



**DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL MANEJO DE LA
INFECCIÓN POR VHC EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH**

**GRUPO HEPAVIR DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE
ENFERMEDADES INFECCIOSAS (SAEI)**

Coordinadores:

- Dra. Dolores Merino. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva
- Dr. José Antonio Mira Escarti. Hospital Universitario de Valme. Sevilla
- Dr. Juan A. Pineda Vergara. Hospital Universitario de Valme. Sevilla

Panel de expertos:

- Dr. Antonio Collado. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.
- Dr. Marcial Delgado. Hospital Carlos Haya. Málaga.
- Dra. Elisa Fernández. Hospital de Poniente. El Ejido (Almería).
- Dr. José Antonio Girón. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.
- Dr. Luís López-Cortés. Hospital Universitario Virgen Del Rocío. Sevilla
- Dr. Juan Macías. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.
- Dra. Rosario Mata. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.
- Dr. Manuel Márquez. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga
- Dr. Mohamed Omar Mohamed-Balghata. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.
- Dr. Leopoldo Muñoz. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.
- Dr. Nicolás Merchante. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.
- Dra. Inés Pérez Camacho. Hospital de Poniente. El Ejido (Almería).
- Dra. María J. Ríos. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.
- Dr. Antonio Rivero. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
- Dr. Francisco Téllez. Hospital del SAS. La Línea de la Concepción (Cádiz).
- Dr. Manuel Torres Tortosa. Hospital Punta Europa. Algeciras (Cádiz).

Secretario de Redacción

- Manuel Milla. Secretaría Técnica de la SAEI.

1. INTRODUCCIÓN

Con la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) se ha producido una disminución significativa de la morbi-mortalidad ligada a las infecciones oportunistas y tumores (1,2), lo que ha supuesto un importante aumento de la supervivencia de estos pacientes. En contrapartida, la mortalidad por otras causas ha cobrado importancia progresivamente (3,4), especialmente la atribuible a enfermedad hepática (5,6), que ha llegado a ser la primera causa de muerte en algunos estudios (7).

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) altera la historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), aumentando el riesgo de cronificación de la misma, acelerando la progresión de la fibrosis hepática a estadios terminales (8,9) y el riesgo de descompensación hepática (10). Además, en los pacientes coinfectados por VIH y VHC la hepatotoxicidad de los fármacos antirretrovirales (ARV) está incrementada (11-13).

Por otra parte, el aclaramiento del VHC se asocia con una regresión de la fibrosis hepática (14), una disminución de las complicaciones y mortalidad asociadas a la enfermedad hepática (15,16), así como una disminución del riesgo de hepatotoxicidad del tratamiento antirretroviral (TAR) (17). Sin embargo, con los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC, sólo se consiguen tasas de respuesta viral sostenida (RVS) que oscilan entre 27 y 55% de los pacientes coinfectados, dependiendo de factores virales y del huésped fundamentalmente (18-21), con importantes efectos secundarios e interacciones con el TAR, que limitan y complican su utilidad en estos pacientes. Por todo esto, el manejo correcto de la hepatopatía por VHC se ha convertido en la actualidad en uno de los objetivos prioritarios del paciente coinfectado por VIH.

El objetivo de este documento es recoger la evidencia científica que existe en la actualidad sobre el manejo de la infección por VHC en los pacientes coinfectados por VIH.

2. METODOLOGÍA DE LA ELABORACIÓN DEL DOCUMENTO Y FUNDAMENTO DE LAS RECOMENDACIONES

Las recomendaciones de este documento se fundamentan en datos científicos y en la opinión de expertos. El Panel está formado por un grupo de clínicos expertos en el tratamiento de pacientes coinfectados por el VIH y virus hepatotropos designados por los coordinadores. El documento se subdivide en varios bloques, cada uno de los cuales recogen los distintos aspectos del documento y se ha elaborado por un grupo determinado de estos expertos. Una vez discutidas y elaboradas las recomendaciones a las que debe responder cada bloque del documento, éstas se han enviado a los coordinadores quienes se han encargado de revisar y unificar el

manuscrito, para posteriormente ser discutido en una reunión presencial. Tras recoger todas las propuestas y modificaciones aportadas por los distintos miembros del grupo, el manuscrito ha sido expuesto en el portal de internet de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) y posteriormente ha sido presentado en la reunión de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas en junio de 2010 para su aprobación definitiva.

Para graduar la evidencia en la que se sustentan las recomendaciones se ha seguido el sistema usado en la guía de uso de antirretrovíricos del Departamento de Salud y Servicios Humanos del NIH de Estados Unidos (DHHS) (22). Cada recomendación se acompaña de una valoración, que incluyen una letra y un número romano. La letra indica la solidez de la recomendación según la opinión de los autores de la guía. El número romano representa la calidad del dato científico que apoya la recomendación. La calidad de la evidencia se subdivide en a y b en función de que los datos disponibles procedan de poblaciones infectadas o no por VIH. Cuando no se dispone de datos apropiados, éstos no son concluyentes o sean contradictorios, la recomendación se fundamenta en la “opinión de los expertos”. En este último caso las recomendaciones recogen la opinión del panel de expertos de la guía.

Tabla 1. Sistema de recomendaciones del DHHS (Dic 2009) (1) adaptado.

| Fuerza de la recomendación | Calidad de la evidencia para la recomendación |
|---|---|
| A: Sólida, debe ofrecerse siempre. B: Moderada, debe ofrecerse habitualmente. C: Opcional. D: Generalmente no debe ofrecerse. E: No debe ofrecerse nunca. | I: Uno o más ensayos clínicos randomizados con objetivos clínicos o datos de laboratorio validados. Metaanálisis. II: Uno o más estudios bien diseñados, no randomizados o estudios observacionales de cohortes con objetivos clínicos a largo plazo. III: Opinión de expertos. |

3. HEPATITIS AGUDA POR VHC

3.1. Introducción

El término de hepatitis aguda hace referencia a la presencia de síntomas o signos de hepatitis durante un periodo de 6 meses o menos después de la presunta exposición al VHC (23). De manera similar, se entiende como infección aguda producida por el VHC a la ocurrida en ese tiempo, independientemente de la expresión clínica que tenga.

3.2. Clínica y diagnóstico

La infección aguda por el VHC es asintomática en la mayoría de los pacientes. Solo un 10-20% de los pacientes desarrollan ictericia que, en ocasiones, es precedida o acompañada de astenia, mialgias, febrícula, dolor en hipocondrio derecho, náuseas o vómitos (24). El resultado de la hepatitis aguda C está influido por múltiples factores dependientes del virus y del huésped. Las manifestaciones de hepatitis aguda suelen ocurrir entre 2 a 12 semanas después de la exposición (media de 7 semanas) y suelen durar de 2 a 12 semanas. Por otro lado, la hepatitis aguda C casi nunca produce hepatitis fulminante. Existen evidencias que sugieren que pacientes con ictericia y otros síntomas producidos por hepatitis aguda, tienen mayor tasa de resolución espontánea de la infección por el VHC que los enfermos asintomáticos (25,26). Otros factores que pueden contribuir a la resolución espontánea de la infección aguda son el estar infectado por el genotipo 3 del VHC, haber tenido bajo pico de carga viral, raza blanca y tener una rápida caída de viremia a las 4 semanas del diagnóstico. Por el contrario, la raza negra y la coinfección con el VIH pueden contribuir a la persistencia de la infección (24). Recientemente se ha comunicado que pacientes que poseen el polimorfismo rs12979860 en un único nucleótido del gen IL28B tienen una mayor tasa de aclaramiento espontáneo del VHC (27).

Una exposición identificable al VHC, seroconversión reciente, aumentos marcados de transaminasas con documentación previa de concentraciones normales y exclusión de otras causas de enfermedad hepática aguda son las evidencias habituales utilizadas para el diagnóstico de hepatitis aguda C. El único método diagnóstico concluyente de infección aguda es la documentación de seroconversión en una persona previamente seronegativa (24). La detección de ARN VHC ocurre más precozmente que la de anticuerpos (Ac) y su presencia, en sujetos seronegativos sugiere infección aguda, especialmente si se acompaña de seroconversión posterior.

3.3. Tratamiento

Un estudio realizado en Alemania, evaluó 44 pacientes diagnosticados de infección aguda por VHC que fueron tratados con interferón alfa-2b (28). El tiempo medio de la infección al inicio del tratamiento fue de 89 días. Se emplearon 5 millones de U diariamente durante 4 semanas y luego, esa dosis 3 veces por semana durante 20 semanas más. Se consiguió RVS en el 98% de los enfermos. En un metaanálisis de pacientes con hepatitis aguda C tratados con interferón standard (IFN) (29,30) se puso de manifiesto en los grupos de tratamiento, una disminución de la probabilidad de evolución a hepatitis crónica del 30 al 40% y un aumento de la tasa de eliminación del 49%, en comparación con los sujetos no tratados.

A pesar de no haberse realizado estudios randomizados comparativos, las experiencias señaladas aportan una fuerte evidencia de que el tratamiento precoz de la infección aguda C reduce de forma notable la frecuencia de hepatitis crónica. También, la eficacia del tratamiento es superior si se administra en personas con infección por VHC aguda que si se administra durante la fase crónica (31). En cambio, está menos claro, cuál es el mejor momento de prescripción y qué fármacos utilizar.

Por su mayor eficacia en las formas crónicas de la infección por VHC y los óptimos resultados obtenidos en casos agudos, las nuevas formas pegiladas de interferón han pasado a ser la forma estándar de tratamiento de la hepatitis aguda C (24,31-33). Dado que algunos casos de infección por el VHC se resuelven de forma espontánea, se aconseja esperar cierto tiempo antes de iniciar tratamiento y aplicar éste solo a los pacientes con viremia detectable tras ese periodo. Se han puesto de manifiesto elevadas tasas de RVS cuando se tratan pacientes con hepatitis aguda C alrededor de la semana 12 desde la exposición (32,33), aunque esa eficacia comienza a disminuir si el tratamiento se retrasa más tiempo (32). Por eso se recomienda iniciar el tratamiento de la infección aguda por VHC tras la semana 12 post-infección, especialmente si esta ha sido asintomática (24,31). La información existente sobre la utilidad de añadir ribavirina (RBV) a pautas de IFN es muy escasa (26,34) y no permite establecer recomendaciones concretas, aunque por similitud con lo observado en la hepatitis crónica C sería razonable usar la combinación interferón pegilado (pegIFN) más RBV.

Se han publicado varios estudios sobre el tratamiento de la infección aguda por VHC en pacientes coinfectados con el VIH (35-38) que han incluido un total de 81 pacientes tratados, la gran mayoría de ellos con combinaciones de pegIFN y RBV (todos menos 6) y durante 24 semanas. La resolución espontánea de la infección se asoció con valores de linfocitos CD4+ altos o por encima de 500/mm³ y títulos más bajos de ARN de VHC (35). La tasa de RVS alcanzada ha oscilado en estos estudios entre el 59 y el 91%. El alcanzar RVS se asoció en un estudio a más elevado pico de transaminasas y mayor porcentaje de linfocitos CD4+ basales (35).

Recomendaciones:

- *Pacientes con infección aguda por el VHC -incluidos los coinfectados por el VIH- deben ser evaluados con la intención de ser tratados con terapia antiviral (A-IIa).*
- *El tratamiento debe ser diferido 12 semanas desde el momento estimado de infección aguda, para poder identificar pacientes con resolución espontánea de la infección (A-IIa).*
- *Teniendo en cuenta la experiencia acumulada del tratamiento de la infección por VHC en fases aguda y crónica en pacientes coinfectados por el VIH, la pauta más recomendable de tratamiento es la combinación de pegIFN y RBV (B-IIa).*
- *Hasta que haya información disponible más exhaustiva, la duración del tratamiento más recomendable es de 24 semanas (B-IIa).*
- *En pacientes infectados por el VIH, es recomendable el control periódico anual de anti-VHC en aquellos seronegativos con factores de riesgo para ser infectados por VHC, con objeto de detectar precozmente la infección aguda por el VHC y proceder a su tratamiento en caso de demostrarse indicado (B-IIIa).*

4. HEPATITIS CRÓNICA POR VHC

4.1. Diagnóstico

Existen 2 tipos de pruebas para el diagnóstico de la infección por el VHC: pruebas serológicas para la detección de Ac frente al VHC mediante técnicas de tercera generación de inmunoanálisis enzimático (EIA) con una especificidad mayor del 99% (39), y pruebas moleculares que detectan ARN-VHC, que a su vez pueden ser cuantitativas o cualitativas, ambas con una especificidad mayor del 98%. La sensibilidad ha sido mayor en las pruebas cualitativas (límite de detección de 10-50 UI/ml) que en las cuantitativas (límite en 600 UI/ml) hasta la aparición recientemente de las técnicas cuantitativas por PCR en tiempo real que poseen el límite en 5-10 UI/ml por lo que, si están disponibles, son de elección (40).

Dado que ambos virus (VIH y VHC) presentan el mismo mecanismo de transmisión, en la evaluación inicial de todo paciente VIH debe realizarse la determinación serológica de los Ac frente al VHC (41) independientemente del nivel de transaminasas. El hallazgo de Ac anti-VHC en las pruebas serológicas obliga a realizar la determinación de ARN-VHC con una técnica cuantitativa por PCR en tiempo real, que si es positiva nos indica la cronicidad de la infección (más de 6 meses de duración) (42). La presencia de Ac anti-VHC con determinación de ARN-VHC negativa indica curación de la infección bien de forma espontánea o tras la realización de tratamiento, y en ocasiones, periodo de replicación viral bajo en pacientes con hepatitis C aguda (31).

En casos de inmunodepresión severa pueden existir falsos negativos en las pruebas serológicas de 2ª generación debido a la disminución de la capacidad para producir Ac por lo que se recomendaba una determinación de ARN-VHC (43). En la actualidad, con el uso de las pruebas de 3ª generación no es necesaria la determinación de ARN-VHC (44). Por otra parte, si la serología es negativa y existe enfermedad hepática de etiología desconocida se recomienda determinar el ARN-VHC. De igual manera, en caso de sospecha de hepatitis C aguda también debe determinarse el ARN-VHC pues las pruebas de detección de Ac son negativas en las 4-12 primeras semanas (periodo ventana) del inicio de los síntomas (44). La determinación del genotipo viral se realiza en pacientes candidatos a iniciar tratamiento para planificar la duración del mismo y estimar el porcentaje de respuesta.

La infección oculta por VHC es una entidad descrita recientemente y que presenta datos controvertidos en la actualidad. Para la mayoría de autores se define como la detección de ARN-VHC (partículas de genoma utilizando técnicas ultrasensibles, con PCR-TR y posteriormente hibridación de ácidos nucleicos) en muestras de tejido hepático o en células mononucleares de sangre periférica con niveles de ARN-VHC repetidamente indetectable en suero (con las técnicas habituales). Se ha descrito en pacientes que presentan enfermedad hepática de etiología desconocida, curación espontánea de la infección o tras realizar tratamiento con IFN y RBV. Se precisan más estudios para realizar recomendaciones específicas (45,46).

Recomendaciones:

- *A todo paciente VIH se le realizará una prueba serológica con técnicas EIA de tercera generación en la evaluación inicial para descartar infección por VHC y si es positiva se determinará el ARN-VHC por métodos cuantitativos por PCR-tiempo real, con independencia del nivel de transaminasas (A-IIa). Si la serología es negativa y persisten factores de riesgo para la infección se repetirá anualmente (B-IIIa).*
- *La determinación de ARN-VHC debe realizarse en sujetos con serología negativa en los siguientes casos: pacientes que presentan una enfermedad hepática de etiología no filiada o bien se sospecha una hepatitis C aguda (A-IIa).*
- *En los pacientes candidatos a iniciar tratamiento para el VHC se determinará el genotipo viral que predice la probabilidad de respuesta a la terapia y la duración de la misma (A-IIa).*

4.2. Valoración de la lesión histológica hepática**4.2.1. Necesidad**

En el paciente coinfectado por VIH/VHC existen, al menos, tres razones para evaluar el grado de lesión hepática. La primera es la implicación pronóstica que se deriva del estadio de la fibrosis hepática. Los pacientes con lesiones más avanzadas tienen mayor probabilidad de progresión (47). Aquellos con cirrosis aún compensada tienen más posibilidades de presentar complicaciones derivadas de la enfermedad hepática terminal o de fallecer (48). Además, los sujetos con diagnóstico de cirrosis deben ser incluidos en programas específicos de cribado de varices esofágicas y hepatocarcinoma (49). En segundo lugar, y estrechamente relacionada con la anterior, el estadio de fibrosis se ha utilizado como guía orientativa para decidir el inicio del tratamiento anti-VHC. Generalmente, se plantea diferir el tratamiento en los sujetos con fibrosis ligera o ausente, especialmente si presentan marcadores de pobre respuesta (50). En tercer lugar, la lesión hepática debería tenerse en cuenta al seleccionar los componentes del TAR en aquellos individuos en los que se decida iniciar. Los pacientes con fibrosis significativa o avanzada tienen un mayor riesgo de toxicidad hepática asociada al TAR (51,52). Este riesgo es más alto en los sujetos que reciben inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINAN) en comparación con los inhibidores de la proteasa (IP) (52).

4.2.2. Procedimientos*4.2.2.1. Biopsia hepática*

Es el estándar de diagnóstico de la lesión hepática. La experiencia con la biopsia hepática (BxH) es dilatada, lo que ha permitido desarrollar escalas histológicas específicamente diseñadas para la infección por VHC (53). El procedimiento es relativamente sencillo, pero requiere entrenamiento y no está exento de riesgos. Actualmente se realiza bajo control ecográfico, lo que ha permitido reducir complicaciones. La BxH está limitada por problemas de variabilidad. El cilindro de BxH constituye 1/50.000 parte del volumen hepático total, por lo que no es de extrañar que pueda ser poco representativa. Además, este hecho es difícil de controlar, pues la variabilidad en el estadije de la fibrosis no mejora sustancialmente con BxH de longitud ≥ 25 mm (54). Otra limitación es que la técnica sea invasiva y que pueda conllevar efectos adversos (EAs) graves. Finalmente, es una técnica costosa que no está accesible universalmente.

4.2.2.2. Técnicas no invasivas

La predicción de la lesión hepática de modo no invasivo es un área de gran interés, no solamente porque evitaría las complicaciones de la BxH, sino porque ésta es imperfecta en sí misma como herramienta diagnóstica. Las técnicas no invasivas pueden clasificarse en las basadas en la imagen y aquellas basadas en determinaciones sanguíneas. Los índices no invasivos sanguíneos, a su vez, se pueden subdividir en directos, si comprenden marcadores de fibrogénesis, e indirectos, si se componen de variables no implicadas en la fibrogénesis (tabla 2).

A) Elastometría transitoria hepática: La técnica mide la rigidez hepática (RH) a partir de la velocidad de propagación de una onda vibratoria a través del tejido hepático. Una vez identificada una ventana ecográfica apropiada a través de un espacio intercostal, se puede generar una onda vibratoria mediante la sonda del FibroScan®. El aparato devuelve como resultado la RH. Se recomienda obtener 10 medidas, que el FibroScan® resume con la mediana de la RH (rango intercuartílico, IQR) y el porcentaje de medidas válidas. Se considera que un IQR $\geq 30\%$ y/o un porcentaje de éxitos $\leq 60\%$ son indicativos de mediciones no fiables. Sin embargo, mientras el IQR $\geq 30\%$ se ha relacionado con discrepancias con la BxH (55) y una menor concordancia entre observadores (56), la proporción de medidas no válidas podría no ser indicativa de resultados no fiables (57). El tiempo de obtención de la RH es muy breve. Un observador se puede considerar experimentado, y sus resultados reproducibles, después de 60 exploraciones (58).

El empleo de la RH para estimar la fibrosis presenta algunas limitaciones. Así, en alrededor de un 5% de los pacientes no se pueden obtener medidas válidas (59). La inflamación hepática aguda puede incrementar falsamente la RH (59), por lo que en estos casos debe diferirse la valoración de la RH. Finalmente, los valores de RH se solapan en los estadios de fibrosis histológica más bajos, lo que puede dar lugar a resultados falsos positivos y negativos (60). El uso de puntos de corte de RH específicos para diagnosticar y descartar la fibrosis significativa reduce este problema, pero deja aproximadamente a un 40% de los sujetos, con RH entre los dos puntos de corte, sin diagnóstico (55).

B) Biomarcadores sanguíneos: El biomarcador hepático ideal debería ser sencillo de determinar, específico para el hígado, fiable y económico. Sin embargo, ninguno de los disponibles reúne todas estas características. Entre los índices basados en marcadores indirectos validados en los sujetos coinfectados están el índice de la razón AST-plaquetas (APRI), el índice de Forns, el Fibrotest®, el índice del Hospital Gregorio Marañón (HGM-1) y el FIB-4 (tabla 2). Entre los índices que incorporan marcadores directos y que se han elaborado en coinfectados se encuentran el SHASTA, el índice de Larrousse et al. y el MAPI (tabla 2).

4.2.3. Sistemas de graduación de la lesión hepática

Los sistemas de graduación de la lesión hepática son escalas ordinales histológicas, aplicables a la BxH. Las escalas más comunes son la METAVIR, la de Scheuer y la de Ishak, todas ellas específicamente desarrolladas para estratificar la lesión hepática relacionada con la infección crónica por VHC (53). Un resumen de las mismas se presenta en la tabla 3. Tomando las escalas histológicas como referencia, se han elaborado puntos de corte de los tests no invasivos predictivos del estadio de fibrosis. No es posible trasladar las categorías histológicas individuales a distintos puntos de corte o rangos de valores de los tests no invasivos. Sin embargo, la toma de decisiones o las implicaciones clínicas dependen de que el paciente presente fibrosis leve, significativa o cirrosis, y no depende de estadios aislados. Los puntos de corte predictivos de fibrosis de distintos tests no invasivos validados en la población coinfectada por VIH/VHC se recogen en la tabla 2. Debe reseñarse que ningún test sanguíneo indirecto es capaz de diferenciar fiablemente la presencia de cirrosis. Por otro lado, la RH puede ser utilizada más allá del diagnóstico de la categoría de fibrosis, p. ej. para descartar la presencia de varices esofágicas que precisen profilaxis frente al sangrado (61).

