguridad de las pautas incluidas en el consenso de las guías AEEH/SEIMC sobre el manejo de la Hepatitis C, se establecen por orden de priorización pautas preferentes y alternativas. Las recomendaciones presentadas se priorizan según los siguientes criterios: 1. No necesidad de Ribavirina (RBV), 2. Menor duración de tratamiento y 3. Categorización de la evidencia. Las recomendaciones con el mismo nivel de priorización se presentan por orden alfabético y la evidencia de las recomendaciones se ha categorizado a partir de los criterios de la “*Infectious Diseases Society of America*” (IDSA) ⁵⁷.

Tratamiento de la infección aguda. Se considera infección aguda por el VHC a aquella que se produce dentro de los 6 meses posteriores a la exposición al virus. La probabilidad de resolución espontánea durante este periodo es del 20% al 50%. Estos pacientes son a menudo asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos (fatiga, anorexia, dolor abdominal leve o moderado, febrícula, náuseas, vómitos) que con frecuencia no son reconocidos. Un porcentaje menor del 25 % desarrollará ictericia, y aunque muy rara (<1%), la insuficiencia hepática aguda puede presentarse como complicación grave y potencialmente mortal⁵⁸.

La mejor evidencia analítica es 1) la presencia de ARN del VHC positivo con anticuerpos del VHC negativo (periodo "ventana" seronegativo) o 2) la existencia de anticuerpos del VHC positivos después de una prueba previa negativa (seroconversión). Una vez confirmado el diagnóstico de infección, se deberá realizar una analítica inicial que cuente con un perfil hepático completo, coagulación, carga viral y polimorfismo genético de IL28B. El perfil hepático y la carga viral deberán repetirse cada 2-4 semanas hasta que los niveles de ALT se normalicen y se observe indetectabilidad del ARN del VHC (resolución espontánea). Si ello no ocurriera pasados 6 meses, se considera que el paciente habrá desarrollado una infección crónica por el VHC. Dado que existe descrita la supresión transitoria de la viremia durante los primeros meses de la infección crónica, tras una primera carga viral indetectable se indica la confirmación mediante una segunda determinación del ARN del VHC⁵⁹. Los predictores de la eliminación espontánea del VHC son: edad \leq 35 años, bilirrubina \geq 6 mg/dl, polimorfismo genético CC de IL28B y descenso de al menos 1 logaritmo de carga viral en la semana 4. Un paciente con 3 o más factores favorables tiene más de un 79% de probabilidad de curarse⁶⁰. Por tanto, se debería plantear tratamiento antiviral a aquellos pacientes que presenten menos de 3 factores favorables de resolución espontánea.

En el caso de la hepatitis aguda tampoco se recomiendan las terapias basadas en interferón. La eliminación del virus en la fase aguda comporta los siguientes beneficios: elimina el riesgo de contagio, limita la sintomatología, evita la aparición de insuficiencia hepática grave y elimina la necesidad de seguimiento tras la curación. Recientemente se ha demostrado que pautas de tratamiento cortas (4 o 6 semanas) con LDV/SOF alcanzan tasas de curación del 100% en pacientes con hepatitis aguda. Una primera cohorte de 14 pacientes con genotipo 1a (n=7) o genotipo 1b (n=7) alcanzó la curación en todos los casos tras recibir 4 semanas de tratamiento con LDV/SOF⁶¹. Una segunda cohorte de 20 pacientes (11 con genotipo 1a y 9 con genotipo 1b) alcanzó la curación en el 100% de los casos con 6 semanas de tratamiento con LDV/SOF y la normalización del perfil hepático en las primeras 2 semanas⁶². Sin embargo, no existen estudios evaluando estrategias terapéuticas libres de interferón en pacientes con hepatitis aguda por genotipo no- 1. A pesar de ello, lo más probable es que se mantuviera la eficacia descrita con las mismas estrategias con AAD sin RBV llevadas a cabo en pacientes con hepatitis crónica C.

Conclusión: El tratamiento durante 4 o 6 semanas con LDV/SOF ha demostrado elevada eficacia y seguridad en pacientes con hepatitis aguda por el VHC con genotipo 1 (BII).

Tratamiento de pacientes con cirrosis hepática asociada a VHC y con indicación de trasplante hepático

El trasplante hepático (TH) está indicado en pacientes con cirrosis hepática por VHC si presentan insuficiencia hepatocelular grave o desarrollan un carcinoma hepatocelular no candidato a resección quirúrgica sobre la cirrosis, aunque tengan una función hepática conservada. El tratamiento previo de los pacientes en lista de espera busca los siguientes objetivos; evitar la reinfección del injerto, mejorar la supervivencia del paciente, mejorar la función hepática, retrasar o evitar la necesidad de realizar el trasplante⁶³. Tras el trasplante, el tratamiento permite evitar el rechazo del injerto y la muerte del paciente que ocurre en la infección. A la hora de plantear el tratamiento antiviral en el paciente en lista de espera, deben ser tenidas en cuenta las siguientes premisas: 1) si no se plantea mantener el tratamiento post TH, elegir la fecha adecuada para conseguir al menos 30 días de carga viral negativa antes del TH ((aunque con las nuevas combinaciones de AAD el tiempo podría ser menor), 2) conocer los riesgos del tratamiento y la posibilidad de fracaso terapéutico, condicionando el empeoramiento del paciente y la imposibilidad de realizar el TH, 3) la posibilidad de salida de lista de espera ante una mejoría clínica y analítica, o el retraso del TH ante una mejoría en el MELD sin mejoría clínica asociada y 4) las comorbilidades del paciente a la hora de elegir la opción terapéutica más adecuada.

En pacientes con CPT A (con función hepática conservada), se recomienda el tratamiento previo TH (AI) a, al igual que en casos de cirrosis descompensada de gravedad intermedia(MELD <16) (BI). Con ello, es posible incluso evitar la necesidad de TH.