La capacidad diagnóstica del FibroScan® para predecir la fibrosis hepática es considerablemente superior a la de los tests basados en marcadores sanguíneos (tabla 2). Por este motivo, se ha propuesto situar como primer escalón diagnóstico de la fibrosis en sujetos coinfectados por VIH/VHC a la determinación de la RH (55). A continuación se podrían aplicar tests no invasivos sanguíneos a los pacientes no clasificados. Finalmente, a aquellos sin diagnóstico después del escalón anterior se les podría realizar una BxH o, alternativamente, seguirlos con determinaciones periódicas de RH y biomarcadores (figura 1).

Recomendaciones:

- ***La fibrosis hepática debe ser evaluada en todos los pacientes coinfectados por VIH/VHC por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que tiene en el manejo de estos sujetos (A-IIa). La clasificación de la fibrosis en categorías clínicamente significativas puede realizarse mayoritariamente mediante técnicas no invasivas (A-IIa) y este proceso puede optimizarse aplicando un algoritmo paso a paso (A-IIIa).***

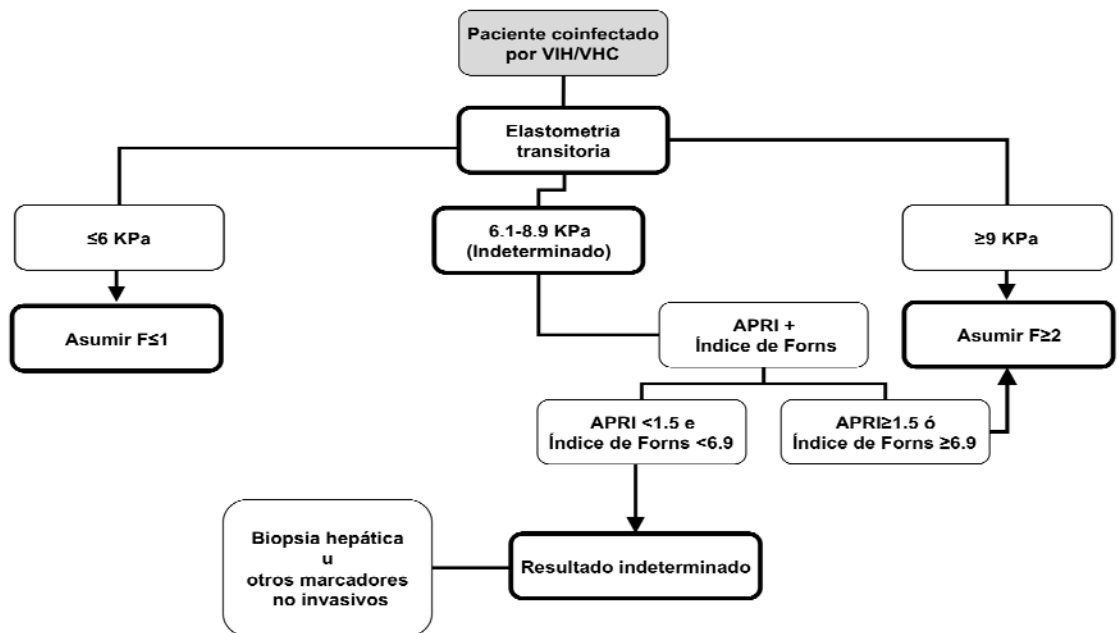
Tabla 2. Técnicas no invasivas de diagnóstico de la fibrosis elaboradas y/o validadas en la coinfección por VIH/VHC.

| Tipo de técnica | Referencia | Categoría de fibrosis | Punto de corte | VPP (%) | VPN (%) | Limitaciones |
|---------------------------------|------------|-----------------------|----------------|---------|---------|--|
| Basadas en la imagen | | | | | | |
| FibroScan® | | | | | | Coste, disponibilidad. Necesita ventana ecográfica. Falsos positivos: Elevaciones agudas de ALT. |
| | 55 | F0-F1 | ≤6 Kpa | | | |
| | 55 | F2-F4 | ≥9 Kpa | | | |
| | 60 | F4 | ≥14.6 Kpa | | | |
| Basadas en biomarcadores | | | | | | |
| Biomarcadores indirectos | | | | | | |
| APRI | 62 | F2-F4 | ≥1.5 | 87 | 57 | No permiten diagnóstico de cirrosis. No útiles para detectar F0-F1, excepto Fibrotest®. |
| Índice de Forns | 62 | F2-F4 | ≥6.9 | 94 | 55 | |
| Fibrotest® | 63 | F0-F1 | <0.2 | - | 93 | |
| | | F2-F4 | >0.6 | 86 | 77 | |
| FIB-4 | 64 | F3-F4 | ≥3.25 | 64.5 | 82.6 | Utilidad clínica cuestionable. |
| HMG-1 | 65 | F2-F4 | >0.848 | 93.3 | 41.8 | |
| Biomarcadores directos | | | | | | |
| SHASTA | 66 | F0-F1 | <0.3 | 55 | 94 | Variables no disponibles rutinariamente. No permiten diagnóstico de cirrosis, excepto MAPI. |
| | | F2-F4 | >0.8 | 100 | 76 | |
| Índice de Larrouse | 67 | F0-F1 | ≤0.3 | 66.7 | 78.7 | Solo detecta a un 4% de los sujetos con F2-F4. |
| | | F2-F4 | ≥0.8 | 88 | 64.7 | |
| MAPI | 68 | F0-F1 | ≤1.5 | 71 | 88 | |
| | | F2-F4 | ≥3.5 | 87 | 42 | |
| | | F4 | ≥4.28 | 83 | 92 | |

Tabla 3. Estadio de la fibrosis según distintas escalas histológicas.

| Scheuer | |
|---------|---|
| Estadio | Fibrosis |
| 0 | No |
| 1 | Espacios porta aumentados y fibróticos |
| 2 | Septos periportales o porto-portales con arquitectura intacta |
| 3 | Fibrosis distorsión de arquitectura, pero sin cirrosis obvia |
| 4 | Cirrosis probable o definitiva |
| METAVIR | |
| Estadio | Fibrosis |
| 0 | No |
| 1 | Aumento estrellado de espacios porta sin septos |
| 2 | Aumento estrellado de espacios porta con formación de escasos septos |
| 3 | Septos numerosos sin cirrosis |
| 4 | Cirrosis |
| Isaac | |
| Estadio | Fibrosis |
| 0 | No |
| 1 | Expansión fibrótica de algunas áreas portales, con o sin septos cortos |
| 2 | Expansión fibrótica de la mayoría de áreas portales, con o sin septos cortos |
| 3 | Expansión fibrótica de la mayoría de áreas portales, con puentes ocasionales porto-portales (P-P) |
| 4 | Expansión fibrótica de algunas áreas portales, con marcados puentes P-P y porto-centrales (P-C) |
| 5 | Marcados puentes P-P y/o P-C con nódulos ocasionales (cirrosis incompleta) |
| 6 | Cirrosis, probable o definitiva |

Figura 1. Propuesta de algoritmo diagnóstico de la fibrosis hepática en los pacientes coinfectados por VIH/VHC.



4.3. Monitorización de la respuesta terapéutica

La monitorización del ARN-VHC durante el tratamiento permite la toma de decisiones sobre la suspensión de la terapia debido a la falta de respuesta y a la duración del tiempo de tratamiento. Se determinará el ARN-VHC antes de iniciar el tratamiento, en las semanas 4, 12, 24 a la finalización de la terapia y a las 24 semanas de terminar el mismo. Si se dispone de técnicas cuantitativas por PCR-tiempo real (límite 5-10 U/l) se recomienda su uso para todas las determinaciones debido a su mayor sensibilidad (42). Si no es así, se determinará el ARN-VHC por técnicas cuantitativas en el momento basal y en semana 12 y por técnicas cualitativas en la semana 4, 24, final de tratamiento y a los 6 meses de terminar la terapia (31).

Recomendaciones:

- *En la actualidad se recomienda el uso de técnicas cuantitativas por PCR-tiempo real para la monitorización del ARN-VHC debido a su mayor sensibilidad (A-IIa). Las determinaciones se realizarán en el momento basal, semana 4, 12, 24, final de tratamiento y a las 24 semanas de terminar la terapia (A-IIa).*
- *Si no se dispone de técnicas de PCR-tiempo real debe determinarse el ARN-VHC por análisis cuantitativo de alta sensibilidad al inicio del tratamiento y en la semana 12 (A-Ia) y por técnicas cualitativas en la semana 4, 24, al final de tratamiento y a los 6 meses de finalizarlo (A-IIa).*

4.4. Definición de tipos de respuesta

Existen varias definiciones del tipo de respuesta al tratamiento del VHC en función del momento en que se produzcan y que predicen el comportamiento final de la respuesta. La respuesta viral rápida (RVR) se define como la negativización del ARN-VHC a la semana 4 del inicio del tratamiento. Es un dato que posee alto valor predictivo positivo (80-95%) y que si se alcanza predice una elevada probabilidad de curación (18-21). Recientemente se ha demostrado en pacientes monoinfectados por VHC, un alto valor predictivo negativo ya que la disminución < 1 log de ARN-VHC en semana 4 predice una RVS del 4,5% (69), datos que confirman los previamente publicados en pacientes coinfectados (70). La respuesta viral precoz (RVP) es definida como la disminución ≥ 2 log del ARN-VHC o la negativización del ARN-VHC a la semana 12 de iniciar el tratamiento. El valor predictivo negativo es prácticamente del 100% por lo que se recomienda suspender el tratamiento si no se consigue RVP dadas las nulas posibilidades de respuesta (18-21). A su vez, la RVP se divide en RVP parcial si existe una disminución ≥ 2 log del ARN-VHC respecto al basal y RVP completa si se ha conseguido la negativización del ARN-VHC a la semana 12. A los pacientes que negativizan el ARN-VHC entre la semana 12 y 24 se les denomina respondedores lentos en la mayoría de publicaciones. Se considera respuesta viral al final del tratamiento (RFT) si presenta ARN-VHC negativo al finalizar la terapia y RVS a la negatividad del ARN-VHC en suero 24 semanas después de finalizar el tratamiento. La definición de recaída es la reaparición de

ARN-VHC en suero tras haber concluido el tratamiento con ARN-VHC indetectable y de rebrote es la reaparición del ARN-VHC en suero durante el tratamiento tras conseguirse la negatividad. Finalmente, se considera no respondedores a la persistencia de ARN-VHC a la semana 24 de tratamiento y respondedores nulos a la disminución menor de 2 log de ARN-VHC a la semana 24 de tratamiento (31).

Recomendaciones:

- *Los pacientes que no consiguen una disminución ≥ 2 log del ARN-VHC basal en la semana 12 de tratamiento (RVP) o bien no se negativiza el ARN-VHC a la semana 24 se les suspenderá el tratamiento ante la nula probabilidad de respuesta (A-Ia).*
- *A los pacientes que en semana 4 no presenten una disminución >1 log del ARN-VHC se les puede suspender el tratamiento dadas las escasas posibilidades de respuesta (B-IIa).*

4.5. Tratamiento de la hepatitis crónica C

4.5.1. Medidas generales

Van dirigidas a evitar tanto las situaciones que tienen un impacto negativo sobre la enfermedad hepática, como favorecer la tolerancia y adherencia al tratamiento anti-VHC:

A) Alcohol: Es un reconocido tóxico hepático que en la infección crónica por VHC acelera la progresión de la fibrosis (71-73). Si bien no está definida la cantidad a partir de la cual ocurre esto, hay datos que apoyan un efecto continuo de la ingesta de alcohol (74). Además, en distintos estudios de cohortes es un predictor independiente de morbi-mortalidad (73) y de desarrollo de hepatocarcinoma (71).

B) Sobrepeso: Estudios de cohorte retrospectivos y prospectivos (75-76) en población sin factores de riesgo de enfermedad hepática y monoinfectados por VHC han documentado que la obesidad, sobre todo un IMC >30 kg/m², es un factor de riesgo de esteatohepatitis de origen no alcohólico que favorece la progresión de la enfermedad hepática asociada al VHC y podría ser un predictor negativo de respuesta al tratamiento del VHC (77).

C) Medidas para mejorar la adherencia: En gran medida el resultado del tratamiento está condicionado por la adherencia. Así, una dosis acumulada de pegIFN- α /RBV mayor del 80%/80% de la inicialmente prevista y una duración mayor del 80% de la programada para el régimen terapéutico escogido (regla del 80/80/80), son factores predictores de respuesta viral (78-81). La adherencia en el paciente coinfectado puede estar influenciada por múltiples factores y comorbilidades que constituyen factores limitantes para recibir tratamiento tanto en los ensayos clínicos como en la vida real (81). Entre ellas se encuentran las adicciones activas (alcohol, psicofármacos y otras drogas ilícitas), las alteraciones psiquiátricas (depresión, estrés, síndrome bipolar,

esquizofrenia) que además, pueden superponerse a los EAs del tratamiento anti-VHC, así como la dificultad de compatibilizar múltiples tratamientos como sus EAs. El abordaje de este problema exige un equipo de salud básico formado al menos por médico y enfermera, accesibles, con un programa de revisiones frecuentes, que realice una evaluación individual de cada paciente, incluyendo su situación laboral, apoyo familiar y social, solicite la implicación de otras disciplinas sanitarias (psicólogos, psiquiatras y trabajadores sociales), informen del tipo de tratamiento (forma de administración, eficacia, EAs más frecuentes) y faciliten educación sanitaria (hábitos de vida sanos, síntomas de alarma, reproducción, vida laboral y otros tratamientos) (31,82). Asimismo, es deseable la implicación familiar que abarque todas las fases de este proceso por el apoyo y motivación que pueden dar a los pacientes, así como para el control de la medicación, detección de síntomas de alarma, y conocimiento y resolución de EAs frecuentes.

4.5.2. Indicaciones

Aunque, a priori, todos los pacientes coinfectados podrían ser susceptibles de tratamiento, en diferentes cohortes éste se ofrece a menos del 50% de los enfermos (83-85). La selección del paciente y el inicio del tratamiento deben realizarse valorando la situación de las dos infecciones, las comorbilidades y la adherencia previa. Respecto a la infección por el VIH, no se ha observado que la carga viral del VIH sea un factor predictor de RVS. En los pacientes con TAR, la presencia de una viremia detectable puede reflejar una falta de adherencia que debe ser evaluada y corregida antes del inicio del tratamiento del VHC. Por otro lado, los datos existentes sobre la influencia de la inmunidad basal (CD4+) en la respuesta al tratamiento son contradictorios; así, unos CD4+ >300/mm³ resultaron ser un factor predictivo de RVS en un primer análisis retrospectivo de la cohorte del grupo HEPAVIR (86), mientras que en el subestudio del Apricot (87) y en un análisis específicamente dirigido a abordar este problema de la cohorte del grupo HEPAVIR (88) la eficacia del tratamiento no difirió significativamente en función del recuento de CD4+ o en pacientes con CD4+ mayores y menores 250/mm³, respectivamente, aunque las reducciones de dosis y retiradas por razones de seguridad pueden ser más frecuentes en los pacientes con CD4+ más bajos.

A los predictores virológicos basales del VHC ya conocidos de RVS (genotipo 2 ó 3, ARN-VHC plasmático ≤600.000 u 800.000 UI/ml) se ha añadido recientemente la presencia del genotipo CC del gen de la IL28B como predictor independiente de RVS (89,90) con impacto sobre todo en los genotipos 1 y 4. La presencia de estos marcadores tiene un efecto acumulativo sobre la RVS (0,1,2,3/12,22,68 y 100% de RVS) (89). En pacientes con marcadores virológicos del VHC basales predictores de RVS, la evaluación de la fibrosis no debe afectar a la decisión terapéutica de la infección crónica por VHC; en cambio, en pacientes con predictores virológicos de respuesta desfavorables, la presencia de fibrosis significativa identifica el grupo de pacientes que deben ser tratados independientemente de sus características basales.

En pacientes con cirrosis en estadio B de Child el tratamiento se asocia a mayor riesgo de descompensación hepática (91,92), dadas las escasas y complicadas expectativas terapéuticas actuales, la decisión de iniciar tratamiento debe tomarse individualizada y con un control más estrecho durante el tratamiento.

4.5.3. Contraindicaciones

Son de aceptación general las siguientes contraindicaciones absolutas: Gestación o rechazo a medidas anticonceptivas, hipersensibilidad conocida a los fármacos utilizados, síndrome depresivo mayor no controlado, comorbilidad médica grave y/o no controlada (EPOC, diabetes, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca), enfermedad tiroidea no tratada y citopenias que con el tratamiento puedan hacer peligrar la vida del paciente o acentuar gravemente una patología asociada. Otras contraindicaciones son: Consumo de grandes cantidades de alcohol, consumo activo y continuado de opiáceos o cocaína, excluyendo metadona u otros fármacos usados en el tratamiento sustitutivo de la dependencia a opiáceos, trasplante de órgano sólido diferente al hepático, enfermedad autoinmune que puedan exacerbarse con el tratamiento con interferón y cirrosis hepática descompensada.

Recomendaciones:

- *En el paciente coinfectado por VIH y VHC se debe aconsejar hábitos de vida saludable que incluyen la abstinencia alcohólica y corrección de los desequilibrios alimenticios en pacientes con sobrepeso (A-IIb).*
- *Dada la complejidad del manejo del paciente coinfectado en tratamiento dual, éste debe realizarse por un equipo de salud multidisciplinar, dirigido por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de estos pacientes, fácilmente accesible, con revisiones frecuentes y un soporte familiar de apoyo, que permitan la detección precoz de síntomas de alarma (A-IIIb).*
- *Se debe recomendar tratamiento a todos los pacientes coinfectados con genotipo del VHC 2 ó 3 (A-Ia) y con genotipo 1 ó 4 que tengan carga viral del VHC basal baja y genotipo de IL28B CC (A-IIa).*
- *En aquellos pacientes coinfectados con genotipos del VHC 1-4, carga viral del VHC basal alta y genotipo de IL28B desfavorable se debe considerar diferir el inicio de la terapia, hasta que haya nuevas opciones disponibles, al menos si el paciente no tiene datos de fibrosis avanzada (C-IIa).*

4.5.4. Fármacos: Dosis y duración

4.5.4.1. Interferón pegilado alfa y ribavirina

El desarrollo de estos fármacos en el tratamiento del VHC se realizó inicialmente en pacientes mono infectados y parte de las recomendaciones están basadas en resultados en ellos, por lo que antes haremos mención de los resultados en estos pacientes. Aunque algunos estudios han sugerido una mayor eficacia de pegIFN- α 2a (93,94), en otros no se han objetivado diferencias significativas en la eficacia entre ambas formas de pegIFN- α (69). En varios ensayos clínicos se ha demostrado la superioridad de pegIFN- α 2a y 2b sobre IFN-

α 2a y 2b (95-98), así como mejores tasas de respuesta con la combinación con RBV (98-110) sirviendo de base para las recomendaciones de dosis y duración del tratamiento en base al genotipo responsable. En ellos, la dosis de pegIFN- α 2a utilizada fue de 180 μ g/semana (99,100), aunque en los estudios de búsqueda de dosis, las tasas de RFT y RVS fueron iguales con 135 μ g que con 180 μ g/semana en todos los genotipos (n=425) (99) y 90 μ g (n=38) se mostró tan eficaz como 180 μ g/semana (n=39) en genotipo 2/3 (69). Asimismo, en una serie de 100 pacientes consecutivos con genotipo 2/3 se observó una tasa de RVS del 85% (96% en pacientes con viremia negativa en semana 4) con 135 μ g/semana junto con RBV (11 mg/kg) durante 24 semanas (102). Respecto al pegIFN- α 2b, en los ensayos clínicos se ha utilizado una dosis de 1,5 μ g/kg/semana (98,103) aunque 1 μ g/kg/semana se ha mostrado igual de eficaz para todos los genotipos (69) y en pacientes con genotipo 2/3 las tasas de RVS fueron similares con 0,75 (n=37) o 1,5 μ g/kg/semana (n=41) a pesar de tratarse de pacientes con fibrosis hepática severa o cirrosis (104). Con la administración de dosis elevadas de pegIFN- α durante las primeras 12 semanas para luego continuar con la dosis estándar no se consigue una mayor tasa de RVS (105-107).

En cuanto a las dosis de RBV, está bien establecido que dosis mayores de 800 mg/día en pacientes con genotipo 2/3 no aportan beneficio adicional ni tampoco una duración del tratamiento superior a 24 semanas (100,103). Incluso con 400 mg/d se han observado las mismas tasas de RVS que con 800 mg/día (n=242) junto con 180 μ g/semana de pegIFN- α 2a durante 24 semanas (108). En cambio, en pacientes con genotipo 1 tratados con pegIFN- α 2a 180 μ g/semana las tasas de RVS fueron más elevadas cuando la dosis de RBV se ajustó en función del peso (1.000-1.200 mg/día para pacientes con <75 kg y para los de \geq 75 kg, respectivamente) y cuando la duración del tratamiento fue de 48 semanas, comparado con 800 mg/día (24 ó 48 semanas), tanto en viremias altas como bajas (n=521) (100). Se han publicado mejores resultados (diferencias por intención de tratar del 5,1% y del 5,8% en el análisis "en tratamiento") con pegIFN- α 2b con dosis de RBV ajustada a peso (\leq 65 kg: 800 mg/d, >65-85 kg: 1.000 mg/d, >85-105 kg: 1.200 mg/d y >105 kg: 1.400 mg/d) vs. 800 mg/d, pero este beneficio tan sólo se observó en pacientes con viremias elevadas (>600.000 UI/ml) (69). Sin embargo, en el ensayo clínico PROGRESS el aumento de la dosis de RBV a 1.400 mg/d en pacientes con genotipo 1 y peso entre 85 y 95 kg y a 1.600 mg/d en aquellos con >95 kg no resultó en mayores tasas de RVS respecto a la dosis estándar de 1.200 mg/d (107).

La duración del tratamiento se programa inicialmente a 48 semanas en pacientes con genotipo 1/4, aunque en pacientes con viremias <400.000 UI/ml y RVR podría acortarse a 24 semanas sin comprometer la eficacia (109-113), mientras que los pacientes con RVP pero viremia aún positiva en semana 12, es decir, respondedores lentos, podrían beneficiarse de una prolongación del tratamiento a 72 semanas, ya que se reduce el número de recidivas en pacientes que completan el tratamiento con un buen cumplimiento (108-113), aunque la tasa de abandonos es mayor cuando se prolonga el tratamiento a 72 semanas.

En el caso de genotipo 2/3 la duración habitual del tratamiento es de 24 semanas aunque en pacientes con viremias <400.000 UI/ml y RVR podría acortarse a 12 - 16 semanas (114,115).

En los ensayos clínicos los factores sistemáticamente relacionados con la RVS han sido el genotipo, la viremia basal, la RVR y la RVP. El reconocimiento del alto valor predictivo negativo de RVS de la ausencia de

una RVP (viremia negativa o una reducción $\geq 2 \log_{10}$ respecto a la basal) tras 12 semanas de tratamiento hace recomendable la interrupción del tratamiento en estos casos (98-100,103,117).

4.5.4.2. Interferón pegilado más ribavirina en pacientes coinfectados por el VIH

Al igual que en pacientes mono infectados, la combinación de pegIFN- α y RBV es la que mejores resultados ha dado hasta ahora, habiéndose demostrado en dos ensayos clínicos con pegIFN- α 2a (180 μg /semana) (18,20) y cuatro con pegIFN- α 2b (1,5 μg /kg/semana) (19,21, 118,119), en los que las tasas de RVS oscilaron entre el 17% y el 46% para los genotipos 1-4 y entre el 43% y el 71% en genotipo 2-3. Datos retrospectivos de una serie con un elevado número de pacientes (120) y de un ensayo clínico con relativamente pocos casos que también se incluyeron en la serie mencionada (121) no han mostrado diferencias significativas en la eficacia entre ambas formas de pegIFN- α en pacientes coinfectados. La dosis de RBV utilizada en pacientes coinfectados, por lo general, ha sido de 800 mg para todos los genotipos por temor a mayores EAs que en mono infectados o a interacciones medicamentosas. En sólo 3 de estos ensayos clínicos se han utilizado dosis mayores: en el de Chung et al. (20) se inició con 600 mg/d y se aumentó 200 mg/d mensualmente hasta alcanzar los 1.000 mg/d y en dos de Laguno et al. (21,121) la dosis se ajustó al peso (<60 kg: 800 mg/d, 60-75 kg: 1.000 mg/d y >75 kg: 1.200 mg/d). Aunque no existen estudios comparativos de la eficacia de distintas dosis de RBV en pacientes coinfectados por VIH y VHC con genotipo 2-3, dada la peor respuesta que presentan estos pacientes en comparación con los mono infectados y que en los estudios más recientes (122,123), en los que se ha usado RBV ajustada a peso, las tasas de respuesta han sido más altas que en los iniciales, es muy común usar RBV ajustada a peso en pacientes coinfectados con estos genotipos, y el panel estima que esta actitud es razonable.

En todos los ensayos se ha empleado una duración de 48 semanas independientemente del genotipo excepto en los de Laguno et al. (21) y Crespo et al. (119) en los que los genotipos 2/3 fueron tratados durante 24 semanas (14 pacientes con viremia <800.000 UI/ml y 31 pacientes, respectivamente) con pegIFN- α 2b y RBV, con RVS similares a tratamientos más prolongados en otros ensayos, aunque dado que son ensayos diferentes y el escaso número de pacientes en estos últimos no permiten obtener conclusiones definitivas. No existen ensayos en pacientes coinfectados en los que se hayan comparado distintas dosis de RBV ni distintas duraciones de tratamiento en genotipos 2/3 aunque sí datos de series de pacientes. En una de ellas (estudio PRESCO) (122) los pacientes fueron tratados con pegIFN- α 2a (180 μg /semana) y RBV (<75 kg: 1.000 mg/d, ≥ 75 kg: 1.200 mg/d) durante 24 (genotipos 2/3; n=152) ó 48 semanas (genotipos 1/4; n=237). A mitad del estudio, éste se modificó de forma que a los genotipos 2/3 se les propuso completar 48 semanas y a los genotipos 1/4 72 semanas de tratamiento. La tasa de RVS fue del 35% en los genotipos 1/4 tras 48 semanas de tratamiento mientras que la mayoría de pacientes rechazaron la opción de 72 semanas, completando esta duración tan sólo 9 de ellos. En los genotipos 2/3 las tasas de RVS fueron del 67% en los tratados 24 semanas y del 82% en los que recibieron 48 semanas, con un porcentaje de recidivas entre los que alcanzaron RFT del 15 y 12%, respectivamente, aunque en el análisis multivariado la prolongación del tratamiento no estuvo asociada a la RVS. Asimismo, en una serie retrospectiva del grupo HEPAVIR la prolongación del tratamiento a 48 semanas en estos genotipos (n=114) no mejoró la tasa de RVS (74% vs. 54%) aunque las dosis de RBV administradas no fueron uniformes (86). En

otras series de pacientes con genotipos 2/3 tratados con pegIFN- α 2a ó 2b y 800 mg/d de RBV durante 24 semanas, las tasas de RVS fueron del 57,5% y del 44% con recidivas del 24,3% y del 32%, respectivamente (123,124). En pacientes coinfectados también se ha comprobado el alto valor predictivo negativo de RVS de la ausencia de una RVP (19,21,120), así como una RVR como marcador de RVS (70,126), aunque el intento de acortar la duración del tratamiento en función de estas respuestas tan sólo se ha llevado a cabo en muy pocos pacientes (127).

La estrategia de inducción con dosis más elevadas de pegIFN- α 2a (270 μ g/semana) durante las 4 primeras semanas para continuar con la dosis estándar (180 μ g/semana) junto con RBV 1.000-1.200 mg/d no ha demostrado mejores tasas de RVP (128) ni tampoco dosis elevadas de RBV (2.000 mg/d) durante las primeras 4 semanas han dado lugar a tasas de RVR más elevadas (129).

4.5.4.3. Proximos fármacos frente al VHC

En cuanto a los inhibidores de la serin proteasa (telaprevir, boceprevir) y a los inhibidores de la polimerasa del VHC aún se encuentran en ensayos clínicos en fase II o más precoces en pacientes mono infectados y, aunque los resultados parecen prometedores en asociación con pegIFN- α y RBV, no existe experiencia en pacientes coinfectados.

Recomendaciones:

- *En pacientes con genotipos 1 ó 4 debe iniciarse el tratamiento con pegIFN- α 2a (180 μ g/semana) ó 2b (1,5 μ g/kg/semana) junto con RBV ajustada al peso repartida en 2 tomas al día (<60 kg: 800 mg/d, 60-75 kg: 1000 mg/d y >75 kg: 1200 mg/d) con una duración de 48 semanas, suspendiéndolo antes si no se evidencia RVP (viremia negativa o reducción $\geq 2 \log_{10}$ respecto a la basal) (A-Ia). Aquellos pacientes con RVP parcial (reducción $\geq 2 \log_{10}$ respecto a la basal) pero viremia aún positiva en semana 12 y negativa en semana 24 podrían beneficiarse de una prolongación del tratamiento hasta 72 semanas (B-Ib).*
- *En pacientes con genotipos 2 ó 3 debe iniciarse el tratamiento con pegIFN- α 2a (180 μ g/semana) ó 2b (1,5 μ g/kg/semana) junto con RBV ajustada al peso repartida en 2 tomas al día (<60 kg: 800 mg/d, 60-75 kg: 1.000 mg/d y >75 kg: 1.200 mg/d), con una duración de 48 semanas, suspendiéndolo antes en los casos que no se evidencie RVP (A-Ia). En los pacientes con ARN-VHC plasmático <600.000 UI/ml y RVR el tratamiento podría acortarse a 24 semanas (B-Ia).*

4.5.5. Factores predictores de respuesta al tratamiento

Las tasas de RVS en pacientes coinfectados por el VIH son significativamente menores que en los pacientes mono infectados; además, las posibilidades de respuesta no son iguales en todos los pacientes, dependiendo de la presencia de determinados factores que pueden influir en el éxito final del tratamiento. La evaluación previa de estos factores ayudará a seleccionar aquellos pacientes con mayores posibilidades de curación, animándolos a iniciar el tratamiento, así como a individualizar los regímenes, tomando decisiones sobre la duración o suspensión de éste. En caso de ser factores dependientes del huésped, en algunos casos se podrá actuar intentando modificarlos antes de iniciar el tratamiento, con objeto de aumentar la probabilidad de respuesta. En general, los predictores de respuesta al tratamiento en los pacientes coinfectados (18-21,120,121,125) coinciden con los descritos en pacientes mono infectados, siendo los principales el genotipo y la viremia VHC basal, aunque alguno, como la resistencia a la insulina, no ha quedado claramente demostrado en coinfectados (130). Hay otros, propios de los pacientes coinfectados, como los referidos al TAR concomitante, estando últimamente muy discutido el uso de abacavir (ABC), ya que se ha visto que los pacientes que recibían un TAR conteniendo dicho fármaco tenían tasas menores de RVS, frente a los que recibían un TAR con tenofovir (TDF); la diferencia era aún mayor en los que recibían una dosis más baja de RBV, especulándose sobre una posible interferencia de ABC sobre la acción antiviral de la RBV, tal como se señala más adelante en el capítulo sobre TAR en el paciente coinfectado por VIH/VHC en este documento (131). Estos y otros factores se detallan en la siguiente tabla:

Tabla 4. Factores predictores de respuesta al tratamiento.

| Factores del paciente | Factores virales | Tratamiento |
|------------------------------------|---|--|
| Raza caucásica | Genotipo 2,3 | Dosis adecuada de pegIFN- α |
| Edad más joven | ARN-VHC <600-800.000 UI/ml | Dosis adecuada de RBV |
| Fibrosis más leve | Viremia indetectable en semana 4 | No usar AZT/ddI/ABV |
| IMC bajo | | Buen cumplimiento |
| No resistencia a la insulina | | Concentraciones plasmáticas de IFN- α |
| No esteatosis hepática | | Concentraciones plasmáticas de RBV (datos contradictorios) |
| No abuso de tóxicos | | |
| No enfermedad psiquiátrica | | |
| Genotipo de IL28B favorable | | |

* En negrita los factores claramente asociados a una mayor tasa de RVS

4.5.6. Retratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados por VIH/VHC

A pesar del aumento de eficacia con los tratamientos basados en la nueva formulación de IFN- α , las tasas de RVS globales apenas superan el 40%, siendo menores en genotipos 1 y 4. Además, la alta incidencia de

EAs hace que, con bastante frecuencia (25-39%), sea necesario interrumpir o bien reducir la dosis de los fármacos administrados, comprometiendo así las probabilidades de alcanzar una RVS. Todo esto hace que exista en las consultas un elevado número de pacientes en los que no hemos conseguido una RVS y, por tanto, están en riesgo de progresión de la hepatopatía. Los datos sobre retratamiento en pacientes coinfectados son escasos (132-135) y en grupos de pacientes no homogéneos, por lo que las recomendaciones están basadas sobre todo en resultados en pacientes monoinfectados.

Al plantear un retratamiento en estos pacientes, lo primero que se debe mirar es el régimen previo: fármacos y dosis utilizadas y si se consiguió respuesta virológica y en qué momento. Entre las posibles causas de fracaso del tratamiento previo, destacar el empleo de 1) terapias subóptimas (monoterapia con IFN- α , IFN- α y RBV o RBV a dosis bajas), 2) dosis insuficientes (por incumplimiento del paciente o reducción de dosis por EAs), 3) periodo de tiempo insuficiente (en respondedores lentos la duración programada puede no haber sido suficiente) y 4) verdaderos no respondedores a pesar de tratamiento óptimo y con duración adecuada.

En los pacientes tratados previamente con IFN- α con o sin RBV, existe evidencia de que pueden beneficiarse de un retratamiento con pegIFN- α y RBV ajustada a peso, aunque las tasas de respuesta alcanzadas son significativamente menores que en pacientes previamente no tratados. En el mayor estudio realizado hasta la fecha en pacientes monoinfectados (136), se evaluó la eficacia de un retratamiento con pegIFN- α 2b y RBV ajustada a peso en 2.333 pacientes con fibrosis significativa o cirrosis que habían fracasado a un tratamiento previo con IFN- α y RBV. Se alcanzó una RVS en un 22%, observándose mayor porcentaje de RVS en los que previamente habían recidivado tras obtener RFT vs. los no respondedores (38% vs. 14%) y en los que se trataron previamente con IFN- α y RBV vs. los que se trataron con pegIFN- α y RBV (25% vs. 17%). En pacientes no respondedores a un tratamiento previo con pegIFN- α 2b y RBV retratados con pegIFN- α 2a y RBV se han observado tasas de RVS del 7 al 14%. Es resaltable el valor predictivo que en este estudio mostró la RVP completa (ARN negativo en semana 12), tanto el valor predictivo positivo, ya que los pacientes que la alcanzaron tuvieron tasas de RVS del 56%, frente al 12% de los pacientes que disminuyeron la viremia ≥ 2 log, sin alcanzar la negativización, como el valor predictivo negativo que fue del 100%, con lo cual parece razonable tratar 12 semanas y suspender el tratamiento en aquellos pacientes que no la alcancen. Otros factores predictores de respuesta, también encontrados en otros estudios de retratamiento fueron la presencia de fibrosis leve-moderada, genotipo no 1 y viremia basal baja (137-139).

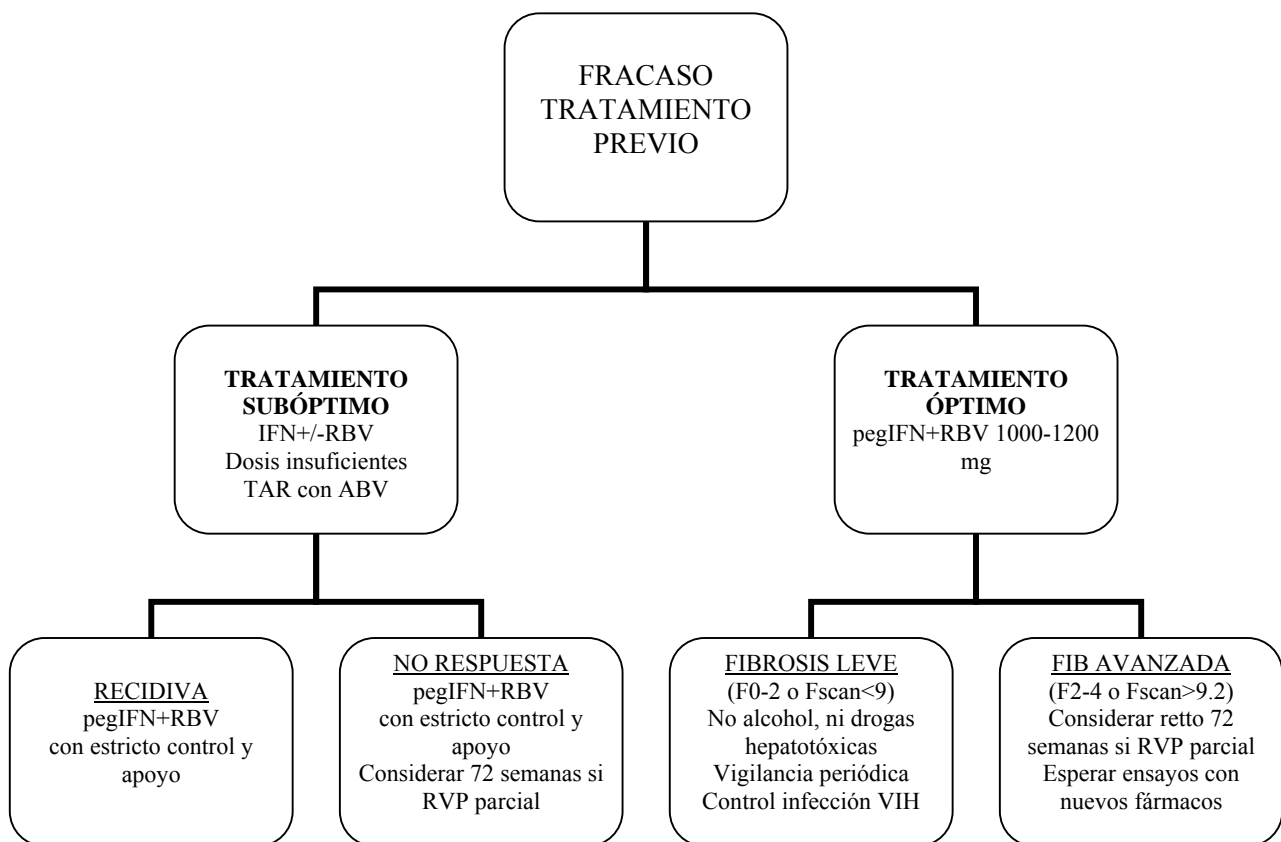
En el caso de que en el tratamiento previo las dosis no hayan sido suficientes por incumplimiento o por aparición de EAs, es razonable un nuevo intento de tratamiento con estrategias de apoyo dirigidas tanto a mejorar la adherencia, como a un adecuado manejo de dichos EAs, con vigilancia y tratamiento de síntomas psiquiátricos, tratamiento previo de adicciones, adecuación del TAR concomitante o manejo de la anemia y leucopenia con factores de crecimiento si ello fuera necesario para evitar reducciones de dosis.

En los pacientes que recidivaron tras un tratamiento previo, pero tuvieron una respuesta lenta sin negativizar la viremia hasta la semana 24, podría intentarse un nuevo curso de tratamiento alargando la duración a 72 semanas (111-113), aunque en el único estudio que ha explorado esta estrategia en pacientes coinfectados no se ha podido valorar la eficacia por una tasa muy elevada de abandonos en el brazo de 72 semanas (122). Con

la utilización de dosis altas de pegIFN- α durante las primeras 12 semanas no se ha observado un aumento de eficacia en términos de RVS (128).

Globalmente, no hay evidencia de que un tratamiento de mantenimiento con pegIFN ofrezca algún beneficio a pacientes no respondedores con fibrosis avanzada (140), aunque en dos estudios (136,141) parece que puede ser beneficioso, en términos de supervivencia libre de descompensaciones, en el subgrupo de pacientes con hipertensión portal de base.

Figura 2. Algoritmo de retratamiento de la hepatitis crónica C en coinfectados VIH/VHC.



Recomendaciones:

- *La decisión de retratamiento debe ser individualizada, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad hepática, el tratamiento previo, la respuesta observada, la tolerancia previa, el cumplimiento, el genotipo viral y otros factores predictores de respuesta (B-III). Entre las situaciones en las que cabe plantearse un retratamiento están:*
 - *Fracaso de un tratamiento previo con IFN- α convencional con o sin RBV (A-Ib).*
 - *Fracaso de un tratamiento previo con pegIFN- α y RBV, en el que las dosis de alguno de los fármacos fue insuficiente por bajo cumplimiento o EAs que obligaron a disminuirlas, considerando subsanables estas circunstancias (A-IIIb).*
 - *Recidiva tras tratamiento con pegIFN- α y RBV a dosis óptimas, pero con “respuesta virológica lenta” (negativización de viremia en semana 24), alargando el tratamiento a 72 semanas (B-IIb).*
 - *En general, en pacientes no respondedores con fibrosis avanzada no se recomienda el tratamiento de mantenimiento con pegIFN a dosis bajas, aunque podría considerarse en aquellos pacientes con hipertensión portal (C-Ib).*

4.5.7. Manejo de los efectos adversos del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina

Los EAs son clasificados en leves, moderados o severos, de acuerdo a la escala de la Organización Mundial de la Salud (142). La frecuencia de los EAs del tratamiento del VHC en enfermos coinfectados por VIH, procedentes de distintos estudios prospectivos (18-21,119-121,126), se indican en la tabla 5.

Tabla 5. Efectos adversos atribuibles al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en enfermos coinfectados por VHC y VIH

| | Porcentaje de enfermos afectados |
|---|----------------------------------|
| Efectos generales | 47 - 89 |
| Síndrome pseudogripal | 61-89 |
| Astenia | 44-71 |
| Anorexia | 20-44 |
| Pérdida de peso | 24-67 |
| Efectos hematológicos | 10-42 |
| Neutropenia <750 células/mm ³ | 20-42 |
| Anemia (Hemoglobina <10 g/dl) | 13-20 |
| Trombopenia < 100.000 células/mm ³ | 3-6 |
| Efectos neuro-psiquiátricos | 20-65 |

| | | |
|---|--------|--------|
| Irritabilidad | | 16-36 |
| Depresión | | 11-42 |
| Insomnio | | 10-26 |
| Cefalea | | 13-18 |
| Brotos psicóticos | | 1-4 |
| Suicidio | | 0,4 |
| <hr/> | | |
| Efectos cutáneos | 15-28 | |
| Reacción/inflamación en el lugar de la inyección | | 5-21 |
| Rash cutáneo | | 18 |
| Alopecia | | 8-28 |
| Incremento de la lipoatrofia | | 2 |
| <hr/> | | |
| Efectos digestivos | 17-30 | |
| Náuseas | | 30 |
| Diarrea inespecífica | | 25-28 |
| Dolor abdominal | | 2-5 |
| Elevación de transaminasas >10 veces límite superior normalidad | | 8-30 |
| Descompensación de hepatopatía preexistente | | 0-2 |
| Elevación de amilasa no acompañada de clínica | | 6 |
| Pancreatitis | | 1 |
| <hr/> | | |
| Efectos metabólicos y endocrinos | 0,8-12 | |
| Alteraciones tiroideas autoinmunes | | 0,8-12 |
| Acidosis láctica | | 0,2-2 |
| <hr/> | | |
| Otros | 1-40 | |
| Efectos adversos oftalmológicos | | 5-15 |
| Manifestaciones respiratorias (obstrucción nasal, tos) | | 12 |
| Reinicio del abuso de drogas | | 1 |
| <hr/> | | |

Los EAs severos (grado IV) aparecen en porcentajes que oscilan entre un 13 y un 17% de los casos (18-21,119-121,126).