En cirrosis descompensada y MELD de entre 16 y 20, se recomienda la individualización del tratamiento, teniendo en cuenta aspectos como el tiempo en lista de espera y las probabilidades de éxito terapéutico.

En aquellos casos de cirrosis descompensada grave (MELD >20), se recomienda en cambio post-poner el tratamiento hasta después de la realización del TH (BII), ya que los datos de seguridad del tratamiento y los datos sobre los posibles beneficios sobre la función hepática preliminares, limitados y en algunos casos, dudosos⁶⁴⁻⁶⁷.

En pacientes con carcinoma hepatocelular, se recomienda el tratamiento antiviral siempre y cuando no aumente el riesgo de progresión (BII). Cabe destacar que un estudio reciente sugiere un incremento de la incidencia de recurrencia del CC en pacientes que habían alcanzado la remisión completa tras el tratamiento con AAD.

Siempre que la situación lo permita, se recomienda la utilización de RBV, dosificándose en función de los niveles basales de hemoglobina, función renal y comorbilidades del paciente. Como en los casos anteriores, se aconsejan tratamientos antivirales libres de INF.

En caso de pacientes en lista de espera de TH con cirrosis compensada, las pautas recomendadas corresponden a las descritas para cada genotipo AI).

En pacientes con cirrosis descompensada (CPT B y C), no se recomiendan las pautas basadas en inhibidores de proteasa (sofosbuvir + simeprevir, Paritaprevir/r + Ombitasvir +/- Dasabuvir, Grazoprevir/Elbasvir) (AI). Las pautas recomendadas para pacientes con cirrosis descompensada son las siguientes:

- Preferente:

Genotipo 1 o 4

Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas (AI). En caso de intolerancia a Ribavirina, Ledipasvir/Sofosbuvir 24 semanas (All)

Genotipo 1-6

Sofosbuvir+ Daclatasvir+Ribavirina semanas (AI). En caso de intolerancia a Ribavirina, Sofosbuvir+ Daclatasvir 24 semanas (All)

Sofosbuvir/Velpatasvira + Ribavirina 12 semanas (AI). En caso de intolerancia a Ribavirina, Sofosbuvir/Velpatasvir 24 semanas (All)

- Alternativa:

Sofosbuvir + Ribavirina 48 semanas (todos los genotipos) (All)

- No se recomienda:

Cualquier régimen terapéutico basado en IFN, regímenes terapéuticos que contengan IP NS3/4a^a

Sofosbuvir+Simeprevir podría considerarse con cautela en circunstancias excepcionales (i.e CPT-B con VAR a NS5A).

^a: cuando se encuentre disponible.

Pacientes trasplantados con recaída de la infección por VHC

Las guías AEEH y SEIMC recomiendan que las pautas a utilizar en este caso sean aquellas establecidas para cada genotipo, libres de INF (AI) y coincidiendo con las utilizadas en pacientes inmunocompetentes.

- Genotipo 1 o genotipo 4: Ledipasvir/Sofosbuvir y Ribavirina durante 12 semanas (AI).
- Genotipos 3, 5 o 6: preferentemente Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina durante 12 semanas (All), pudiendo alargarse la pauta a 24 semanas en caso de intolerancia a Ribavirina o en pacientes cirróticos con genotipo 3.

- Fibrosis leve infectados por VHC GT1: Ombitasvir/ Paritaprevir/ ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina durante 24 semanas (AI), pudiendo considerarse la misma pauta sin RBV en pacientes GT1b (AII).
- Alternativa: Sofosbuvir + Simeprevir +/- Ribavirina 12-24 semanas (en ausencia de ciclosporina) (AII).
- VAR a NS5A: se puede considerar el tratamiento con Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina o la abstención terapéutica según la función del injerto (BII).
- Ajuste de dosis de inmunosupresores: Ombitasvir/ Paritaprevir/ ritonavir + Dasabuvir (AI).
- No precisan modificación de dosis de inmunosupresor: combinaciones de Daclatasvir o Ledipasvir con Sofosbuvir. Tacrolimus tampoco con Simeprevir (AI).
- Contraindicado: combinación de Simeprevir y ciclosporina (AI).
- En casos de fibrosis leve a moderada genotipo 1 o 4, se puede considerar el tratamiento combinado Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas y sin Ribavirina (BI).

En su mayoría, se recomiendan las pautas con Ribavirina, variando la dosis en función de la edad, hemoglobina basal, función renal, comorbilidades y tratamientos del paciente.

Para pacientes con cirrosis del injerto descompensada, se recomiendan las pautas recomendadas para cada genotipo, coincidiendo con las de pacientes no trasplantados con cirrosis descompensada.

Tratamiento del paciente coinfectado por VIH/VHC

En este grupo poblacional, la RVS reduce de manera significativa la carga de morbi-mortalidad hepática⁶⁸⁻⁶⁹, y además, parece disminuir el riesgo de progresión de la infección por VIH y las muertes derivadas de causa extrahepática⁷⁰.

Los beneficios mencionados se obtienen tanto en pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis⁷¹, como en casos de fibrosis moderada (F2)⁷². Es por ello que se indica el tratamiento de todos los pacientes coinfectados por VIH y VHC, siendo especialmente prioritarios los casos F2-F4 o que presenten manifestaciones extrahepáticas (AI).

Conocidas, controladas, y siendo cada vez más infrecuentes las interacciones entre los AAD y el tratamiento antirretroviral, se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral cuanto antes (AIII), y una vez controlada la replicación del VIH, añadir el tratamiento de la hepatitis C.

En términos generales, las pautas de tratamiento recomendadas en casos de hepatitis C crónica en pacientes coinfectados por VIH-VHC son las mismas que en mono infectados por VHC (AI).