Un metaanálisis de 5 ensayos clínicos aleatorizados demuestra que la incidencia de manifestaciones pseudogripales y de anemia es significativamente mayor en enfermos tratados con pegIFN y RBV que en los tratados con IFN más RBV, sin diferencias en la incidencia de depresión (143).

La retirada del tratamiento como consecuencia de los EAs de los fármacos es similar en enfermos tratados con pegIFN/RBV (8-17 % de los enfermos) o con IFN/RBV (12-21% de los enfermos) (18-21,119-121,126,143,144). Como consecuencia de los EAs, fundamentalmente psiquiátricos y hematológicos, se requieren modificaciones de las dosis de pegIFN en un 15-33 % y/o de RBV en un 22-36 % (18-21,119-121,126,143). Puesto que la eficacia del tratamiento depende de las dosis recibidas de medicación, es evidente que el control de los EAs es un efecto clave en la terapia con pegIFN y RBV.

Se detecta una mayor frecuencia de EAs en: a) Enfermos mayores de 60 años (145); b) Aquellos tratados con dosis más elevadas de RBV (≥ 1.000 mg/día) respecto a los tratados con menores dosis (800 mg/día) (18-20,146); c) Enfermos que inician el tratamiento con valores de linfocitos T CD4+ menores de $250/\text{mm}^3$, tal vez porque dicho grupo presenta una proporción mayor de enfermos con cirrosis hepática (86,87).

Por otro lado, los estudios sobre comparación de EAs entre pegIFN α 2a y α 2b muestran resultados controvertidos (120,121,147). Así, mientras Berenguer y colaboradores no detectan diferencias entre los EAs atribuibles a cada uno de los pegIFN empleados (120), los grupos de Laguno y de Mira detectan una mayor incidencia de EAs grado III-IV, y en concreto leucopenia y trombopenia en aquellos tratados con pegIFN α 2a (121,147).

La RBV está contraindicada en enfermos con insuficiencia renal grave y deben ajustarse las dosis en insuficiencia renal moderada o leve; sin embargo, existen algunas series retrospectivas en enfermos mono infectados por VHC en hemodiálisis que han empleado dosis estándar de RBV, con un porcentaje de EAs similar al de los enfermos con función renal normal (148,149). La RBV es potencialmente teratógena, contraindicándose el embarazo hasta los seis meses posteriores a la finalización del tratamiento (50).

Recomendaciones:

- ***La RBV está contraindicada en enfermos con insuficiencia renal grave y deben ajustarse las dosis en insuficiencia renal moderada o leve (A-IIa).***
- ***Las mujeres en edad fértil y sus parejas deben emplear al menos dos métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y al menos en los seis meses posteriores a su finalización (A-IIa).***

4.5.7.1. Síntomas generales

El síndrome pseudogripal se caracteriza por la aparición de fiebre, cefalea y artromialgias, que aparece pocas horas tras la inyección de pegIFN y tiene una duración de 1-3 días. Por la posible interferencia con la actividad del individuo, se recomienda que la dosis semanal de pegIFN se aplique en los días no laborables de la semana. Dichas manifestaciones disminuyen espontáneamente durante las primeras semanas de tratamiento (20). El tratamiento previo a la inyección con paracetamol 500 mg, y posteriormente a demanda, sin superar 2 gramos/día por la posible toxicidad hepática, así como hidratación adecuada pueden reducir los síntomas. Los antiinflamatorios no esteroideos tienen una potencial toxicidad hepática, renal y pueden causar alteraciones de la hemostasia (50), por lo que su uso está sujeto a controversia.

La pérdida media de peso en enfermos coinfectados durante tratamientos de 48 semanas es de unos 5 kg, similar a la de enfermos mono infectados por VHC (143,150). La pérdida de peso puede agravar la lipodistrofia debida al TAR. No existe un tratamiento específico para este EA.

Recomendaciones:

- *Para tratar el síndrome pseudogripal se recomienda la administración, previa a la inyección, de paracetamol 500 mg, oral, dosis que se puede repetir cada 6-8 horas, sin superar 2 gramos/día, así como hidratación adecuada (B-IIIa).*
- *Evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos, salvo en casos claramente indicados por otros motivos (B-IIIa).*

4.5.7.2. Efectos adversos hematológicos

La incidencia de toxicidad hematológica severa de cualquier tipo es de un 34-49% (147,148). Los factores asociados independientes a la misma son la presencia de cirrosis, el uso de zidovudina (AZT), y un nivel de hemoglobina (Hb) basal menor de 14 g/dl (147). El empleo de pegIFN α 2a se ha asociado en algunos estudios con una mayor incidencia de estos efectos (121,147), aunque este dato no se ha demostrado en otros estudios (120). Las modificaciones de las dosis como consecuencia de EAs hematológicos ocurren en porcentajes que oscilan entre un 5 y un 28% (por neutropenia), 4,5 y 17% (por anemia) y 0-7% (por trombopenia) (18-21,119-121,126).

A) Neutropenia

Se detecta neutropenia con cifras de polimorfonucleares (PMN) menores de 750/mm³ y de 500/mm³ en un 18-27% y 5-7%, respectivamente (18,20,87,147). El descenso en las cifras de PMN puede observarse ya en las primeras 2 semanas de tratamiento y tiende a estabilizarse en las siguientes 4-6 semanas (151). Los únicos factores de riesgo establecido son una cifra basal de PMN <2.500-3.000/mm³ y un peso <60-65 kg (147). El recuento de PMN se normaliza rápidamente tras suspensión de pegIFN (151). No existe relación entre el desarrollo de neutropenia o la cifra nadir de PMN (<1.000 o <750 células/mm³) y la incidencia de infección (153-155). Igualmente, no ha sido demostrada la utilidad de factor estimulante de colonias granulocitarias (G-CSF) para evitar la reducción de dosis de pegIFN con el objetivo de conseguir mantener la proporción de sujetos con RVS (156-157).

Recomendaciones:

- *No se recomienda tomar medida alguna ante valores de PMN mayores de 500 cel/mm³, aunque sí un seguimiento analítico estrecho cuando las cifras de PMN se acerquen a este valor (C-IIIa).*
- *Ante valores de PMN por debajo de 500/mm³ se recomienda iniciar tratamiento con G-CSF a dosis de 300 μ g 2 veces/semana, y la reducción de la dosis de pegIFN si esta medida no fuera eficaz (C-IIIa).*

B) Linfopenia. Disminución de linfocitos T CD4+

El tratamiento con IFN se asocia a una disminución de la cifra absoluta (pero no relativa) de linfocitos T CD4+/mm³, del 40-50 % respecto a la basal, que se produce ya en las primeras semanas, alcanzando el nadir en la semana 12 (151). Este descenso no se asocia a una incidencia incrementada de infecciones oportunistas asociadas a SIDA (18,126,86). A pesar de estos datos, se han comunicado casos de infecciones oportunistas en enfermos tratados frente al VHC por lo que se sugiere que los enfermos coinfectados con inmunosupresión avanzada reciban profilaxis primaria y secundaria eficaz (86). En caso de no existir profilaxis eficaz no se debería plantear iniciar esta terapia. Tras la suspensión del tratamiento, se recupera la cifra basal de linfocitos T CD4+ (151).

Recomendaciones:

- ***Los pacientes coinfectados por VIH/VHC con inmunodeficiencia grave deben recibir profilaxis primaria y secundaria eficaz durante el tratamiento con pegIFN y RBV (B-IIIa).***

C) Anemia

El IFN suprime rápidamente la hematopoyesis. Tras la suspensión del mismo ocurre una respuesta reticulocitaria rápida, tendente a normalizar la concentración de Hb (152). Por otro lado, la anemia hemolítica extravascular es un efecto secundario propio de RBV (158).

El descenso medio de la concentración de Hb es de 3,2 g/dl y se observa a lo largo de todo el tratamiento. Se detecta anemia moderada (8,5 g/dl < Hb < 10 g/dl) en un 13% de los enfermos y grave (Hb < 8,5 g/dl) en un 3%. La presencia de anemia severa se asocia a una concentración basal disminuida de Hb y a una caída notable de la misma en las primeras 4 semanas (147-148). El empleo de AZT en el TAR concomitante se asocia a una incidencia incrementada de anemia, pero no de otras citopenias (21,126,147,148,159,160). Cuando esté indicada, según las recomendaciones descritas a continuación, la reducción de la dosis de RBV debe hacerse de forma gradual (200 mg/semana) y con valoraciones semanales (161), ya que disminuciones más bruscas de la dosis de RBV (reducción a 600 mg/día y suspensión en el caso de que persista la situación) a menos de un 60 % de la dosis calculada, puede influir negativamente en la RVS (162,163). El empleo precoz de eritropoyetina (EPO) consigue incrementar la concentración de Hb y mejora la calidad de vida, permitiendo en muchos casos mantener constante la dosis de RBV (164).

Recomendaciones:

- ***Debe evitarse el uso de AZT como parte del TAR concomitante (A-IIa).***

- *En todos los casos de desarrollo de anemia deben ser incluidos el recuento de reticulocitos, concentración sérica de hierro, transferrina y ferritina y de ácido fólico en el estudio de estos enfermos y aplicarse terapia sustitutiva en caso de déficit (B-IIIa).*
- *En pacientes con cifras de Hb >10 g/dl, no es necesaria ninguna intervención, excepto si ha habido un descenso de Hb >4 g/dl en las primeras 4 semanas o existe descompensación de enfermedades crónicas previas, fundamentalmente cardiovasculares. En este último caso se recomienda el uso de EPO, a dosis de 40.000 UI/semana y/o transfusión de concentrados de hematíes en función de la clínica (C-IIIa).*
- *En enfermos que desarrollan anemia con una concentración de Hb entre 8 y 10 g/dl, se recomienda EPO a dosis de 40.000 UI/semana, incrementando la dosis a 60.000 UI/semana si tras 2 semanas de tratamiento no aumenta la concentración de Hb en al menos 1 g/dl (B-IIa). Si el tratamiento con EPO no consigue recuperar las cifras de Hb por encima de 10 g/dl, se recomienda la reducción gradual de la dosis de RBV en 200 mg/día y valoración tras una semana (C-IIIa).*
- *Ante cifras de Hb <8 mg/dl, se recomienda reducir la dosis de RBV gradualmente, o suspenderla de forma temporal o definitiva, o la administración de concentrados de hematíes, en función de la clínica del paciente (C-IIIa).*

D) Trombopenia

El tratamiento con pegIFN determina una disminución de un 10 a un 50 % en el recuento plaquetario, persistente durante la administración del fármaco y que desaparece tras la supresión de éste (165). Son factores predictores de la aparición de trombopenia un recuento basal de plaquetas < 175.000/mm³ y la presencia de cirrosis (147).

Existen casos de trombopenia inmune, precipitada por el tratamiento con IFN en estos enfermos, pero son infrecuentes (166). La trombopenia no suele asociarse a hemorragias, salvo que el enfermo presente cirrosis hepática, hipertensión portal o descenso de las cifras de plaquetas bajo 30.000/mm³ (87,147,167). La reciente aparición de factores estimulantes de la trombopoyesis, aún no aprobados en el tratamiento de la trombopenia inducida por el tratamiento anti-VHC, posiblemente modifique en un futuro el manejo de estos enfermos (168).

Recomendaciones:

- *La dosis de pegIFN debe reducirse en caso de recuento de plaquetas menor de 30.000/mm³ y suspenderse en caso de que dicho valor sea inferior a 20.000/mm³, siempre teniendo en cuenta el nivel de plaquetas al inicio del tratamiento, el ritmo de descenso y las manifestaciones clínicas asociadas (C-IIIa).*

4.5.7.3. Efectos adversos psiquiátricos

Entre ellos figuran irritabilidad, astenia, cambios en el comportamiento, disminución de la libido, pérdida de concentración, depresión, cefalea, vértigo y convulsiones en pacientes epilépticos. Aunque pueden aparecer a lo largo de todo el periodo de tratamiento, habitualmente están presentes ya en las primeras 12 semanas (169). Están relacionados con los elevados porcentajes de enfermedad psiquiátrica o de abuso de drogas previos y con los efectos del IFN sobre la secreción o efectos de la serotonina (170). Otro de los posibles factores contribuyentes es el uso de ARV con efectos neuropsiquiátricos, en concreto efavirenz (EFV). En un estudio retrospectivo (n = 266) caso-control, se ha comprobado una mayor incidencia de alteraciones del humor, (tristeza, apatía), pero no de otros síntomas psiquiátricos ni de empleo de antidepresivos, en tratados con EFV durante la terapia frente a VHC (171).

El más frecuente de los EAs psiquiátricos suele ser la depresión (20-42 %) (18-21,119-121,126). El riesgo de desarrollar depresión durante el tratamiento es mayor en mujeres, personas de edad avanzada y pacientes con antecedentes depresivos (170), en los que puede ser aconsejable pretratar el síndrome depresivo antes que el VHC o tratarlo de forma precoz y/o aplicar cuestionarios diagnósticos específicos para identificar aquellos pacientes en mayor riesgo de desarrollar un episodio de depresión y facilitar el acceso a una atención especializada. Los pacientes con enfermedad psiquiátrica previa deberían ser sometidos a una valoración psiquiátrica antes del inicio del tratamiento antiviral (172,173). Los fármacos de elección son los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS) (citalopram, fluoxetina, sertralina, venlafaxina, nefazodona o bupropión), seguros y bien tolerados en pacientes con hepatopatía crónica (174,175). El citalopram ha sido uno de los fármacos más usados y puede afirmarse que es efectivo en el tratamiento de la depresión en estos enfermos (21,121,174-176). Se recomienda iniciar el tratamiento con un solo fármaco e ir modificando las dosis en función de los efectos conseguidos. En aquellos pacientes en los que se objete anorexia y/o pérdida de peso durante el tratamiento con citalopram, debería usarse de forma preferente mirtazapina (175). En caso de ausencia de respuesta, se recomienda consulta psiquiátrica. La medicación antidepresiva debiera ser disminuida progresivamente hasta su eliminación, si hubiera desaparecido el problema, en el curso de 6 a 12 meses (177).

El insomnio, que aparece en un 10-26 % de los enfermos, puede ser tratado con zopiclona (si existe dificultad en conciliar el sueño) o zolpidem y trimipramina (en aquellos con sueño interrumpido y patrones de sueño acortado). Es importante distinguir entre insomnio aislado y asociado a depresión, que respondería al tratamiento de ésta; es particularmente eficaz en este último caso la mirtazapina (175,177). Son asimismo útiles técnicas de relajación y psicoterapia. La disfunción sexual masculina, en el contexto o no de un síndrome depresivo, puede ser agravada con el uso de IRSS, por lo que una alternativa en esta situación podría ser el bupropión (175,177). Se ha descrito un aumento de incidencia de suicidio en tratados con IFN. Ante la presencia de ideas o de intentos de suicidio, debe suprimirse inmediatamente la terapia anti-VHC y realizar una valoración psiquiátrica urgente (178).

Recomendaciones:

- *Se recomienda realizar una valoración psiquiátrica antes de iniciar el tratamiento en aquellos pacientes con enfermedad psiquiátrica significativa, y cuando fuese preciso, durante el seguimiento del paciente (A-IIIa).*
- *Debe prestarse especial atención y vigilancia a los pacientes cuyo TAR incluya EFV e inicien tratamiento con pegIFN (de forma simultánea o no), dada la posibilidad de un mayor riesgo de EAs neuropsiquiátricos. (B-IIa).*
- *En pacientes con antecedentes depresivos puede ser aconsejable pretratar el síndrome depresivo antes que el VHC o tratarlo de forma precoz (B-IIIb) y/o aplicar cuestionarios diagnósticos específicos para identificar aquellos pacientes en mayor riesgo de desarrollar un episodio de depresión y facilitar el acceso a una atención especializada (A-IIb). Los fármacos de elección son los IRSS (A-IIb).*

4.5.7.4. Efectos adversos cutáneos

Es frecuente la aparición de una mácula/pápula, eritematosa, en el lugar de la inyección de IFN, que desaparece espontáneamente en el curso de días. El exantema máculo-papular, pruriginoso, con afectación de tronco y extremidades habitualmente se relaciona con la RBV (179).

Recomendaciones:

- *Se recomienda la rotación del lugar de la inyección de pegIFN y, ocasionalmente, la aplicación de hielo (C-IIIb).*
- *El exantema máculo-papular, pruriginoso, con afectación de tronco y extremidades suele controlarse con hidratación, antihistamínicos o bajas dosis de corticoides por vía oral y, ocasionalmente, ante ausencia de respuesta a estas medidas, disminución de la dosis de RBV (C-IIIb).*

4.5.7.5. Efectos adversos metabólicos y endocrinológicos

El tratamiento con didanosina (ddI) se asocia a un riesgo incrementado de hiperlactacidemia, acidosis láctica (0,2-2%), hiperamilasemia (5-6%) y pancreatitis (1%) en enfermos tratados con INF y RBV (toxicidad mitocondrial). Debe vigilarse el desarrollo de malestar abdominal, fiebre, náuseas y vómitos y, en su caso, determinar las concentraciones séricas de ácido láctico y amilasa en estos enfermos; estos efectos son aún más notables si se emplea de modo concomitante estavudina (d4T), aunque no se ha demostrado una mayor incidencia de toxicidad mitocondrial con el uso exclusivo de d4T (18-19).

Existe una incidencia aumentada de hipotiroidismo (3-10%), secundario a tiroiditis de Hashimoto, y de hipertiroidismo (1-3%), asociado a tiroiditis o a enfermedad de Graves, durante el tratamiento anti-VHC. En general las disfunciones tiroideas se resuelven al concluir o suspender el tratamiento, aunque no siempre son reversibles (167). La aparición de alteración tiroidea es más frecuente en mujeres y en individuos con autoanticuerpos antitiroideos basalmente (181-185).

Recomendaciones:

- *El uso de ddI esté contraindicado en estos enfermos por el incremento de riesgo de toxicidad mitocondrial (A-Ia).*
- *Debe evitarse el uso de d4T siempre que sea posible, estando contraindicado su uso simultáneo con ddI por un mayor riesgo de toxicidad mitocondrial (A-IIa).*
- *El hipotiroidismo responde a hormona tiroidea y el hipertiroidismo a beta-bloqueantes, en casos de tiroiditis, y estos últimos más carbimazol en caso de enfermedad de Graves (B-IIb). En ocasiones puede ser necesario evaluar de forma individualizada la suspensión del pegIFN (C-IIIb).*

4.5.7.6. Efectos adversos digestivos

Se detectan náuseas, habitualmente leves y al inicio del tratamiento, en hasta un 30% de enfermos (18-21,119-121,126). Habitualmente ceden tras metoclopramida. Se ha comunicado el incremento en las concentraciones de transaminasas y un porcentaje de enfermos en los que se descompensa la cirrosis hepática preexistente (10% de enfermos cirróticos) durante el tratamiento (18-21,119-121,126). Los factores de riesgo de descompensación incluyen marcadores asociados a cirrosis avanzada (bilirrubina incrementada, plaquetas disminuidas, Hb disminuida) y tratamiento concomitante con ddI (91-92).

Recomendaciones:

- *La náusea puede ser mitigada mediante agentes procinéticos (metoclopramida o domperidona), administrados 30 minutos antes de la RBV. Estos fármacos pueden asimismo modificar la pérdida de apetito (C-IIIb).*

4.5.7.7. Otros efectos adversos

La miocardiopatía dilatada, arritmias o manifestaciones isquémicas se han descrito fundamentalmente en enfermos neoplásicos en tratamiento con IFN, pero no tanto en aquellos en terapia frente a VHC, cuyas dosis son notablemente inferiores (186,187).

Puede detectarse en estos enfermos un incremento de tos, como efecto secundario fundamentalmente de RBV. La existencia de aumento de tos y de disnea debe hacer considerar la posibilidad, infrecuente, de bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa, de neumonitis intersticial, sin olvidar la existencia concomitante y no asociada al tratamiento de neumonía bacteriana (188-189).

Se ha descrito asimismo la aparición o exacerbación de diferentes entidades autoinmunes en enfermos mono infectados por VHC en tratamiento con pegIFN y RBV: a) hematológicas: Ac antifosfolípido sin clínica añadida (190); b) neurológicas: Guillain-Barré, polineuritis, multineuritis, neuropatía autonómica, miastenia gravis (191-193); c) dermatológicas: alopecia areata y alopecia universalis, psoriasis, vitíligo, líquen plano o lupus subagudo (194-196); d) endocrinológicas, aparte de las tiroideas: Ac anti-corteza adrenal, anti-isletos pancreáticos -incluyendo en algún caso diabetes mellitus- e hipofisitis con hipopituitarismo (197-199). Habitualmente la supresión del tratamiento anti-VHC resuelve el cuadro.

Los EAs oftalmológicos, fundamentalmente exudados y hemorragias retinianas, pueden aparecer en un 5-15% de los enfermos, suelen ser asintomáticos, no comprometen la agudeza visual y habitualmente son reversibles tras la supresión del tratamiento antiviral. Los enfermos con más riesgo serían aquellos de edad más avanzada, hipertensos y/o diabéticos (167,173). En casos de neuritis óptica, está indicada la suspensión del tratamiento anti-VHC (167).

4.5.7.8. Monitorización de efectos adversos

Recomendamos la aplicación del siguiente esquema de monitorización.

| | Basal | Semana | | | | | Si clínica * |
|------------------------|-------|--------|----|----|----|----|--------------|
| | | 4 | 12 | 24 | 36 | 48 | |
| Exploración clínica | X | | X | X | X | X | X |
| Valoración psicológica | X | | | | | | X |
| Hemograma | X | X** | X | X | X | X | X |
| Estudio de coagulación | X | | | | | | X |
| TSH y T4 | X | | X | X | X | X | X |
| Bioquímica completa | X | X | X | X | X | X | X |
| Examen oftalmológico | X | | | | | | X |

*en cualquier momento del tratamiento

** Debe valorarse la realización de hemograma a las 8 semanas en caso de citopenia significativa a las 4 semanas. En pacientes de alto riesgo, sería aconsejable además su realización en la semana 2 de tratamiento.