- No pueden realizarse recomendaciones generales sobre pautas no probadas en ensayos clínicos en pacientes infectados por VIH, ya que pautas como Ledipasvir/Sofosbuvir 8 semanas u Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir sin Ribavirina podrían entrañar mayor riesgo de recidiva en cirróticos. Se recomienda tratar individualizadamente a enfermos con predictores de respuesta favorables (BIII).
- No se recomienda el uso de Simeprevir ni Elbasvir/Grazoprevir con con Atazanavir/c, Darunavir/c o Lopinavir (AI).
- No se recomienda el uso de Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir +/- Dasabuvir con Lopinavir, Atazavir/c o Danuravir/c. Sin embargo, si puede ser utilizado con Atazavir y Dnuravir no potenciados (AI).
- El uso concomitante de Daclatasvir con Atazavir/c requiere reducir la dosis de Daclatasvir a 30 mg/día (AI).
- El uso de Ledipasvir con Tenofovir requiere monitorizar los parámetros de toxicidad renal ya que puede incrementar las concentraciones de Tenofovir. El uso de Ledipasvir con TAF no requiere monitorización especial (BIII).
- No se recomienda el uso de Efavirenz, Nevirapina y Etravirina junto con Simeprevir, Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir +/- Dasabuvir, Grazoprevir/Elbasvir ni con Velpatasvir, ni el uso de Rilpivirina con 3D/2D (AI).
- No se recomienda el uso de Elvitegravir/c con Simeprevir, Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir +/- Dasabuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, Ebasvir/Grazoprevir ni el uso de Maraviroc con Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir +/- Dasabuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir o Velpatasvir (AI). Daclatasvir puede coadministrarse en pacientes que reciben cobicistat, reduciendo la dosis a 30 mg/día.

En el caso de pacientes coinfectados por VIH con hepatitis aguda, estos deben ser tratados si el ARN-VHC no se ve descendido 2 logaritmos en las 4 primeras semanas de seguimiento, dado que la probabilidad de curación espontánea es muy baja, y el riesgo de transmisión es alta en dicha fase (BII). En la actualidad se recomienda el mismo tratamiento que en el caso de la hepatitis crónica (BIII).

Tratamiento en insuficiencia renal

Se indica la determinación de anticuerpos anti-VHC y ARN viral en todos aquellos enfermos que presenten insuficiencia renal crónica (IRC). Independientemente del grado de fibrosis hepática son considerados potenciales candidatos al tratamiento antiviral (AI). En caso de llevarse a cabo un trasplante renal y presente la infección, el paciente deberá ser tratado previamente (AI). Se recomienda también el tratamiento libre de INF en aquellos pacientes que hayan recibido un trasplante renal y permanezcan infectados por el VHC.

Los AAD pueden ser administrados sin ajuste de dosis. En caso de la RBV, la dosis recomendada es de 200 mg/día (AI).

No se recomienda el uso de Sofosbuvir en aquellos enfermos con IRC en estadio IV y V (CCR <30 y <15 ml/min/1,73 m² respectivamente).

Recomendaciones en pacientes con insuficiencia renal grado IV-V (Aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²)

Genotipo 1b, pacientes con y sin cirrosis:

- Preferente

Elbasvir/Grazoprevira 12 semanas (AI)

- Alternativa

Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir 12 semanas (AII)

Genotipo 1a, pacientes con y sin cirrosis

- Preferente

Elbasvir/Grazoprevira 12 semanas (AI)

- Alternativa

Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + ribavirina 12 semanas sin cirrosis (AII) y 24 semanas con cirrosis (BII)

Respecto al genotipo 4, no existen estudios, por lo que se recomienda tratarlo como el genotipo 1 (CIII). En caso de los genotipos 2, 3, 5 y 6 no existen pautas establecidas.

Resistencias al tratamiento

La alta tasa de error producida durante la replicación del VHC y la elevada cinética de replicación favorece la aparición de las cuasiespecies, numerosos genomas muy relacionados entre sí en un mismo paciente. Siendo tan alta la variabilidad, no es improbable que aparezcan las variantes asociadas a resistencia (VAR), que aunque minoritarias (<1 %), pueden condicionar el fracaso terapéutico.

La potencia global de la combinación terapéutica con AAD depende de varios factores, entre ellos la actividad farmacológica frente a los distintos genotipos, presencia

de VAR basales, tiempo de exposición al tratamiento y la incorporación o no de RVB al régimen.

Para que un tratamiento sea efectivo, deberá ser lo suficientemente potente para ser capaz de eliminar todas las cuasiespecies presentes en el enfermo, incluyendo las VAR. En caso contrario, tras la finalización del mismo, se producirá la recidiva viral a expensas de las variantes resistentes que se hayan seleccionado. Estas, pasan a formar una parte mayoritaria de las cuasiespecies que infectan al paciente, por lo que las técnicas de secuenciación poblacional tipo Sanger resultan adecuadas para su estudio.

Se recomienda la toma de una muestra pretratamiento, dado que la reinfección ocurre con relativa frecuencia, especialmente en ciertos colectivos (UDI, coinfectados VIH-VHC). Cuando se plantea esta situación, se debe asegurar que el fallo terapéutico de los AAD es una verdadera recidiva y no una reinfección.

La secuenciación poblacional tipo Sanger se utiliza para discriminar entre recidiva reinfección. Esta última deberá valorarse en caso de detección de cambio de genotipo y cabe añadir la posibilidad de que la reinfección sea producida por el mismo subtipo.

Las técnicas de secuenciación masiva resultan fundamentales para descartar la posibilidad de una infección mixta, así como para la correcta caracterización de la infección.

En pacientes con genotipo 1, es necesario discriminar el subtipo, ya que la elección terapéutica se ve condicionada. Si las técnicas comerciales no son capaces de determinarlo, se recomienda el uso de técnicas de secuenciación de ácidos nucleicos con mayor capacidad de resolución (CIII).