4.5.7.9. Aspectos generales del manejo: Educación previa, consultas telefónicas y de enfermería

Una vez iniciado el tratamiento con pegIFN y RBV podemos asumir que en la mayoría de los pacientes aparecerán EAs que van a comprometer su calidad de vida y en última instancia poner en peligro el cumplimiento del tratamiento y por lo tanto su eficacia. Para intentar evitar o controlar estos efectos son medidas útiles (200):

1. La existencia de un equipo sanitario con experiencia en el manejo del tratamiento y de sus EAs. Una vez decidido el inicio del tratamiento en la consulta médica, el primer contacto del paciente suele ser con el personal de enfermería, coincidiendo con la extracción sanguínea basal. Este es el momento ideal para informar y aclarar todas las dudas que el paciente tenga.
2. Informar con un lenguaje claro y sencillo sobre los beneficios del tratamiento, tiempo de valoración de la respuesta virológica, tipo, evolución y medidas preventivas o curativas de los EAs.
3. Disponer de un teléfono de contacto para la realización de las consultas sobre EAs u otras dudas.
4. Accesibilidad a los recursos sanitarios durante el periodo de tratamiento, tanto con visitas médicas programadas frecuentes, como a través de consultas de enfermería, ya sean programadas o a demanda.

4.5.8. Tratamiento de pacientes especiales

4.5.8.1. Transaminasas normales

Se define como infección por el VHC con niveles normales de transaminasas (fundamentalmente ALT) como: la presencia de Ac anti-VHC con ARN-VHC detectable y una concentración sérica de ALT que está persistentemente dentro del rango normal, debiendo ser documentados al menos en tres ocasiones durante un período de seis meses. Usando esta definición, aproximadamente el 25-40% de pacientes con hepatopatía crónica por VHC cumplirían criterios (201), siendo la prevalencia en pacientes coinfectados variable según las series (en torno al 10-30%) (202,203). Tanto los mono infectados como los coinfectados suelen tener una enfermedad hepática menos avanzada que aquellos con transaminasas elevadas (202). Sin embargo, un porcentaje significativo puede presentar fibrosis moderada, y por lo tanto beneficiarse de tratamiento. En un estudio de 326 pacientes coinfectados con BxH y en otro estudio comparativo entre mono infectados y coinfectados en el que se evalúa la fibrosis hepática mediante elastometría transitoria, aproximadamente entre el 25-30% de los pacientes con enzimas hepáticas persistentemente normales tenían un grado de fibrosis significativa (203-204).

Además de los datos existentes en mono infectados, en un reciente estudio en coinfectados se compara la tasa de respuesta al tratamiento con pegIFN y RBV entre pacientes con ALT elevada y aquellos con ALT

persistentemente normales, estimándose tasas más altas de RVS en estos últimos, por lo que el tratamiento en este grupo siempre debe ser ofertado (205).

Recomendaciones:

- *Dada la posible evolución de la fibrosis en pacientes con ALT normal y la similar evolución y respuesta al tratamiento, éste debe ser ofertado en este grupo con los criterios generales (A-IIa).*
- *No se establecen diferencias en cuanto a la dosificación, tiempo o control de EAs con respecto al resto de pacientes con ALT elevada (A-IIa).*

4.5.8.2. Inmunodeficiencia avanzada

Existen pocos datos disponibles en la literatura sobre el tratamiento del VHC en pacientes coinfectados con cifras bajas de CD4+ (en general <250 cel/mm³). En las recomendaciones actuales sobre el tratamiento del VHC en coinfectados, se expresa la necesidad de mejorar la situación inmunológica en aquellos pacientes severamente inmunodeprimidos antes de plantear el tratamiento del VHC. Sin embargo, existe una proporción de pacientes que pese a un TARGA adecuado, con buena cumplimentación y buen control virológico del VIH, presentan cifras relativamente bajas de CD4+ de forma mantenida (re pobladores lentos, fibrosis hepática avanzada), siendo a su vez esta inmunosupresión un factor favorecedor de progresión más rápida de la fibrosis hepática (206).

Los datos actuales sugieren que la eficacia y seguridad del tratamiento en pacientes severamente inmunodeprimidos es aceptable, aunque están basados en series pequeñas de pacientes. Un subestudio del ensayo clínico APRICOT (87), concluye que la tasa de RVS en pacientes con CD4+ <200 cel/mm³ no difiere de los pacientes con mejor situación inmunológica, no detectándose a su vez ninguna enfermedad definitiva de sida durante el tratamiento del VHC. En otro estudio reciente (86), en una cohorte de pacientes coinfectados tratados con pegIFN y RBV, se analiza la eficacia y seguridad del tratamiento en pacientes con recuento celular <250 cel/mm³, no detectándose en el análisis multivariante una asociación entre RVS y cifras basales de CD4+ (<250 cel/mm³ vs. >250 cel/mm³); no hubo diferencias estadísticamente significativas en la RVS entre ambos grupos cuando el análisis se realizó con igual proporción de genotipo (1-4 vs. 2-3), carga plasmática basal del VHC (mayor o menor de 600.000 UI/ml) y cirrosis en ambos brazos. Respecto a la seguridad, se detectó una frecuencia mayor de eventos hematológicos graves en pacientes severamente inmunodeprimidos, aunque sin alcanzar la significación estadística; el número de eventos definitivos de sida fue bajo en el grupo de pacientes con CD4+ <250 cel/mm³, aunque no siempre se pudieron prevenir con profilaxis primaria o secundaria.

Recomendaciones:

- *En pacientes con $CD4^+ < 500 \text{ cel/mm}^3$, se debe valorar iniciar el TAR antes de iniciar tratamiento frente al VHC (B-IIIa).*
- *El tratamiento del VHC en pacientes coinfectados con $CD4^+$ bajos de forma permanente a pesar de un TAR eficaz tiene una eficacia comparable al de aquellos pacientes con mejor situación inmunológica, independientemente del genotipo, por lo que puede ofrecerse siempre y cuando estén estables (B-IIa).*
- *La tasa de EAs en estos enfermos es baja, aunque hay que vigilar de forma especial los eventos hematológicos y realizar controles más estrechos en estos pacientes (B-IIa).*
- *Todos los pacientes deberán recibir profilaxis eficaz primaria y secundaria de infecciones oportunistas durante el tratamiento de la hepatitis C; en caso de que no fuese posible dicha profilaxis eficaz, debería diferirse el tratamiento de la hepatitis C (B-IIa).*

4.5.8.3. Insuficiencia renal y diálisis

La incidencia de enfermedad renal en pacientes coinfectados VIH-VHC no está clara. Un metaanálisis reciente basado en estudios observacionales y ensayos clínicos de enfermedad renal-VIH, sugiere que la coinfección por VHC está relacionada con mayor riesgo de enfermedad renal (207). En España aproximadamente un 0,54% de pacientes VIH están en programa de diálisis. Apenas un 12% de éstos se beneficia de inclusión en protocolo de trasplante, cifras muy por debajo de las esperables.

Las indicaciones de tratamiento de VHC en los pacientes con leve afectación de la función renal (aclaramiento de creatinina (AcC) $> 50 \text{ ml/min}$), sugieren el uso de pegIFN y RBV con la pauta estándar. Entre los pacientes con un AcC entre 15 y 50 ml/min, se sugiere monoterapia con pegIFN ya que el riesgo de hemólisis por RBV aumenta al acumularse dado que no se dializa (208-209). No obstante existen estudios que muestran seguridad de la RBV a dosis bajas (200-400 mg diarios) en este grupo de enfermos (210). Con un AcC $< 15 \text{ ml/min}$ (incluidos los pacientes en hemodiálisis), se ha utilizado clásicamente monoterapia con IFN ya que el pegIFN fue contraindicado en pacientes con un AcC $< 15 \text{ ml/min}$ (208-209), pero en recientes trabajos se muestra su seguridad a dosis bajas (210). Por tanto, se ajustará el uso de pegIFN a la función renal de cara a una monitorización estrecha de EAs. Aún es controvertido el uso de RBV a dosis bajas en estos pacientes. El pegIFN está contraindicado tras el trasplante renal debido al riesgo de rechazo del injerto (211).

Las recomendaciones en pacientes coinfectados son extrapolación de lo publicado en mono infectados, dada la ausencia de información suficientemente controlada.

Recomendaciones:

- *El tratamiento estándar con pegIFN y RBV está indicado en la insuficiencia renal leve ($AcC > 50$ ml/min) siempre y cuando se asegure una estrecha monitorización de la aparición de EAs (B-IIIb).*
- *En insuficiencia renal con $AcC < 50$ ml/min, el tratamiento de elección es el pegIFN en monoterapia con ajuste individualizado de dosis; se puede valorar el uso de RBV a dosis bajas (200-400 mg) estrechamente monitorizada (B-IIb).*
- *En hemodiálisis se recomienda el uso de pegIFN en monoterapia, a dosis bajas y vigilando la aparición de EAs (B-IIb).*
- *Dada la contraindicación de IFN en individuos trasplantados, será preceptiva la valoración de tratamiento del VHC en individuos que vayan a ser incluidos en programa de trasplante renal, procurando que el tratamiento concluya antes del trasplante (A-IIb).*

4.5.8.4. Metadona

Es muy frecuente en los pacientes coinfectados el antecedente de usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y, paralelamente, la inclusión en programas de deshabituación con metadona. Cuando planteamos tratamiento del VHC con pegIFN y RBV en estos pacientes, hemos de tener en cuenta varias consideraciones:

En los pacientes en programa de metadona, la prevalencia de enfermedad psiquiátrica es mayor, lo que dificulta, aunque no contraindica, el tratamiento con IFN. El uso de psicofármacos durante el tratamiento del VHC puede suponer una gran ayuda (212).

Entre los efectos secundarios del pegIFN, hay síntomas que pueden confundirse con un cuadro de abstinencia a opiáceos (inquietud, ansiedad, dolores musculares, insomnio), lo que puede implicar un aumento en la dosis de metadona. No obstante, diversos estudios han demostrado la escasa influencia del pegIFN en la farmacocinética de la metadona, requiriendo sólo de forma excepcional un aumento en la dosis de la misma (213,214).

No se han demostrado diferencias significativas en la tasa de RVS entre pacientes con y sin metadona durante el tratamiento con pegIFN y RBV (215).

El grado de adherencia al tratamiento del VHC de estos pacientes, siempre y cuando no exista una adicción activa y regular a opiáceos, es similar al observado en el resto de pacientes (212,215). Incluso en pacientes que mantienen un consumo ocasional, se consigue un grado de adherencia al tratamiento aceptable (212), por lo que en estos casos debe individualizarse la decisión de tratamiento del VHC y no considerarlo como una contraindicación categórica.

Recomendaciones:

- *El pegIFN no modifica la farmacocinética de la metadona, por lo que de forma general no se precisa un ajuste de dosis de la misma durante el tratamiento (A-Ia).*
- *El tratamiento de mantenimiento con metadona no modifica la tasa de RVS al tratamiento del VHC. El grado de adherencia en estos pacientes es similar al de pacientes sin metadona (A-IIa).*
- *La prevalencia de patología psiquiátrica de base en pacientes en tratamiento con metadona es mayor, por lo que se debe considerar desde el principio o durante el tratamiento del VHC la utilización de psicofármacos, así como el seguimiento conjunto por parte de Psiquiatría (B-IIb).*
- *El consumo ocasional de opiáceos, pese al tratamiento con metadona, no constituye una contraindicación absoluta para el tratamiento del VHC y debe individualizarse cada caso (C-IIb).*

4.5.8.5. Encarcelados

En los centros penitenciarios (CP) españoles en torno al 35% de los presos son o han sido UDVP. Esto explica una alta prevalencia de pacientes encarcelados con infección por el VIH y el VHC; el 19% de los encarcelados presentan infección VIH y, de éstos, la mayoría (>90%) tienen asociada infección por el VHC (216).

Existe experiencia del tratamiento de la infección por VHC en estos pacientes con tasas de respuesta similares a las obtenidas en la población general, si bien tienen algunas características diferenciadoras (216). Existen factores a favor (edad, abstinencia alcohólica, posibilidad de mayor vigilancia sanitaria e incluso de realizar tratamientos directamente observados) y en contra (desconfianza ante el tratamiento, comorbilidad psiquiátrica y el consiguiente uso de psicofármacos) que condicionan la adherencia al tratamiento en este grupo poblacional. No en todos los CP existen condiciones para realizar un estudio completo de la hepatopatía, existiendo dificultad en algunos aspectos de la valoración, pruebas o incluso hospitalización si se precisa. Por otra parte, no siempre se puede asegurar una correcta coordinación sanitaria en caso de traslado de CP o excarcelación en estos tratamientos de larga duración, con la consiguiente influencia en la adherencia.

Las recomendaciones en cuanto al tratamiento de la hepatopatía crónica por VHC en CP son, con las consideraciones anteriores, superponibles a la población general (217).

Recomendaciones:

- *En los CP no existe diferencia en cuanto a la indicación y dosificación del tratamiento para VHC respecto a la población general coinfectada (A-IIb).*

- *Antes de iniciar el tratamiento de la hepatitis C es preciso considerar circunstancias como el posible traslado a otro centro o la excarcelación, que dificultarían la continuidad asistencial, y por tanto, obligarían a valorar postponer el tratamiento (A-IIIb).*
- *El manejo de los enfermos que reciben tratamiento frente al VHC en los CP debe ser dirigido por médicos especialistas con experiencia en esta patología (C-Ia).*

4.5.8.6. Inmigrantes

Cuando planteamos tratamiento del VHC en pacientes coinfectados e inmigrantes, hemos de tener en cuenta básicamente dos aspectos:

- Diferencias en cuanto a la tasa de RVS en función de la etnia del paciente. Varios estudios describen una menor tasa de RVS en pacientes afroamericanos respecto a pacientes de raza caucásica, aunque sin hallarse justificación ni por diferencias en cuanto a características basales del propio VHC, ni tampoco en cuanto a la farmacocinética-farmacodinámica del pegIFN en estos pacientes (218). Algo similar, aunque con menor número de casos, se ha descrito en pacientes de raza hispana respecto a pacientes de raza blanca no hispana (219).
- Posibles barreras lingüísticas y socioculturales de los pacientes inmigrantes a la hora de comprender tanto la importancia de este tipo de tratamiento como su complejidad (en cuanto a forma de administración y control de los EAs). En este sentido está descrito cómo una intervención sencilla e informativa adecuada al nivel social, cultural y lingüístico del paciente puede mejorar la percepción de enfermedad hepática, así como su predisposición a aceptar tratamiento para el VHC (220). Igualmente, es de gran utilidad la figura del mediador sociosanitario o mediador intercultural, cuya función no sería meramente la de superar la barrera lingüística entre médico-paciente, sino que además aseguraría una comunicación con la descodificación cultural necesaria para una correcta comprensión de la información, evitando al máximo los malos entendidos. Una adecuada y completa información al paciente sobre un tratamiento complejo como es el del VHC, asegura entre otros aspectos una menor tasa de abandono del mismo (221).

Recomendaciones:

- *Considerar en pacientes afroamericanos e hispanos la posible menor tasa de RVS por motivos de raza, en conjunto con el resto de factores predictores de respuesta al tratamiento del VHC en pacientes coinfectados (B-IIb).*
- *Asegurar una comprensión adecuada de la información sobre el tratamiento del VHC, sus posibilidades de éxito y los eventuales EAs, poniendo los medios para superar tanto la barrera*

lingüística como cultural. Promover la existencia del mediador socio-sanitario en los hospitales, especialmente en aquellos con una proporción importante de pacientes de determinado grupo étnico-cultural (A-IIIb).

4.5.8.7. Mayores de 65 años

Existen pocos datos disponibles sobre seguridad y eficacia del tratamiento con pegIFN y RBV en pacientes coinfectados mayores de 65 años. Datos procedentes de pacientes mono infectados, sugieren que la tasa de RVS es menor en pacientes mayores de 65 años, especialmente en los casos de genotipo 1-4 (222). Igualmente está descrita una mayor tasa de efectos secundarios, sobre todo citopenias, que en ocasiones obliga a reducir la dosis de pegIFN o RBV con mayor frecuencia que en pacientes más jóvenes (145). En pacientes coinfectados la edad es también un factor de riesgo para sufrir pérdida de peso importante (>10% del peso inicial) durante el tratamiento del VHC, aunque este hecho pudiera estar en relación con la pauta de TAR asociada (menos frecuente en pacientes en tratamiento con ITINAN) (223).

Recomendaciones:

- *Debe ofrecerse tratamiento del VHC a pacientes mayores de 65 años, valorando especialmente el riesgo-beneficio en caso de genotipo 1-4 dada una menor tasa de RVS y considerando las comorbilidades asociadas, sobre todo aquellas que pudieran reducir la expectativa de vida (B-IIb).*
- *El tratamiento del VHC en pacientes coinfectados mayores de 65 años puede ser seguro, sin complicaciones mayores, aunque precisa una monitorización más estrecha de la toxicidad hematológica (B-IIb).*

4.5.8.8. Trasplantados

La infección por VIH ha dejado de ser una contraindicación formal para el trasplante por el buen pronóstico de la misma tras la introducción del TARGA (224). Existe contraindicación formal del IFN en pacientes trasplantados renales por el aumento de la tasa de rechazo.

En el caso de los pacientes sometidos a trasplante de medula ósea (TMO) la progresión de la fibrosis hepática es menor que en otros trasplantados, pero superior a los individuos que no lo están. Pese a la escasa bibliografía, puede recomendarse el tratamiento estándar para el VHC cuando el paciente haya recuperado la inmunidad, haya suspendido el tratamiento inmunosupresor y no exista evidencia de enfermedad de injerto contra huésped (225).

La hepatopatía crónica por VHC es una de las causas más frecuentes que condicionan la necesidad de trasplante hepático, que a su vez frecuentemente recidiva con una progresión más o menos rápida en el 90-95% de los casos, llevando incluso a la necesidad de retrasplante a un 10% y con una alta mortalidad. Se han comunicado diferentes opciones de tratamiento: a) tratamiento pretrasplante con pegIFN y RBV, aun a riesgo de una mala tolerancia e incluso de la precipitación de descompensación de la función hepática en casos avanzados, pero especialmente indicada en aquellos pacientes con cirrosis en estadio Child-A (16) siempre y cuando el paciente en programa de trasplante esté estable y sometido a estrecha monitorización; b) tratamiento post-trasplante de la recurrencia establecida, siendo el tratamiento estándar actual el indicado, aunque con una tasa de RVS baja, en torno al 15-20% (226,227), y con una mayor tasa de EAs que pueden condicionar reducción de dosis y abandonos del tratamiento. Los pacientes que no alcanzaron RVS antes del trasplante, tampoco lo consiguieron cuando se retrataron en la recurrencia post-trasplante, con una mortalidad elevada (en torno al 50%) y siendo la causa principal la enfermedad hepática terminal (227). Algunos autores sugieren además que la tasa de RVS podría estar influenciada por el tipo de inmunosupresor utilizado (228).

Existen datos muy escasos en pacientes con otros tipos de trasplante.

Recomendaciones:

- *En el trasplante renal está contraindicado el tratamiento del VHC por el aumento de la tasa de rechazo (A-IIb).*
- *En el TMO se esperará a la estabilidad inmunológica del paciente, retirada de la medicación inmunosupresora y confirmación de ausencia de rechazo para iniciar el tratamiento del VHC (A-IIb).*
- *En el caso del trasplante hepático se recomienda: a) tratamiento previo al trasplante en aquellos individuos con cirrosis compensada. b) tratamiento estándar post-trasplante en la recidiva establecida. En ambos casos con una monitorización muy estrecha de EAs clínicos y analíticos (A-IIb).*

4.6. Tratamiento antirretroviral en el paciente infectado por VHC

El paciente coinfectado por VIH y VHC presenta rasgos peculiares que pueden modificar las estrategias habituales de inicio o la composición del TAR y su respuesta al mismo. Así, en estos enfermos se puede alterar el metabolismo de fármacos antirretrovíricos, la hepatotoxicidad asociada al TAR puede ser más frecuente, las interacciones del TAR con el tratamiento con pegIFN y RBV frente al VHC pueden aumentar la frecuencia de efectos indeseables y finalmente tanto la composición como el momento de inicio del TAR pueden sufrir modificaciones respecto al paciente mono infectado.

4.6.1. Respuesta virológica e inmunológica en el paciente coinfectado

Los diversos estudios que han evaluado la posible influencia de la infección por el VHC en la progresión de la infección por el VIH han obtenido resultados discrepantes. Mientras que algunos estudios han encontrado una asociación entre infección por VHC y más rápida progresión de la enfermedad provocada por el VIH, otros no han encontrado dicha asociación (5,229-233). Se han sugerido diversos mecanismos para explicar este negativo impacto de la infección por el VHC en la evolución del VIH. En primer lugar, el efecto directo de la infección por el VHC en la evolución del VIH a través de una estimulación inmune inespecífica que podría favorecer la transcripción del VIH y provocar una destrucción más rápida de linfocitos CD4+ (234). Además, se ha sugerido que la infección de células inmunes por el VHC podría favorecer la depleción de linfocitos CD4+ y obstaculizar la recuperación inmune observada tras el comienzo de un TAR eficaz (235). Por último, el VHC puede influir indirectamente en la evolución del VIH al comprometer el beneficio del TAR como resultado de una mayor incidencia de toxicidad, especialmente hepática, por ARV (236). Por último, se ha especulado sobre si la mayor progresión de la infección por VIH en pacientes coinfectados por el VHC podría reflejar el impacto negativo sobre la infección por VIH del consumo de drogas por vía parenteral, fuertemente ligado a la infección por VHC (237).