Por el momento no pueden realizarse recomendaciones generales para el estudio de las resistencias basales. Gracias al estudio Optimist II, se sabe que en pacientes cirróticos con genotipo 1a es necesario determinar el polimorfismo Q80K para el inicio o rescate de pautas basadas en Simeprevir⁷³, (AI). También, según el análisis de los ensayos de aprobación de la terapia EBR/GZR en pacientes cirróticos con genotipo 1a y respuesta previa nula, se objetivó la necesidad del estudio de VAR asociadas a la resistencia a Elbasvir, para el uso de la combinación EBR/GZR sin RVB durante 12 semanas⁷⁴.

Otro ensayo realizado con LDV/SOF en pacientes no respondedores ha mostrado la menor tasa de respuesta a LDV cuando se presenta VAR en NS5A, así como que el número de VAR que se detecten se asocian con mayor o menor RVS a la pauta.

Los ensayos de resistencias permiten optimizar la duración del tratamiento y el uso o no de RBV. Para elegir la mejor pauta de rescate, es aconsejable disponer de la mayor información posible; si se produce un fallo a regímenes que contengan un inhibidor de NS5A, se deberá determinar VAR en NS5A y en fallos a regímenes que incluyan un inhibidor de NS3, la presencia de VAR en NS3. Además, deberá ampliarse el estudio a aquellas dianas que no se hayan incluido en los regímenes fallidos (CII).

Como el acceso a las pruebas de resistencias es limitado, y su interpretación compleja, se recomienda el análisis y discusión de las mismas por parte de equipos especializados, para la traslación de la información a la práctica clínica (CIII).

Si existe una necesidad urgente de retratamiento, las pruebas de resistencia deberán guiar el tratamiento de rescate. Si no existe urgencia, se recomienda diferir el rescate hasta la aparición de nuevas combinaciones (AI). En caso de urgencia y sin acceso a las pruebas de resistencias, la pauta de rescate deberá estar formada por esquemas farmacológicos sin resistencias cruzadas, que añadan RBV y sean administradas durante 24 semanas (AIII).

En pacientes con genotipo 1, es necesario discriminar el subtipo. Si las técnicas comerciales no son capaces de determinarlo, se recomienda el uso de técnicas de secuenciación de ácidos nucleicos con mayor capacidad de resolución (CIII).

En general, para el retratamiento de los fallos a AAD se aconseja usar regímenes basados en Sofosbuvir, acompañado de 1 o 2 AAD.

5. DESCRIPCIÓN DEL ESQUEMA DE TRABAJO ENTRE PRISIONES Y HOSPITALES

La formación y caracterización de los equipos resulta harto importante, ya que estos serán los encargados de la dirección y puesta en práctica de los modelos de abordaje adaptados en cada uno de los centros. Para una correcta puesta en práctica del Plan de Abordaje Nacional contra la hepatitis C en prisiones, es necesaria la participación tanto de los centros penitenciarios como de sus hospitales de referencia. Deberá existir una comunicación directa entre el personal implicado. Basándonos en el ejemplo del Estudio prospectivo observacional llevado a cabo en la prisión del Dueso, en Santoña (Jailfree-C) se entiende por grupo ideal aquel que esté formado por los equipos sanitarios de prisiones (médicos, enfermeros, farmacéuticos) y aquellos pertenecientes a su hospital de referencia (equipo de enfermedades infecciosas, digestivo, radiología, psicólogos/psiquiatras, farmacéuticos y enfermeros especializados).

Aunque puede resultar necesario cierto número de visitas presenciales (primera visita, realización de pruebas diagnósticas), el método más adecuado para el seguimiento de los pacientes internos es el de la telemedicina. Gracias a la Red Sara, es posible llevar a cabo videoconferencias a tiempo real entre ambos centros, evitándose así los costes de transporte, sobrecarga de listas de espera en el hospital y estigma al que se ven sometidos los pacientes.

6. TELEMEDICINA

La telemedicina se define como el uso de las herramientas y redes de comunicaciones para la prestación de servicios sanitarios y cursos de educación médica a distancia⁷⁵. Su objetivo consiste en mejorar la asistencia, comunicación de la información, burocracia y aspectos organizativos de los sistemas sanitarios, a un menor coste que la atención usual. Cobra especial importancia cuando los usuarios implicados se encuentran a distancia. Aspectos importantes a tener en cuenta: económicos, sociales y de seguridad. Los factores asociados al éxito se sustentan en el ahorro demostrable en la práctica, una adecuada financiación, la aceptación de los usuarios (médicos y pacientes), la evitación de traslado de los usuarios implicados y la sostenibilidad del sistema, ya que debe ser reproducible. A pesar de ser una herramienta útil, sostenible, viable y económica, su implantación en los sistemas sanitarios se encuentra aún en desarrollo, ya que a nivel mundial, se ha probado y demostrado su eficacia a pequeña escala, pero en general no han sobrevivido a largo plazo. Su uso racional, supone un gran ahorro en la utilización de los recursos de las administraciones, en especial dentro del Sistema Penitenciario. Desde el punto de vista de la sanidad penitenciaria, el ahorro se traduce principalmente en la reducción de costes de traslado de los pacientes privados de libertad a los centros sanitarios de la red sanitaria pública, como de los especialistas a los centros penitenciarios. Es también importante destacar la comodidad que supone para los internos, a nivel práctico sobre el traslado, dado que se evitan los procedimientos específicos de seguridad (espera dentro del medio de transporte, uso de esposas, acompañamiento de las fuerzas de seguridad), sin olvidar el estigma y juicio de valor al que puedan verse sometidos por parte del resto de la población al asistir a los centros sanitarios.

Situación previa. Garantizar la continuidad asistencial de los pacientes penitenciarios supone un reto en la atención sanitaria. Deriva principalmente de la falta de información existente, ya que generalmente al ingreso en prisión, los equipos de atención primaria del centro, desconocen el historial clínico del paciente, obteniéndose la información a través de la anamnesis. En los servicios sanitarios de los Centros penitenciarios, se utiliza un modelo unificado de historia clínica, que circula entre los diferentes centros penitenciarios en función de la ubicación del paciente, en caso de ser este trasladado. Las consecuencias derivadas de la carencia de interconexión entre Centros Penitenciarios y Sistemas Sanitarios, radica principalmente en la interrupción de la continuidad de los tratamientos previos, falta de acceso a las pruebas complementarias realizadas en la red pública (incurriendo en ocasiones a la repetición de las mismas), y pérdida de citas programadas en consulta de atención especializada. Cuando el paciente es excarcelado y se reincorpora a los dispositivos habituales, existe también la posibilidad de que parte o toda la información asistencial previa pueda haberse perdido. Aunque si el paciente lo solicita se expedita un informe médico en el que se resumen las patologías y tratamientos del enfermo durante su estancia, la historia clínica completa queda archivada en el último centro de permanencia. A partir del año 2012, el Centro Penitenciario El Dueso, accede a la historia clínica del Sistema Cántabro de Salud, asegurando de esta forma la continuidad asistencial.

Telemedicina en España. Red Sara. En España, el uso de la Telemedicina a través de las organizaciones públicas es viable gracias a la red SARA. Es un Sistema de Aplicaciones y

Redes para las Administraciones, que facilita el intercambio de información y acceso a los servicios de forma segura. Está formada por un conjunto de infraestructuras de comunicaciones y servicios básicos que conecta las Administraciones Públicas Españolas e Instituciones Europeas. Esta red, es dependiente del Ministerio de Hacienda y Función Pública, el S. de E. de Función Pública y del S. General de Administración Digital. Su implantación se establece como una obligación en el artículo 43 de la [Ley 11/2007](#) LAECSP, en el Art. 13 del [Real Decreto 4/2010](#) que regula el ENI y en la [Resolución de 19 de julio de 2011](#) que aprueba la NTI de requisitos de conexión a la red de comunicaciones de las Administraciones Públicas españolas, estableciendo las condiciones en las que cualquier órgano de una administración o entidad de derecho público vinculada o dependiente de aquella, accederá a la Red SARA. En 2011, se aprobó la incorporación del protocolo IPv6 en España, siendo esta red esencial para la consecución del objetivo⁷⁵. Esta red, hace posible la implantación de diferentes programas de telemedicina en las instituciones penitenciarias, orientando su uso eminentemente hacia los siguientes puntos:

- Acceso a la historia clínica regional del paciente, receta electrónica, citas y citas e información de pruebas diagnósticas.
- Envío de imágenes diagnósticas (radiológicas, ecográficas y macroscópicas).
- Videoconsultas de diferentes especialidades médicas.
- Formación de profesionales de la salud⁷⁶.

Una de las principales problemáticas descritas es el acceso por parte de los sistemas sanitarios penitenciarios a la historia clínica electrónica (HCE) regional, ya que no en todos los centros es posible. A efectos prácticos, dicho acceso se encuentra respaldado por la Ley 16/2003, de 28 de Mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. De hecho, en el informe 0018/2006 de la Agencia Española de Protección de Datos, se da respuesta al problema en cuestión. Se indican además las siguientes premisas:

- Los sistemas sanitarios penitenciarios pueden acceder a la HCE regional y tratar los datos presentes en el fichero sin el consentimiento del interno, sin necesidad de informar al mismo del acceso.
- Deberá evitarse la inclusión de cualquier dato que dé a conocer el hecho de que el tratamiento ha sido prestado por un servicio sanitario penitenciario.

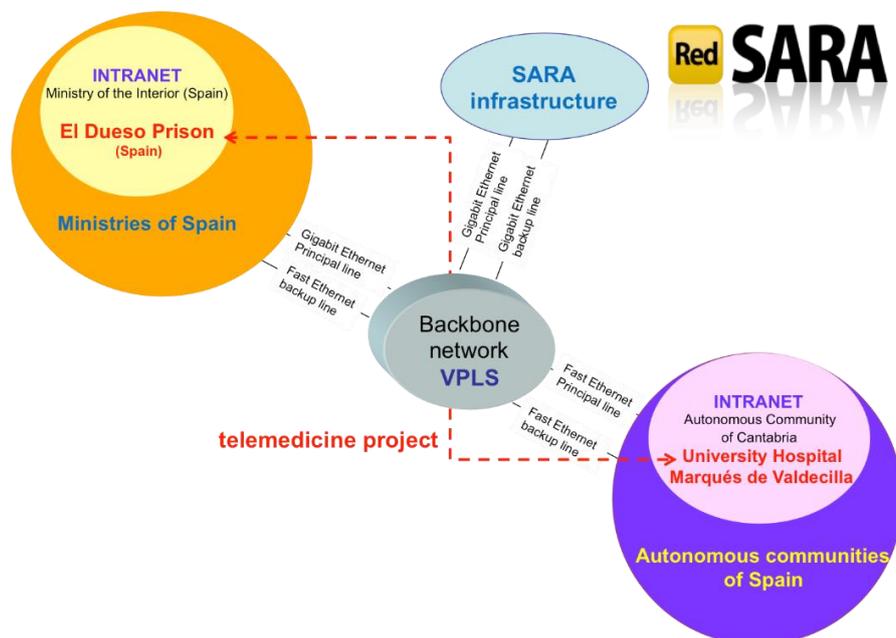
Características de la Red SARA. Las características de la Red SARA son las siguientes:

- **Fiabilidad:** cuenta con una gran capacidad de transmisión de datos. Es una red diseñada mediante tecnología de última generación (VPLS: Virtual Private LAN Services), la cual permite la continuidad del servicio y cuenta con un Centro de Soporte 27x5, con unos exigentes acuerdos de nivel de servicio (SLA's).
- **Seguridad:** Se asegura la confidencialidad de la información que circula a través de la red, ya que todo el tráfico circula cifrado por la troncal. Destacan importantes medidas de seguridad como el establecimiento de VPNs. Desde 2008, el sistema cuenta con un sistema de alarma ante cualquier incidente, así como la visualización del estado de seguridad de la red en todo momento,

permitiendo detectar anomalías y ataques en el tráfico de información a través de la red.