4.6.2. Toxicidad hepática del TAR en el paciente coinfectado

La coinfección por VHC es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hepatotoxicidad por ARV (238-240). La toxicidad hepática se ha descrito con todas las familias de ARV aunque con incidencia y mecanismos patogénicos diferentes (238-242). Los ARV pueden producir hepatotoxicidad principalmente a través de 3 mecanismos. La toxicidad mitocondrial es un mecanismo de hepatotoxicidad asociado a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN). Se produce por la inhibición de la polimerasa *gamma* que interviene en la síntesis del ADN mitocondrial (241,242). Dado que tanto la infección por VIH como la infección por VHC por sí mismas reducen los niveles de ADN mitocondrial, la coinfección por ambos virus puede facilitar la toxicidad por ITIAN (241,242). La reacción de hipersensibilidad es otro mecanismo de hepatotoxicidad asociado a diversas familias de antirretrovirales (238,239). ABC era uno de los fármacos más implicados en el desarrollo de hepatotoxicidad por este mecanismo, hasta que la determinación rutinaria del HLAB5701 antes de usar ABC redujo sustancialmente su incidencia (243). Nevirapina (NVP) también puede producir hepatotoxicidad por el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad (238). En relación a la hepatotoxicidad por NVP se ha demostrado una estrecha relación entre las cifras de linfocitos CD4+ de los pacientes y el riesgo de este evento (238), de tal forma que en la actualidad se desaconseja el inicio del tratamiento con NVP en mujeres con recuentos de células CD4+ $\geq 250/\text{mm}^3$ y en hombres con recuentos ≥ 400 células CD4+/ mm^3 , por presentar un riesgo elevado de hepatitis sintomática (238). Por último, se ha descrito el desarrollo de hepatotoxicidad por un mecanismo de toxicidad directa dosis dependiente (239-240).

La incidencia real de toxicidad hepática por TAR no es bien conocida por problemas metodológicos (244). En primer lugar el diagnóstico de toxicidad hepática por un fármaco implica una relación temporal y la exclusión de otras causas de elevación de enzimas hepáticas (EEH) y estos criterios no se cumplen en la mayoría

de pacientes coinfectados por VIH y VHC/VHB con EEH. En segundo lugar, la definición de los distintos grados de hepatotoxicidad no es uniforme. En los ensayos clínicos se suele definir hepatotoxicidad grave, como una elevación mayor de 5 veces el límite superior de la normalidad de ALT y/o AST (247). Sin embargo esta definición está limitada al no considerar el fallo hepático, no tener en cuenta la hepatotoxicidad colestásica o mixta y ser más sensible para detectar hepatotoxicidad en pacientes con valores basales de transaminasas elevados. Para resolver este último problema se acepta considerar EEH grave asintomática a los incrementos de ALT y/o AST superiores a 3,5 veces la cifra basal para los pacientes con niveles elevados de transaminasas basales (239). En pacientes infectados por el VIH, la coinfección por VHC/VHB aumenta de 2 a 10 veces las posibilidades de desarrollar EEH durante el TAR, aunque el desarrollo de fallo hepático debido a la hepatotoxicidad por TAR es raro, y generalmente sucede en pacientes con hepatopatía avanzada subyacente. La incidencia de hepatotoxicidad aumenta en pacientes con hepatopatía previa (239,246,247). De este modo, en pacientes coinfectados por VIH/VHC tratados con TAR, la frecuencia de EEH grave asintomática es superior en los que presentan una fibrosis avanzada (estadios F3 y F4, $F \geq 3$) (52). En pacientes coinfectados por VIH y VHC el tratamiento de la hepatitis C reduce de modo notable el riesgo de toxicidad hepática (17,248).

Por ello en todo paciente coinfectado por el VIH/VHC que inicie TAR se debe monitorizar estrechamente las pruebas de función hepática, particularmente cuando se empleen fármacos con elevado perfil de hepatotoxicidad, debiéndose proceder a la retirada del TAR ante cualquier evidencia de hepatitis sintomática, en todo caso de hepatitis asintomática en el que se sospeche que se debe a toxicidad mitocondrial o reacción de hipersensibilidad, y en todos aquellos casos de hepatitis que cursen con hipertransaminemia grado IV. En casos de hepatitis asintomática con hipertransaminasemia grado III, se debe considerar la suspensión del TAR en función de la situación clínica, inmunológica y virológica del paciente, de la historia previa de exposición a ARV y de las opciones terapéuticas del paciente. En caso de que un paciente presente un episodio de hepatitis aguda grave de cualquier origen (tóxico, virico...) se debe interrumpir el TAR y reintroducirlo una vez superado el problema.

En definitiva el desarrollo de hepatotoxicidad puede tener importantes consecuencias en el pronóstico de los pacientes, ya que puede influir negativamente en la evolución del VIH al comprometer el beneficio del TAR y también puede influir negativamente en la evolución del VHC, al favorecer el desarrollo de fibrosis hepática.

Recomendaciones:

- *No se puede contraindicar ningún ARV en caso de coinfección con VHC o VHB si la función hepática está preservada (B-IIa). Para ver las recomendaciones en pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda consultar la guía de TAR en cirrosis de la SAEI (www.saei.org).*
- *Se deberá proceder a la retirada del TAR ante cualquier evidencia de hepatitis sintomática, y en todo caso de hepatitis asintomática en el que se sospeche que se debe a toxicidad mitocondrial o reacción*

de hipersensibilidad, también en todos aquellos casos de hepatitis que cursen con hipertrasaminemia grado IV (A-IIIa).

- *En caso de que un paciente presente un episodio de hepatitis aguda grave de cualquier origen (tóxico, vírico...), se debe interrumpir el TAR y reintroducirlo una vez superado el problema (A-IIIa).*

4.6.3. Efectos del TAR sobre la progresión de la hepatopatía

La coinfección por VHC constituye una de las comorbilidades más comunes y con mayor trascendencia en los pacientes con infección por VIH. Lo común de esta comorbilidad viene derivado de que el VIH y el VHC comparten las mismas vías de transmisión, lo que determina que la prevalencia de coinfección por ambos virus sea elevada (249). La relevancia de la hepatopatía crónica por VHC en sujetos infectados por el VIH estriba en que la infección por el VIH se asocia a una más rápida progresión de la fibrosis hepática y del desarrollo de enfermedad hepática, incluyendo cirrosis hepática, enfermedad hepática terminal, carcinoma hepatocelular y muerte de causa hepática (250).

El mecanismo a través del cual la infección por el VIH provoca este curso acelerado de la enfermedad no ha sido completamente aclarado. Entre las posibles causas implicadas se han señalado la inmunodeficiencia provocada por el retrovirus, el incremento de la actividad inflamatoria e inmune mediada por la replicación del VIH y por último, la capacidad del VIH para infectar células estrelladas hepáticas y promover su activación con incremento de la síntesis de colágeno (251-253). Todo ello sugiere que el control de la replicación del VIH y la restauración de la función inmune pueden contribuir directamente a desacelerar el desarrollo de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados.

No existen ensayos clínicos o estudios de observación prospectiva que valoren el impacto del TAR en la evolución de la fibrosis hepática en cohortes de pacientes coinfectados por VHC. Sin embargo existen estudios de cohorte retrospectiva que sugieren que en pacientes coinfectados por VIH y virus hepatotropos tener una buena situación inmunológica, tener controlada la replicación viral del VIH y recibir TAR se asocian con un mejor pronóstico global de la hepatopatía, menor velocidad de progresión de la enfermedad hepática y menor riesgo de complicaciones y muerte por causa hepática (48,49,254-256). La preservación o restauración de la función inmune y la reducción de la activación inmune e inflamatoria son los mecanismos por los que el TAR puede atenuar la progresión de la enfermedad hepática en personas coinfectadas por VHC.

Por ello, pese a la ausencia de estudios prospectivos y pese a que la coinfección por el VHC es uno de los factores más importantes para el desarrollo de hepatotoxicidad por TAR, las evidencias anteriormente descritas son suficientes para respaldar el inicio precoz del TAR en pacientes coinfectados por VHC para conseguir el control de la replicación del VIH y el mantenimiento de una buena situación inmunológica.

4.6.4. Interacciones entre el TAR y el tratamiento de la hepatitis C

La administración concomitante de TAR puede ser un factor que provoque una disminución de la eficacia del tratamiento con pegIFN más RBV en pacientes coinfectados por VIH/VHC (88,147,174). Este efecto puede producirse principalmente por dos mecanismos; por disminuir la tolerancia al tratamiento de la hepatitis por VHC por un efecto aditivo de EAs y por la existencia de interacciones entre algunos ARV y el tratamiento anti-VHC.

4.6.4.1. Potenciación de efectos adversos

Algunos ITIANs pueden disminuir la tolerabilidad al tratamiento del VHC debido al desarrollo de interacciones y toxicidades. El uso de RBV incrementa la fosforilación intracelular de metabolitos de ddi, lo que aumenta el riesgo de desarrollo de toxicidad mitocondrial, que se traduce en un incremento de la incidencia de pancreatitis, acidosis láctica y cirrosis descompensada (174,182), por lo que el tratamiento concomitante de estos dos fármacos está contraindicado (174). El uso de d4T puede incrementar la pérdida de peso relacionada con pegIFN y RBV (257). Por ello, su uso concomitante con el tratamiento de VHC se debe restringir a casos en los que no exista otra alternativa. Asimismo, el uso de AZT aumenta el riesgo de anemia asociada al tratamiento con RBV y aumenta la probabilidad de reducir la dosis de ésta, por lo que su uso concomitante con RBV debe ser evitado, recomendándose que en caso de que un paciente que se encuentre en tratamiento con AZT y vaya a iniciar tratamiento para VHC, se sustituya AZT por otro fármaco, al menos un mes antes de iniciarlo (174). Recientemente se ha comunicado que la incidencia de trastornos del humor en pacientes que reciben EFV durante el tratamiento con pegIFN y RBV está incrementada. Sin embargo este hecho no parece afectar a las tasas de RVS ni aumenta la necesidad de utilizar fármacos antidepresivos (172). Por último, se ha observado que una sustancial proporción de pacientes en tratamiento estable con atazanavir experimentan hiperbilirrubinemia e ictericia tras el inicio de tratamiento para la hepatitis C con pegIFN y RBV. Este hecho podría ser debido al incremento de bilirrubina asociado a la hemólisis por RBV y al compromiso del normal aclaramiento de bilirrubina debido a la inhibición competitiva de atazanavir (258).

4.6.4.2. Interacciones en la respuesta viral

Se han comunicado datos de estudios retrospectivos que sugieren una disminución de la respuesta al tratamiento con pegIFN y RBV en los pacientes que reciben simultáneamente ABC (131,259,260). Se ha sugerido que ello podría deberse a la existencia de una interacción entre ABC y RBV que provocaría el descenso de la concentración intracelular de esta última (260). Sin embargo este hecho no se ha constatado en otros estudios retrospectivos (121,261), aunque uno de ellos carecía de tamaño muestral suficiente y en el otro se comparó la eficacia de regímenes que contenían ABC con regímenes que no lo contenían (incluyendo regímenes con AZT) En esta situación no se pueden establecer recomendaciones firmes respecto al uso simultáneo de RBV y ABC. Sin embargo, parece razonable evitar, si es posible, el uso de ABC durante el tratamiento de la hepatitis C en los pacientes con menor probabilidad de respuesta. En los casos de que el TAR incluya ABC, la dosis de RBV deberá ser superior a 13,2 mg/kg.

4.6.5. Selección del TAR en pacientes coinfectados

En primer lugar, es necesario resaltar que el TAR en pacientes infectados por VIH y coinfectados por el VHC debe realizarse según los principios generales que rigen el TAR en la población general, utilizando, por lo común, los mismos criterios de restricción de los ARV en función de tropismo viral, test de resistencias, haplotipo y recuento de CD4+, los mismos criterios de selección para las pautas de TAR de inicio del tratamiento, los mismos criterios de definición de fracaso terapéutico y los mismos criterios recomendados para elegir una nueva pauta de rescate.

Hecha esta primera aclaración, debemos tener en cuenta que las modificaciones en cuanto a la elección de un régimen de TAR en pacientes coinfectados respecto a pacientes monoinfectados por VIH pueden ser originadas por 4 causas fundamentales, en primer lugar por la mayor frecuencia de hepatotoxicidad por ARV entre los pacientes coinfectados, en segundo lugar en la posible interacción de los ARV con los fármacos empleados en el tratamiento del VHC, en tercer lugar por las alteraciones que la hepatopatía crónica puede provocar en el metabolismo y la biodisponibilidad de los ARV y por tanto en la eficacia y toxicidad de estos y por último en la diferente acción de los distintos ARV respecto a la progresión de la fibrosis. Los dos primeros aspectos ya han sido tratados en puntos anteriores.

La hepatopatía crónica por VHC puede alterar el metabolismo y la biodisponibilidad de los ARV con incremento de toxicidad o alteración de la actividad antiviral (262). Se sabe que la hepatitis crónica sin insuficiencia hepatocelular es una situación muy frecuente y la experiencia acumulada sugiere que se pueden usar los ARV a las dosis habituales y que su eficacia no está comprometida. Sin embargo en casos de insuficiencia hepatocelular se reduce el metabolismo de fármacos vía P450 y la glucuronoconjugación. Para ver más detalles sobre la farmacocinética y el manejo de los ARV en pacientes con insuficiencia hepática se remite al lector a la guía de TAR en cirróticos de la SAEI (www.saei.org).

No hay datos sobre el TAR en casos de hepatitis aguda, por ello parece razonable recomendar que en caso de hepatitis aguda grave se interrumpa el TAR para reintroducirlo una vez superada la situación.

Recomendaciones:

- ***En pacientes coinfectados por VIH y por VHC se debe adelantar el inicio del TAR por encima de 350 CD4+/mm³, individualizando la decisión en función de variables virológicas, histológicas y de la motivación del paciente (A-IIa).***
- ***Se debe evaluar el grado de fibrosis y función hepática en todos los pacientes coinfectados por VHC ya que su conocimiento puede condicionar la elección del TAR, las dosis prescritas de los ARV y la estrategia de monitorización de su eficacia y toxicidad (A-IIIa).***
- ***No existen evidencias que permitan contraindicar ningún ARV en pacientes coinfectados por VHC si la función hepática está preservada, pudiéndose usar los ARV a las dosis habituales en caso de***

hepatitis crónica sin insuficiencia hepatocelular o con insuficiencia hepatocelular leve (Child A) (B-IIa).

- *No se recomienda iniciar simultáneamente el TAR y el tratamiento del VHC (A-IIIa).*
- *El uso simultáneo de RBV y ddI debe ser contraindicado (A-I), mientras que se recomienda evitar el uso simultáneo de RBV con AZT o d4T (B-IIa).*
- *En todo paciente coinfectado por el VIH y virus hepatotropos se debe procurar que el tratamiento con RBV se ajuste al peso (A-Ia).*
- *Parece razonable evitar, si es posible, el uso de ABC durante el tratamiento de la hepatitis C en los pacientes con menor probabilidad de respuesta. En los casos de que el TAR incluya ABC,, la dosis de RBV deberá ser superior a 13,2 mg/kg. (C-IIIa).*

5. PREVENCIÓN DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

El VIH y el VHC comparten las mismas vías de transmisión, por lo que es frecuente encontrar sujetos infectados por ambos virus (249). La mayoría de las infecciones por VHC se atribuyen al uso de drogas intravenosas (48,249,263) y, en menor medida, al contacto sexual no protegido, sobre todo homosexuales con múltiples parejas (264) y la transmisión vertical (265,266). Otras formas lo constituyen las transfusiones (excepcional desde 1992), la hemodiálisis, la exposición accidental y el uso de drogas no inyectables, aunque en un 10-54% de los casos no se logra identificar la vía de transmisión (263,267,268).

En la actualidad no se dispone de vacunas contra el VHC, de ahí la importancia de ofrecer educación del VHC a los pacientes infectados por VIH y fomentar el abandono de la drogadicción con programas de apoyo para la deshabituación en usuarios de drogas inyectables (31,263,269,270), sin olvidar la abstinencia de alcohol ni la vacunación contra los virus de las hepatitis A y B de la población susceptible. Si persisten con el consumo de drogas inyectables, hay que insistir en el riesgo de infección por VHC si utilizan materiales no estériles y si comparten o reutilizan agujas, jeringuillas u otro utensilio (31,269,269-277). Del mismo modo, hay que señalar que compartir objetos de cuidado personal que puedan estar contaminados con sangre como cepillos dentales, cuchillas, maquinillas de afeitarse, pinzas o tijeras, podría facilitar la transmisión del VHC (31,278).

El consumo de drogas por vía no parenteral está emergiendo como factor de riesgo de transmisión del VHC y, así se han descrito casos de infección por VHC adquiridos al compartir tubos o billetes enrollados para esnifar drogas o pipa crack (268,279). La realización de tatuajes o de piercing en centros sin control sanitario apropiado ni de forma profesional también se ha relacionado con una mayor probabilidad de adquirir la infección por VHC (280).

El riesgo de transmisión sexual del VHC es muy bajo en parejas monógamas, heterosexuales y no infectadas por VIH (281), pero es mayor si implican una mayor exposición a la sangre, como sucede en las relaciones sexuales largas y enérgicas, el sexo anal, el fisting y las relaciones sexuales múltiples o con una mujer durante la menstruación sin preservativos (31,264,282). Además, estar infectado por herpes, gonorrea, sífilis o por VIH aumenta el riesgo de transmisión sexual del VHC (264,282).

El riesgo de transmisión vertical del VHC es mayor en gestantes con viremias VHC elevadas y en las coinfectadas VIH-VHC (265,266,283-285). No hay evidencia que indique que el parto vaginal (283-286) ni la lactancia aumenten el riesgo de transmisión del VHC (25, 26). En un estudio (287) se ha sugerido que, en mujeres coinfectadas, el tratamiento y control del VIH podría reducir la transmisión del VHC, pero no hay recomendaciones específicas para evitar la transmisión perinatal del VHC.

Recomendaciones:

- *Se debe descartar infección por VHC (Ac Anti-VHC y PCR-ARN) en todos los pacientes con conductas o condiciones asociadas a la adquisición de VHC (UDVP), pacientes infectados por VIH, parejas de pacientes infectados por VHC o nacidos de madres infectadas por VHC, entre otros) (A-IIa).*
- *Se debe ofrecer información para que los pacientes infectados por VIH eviten las prácticas de riesgo de transmisión del VHC (A-IIa) y se ha de fomentar el abandono de la drogadicción con programas de apoyo para la deshabituación (A-IIa).*
- *En UDVP, son útiles las medidas preventivas de transmisión parenteral (uso sin compartir, materiales estériles y acceso a equipos de inyección estéril) (A-IIa).*
- *En consumidores de drogas no inyectadas se recomienda que utilicen materiales propios sin compartirlos (A-IIb).*
- *Se aconsejan medidas preventivas de transmisión sexual (protección de barrera) incluso en los pacientes coinfectados, para evitar una posible reinfección por VHC, VIH y la transmisión de otras ETS (A-IIa).*
- *Los pacientes con infección por VIH no deben compartir objetos de cuidado personal como cepillos dentales u otros (cuchillas de afeitarse, pinzas...) (A-IIb).*
- *Los tatuajes, acupuntura o piercing se han de realizar por personal profesional y con las medidas higiénicas adecuadas (A-IIIb).*

6. MANEJO DE LOS ACCIDENTES LABORALES CON PACIENTES INFECTADOS POR VHC

La posibilidad de que el personal sanitario pueda sufrir un contagio de un paciente infectado por VHC durante su actividad laboral representa un problema de importancia no desdeñable. Así, el riesgo de transmisión del VHC tras una inoculación accidental es aproximadamente diez veces mayor que la del VIH y la probabilidad de estar expuesto a una persona infectada por VHC es aproximadamente de cinco a seis veces mayor que a una persona infectada por el VIH (288). Además, no existe hasta el momento ninguna medida que haya demostrado reducir el riesgo de infección por VHC tras una exposición accidental, por lo que el uso de las medidas universales de prevención de la transmisión cobra una especial relevancia.

La probabilidad de transmisión del VHC tras una exposición accidental se sitúa en torno al 1%, con cifras que oscilan entre 0 y el 10% en diferentes estudios (289-296). El riesgo de transmisión tras el accidente depende de la infectividad del fluido y del tejido expuesto. A su vez, la infectividad del fluido es proporcional al número de partículas infecciosas en el inóculo, lo cual se relaciona con la concentración de ARN-VHC y con el volumen del inóculo. Así, la infectividad de sangre que contiene Ac frente al VHC sin ARN-VHC es próxima al cero. En el caso de sangre que contiene ARN-VHC, el riesgo de transmisión es probablemente mayor si los niveles de ARN viral son superiores a 500.000 UI/ml (297). Por último, el tipo de tejido expuesto condiciona de forma determinante el riesgo de transmisión, siendo cero en el caso de piel intacta (288) y progresivamente mayor en el caso de piel no intacta, membranas mucosas y tejidos subcutáneos tras exposición percutánea.

En la actualidad no existen guías clínicas específicas de actuación tras un accidente laboral con un paciente infectado por el VHC, existiendo además discrepancias en las recomendaciones de las distintas sociedades científicas. En un estudio reciente (298) se ha sugerido que las estrategias basadas en la determinación precoz de ARN-VHC tienen un ratio coste-efectividad razonable dado que se asocian con una detección precoz de la infección, un menor tiempo de espera para el profesional hasta el diagnóstico y un tratamiento anti-VHC precoz, lo que podría resultar en tasas menores de evolución hacia la cronicidad.

Recomendaciones:

- *Tras un accidente laboral de un personal sanitario con un paciente infectado por VHC debe valorarse el riesgo de transmisión y comunicar inmediatamente el caso al Servicio de Medicina Preventiva o aquel que los protocolos locales del centro establezcan para su adecuado seguimiento (A-IIIb).*
- *En caso de accidente, no se recomienda ninguna medida o tratamiento dirigida a prevenir la infección por VHC (E-IIIa).*
- *Tras el accidente, se recomienda la realización de forma basal de una determinación de ALT, Ac anti-VHC y ARN-VHC. La determinación de ALT y ARN del VHC debe repetirse al menos a las 4 y*

a las 12 semanas de la exposición, aunque una determinación adicional a las 8 semanas probablemente es también razonable. La determinación de Ac anti-VHC debe repetirse a los 3 y 6 meses (A-IIIa).