- Capacidad: gran ancho de banda (10 Gb en Ministerios y CPDs y 100 Mbps en cada Comunidad Autónoma), permitiendo absorber las amplias demandas existentes.
- Calidad de Servicio (QoS): Los datos transmitidos no ven modificada su naturaleza, permitiendo exportar todo tipo de contenido multimedia (imágenes, vídeo, sonido).
- Punto- Multipunto: Permite la conexión entre cualquier entidad asociada a su uso.
- Flexibilidad: Dado que existe la posibilidad de la evolución de la red a medida que las necesidades lo requieran. Permite también que las administraciones adscritas compartan entre ellas todos los servicios que estimen necesarios.

Esquema de acceso por el Centro Penitenciario El Dueso al Servicio de Historia Clínica Electrónica del Servicio Cántabro de Salud y al Servicio de interconsultas con especialidades del HUMV.⁸⁵



Uso de la Telemedicina en el Centro Penitenciario El Dueso para el seguimiento de los pacientes tratados contra el VHC⁷⁷. El sistema de teleconsultas establecido, siguió las mismas premisas que las consultas presenciales, añadiéndose el consentimiento previo de los internos para su realización. Al finalizarlas, se les realizó un cuestionario de satisfacción autoadministrado y anónimo, siguiendo una escala tipo Likert de 5 puntos. La conclusión derivada de su utilización en este ámbito es que es una modalidad bien aceptada por los pacientes que se encuentran en prisión, y viable y sostenible en cuanto a lo que al seguimiento de la infección por VHC se refiere.

14. Agradecimientos

Por la presente, me gustaría agradecer al Dr. Crespo, tutor de este Trabajo de Fin de Grado, a Ángel López y a Carmen Cobo el esfuerzo, tiempo, guía y dedicación proporcionados.

Vista la cantidad de publicaciones existentes sobre el tema, inexperiencia y desconocimiento previo por mi parte en lo que a Instituciones Penitenciarias, manejo y abordaje de la enfermedad se refiere, sin ellos, no hubiera sido posible.

15. Bibliografía.

1. OMS | Hepatitis C [Internet]. WHO. [citado 21 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>
2. Pol S, Corouge M. Treatment of hepatitis C: Perspectives. *Médecine et Maladies Infectieuses*. octubre de 2014; 44(10):449-54.
3. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. Secretaria General de Sanidad y Consumo. PLAN ESTRATÉGICO PARA EL ABORDAJE DE LA HEPATITIS C EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD [Internet]. 2015 [citado 23 de marzo de 2017]. Disponible: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
4. OMS | Los datos más recientes ponen de relieve la necesidad de actuar urgentemente a nivel mundial contra las hepatitis [Internet]. WHO. [citado 26 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/global-hepatitis-report/es/>
5. Elimination Manifiesto - EU HCV Policy Summit Hepatitis C, Brussels [Internet]. [citado 21 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.hcvbrusselssummit.eu/elimination-manifiesto>
6. Bruguera M, Forn X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(3):113-7
7. Gower E. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection *Journal of Hepatology* 2014 vol. 61 j S45–S57
8. Bruggmann P. et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *Journal of Viral Hepatitis*, 2014, 21, (Suppl. 1), 5–33
9. Ministerio del Interior. Secretaría general de Instituciones Penitenciarias. Subdirección general de coordinación de Sanidad Penitenciaria. Prevalencia de las infecciones VIH/VHC en Instituciones Penitenciarias [Internet]. 2015. Disponible en: <file:///H:/Prevalencia%20VIH%20y%20VHC%20Centros%20Penitenciarios%202015.pdf> 10Saiz
10. De la Hoya P, Marco A, Garcia-Guerrero J, et al. Hepatitis C and B prevalence in Spanish prisons. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:857-62.
11. Smith DB, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *HEPATOLOGY*, Vol. 59, No. 1, 2014.)
12. Maroto Vela MC, García García F. Variabilidad genética del virus de la hepatitis C [Internet]. Departamento y Servicio de Microbiología. Facultad de Medicina y Hospital Universitario San Cecilio. Granada.; Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/viromicromol/variavhc.pdf>

13. Ogata N, Alter HJ, Miller RH, Purcell RH. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991; 88: 3392±6. PMID: 1849654
14. Deep sequencing is an appropriate tool for the selection of unique Hepatitis C virus (HCV) variants after single genomic amplification. Guinoiseau T, Moreau A, Hohnadel G, Ngo-Giang-Huong N, Brulard C, et al. (2017) Deep sequencing is an appropriate tool for the selection of unique Hepatitis C virus (HCV) variants after single genomic amplification. PLOS ONE 12(3): e0174852. doi: 10.1371/journal.pone.0174852
15. Roca B. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C. Enferm Infecc Microbiol Clin. :467-70.
16. Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection - UpToDate [Internet]. [citado 6 de abril de 2017]. Disponible en: http://uptodates.scsalud.csinet.es/contents/epidemiology-and-transmission-of-hepatitis-c-virus-infection?source=search_result&search=epidemiology%20hepatitis%20c&selectedTitle=1~150
17. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, El Khoby T, Abdel-Wahab Y, Aly Ohn ES, Anwar W, Sallam I. Lancet. 2000;355 (9207):887.
18. Intranasal transmission of hepatitis C virus: virological and clinical evidence. Aaron S, McMahon JM, Milano D, Torres L, Clatts M, Tortu S, Mildvan D, Simm M. Clin Infect Dis. 2008;47(7):931.
19. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? Tohme RA, Holmberg SD. Hepatology. 2010;52(4):1497
20. AASLD. IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2014. Downloaded from <http://www.hcvguidelines.org>
21. Aguilera Guirao A, Alonso Fernández R, Córdoba Cortijo J, Fuertes Ortiz de Urbina A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. 50. Alonso Fernández R (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2014.
22. Polimorfismos de IL28B: Una nueva herramienta que ayuda a predecir la respuesta al tratamiento en la hepatitis C | Hepatitis2000.org [Internet]. Hepatitis 2000. 2012 [citado 7 de junio de 2017]. Disponible en: <http://hepatitis2000.org/polimorfismos-de-il28b-una-nueva-herramienta-que-ayuda-a-predecir-la-respuesta-al-tratamiento-en-la-hepatitis-c/> Dr. JM. Sánchez Tapias – Servicio de Hepatología – Hospital Clínic – IDIBAPS. CIBEREHD – Barcelona – publicado en ASSCAT

23. Jensen DM, S Pol S. IL28B genetic polymorphism testing in the era of direct acting antivirals therapy for chronic hepatitis C: ten years too late? *Liver International* 2011. Doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02712.x
24. Asociación Española para el estudio del hígado S. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C [Internet]. 2017 [citado 6 de julio de 2017]. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2017/03/documento-consenso.pdf>
25. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015; 63 (3): 743-752.
26. Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson S, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: part 3: liver. *Ultrasound in Med & Biol*. 2015; 41 (5): 1161–1179.
27. Zampino R, Coppola N, Sagnelli C, Di Caprio G, Sagnelli E. Hepatitis C virus infection and prisoners: Epidemiology, outcome and treatment. *World J Hepatol* 2015; 7(21): 2323-2330. Available from: URL: <http://www.wjnet.com/1948-5182/full/v7/i21/2323.htm> DOI:<http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v7.i21.2323>
28. J, et al. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? *Antiviral Res* 2014; 104: 62-72.
29. Folch C, et al. *Subst Use Misuse* 2016; 51: 250-60.
30. Van Asten L, et al. *J Infect Dis* 2004; 189:292–302.
31. Acín E. SGSP
32. GEHEP. Mapa actual de la Hepatitis C en España
33. Everson GT, Terrault NA, Lok AS, Rodrigo del R, Brown RS Jr, Saab S et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 2013; 57(5):1752- 62.
34. J.G. Mchutchison, E.J. Lawitz, M.L. Shiffman, A.J. Muir, G.W. Galler, J. McCone, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection *N Engl J ed*, 61 (2009), pp. 580–593
35. D. Moradpour, F. Penin, C.M. Rice. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*, 5 (6) (2007), pp. 453–463// S. Buhler, R. Bartenschlager. New targets for antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Liver Int*, 32 (suppl.) (2012), pp. 16–19
36. P.L. Yang, M. Gao, K. Lin, Q. Liu, V.A. Villareal .Anti-HCV drugs in the pipeline. *Curr Opin Virol*, 1 (6) (2011), pp. 607–616
37. C. Hezode, N. Forestier, G. Dusheiko, P. Ferenci, S. Pol, T. Goeser, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 360 (2009), pp. 1839–1850

38. P.Y. Kwo, E.J. Lawitz, J. McCone, E.R. Schiff, J.M. Vierling, D. Pound, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentric phase 2 trial. *Lancet*, 376 (2011), pp. 705–716
39. J.G. McHutchison, M.P. Manns, A.J. Muir, N.A. Terrault, I.M. Jacobson, N.H. Afdhal, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 362 (2010), pp. 1292–1303
40. S. Zeuzem, P. Andreone, S. Pol, E. Lawitz, M. Diago, S. Roberts, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*, 364 (2011), pp. 2417–2428
41. B.R. Bacon, S.C. Gordon, E. Lawitz, P. Marcellin, J.M. Vierling, S. Zeuzem, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 364 (2011), pp. 1207–1217
42. I.M. Jacobson, J.G. McHutchison, G. Dusheiko, A.M. Di Bisceglie, K.R. Reddy, N.H. Bzowej, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 364 (2011), pp. 2405–2416
43. P. Cacoub, M. Bourlière, J. Lübbe, N. Dupin, P. Buggish, G. Dusheiko, et al. Dermatological adverse effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol*, 56 (2) (2012), pp. 455–463
44. V. Leroy, L. Serfaty, M. Bourlière, J.-P. Bronowicki, P. Delasalles, A. Pariente, et al. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guideline by the French association for the study of the Liver. *Liver Int*, 32 (2012), pp. 1477–1492
Carmen la ha marcado, ver si existe o no tras los cambios
45. F. Poordad, E. Lawitz, K.R. Reddy, N.H. Afdhal, C. Hézode, S. Zeuzem, et al. Effects of ribavirin dose reduction vs. erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic HCV genotype 1 infection—a randomized trial. *Gastroenterology*, 145 (5) (2013), pp. 1035–1044 <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.051> [e5. Epub 2017 Abril 20]
46. S. Pol. HCV, Ribavirin, and anemia: a new dawn. *Gastroenterology*, 145 (5) (2013), pp. 930–933 <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.09.036> [Epub 2017 Abril 23]
47. D. Burger, D. Back, P. Buggish, M. Buti, A. Craxi, G. Foster, et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. *J Hepatol*, 58 (4) (2013), pp. 792–800
48. C. Hezode, H. Fontaine, C. Dorival, F. Zoulim, D. Larrey, V. Canva, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 Infection and cirrhosis. *Gastroenterol*, 147 (1) (2014), pp. 132–142