- *En caso de resultado negativo de los marcadores de VHC a los 6 meses de seguimiento puede considerarse excluida la infección por VHC (A-IIa).*
- *Ante la presencia de dos determinaciones positivas de ARN- VHC debe considerarse la realización de tratamiento frente a la hepatitis aguda de acuerdo a lo expuesto en la sección de tratamiento de la hepatitis aguda (A-Ia).*

BIBLIOGRAFÍA

1. Palella J, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity among patients with advanced HIV infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
2. Mocroft A, Ledergerger B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and deaths rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362: 22-9.
3. Palella J, Baker R, Moorman A, Chmiel J, Wood K, Brooks J, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era. Changing causes of death and disease in the HIV Outpatient Study Investigators. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 27-34.
4. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002; 16: 1663-71.
5. Macías J, Melguizo I, Fernandez-Rivera FJ, García-García A, Mira JA, Ramos AJ, et al. Mortality due to liver failure and impact on survival of hepatitis virus infections in HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 775-81.
6. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006; 15: 1632-41.
7. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bévilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Liver disease as major cause of death among HIV-infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005; 42: 799-805.
8. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054-8.
9. Martín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 128-33.
10. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 562-9.
11. Vogel M, Rockstroh JK. Hepatotoxicity and liver disease in the context of HIV therapy. *Curr Opin HIV AIDS*. 2007; 4: 306-13.
12. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 2:S90-7.
13. Dieterich DT, Robinson PA, Love J, Stern JO. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 2:S80-9.
14. Lissen E, Clumeck N, Sola R, Mendes-Correa M, Montaner J, Nelson M, et al. Histological response to pegIFN α -2a (40KD) plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS* 2006; 20: 2175-81.
15. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín 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: 407-13.
16. Pineda JA, Aguilar-Guisado M, Rivero A, Girón-González JA, Ruiz-Morales J, Merino D, et al. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrosis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1274-82.

17. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martín-Carbonero L, Castellares C, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2007; 196: 670-6.
18. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-50.
19. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839-48.
20. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-9.
21. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18: F27-F36.
22. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009; 1-161. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
23. Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology* 2008; 47: 321-31.
24. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet* 2008; 372: 321-32.
25. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 29: 908-14.
26. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125: 80-8.
27. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461: 798-801.
28. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452-7.
29. Alberti A, Boccatto S, Vario A, Benvegna L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S195-200.
30. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol* 2003; 39: 1056-62.
31. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.
32. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjós B, Al Tawil A, Khalifa KE, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006; 130: 632-8.
33. Santantonio T, Fasano M, Sinisi E, Guastadisegni A, Casalino C, Mazzola M, et al. Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol* 2005; 42: 329-33.
34. Rocca P, Bailly F, Chevallier M, Chevallier P, Zoulim F, Trépo C. Early treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b or interferon alpha-2b plus ribavirin: study of sixteen patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 294-9.

35. Gilleece YC, Browne RE, Asboe D, Atkins M, Mandalia S, Bower M, et al. Transmission of hepatitis C virus among HIV-positive homosexual men and response to a 24-week course of pegylated interferon and ribavirin. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 41-6.
36. Vogel M, Bieniek B, Jessen H, Schewe CK, Hoffmann C, Baumgarten A, et al. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. *J Viral Hepat* 2005; 12: 207-11.
37. Domínguez S, Ghosn J, Valantin MA, Schruniger A, Simon A, Bonnard P, et al. Efficacy of early treatment of acute hepatitis C infection with pegylated interferon and ribavirin in HIV-infected patients. *AIDS* 2006; 20: 1157-61.
38. Matthews GV, Hellard M, Haber P, Yeung B, Marks P, Baker D, et al. Characteristics and treatment outcomes among HIV-infected individuals in the Australian Trial in Acute Hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 650-8.
39. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat* 2001; 8: 87-95.
40. Forns X, Costa J. HCV virological assessment. *J Hepatol.* 2006; 44 (suppl 1): 35-9.
41. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements.* 2002; 19: 1-46.
42. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infections: a systematic review. *JAMA* 2007; 297: 724-32.
43. Chamie G, Bonacini M, Bangsberg D, Stapleton J, Hall C, Overton E, et al. Factors associated with seronegative chronic hepatitis C virus infection in HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 577-83.
44. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 575-7.
45. Martin-Walter W, Stefan Z. Occult hepatitis C: How convincing are the current data? *Hepatology* 2009; 49: 665-75.
46. Pham T, Coffin C, Michalak T. Occult virus hepatitis C infection: what does it mean? *Liver Int* 2010; 30: 502-11.
47. Macías J, Berenguer J, Japón MA, Girón JA, Rivero A, López-Cortés LF, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50: 1056-63.
48. Pineda JA, García-García 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: 622-30.
49. Merchante N, Jiménez-Saenz M, Pineda JA. Management of HCV-related end-stage liver disease in HIV-coinfecting patients. *AIDS Rev* 2007; 9: 131-9.
50. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008; 9: 82-8.
51. Mira JA, Macías J, Girón-González JA, Merino D, González-Serrano M, Jiménez-Mejías ME, et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity of nelfinavir-containing regimens among HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 140-6.

52. Aranzabal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Diz S, Moreno A, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 588-93.
53. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000; 31: 241-6.
54. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-57.
55. Macías J, Recio E, Vispo E, Rivero A, López-Cortés LF, Ríos MJ, et al. Application of transient elastometry to differentiate mild from moderate to severe liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol* 2008; 49: 916-22.
56. Neukam K, Recio E, Camacho A, Macías J, Rivero A, Mira JA, et al. Interobserver concordance in the assessment of liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients using transient elastometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009 (en prensa).
57. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibroskan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 49: 1083-9.
58. Neukam K, Macías J, Ferrete C, Palomares JC, Fernández A, Mira JA, et al. Impact of observer experience on the reproducibility of transient elastometry in HIV/HCV co-infected patients. *HIV Clin Trials* 2009; 10: 276-81.
59. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48: 835-47.
60. Vergara S, Macías J, Rivero A, Gutiérrez-Valencia A, González-Serrano M, Merino D, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 969-74.
61. Pineda JA, Recio E, Camacho A, Macías J, Almodóvar C, González-Serrano M, et al. Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 445-9.
62. Macías J, Girón-González JA, González-Serrano M, Merino D, Cano P, Mira JA, et al. Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection patients by simple non-invasive indexes. *Gut* 2006; 55: 409-14.
63. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, Thibault V, Bochet M, Charlotte F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 721-5.
64. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-25.
65. Berenguer J, Bellón JM, Miralles P, Alvarez E, Sánchez-Conde M, Cosín J, et al. Identification of liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients using a simple predictive model based on routine laboratory data. *J Viral Hepat* 2007; 14: 859-69.
66. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 2005; 43: 78-84.
67. Larrousse M, Laguno M, Segarra M, De Lazzari E, Martínez E, Blanco JL, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: 304-11.

68. Macías J, Mira JA, Gilabert I, Neukam K, Roldán C, Vilorio MM, et al. Combined use of aspartate aminotransferase, platelet count and matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) to predict liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients. *HIV Medicine* 2010 (en prensa).
69. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al; Ideal Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580-93.
70. Mira JA, Valera-Bestard B, Arizcorreta-Yarza A, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, Santos I, et al. Rapid virological response at week 4 predicts response to pegylated interferon plus ribavirin among HIV/HCV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2007; 12: 523-9.
71. Singal AK, Anand BS. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 761-72.
72. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Ferri S, Castiglione A, Lenzi M, et al. Natural course of chronic HCV and HBV infection and role of alcohol in the general population: The Dionysos Study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2248-53.
73. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284: 450.
74. Monto A, Patel K, Bostrom A, Pianko S, Pockros P, McHutchison JG, et al. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. *Hepatology* 2004; 39: 826-34.
75. Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (11 Suppl 1): S74-80.
76. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 586-97.
77. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 639-44.
78. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al; International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061-9.
79. Sharma P, Marrero JA, Fontana RJ, Greenon JK, Conjeevaram H, Su GL, et al. Sustained virologic response to therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation is related to early virologic response and dose adherence. *Liver Transpl* 2007; 13: 1100-8.
80. Lo Re V 3rd, Amorosa VK, Localio AR, O'Flynn R, Teal V, Dorey-Stein Z, et al. Adherence to hepatitis C virus therapy and early virologic outcomes. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 186-93.
81. Goulet JL, Fultz SL, McGinnis KA, Justice AC. Relative prevalence of comorbidities and treatment contraindications in HIV-mono-infected and HIV/HCV-co-infected veterans. *AIDS* 2005; 19 (suppl 3): S99-S105.
82. McHutchison JG, Bacon BR, Owens GS. Making it happen: managed care considerations in vanquishing hepatitis C. *Am J Manag Care* 2007; 13 (Suppl 12): S327-36.
83. Rauch A, Egger M, Reichen J, Furrer H; Swiss HIV Cohort Study. Chronic hepatitis C in HIV-infected patients: low eligibility and applicability of therapy with pegylated interferon-alpha plus ribavirin. *J Acq Immun Def Syndr* 2005; 38: 238-40.
84. Fleming C, Craven D, Thornton D, Tumilty S, Nunes S. Hepatitis C virus and HIV co-infection in an urban population: low eligibility for interferon treatment. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 97-100.

85. Adeyemi OM, Jensen D, Attar B, Ghaoui R, Gallagher M, Wolen D, et al. Hepatitis C treatment eligibility in an urban population with and without HIV coinfection. *AIDS Patient Care STDS* 2004; 18: 239-45.
86. Pineda JA, Mira JA, Gil Ide L, Valera-Bestard B, Rivero A, Merino D, et al. Influence of concomitant antiretroviral therapy on the rate of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1347-54.
87. Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA, Rockstroh JK, Clumeck N, Clotet B, et al. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 36-49.
88. Mira JA, Gutiérrez-Valencia A, Gil Ide L, Merino D, Rivero A, Ríos-Villegas MJ, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin in HIV and hepatitis C virus-coinfected patients with advanced immunosuppression. *Clin Infect Dis* 2009; 49: e84-91.
89. Rallón I, Naggie S, Benito JM, Medrano J, Restrepo C, Goldstein D, et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS* 2010; 24: F23-9.
90. Pineda JA, Caruz A, Camacho A, Neukam K, Salas I, Martínez A, et al. Interleukin 28 B genotype is a potent predictor of response to therapy with pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-co-infected patients. 17th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco, USA. 2010. Abstract 656.
91. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, Duff F, Cupelli L, Passe S, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS* 2004; 18: F21-F25.
92. Bani-Sadr F, Carrat F, Rosenthal E, Piroth L, Morand P, Lunel-Fabiani F, et al; ANRS HC02-Ribavir Study Team. Spontaneous hepatic decompensation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus during interferon-ribavirin combination treatment. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1806-9.
93. Ascione A, De Luca MD, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 138: 116-22.
94. Rumi M, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010; 138: 108-15.
95. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-72.
96. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673-80.
97. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al; Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395-403.
98. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
99. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
100. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.

101. Pockros PJ, Carithers R, Desmond P, Dhumeaux D, Fried MW, Marcellin P, et al; PEGASYS International Study Group. Efficacy and safety of two-dose regimens of peginterferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in chronic hepatitis C: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1298-305.
102. Weiland O, Hollander A, Mattsson L, Glaumann H, Lindahl K, Schvarcz R, et al. Lower-than-standard dose peg-IFN alfa-2a for chronic hepatitis C caused by genotype 2 and 3 is sufficient when given in combination with weight-based ribavirin. *J Viral Hepat* 2008; 15: 641-5.
103. Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J, et al; WIN-R Study Group. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007; 46: 971-81.
104. Abergel A, Hezode C, Leroy V, Barange K, Bronowicki JP, Tran A, et al; French multicenter study group. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b. *J Viral Hepat* 2006; 13: 811-20.
105. Roberts SK, Weltman MD, Crawford DH, McCaughan GW, Sievert W, Cheng WS, et al; Chariot Study Group. Impact of high-dose peginterferon alfa-2a on virological response rates in patients with hepatitis C genotype 1: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2009; 50: 1045-55.
106. Brady DE, Torres DM, An JW, Ward JA, Lawitz E, Harrison SA. Induction pegylated interferon alfa-2b in combination with ribavirin in patients with genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C: a prospective, randomized, multicenter, open-label study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 66-71.
107. Reddy KR, Shiffman ML, Rodríguez-Torres M, Abdurakhmanov D, Bakulin I, Silva GF, et al. Standard versus higher induction doses of peginterferon alfa-2a (40KD) and/or higher ribavirin (RBV) in HCV G1 patients with high viral load and body weight ≥ 85 kg: Final results of the PROGRESS study. 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, USA. 2009.
108. Ferenci P, Brunner H, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Strasser M, et al; Austrian Hepatitis Study Group. A randomized, prospective trial of ribavirin 400 mg/day versus 800 mg/day in combination with peginterferon alfa-2a in hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *Hepatology* 2008; 47: 1816-23.
109. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44: 97-103.
110. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954-60.
111. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086-97.
112. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al; TeraViC-4 Study Group. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131: 451-60.
113. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Hofer H, Stauber R, et al; Austrian Hepatitis Study Group. Peginterferon alfa-2a/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C types 1 and 4 patients with slow virologic response. *Gastroenterology* 2010; 138: 503-12.
114. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609-17.
115. Diago M, Shiffman ML, Bronowicki JP, Zeuzem S, Rodríguez-Torres M, Pappas SC, et al. Identifying hepatitis C virus genotype 2/3 patients who can receive a 16-week abbreviated course of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Hepatology* 2010 (en prensa).

116. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425-33.
117. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-52.
118. Cargnel A, Angeli E, Mainini A, Gubertini G, Giorgi R, Schiavini M, et al; Italian Co-infection Study (ICOS) Group. Open, randomized, multicentre italian trial on PEG-IFN plus ribavirin versus PEG-IFN monotherapy for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients on HAART. *Antivir Ther* 2005; 10: 309-17.
119. Crespo M, Sauleda S, Esteban JI, Juarez A, Ribera E, Andreu AL, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2007; 14: 228-38.
120. Berenguer J, González-García J, López-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, Hernando A, et al; GESIDA HIV/HCV cohort. Pegylated interferon (alpha)2a plus ribavirin versus pegylated interferon (alpha)2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 1256-63.
121. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 2009; 49: 22-31.
122. Núñez M, Miralles C, Berdún MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, et al; PRESCO Study Group. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23: 972-82.
123. López-Cortés LF, Valera-Bestard B, Gutiérrez-Valencia A, Ruiz-Valderas R, Jiménez L, Arizcorreta A, et al. Role of pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin concentrations in sustained viral response in HCV/HIV-coinfected patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 573-80.
124. Voigt E, Schulz C, Klausen G, Goelz J, Mauss S, Schmutz G, et al; Kaad Study Group. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *J Infect* 2006; 53: 36-42.
125. Dore GJ, Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Bräu N, Sulkowski M, Lamoglia RS, et al. Baseline factors prognostic of sustained virological response in patients with HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS* 2007; 21: 1555-9.
126. Núñez M, Mariño A, Miralles C, Berdún MA, Sola J, Hernández-Burruezo JJ, et al. Baseline serum hepatitis C virus (HCV) RNA level and response at week 4 are the best predictors of relapse after treatment with pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 439-44.
127. Van den Eynde E, Crespo M, Esteban JI, Jardí R, Ribera E, Carbonell J, et al. Response-guided therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients coinfecting with HIV: a pilot trial. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1152-9.
128. Tural C, Solà R, Rubio R, Santín M, Planas R, Quereda C, et al; and the CORAL-1 study group. Safety and efficacy of an induction dose of pegylated interferon alpha-2a on early hepatitis C virus kinetics in HIV/HCV co-infected patients: the CORAL-1 multicentre pilot study. *J Viral Hepat* 2007; 14: 704-13.
129. Soriano V, Vispo E, Portu J, et al. (PERICO Study Team). Failure of high ribavirin doses plus pre-emptive erythropoietin along with PegIFN to increase ribavirin plasma exposure and improve rapid virological response in HCV/HIV positive patients. 48th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, USA. 2008. Abstract H-2321.

130. Merchante N, de los Santos-Gil I, Merino D, González-Serrano M, Mira JA, Sanz-Sanz J, et al. Insulin resistance is not a relevant predictor of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV coinfecting patients. *J Hepatol* 2009; 50: 684-92.
131. Mira JA, López-Cortés LF, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, De los Santos I, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1365-73.
132. Rodríguez-Torres M, Rodríguez-Orengo JF, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, González-Lassalle E, Salgado-Mercado R, et al. Efficacy and safety of peg-IFN alfa-2a with ribavirin for the treatment of HCV/HIV coinfecting patients who failed previous IFN based therapy. *J Clin Virol* 2007; 38: 32-8.
133. Myers RP, Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Mehri D, Poynard T. Pegylated interferon alpha 2b and ribavirin in HIV/hepatitis C virus co-infected non-responders and relapsers to IFN-based therapy. *AIDS* 2004; 18: 75-9.
134. Labarga P, Vispo E, Barreiro P, García-Samaniego J, Rodríguez-Novoa S, Castellares C, et al. Re-treatment with pegylated interferon plus weight-adjusted ribavirin in HIV+ patients with chronic hepatitis C: the pilot-NR study. *Hepatology* 2007; 46: suppl 1 (ASSLD abstract 345).
135. Crespo M, Mira JA, Pineda JA, Van den Eynde E, Ríos-Villegas MJ, Collado A, et al. Efficacy of pegylated interferon and ribavirin for retreatment of chronic HCV infection in HIV co-infected patients failing a previous standard interferon-based regimen. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 793-6.
136. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al; Epic Study Group. Peginterferon alfa 2b and ribavirin: Effective in patients with hepatitis C who failed Interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009; 136: 1618-28.
137. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandão-Mello CE, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 528-40.
138. Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, Aceti A, Bartolozzi D, Blanc PL, et al; Nonresponder Retreatment Group. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin nonresponders patients. *Gastroenterology* 2006; 130: 1098-106.
139. Cammà C, Cabibbo G, Bronte F, Enea M, Licata A, Attanasio M, et al. Retreatment with pegylated interferon plus ribavirin of chronic hepatitis C non-responders to interferon plus ribavirin: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009; 51: 675-81.
140. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al; HALT-C Trial Investigators. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008; 359: 2429-41.
141. Afdhal NH, Levine R, Brown R, Freilich B, O'Brien M, Brass C. Colchicine versus peg-interferon alfa 2b long term therapy: Results of the 4 year COPILOT trial. *J Hepatol* 2008; 48 (Suppl 2): S4.
142. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems, 1989 Revision*, Geneva: World Health Organization, 1992.
143. Glud LL, Marchesini E, Iorio A. Peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2335-41.
144. Soriano V, Miralles C, Berdún MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, et al; PRESCO Study Group. Premature treatment discontinuation in HIV/HCV-coinfecting patients receiving pegylated interferon plus weight-based ribavirin. *Antivir Ther* 2007; 12: 469-76.
145. Nudo CG, Wong P, Hilzenrat N, Deschênes M. Elderly patients are at greater risk of cytopenia during antiviral therapy for hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 589-92.

146. Chang CH, Chen KY, Lai MY, Chan KA. Meta-analysis: ribavirin-induced haemolytic anaemia in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1623-32.
147. Mira JA, López-Cortés LF, Merino D, Arizcorreta-Yarza A, Rivero A, Collado A, et al. Predictors of severe haematological toxicity secondary to pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV-HCV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2007; 12: 1225-35.
148. Núñez M, Ocampo A, Aguirrebengoa K, Cervantes M, Pascual A, Echeverría S, et al; PRESCO Team. Incidence of anaemia and impact on sustained virological response in HIV/HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2008; 15: 363-9.
149. Akhan SC, Kalender B, Ruzgar M. The response to pegylated interferon alpha 2a in haemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *Infection* 2008; 36: 341-4.
150. Andrade RJ. Manejo de los efectos adversos del tratamiento. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29 (supl 2): 184-9.
151. Arizcorreta A, Márquez M, Fernández-Gutiérrez C, Guzmán EP, Brun F, Rodríguez-Iglesias M, et al. T cell receptor excision circles (TRECs), CD4+, CD8+, and their CD45RO+, and CD45RA+, subpopulations in hepatitis C virus (HCV)-HIV-co-infected patients during treatment with interferon alpha plus ribavirin: analysis in a population on effective antiretroviral therapy. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 270-7.
152. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Homoncik-Kraml M, Kreil A, Hofer H, Jessner W, et al. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-alpha. *Gastroenterology* 2002; 123: 141-51.
153. Antonini MG, Babudieri S, Maida I, Baiguera C, Zanini B, Fenu L, et al. Incidence of neutropenia and infections during combination treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin. *Infection* 2008; 36: 250-5.
154. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 1273-9.
155. Cooper CL, Al-Bedwawi S, Lee C, Garber G. Rate of infectious complications during interferon-based therapy for hepatitis C is not related to neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1674-8.
156. Younossi ZM, Nader FH, Bai C, Sjogren R, Ong JP, Collantes R, et al. A phase II dose finding study of darbepoetin alpha and filgrastim for the management of anaemia and neutropenia in chronic hepatitis C treatment. *J Viral Hepat* 2008; 15: 370-8.
157. Koskinas J, Zacharakis G, Sidiropoulos J, Elefsiniotis J, Savvas S, Kotsiou S, et al. Granulocyte colony stimulating factor in HCV genotype-1 patients who develop Peg-IFN-alpha2b related severe neutropenia: a preliminary report on treatment, safety and efficacy. *J Med Virol* 2009; 81: 848-52.
158. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000; 31: 997-1004.
159. Bräu N, Rodríguez-Torres M, Prokupek D, Bonacini M, Giffen CA, Smith JJ, et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfection with interferon alpha-2b+ full-course vs. 16-week delayed ribavirin. *Hepatology* 2004; 39: 989-98.
160. Alvarez D, Dieterich DT, Brau N, Moorehead L, Ball L, Sulkowski MS. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J Viral Hepat* 2006; 13: 683-9.
161. Zeuzem S, Berg T, Moeller B, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009; 16: 75-90.