49. R. Roomer, B.E. Hansen, H.L.A. Janssen, R.J. de Knegt. Risk factors for infection during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology*, 52 (2010), pp. 1225–1231
50. K.V. Kowdley, E. Lawitz, I. Crespo, T. Hassanein, M.N. Davis, M. Demicco, et al. Sofosbuvir, an NS5 nucleotide polymerase inhibitor, with peginterferon alfa-2a and Ribavirin in treatment-naïve patients with hepatitis C genotypes 1, 4, and 6 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* (2013)
51. E. Lawitz, A. Mangia, D. Wyles, M. Rodriguez-Torres, T. Hassanein, S.C. Gordon, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 368 (20) (2013), pp. 1878–1887
52. E.J. Gane, S.K. Roberts, C.A. Stedman, P.W. Angus, B. Ritchie, R. Elston, et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and Danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet*, 376 (2010), pp. 1467–1475
53. S. Pol, R.H. Ghalib, V.K. Rustgi, C. Martorell, G.T. Everson, H.A. Tatum, et al. Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis* (2012), pp. 12671–12677
54. S. Zeuzem, T. Asselah, P.W. Angus, J.P. Zarski, D. Larrey, B. Mullhaupt, et al. Efficacy of the protease inhibitor BI 201335, the polymerase inhibitor BI 207127 and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 141 (6) (2011), pp. 2047–2055
55. O. Lenz, L. Vijgen, J.M. Berke, M.D. Cummings, B. Fevery, M. Peeters, et al. Virologic response and characterisation of HCV genotype 2-6 in patients receiving TMC435 monotherapy (study TMC435-C202). *J Hepatol*, 58 (3) (2013), pp. 445–451
56. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 51-854.
57. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel; Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2015 ; 62 (3).
58. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, Stedman CA. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015. Nov;149(6):1454-1461.
59. Beinhardt S, Payer B A, Datz C, Strasser M, Maieron A, Dorn L, et al. A diagnostic score for the prediction of spontaneous resolution of acute hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2013 Nov; 59(5):972-7. doi: 10.1016/j.jhep.2013.06.028.
60. Basu P, James N, John N, Kavali L, Sheshi E, Aloysius et al. Sofosbuvir, Ledipasvir in IBD treated patients with advanced biologics including Ribavirin eradicating Chronic

Hepatitis C: SOLATAIRE CTrial. A multi-center clinical prospective pilot study. (APASL) 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver Feb 20-24 2016, Tokyo, Japan.

61. Deterding K, Spinner C, Schott E, Welzel T, Gerken G, Klinker H, et al. Six weeks of sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) are sufficient to treat acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection: the HepNet Acute HCV IV Study. *J Hepatol.* 2016; 64 (Supl 2): S133-S942.
62. Gambato M, Lens S, Navasa M, Forn X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. *J Hepatol.* 2014; 61 (1S): S120-S131.
63. Fernandez-Carrillo C, Lens C, Llop E, Pascasio JM, Fernández I, Baliellas C, et al. Treatment of hepatitis C virus in patients with advanced cirrhosis: always justified? Analysis of the HEPA-C registry. *J Hepatol.* 2016; 64 (Supl 2): S133.
64. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol.* 2016 May 17; pii: S0168- 8278(16)30196-9. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.010.
65. Coilly A, Pageaux GP, Houssel-Debry P, Duvoux C, Radenne S, Ledinghen V, et al. Improving liver function and delisting of patients awaiting liver transplantation for HCV cirrhosis: do we ask too much to DAAs? *Hepatology.* 2015; 62 (Supl 1): 208A-1378A.
66. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MR, Colmenero J, Rubin A, Castells L, Manzano ML, et al. Resultados de la terapia antiviral libre de interferón en los pacientes con cirrosis por virus c tratados en lista de espera de trasplante hepático. Impacto en la exclusión de la lista por mejoría y evolución postrasplante. *Gastroenterología y Hepatología.* 2016; 39:11-12.
67. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, Ríos-Villegas MJ, Ruiz- Morales J, Rivero A, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology.* 2007; 46(3): 622- 30.
68. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, López-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology.* 2009; 50(2): 407-13.
69. Berenguer J, Rodriguez E, Miralles P, Von Wichmann MA, López-Aldeguer J, Mallolas J, et al. Sustained virological response to Interferon plus ribavirin reduces non-liver-related Mortality in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(5): 728- 36.

70. Mira JA, Rivero-Juárez A, López-Cortés LF, Girón-González JA, Téllez F, de los Santos-Gil I, et al. Benefits from sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated cirrhosis. Clin Infect Dis. 2013; 56(11):1646-53.
71. Berenguer J, Zamora FX, Carrero A, Wichmann MA, Crespo M, López-Aldeguer J, et al. Effects of sustained viral response in patients with HIV and chronic hepatitis C and nonadvanced liver fibrosis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014; 66(3): 280-7.
72. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida E, Felizarta F, Ghalib R, et al. A phase 3, openlabel, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of Simeprevir (SMV) plus Sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve or experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: OPTIMIST-2. J Hepatol 2015; 62: S264-S265.
73. Jacobson M, Poordad F, Firpi-Morell R, Everson G T, Verna E C, Bhanja S, et al. Efficacy and safety of grazoprevir and elbasvir in hepatitis C genotype 1- infected patients with Child–Pugh class B cirrhosis (C-salt part A). J Hepatol. 2015 Apr; 62 (2): 193-194.
74. Zanaboni P, Knarvik U, Wootton R. Adoption of routine telemedicine in Norway: the current picture. Glob Health Action [Internet]. 9 de enero de 2014 [citado 30 de marzo de 2017];7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888886/>.
75. PAe - CTT - General - Red SARA [Internet]. 2008 [citado 30 de marzo de 2017]. Disponible en: https://administracionelectronica.gob.es/ctt/redsara#.WN0Xcm_yjIU
76. Miguel Mateo. Telemedicina en Instituciones Penitenciarias. Experiencia de implantación en el Centro Penitenciario el Dueso (Cantabria) utilizando las infraestructuras de la Red Sara. **Artículo pendiente de publicación.**
77. Soler M, Llerena S, Cobo C, Alvarez S, Pallas JR, Ruiz P, Fontecilla N, Fortea JI, López AM, Estebanez A, Cuadrado A, Crespo J. Using telemedicine to monitor patients on treatment of HCV infection in prison. Medical Service, El Dueso Penitentiary Centre, Santoña, Spain.
78. Cobo C, López A M, Pallas J, Crespo J, Llerena S, Cuadrado A, Mateo M. Teleconsultas en prisión utilizando la infraestructura de la Red SARA, un proyecto hecho realidad. Centro Penitenciario El Dueso, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Cantabria.