162. Snoeck E, Wade JR, Duff F, Lamb M, Jorga K. Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 699-709.
163. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a / ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 124-9.
164. Sulkowski MS, Dieterich DT, Bini EJ, Bräu N, Alvarez D, Dejesus E, et al; for the HIV/HCV Coinfection Study Group. Epoetin alfa once weekly improves anemia in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon/ribavirin: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 504-6.
165. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Pidlich J, Sims P, Meng G, Zacherl J, et al. Blunted thrombopoietin response to interferon alfa-induced thrombocytopenia during treatment for hepatitis C. *Hepatology* 1998; 28: 1424-9.
166. Pockros PJ, Duchini A, McMillan R, Nyberg LM, McHutchison J, Viernes E. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2040-5.
167. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 1711-9.
168. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodríguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007; 357: 2227-36.
169. Witthöft T, Möller B, Wiedmann KH, Mauss S, Link R, Lohmeyer J, et al. Safety, tolerability and efficacy of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C in clinical practice: The German Open Safety Trial. *J Viral Hepat* 2007; 14: 788-96.
170. Schaeffer M, Schwaiger M, Garkisch AS, Pich M, Hinzpeter A, Uebelhack R, et al. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 793-8.
171. Quereda C, Corral I, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Casado JL, Drona F, et al. Effect of treatment with efavirenz on neuropsychiatric adverse events of interferon in HIV/HCV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49: 61-3.
172. Singal AK, Anand B. Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients: Clinical review. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3713-24.
173. Panel de expertos de Gesida, Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS) y Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Recomendaciones de GESIDA / PNS / AEEH sobre tratamiento y manejo del paciente adulto coinfectado por VIH y virus de la hepatitis A, B y C. 2009. <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/coinfectadosHepatitis1Sep2009.pdf>.
174. Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 942-7.
175. Edwards JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999; 57: 507-33.
176. Kraus MR, Schäfer A, Schöttker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2008; 57: 531-6.

177. Gauss S. Management of adverse events and drug interactions of interferon-based therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected individuals. En: Mayolas J ed. HCV-HIV coinfection. Permanyer Publications, Barcelona. 2007, p. 85-93.
178. Janssen HL, Brouwer JT, van der Mast RC, Schalm SW. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1994; 21: 241-3.
179. Mistry N, Shapero J, Crawford RI. A review of adverse cutaneous drug reactions resulting from the use of interferon and ribavirin. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 677-83.
180. Moreno A, Quereda C, Moreno L, Pérez-Elías MJ, Muriel A, Casado JL, et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antivir Ther* 2004; 9: 133-8.
181. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, Obata H, Hayashi N. The risk factor for development of thyroid disease during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 399-403.
182. Marazuela M, García-Buey L, González-Fernández B, García-Monzón C, Arranz A, Borque MJ, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 635-42.
183. Friedrich-Rust M, Theobald J, Zeuzem S, Bojunga J. Thyroid function and changes in ultrasound morphology during antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009; 16: 168-77.
184. Jamil KM, Leedman PJ, Kontorinis N, Tarquinio L, Nazareth S, McInerney M, et al. Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1017-23.
185. Gelu-Simeon M, Burlaud A, Young J, Pelletier G, Buffet C. Evolution and predictive factors of thyroid disorder due to interferon alpha in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 328-33.
186. Sonnenblick M, Rosin A. Cardiotoxicity of interferon, a review of 44 cases. *Chest* 1991; 99: 557-61.
187. Condat B, Asselah T, Zanditenas D, Estampes B, Cohen A, O'Toole D, et al. Fatal cardiomyopathy associated with pegylated interferon/ribavirin in a patient with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 287-9.
188. Ogata K, Koga T, Yagawa K. Interferon-related bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1994; 106: 612-3.
189. Kumar KS, Russo MW, Borczuk AC, Brown M, Esposito SP, Lobritto SJ, et al. Significant pulmonary toxicity associated with interferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2432-40.
190. Matsuda J, Saitoh N, Gotoh M, Gohchi K, Tsukamoto M, Syoji S, et al. High prevalence of anti-phospholipid antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with interferon-alpha. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1138-41.
191. Briani C, Chemello L, Zara G, Ermani M, Bernardinello E, Ruggero S, et al. Peripheral neurotoxicity of pegylated interferon alpha: a prospective study in patients with HCV. *Neurology* 2006; 67: 781-5.
192. Kato-Motozaki Y, Komai K, Takahashi K, Ishida C, Ueda M, Kusunoki S, et al. Polyethylene glycol interferon alpha-2b-induced immune-mediated polyradiculoneuropathy. *Intern Med* 2009; 48: 569-72.
193. Kang HM, Park MJ, Hwang JM, Kim JW, Jeong SH. Development of ocular myasthenia during pegylated interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Korean J Hepatol* 2009; 15: 209-15.
194. Kartal ED, Alpat SN, Ozgunes I, Usluer G. Reversible alopecia universalis secondary to PEG-interferon alpha-2b and ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 817-20.

195. Georgetson MJ, Yarze JC, Lalos AT, Webster GF, Martin P. Exacerbation of psoriasis due to interferon- α treatment of chronic active hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1756-8.
196. Grossmann Sde M, Teixeira R, de Aguiar MC, do Carmo MA. Exacerbation of oral lichen planus lesions during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 702-6.
197. Wesche B, Jaeckel E, Trautwein C, Wedemeyer H, Falorni A, Frank H, et al. Induction of autoantibodies to the adrenal cortex and pancreatic islet cells by interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Gut* 2001; 48: 378-83.
198. Recasens M, Aguilera E, Ampurdanés S, Sánchez Tapias JM, Simó O, Casamitjana R, et al. Abrupt onset of diabetes during interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C. *Diabet Med* 2001; 18: 764-7.
199. Ridruejo E, Christensen AF, Mando OG. Central hypothyroidism and hypophysitis during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alpha and ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 693-4.
200. Ho SB, Groessl E, Dollarhide A, Robinson S, Kravetz D, Dieperink E. Management of chronic hepatitis C in veterans: the potential of integrated care models. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1810-23.
201. Marcellin P, Levy S, Erlinger S. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels. *Hepatology* 1997; 26: 133S-6S.
202. Fonquernie L, Serfaty L, Charrois A, Wendum D, Lefebvre B, Girard PM, et al. Significance of hepatitis C virus coinfection with persistently normal alanine aminotransferase levels in HIV-1-infected patients. *HIV Med* 2004; 5: 385-90.
203. Uberti-Foppa C, De Bona A, Galli L, Sitia G, Gallotta G, Sagnelli C, et al. Liver fibrosis in HIV-positive patients with hepatitis C virus: role of persistently normal alanine aminotransferase levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 63-7.
204. Martín-Carbonero L, de Ledinghen V, Moreno A, Maida I, Foucher J, Barreiro P, et al. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C and persistently normal liver enzymes: influence of HIV infection. *J Viral Hepat* 2009; 16: 790-5.
205. Maida I, Martín-Carbonero L, Sotgiu G, Vispo E, Barreiro P, González-Lahoz J, et al. Differences in liver fibrosis and response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-coinfected patients with normal vs elevated liver enzymes. *J Viral Hepat* 2010 (en prensa).
206. Brau N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006; 44: 47-55.
207. Wyatt CM, Malvestutto C, Coca SG, Klotman PE, Parikh CR. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2008; 22: 1799-807.
208. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73 (Suppl 109): S1.
209. Covic A, Abramowicz D, Bruchfeld A, Leroux-Roels G, Samuel D, van Biesen W, et al; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Endorsement of the kidney disease improving global outcomes (KDIGO) hepatitis C

- guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 719-27.
210. Okoh EJ, Bucci JR, Simon JF, Harrison SA. HCV in patients with end-stage renal disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2123-34.
211. Berenguer M. Treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patients. *Hepatology* 2008; 48: 1690-9.
212. Sylvestre DL, Clements BJ. Adherence to hepatitis C treatment in recovering heroin users maintained on methadone. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 741-7.
213. Sulkowski M, Wright T, Rossi S, Arora S, Lamb M, Wang K, et al. Peginterferon alfa-2a does not alter the pharmacokinetics of methadone in patients with chronic hepatitis C undergoing methadone maintenance therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 214-24.
214. Berk SI, Litwin AH, Arnsten JH, Du E, Soloway I, Gourevitch MN. Effects of pegylated interferon alfa-2b on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of methadone: a prospective, nonrandomized, crossover study in patients coinfecting with hepatitis C and HIV receiving methadone maintenance treatment. *Clin Ther* 2007; 29: 131-8.
215. Novick DM, Kreek MJ. Critical issues in the treatment of hepatitis C virus infection in methadone maintenance patients. *Addiction* 2008; 103: 905-18.
216. Soriano V, González-Lahoz J. Hepatitis C y VIH en prisiones españolas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 51-2.
217. Saiz de la Hoya-Zamácola P, Marco-Mouriño A, Clemente-Ricote G, Portilla-Sogorb J, Boix-Martínez V, Núñez-Martínez O, et al. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection in the prison setting. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 568-75.
218. Conjeevaram HS, Fried MW, Jeffers LJ, Terrault NA, Wiley-Lucas TE, Afdhal N, et al; Virahep-C Study Group. Peginterferon and ribavirin treatment in african american and caucasian american patients with hepatitis C genotype 1. *Gastroenterology* 2006; 131: 470-7.
219. Rodríguez-Torres M, Jeffers LJ, Sheikh MY, Rossaro L, Ankoma-Sey V, Hamzeh FM, et al; Latino Study Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in latino and non-latino whites with Hepatitis C. *N Engl J Med* 2009; 360: 257-67.
220. Gupta K, Romney D, Briggs M, Benker K. Effects of a brief educational program on knowledge and willingness to accept treatment among patients with hepatitis C at inner-city hospitals. *J Community Health* 2007; 32: 221-30.

221. García S, Serrano J. Recursos para superar las barreras lingüístico-culturales en los servicios de salud. En: Morera J, Alonso A, Huerga H, editors. *Manual de Atención al Inmigrante*. Ergon, Madrid. 2009; p. 53-65.
222. Antonucci G, Longo MA, Angeletti C, Vairo F, Oliva A, Comandini UV, et al. The effect of age on response to therapy with peginterferon alpha plus ribavirin in a cohort of patients with chronic HCV hepatitis including subjects older than 65 yr. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1383-91.
223. Bani-Sadr F, Lapidus N, Melchior JC, Ravoux I, Bensalem M, Rosa I, et al. Severe weight loss in HIV/HCV-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin: incidence and risk factors. *J Viral Hepat* 2008; 15: 255-60.
224. Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, Tuset M, Querada C, Laguno M, et al. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo de 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 353-62.
225. Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Rev* 2008; 22: 117-26.
226. Miró JM, Agüero F, Laguno M, Tuset M, Cervera C, Moreno A, et al; Hospital Clinic OLT in HIV Working Group. Liver transplantation in HIV/hepatitis co-infection. *J HIV Ther* 2007; 12: 24-35.
227. Miró JM, Montejo M, Castells L, Rimola A, Rafecas A, Miralles P, et al. Treatment of Spanish HIV-infected patients with recurrent hepatitis C virus (HCV) after liver transplantation (OLT) with pegylated interferon (PEG-INF) plus ribavirin (RBV): Preliminary results of the FIPSE OLT-HIV-05 - GESIDA 45-05 Cohort Study. 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Los Angeles, USA. 2007. Abstract 890.
228. Selzner N, Renner EL, Selzner M, Adeyi O, Kashfi A, Therapondos G, et al. Antiviral treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: predictors of response and long-term outcome. *Transplantation* 2009; 88: 1214-21.
229. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and HCV coinfections. *Lancet* 2000; 356: 1800-5.
230. Chung R, Evans S, Yang Y, Theodore D, Valdez H, Clark R, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in HCV RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by HCV in coinfecting subjects. *AIDS* 2002; 16: 1915-23.
231. Sulkowski M, Moore R, Mehta S, Chaisson R, Thomas D. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002; 288: 199-206.
232. De Luca A, Bugarini R, Lepri AC, Puoti M, Girardi E, Antinori A, et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naïve HIV-infected subjects. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2125-32.
233. Tedaldi E, Baker R, Moorman A, Alzola C, Furher J, McCabe R, et al. Influence of coinfection with HCV on morbidity and mortality due to HIV infection in the era of HAART. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 363-7.
234. Daar ES, Lynn H, Donfield S, Gomperts E, O'Brien SJ, Hilgartner MW, et al. HCV load is associated with HIV-1 disease progression in hemophiliacs. *J Infect Dis* 2001; 183: 589-95.

235. Laskus T, Radkowski M, Piasek A, Nowicki M, Horban A, Cianciara J, et al. HCV in lymphoid cells of patients coinfecting with HIV-1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. *J Infect Dis* 2000; 181: 442-8.
236. Melvin E, Else E, Arnold J, Murphy RL. The impact of co-infection with hepatitis C virus and HIV on tolerability of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 463-5.
237. Celentano DD, Vlahov D, Cohn S, Shadle VM, Obasanjo O, Moore RD. Self-reported antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA* 1998; 280: 544-6.
238. Rivero A, Mira JA, Pineda JA. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 342-6.
239. Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R, Moore R. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283: 74-80.
240. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, Marchou B, Waldner-Combernoux A, Morlat P, et al. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3451-5.
241. Cossarizza A, Moyle G. Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria. *AIDS* 2004; 18: 137-51.
242. de Mendoza C, Sánchez-Conde M, Timmermans E, Buitelaar M, de Baar MP, Gonzalez-Lahoz J, et al. Mitochondrial DNA depletion in HIV-infected patients is more pronounced with chronic hepatitis C and enhanced following treatment with pegylated interferon plus ribavirin. *Antivir Ther* 2005; 10: 557-61.
243. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568-79.
244. Sabin CA. Pitfalls of assessing hepatotoxicity in trials and observational cohorts. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 2: S56-S64.
245. AIDS Clinical Trials Group. Table of grading severity of adult adverse experiences. Rockville, MD: US Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 1996.
246. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, Marchou B, Waldner-Combernoux A, Morlat P. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of protease inhibitor containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3451-5.
247. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35: 182-9.
248. McGovern BH, Birch C, Zaman MT, Bica I, Stone D, Quirk JR, et al. Managing symptomatic drug-induced liver injury in HIV-hepatitis C virus coinfecting patients: a role for interferon. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1386-92.
249. Roca B, Suárez I, González J, Garrido M, de la Fuente B, Teira R, et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain. *J Infect* 2003; 47: 117-24.
250. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008; 22: 1979-91.
251. Balagopal A, Philp FH, Astemborski J, Block TM, Mehta A, Long R, et al. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 135: 226-33.

252. Blackard JT, Kang M, St Clair JB, Lin W, Kamegaya Y, Sherman KE, et al. Viral factors associated with cytokine expression during HCV/HIV co-infection. *J Interferon Cytokine Res* 2007; 27: 263-9.
253. Hong F, Tuyama A, Lee TF, Loke J, Agarwal R, Cheng X, et al. Hepatic stellate cells express functional CXCR4: role in stromal cell-derived factor-1alpha-mediated stellate cell activation. *Hepatology* 2009; 49: 2055-67.
254. Macías J, Mira JA, López-Cortés LF, Santos I, Girón-González JA, González-Serrano M, et al. Antiretroviral therapy based on protease inhibitors as a protective factor against liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2006; 11: 839-46.
255. Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006; 20: 49-57.
256. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362: 1708-13.
257. García-Benayas F, Blanco B, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; 347: 1287-8.
258. Rodríguez-Novoa S, Morello J, González M, Vispo E, Barreiro P, González-Pardo G, et al. Increase in serum bilirubin in HIV/hepatitis-C virus-coinfected patients on atazanavir therapy following initiation of pegylated-interferon and ribavirin. *AIDS* 2008; 22: 2535-7.
259. Bani-Sadr F, Denoed L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 123-5.
260. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martín-Carbonero L, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther* 2008; 13: 429-37.
261. Laufer N, Laguno M, Pérez I, Cifuentes C, Murillas J, Vidal F, et al. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther* 2008; 13: 953-7.
262. Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Labarga P, Ruiz A, Jiménez-Nacher I, Martín-Carbonero L, et al. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2007; 195: 973-9.
263. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48: 148-62.
264. van de Laar TJ, van der Bij AK, Prins M, Bruisten SM, Brinkman K, Ruys TA, et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *J Infect Dis* 2007; 196: 230-8.
265. Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis: Infectious diseases. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 727-34.
266. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1123-31.
267. Thompson ND, Perz JF, Moorman AC, Holmberg SD. Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. *Ann Intern Med* 2009; 150: 33-9.

268. Macías J, Palacios RB, Claro E, Vargas J, Vergara S, Mira JA, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver Int* 2008; 28: 781-6.
269. Wright NM, Tompkins CN. Review of the evidence for the effectiveness of primary prevention interventions for Hepatitis C among injecting drug users. *Harm Reduct J* 2006; 3: 27-35.
270. Backmund M, Reimer J, Meyer K, Gerlach JT, Zachoval R. Hepatitis C virus infection and injection drug users: Prevention, risk factors, and treatment. *Clin Infect Dis* 2005; 40: S330-5.
271. Van Den Berg C, Smit C, Van Brussel G, Coutinho R, Prins M. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users. *Addiction* 2007; 102: 1454-62.
272. Abou-Saleh M, Davis P, Rice P, Checinski K, Drummond C, Maxwell D, et al. The effectiveness of behavioural interventions in the primary prevention of Hepatitis C amongst injecting drug users: a randomised controlled trial and lessons learned. *Harm Reduct J* 2008; 5: 25-36.
273. Davis P, Abou-Saleh MT. Developing an enhanced counselling intervention for the primary prevention of Hepatitis C amongst injecting drug users. *Addict Disord Their Treatment* 2008; 7: 65-75.
274. Garfein RS, Golub ET, Greenberg AE, Hagan H, Hanson DL, Hudson SM, et al; DUIT Study Team. A peer-education intervention to reduce injection risk behaviors for HIV and hepatitis C virus infection in young injection drug users. *AIDS* 2007; 21: 1923-32.
275. Cox J, Morissette C, De P, Tremblay C, Allard R, Graves L, et al. Access to sterile injecting equipment is more important than awareness of HCV status for injection risk behaviors among drug users. *Subst Use Misuse* 2009; 44: 548-68.
276. Holtzman D, Barry V, Ouellet LJ, Des Jarlais DC, Vlahov D, Golub ET, et al. The influence of needle exchange programs on injection risk behaviors and infection with hepatitis C virus among young injection drug users in select cities in the United States, 1994-2004. *Prev Med* 2009; 49: 68-73.
277. Kwon JA, Iversen J, Maher L, Law MG, Wilson DP. The impact of needle and syringe programs on HIV and HCV transmissions in injecting drug users in Australia: a model-based analysis. *J Acquir Immune Def Syndr* 2009; 51: 462-9.
278. Lock G, Dirscherl M, Obermeier F, Gelbmann CM, Hellerbrand C, Knöll A, et al. Hepatitis C-contamination of toothbrushes: myth or reality?. *J Viral Hepat* 2006; 13: 571-3.
279. Shannon K, Ishida T, Morgan R, Bear A, Oleson M, Kerr T, et al. Potential community and public health impacts of medically supervised safer smoking facilities for crack cocaine users. *Harm Reduct J* 2006; 3: 1-8.
280. Worp J, Boonstra A, Coutinho RA, van den Hoek JAR. Tattooing, permanent makeup and piercing in Amsterdam; Guidelines, legislation and monitoring. *Euro Surveill* 2006; 11: 34-6.
281. Vandelli C, Renzo F, Romanò L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 855-9.
282. Terrault NA. Sexual activity as a risk for Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S99-S105.
283. Mariné-Barjoan E, Berrébi A, Giordanengo V, Favre SF, Haas H, Moreigne M, et al; for the ALHICE study group. HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? *AIDS* 2007; 21: 1811-5.
284. Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2009; 81: 836-43.

285. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al; Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society; American Academy of Pediatrics. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58 (RR-11): 1-166.
286. McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database Rev* 2006; 4: CD005546.
287. European Paediatric Hepatitis C virus Network. A significant sex-but not elective caesarean section - effect on mother-to child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005; 192: 1872-9.
288. US Centers for Disease Control and Prevention. Up-dated U.S. Public Health Service Guidelines on the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50: 1-67.
289. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, Yamazaki C, Okamoto H, Tsuda F, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 16: 1109-14.
290. Sodeyama T, Kiyosawa K, Urushihara A, Matsumoto A, Tanaka E, Yoshizawa K, et al. Detection of hepatitis C virus markers and hepatitis C virus genomic-RNA after needlestick accidents. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1565-72.
291. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Nakano Y, Furuta S, Nishioka K, et al. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Intern Med* 1991; 115: 367-9.
292. Lanphear BP, Linnemann CC Jr, Cannon CG, De Ronde MM, Pandy L, Kerley LM. Hepatitis C virus infection in healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 324-6.
293. Hasan F, Askar H, Al Khalidi J, Al Shamali M, Al Kalaoui M, Al Nakib B. Lack of transmission of hepatitis C virus following needlestick accidents. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1678-81.
294. Pérez-Trallero E, Cilla G, Sáenz JR. Occupational transmission of HCV. *Lancet* 1994; 344: 548.
295. Petrosillo N, Puro V, Ippolito G, for the Italian Study Group on Blood-borne Occupational Risk in Dialysis. Prevalence of hepatitis C antibodies in health-care workers. *Lancet* 1994; 344: 339-40.
296. Hernández ME, Bruguera M, Puyuelo T, Barrera JM, Sánchez Tapias JM, Rodes J. Risk of needle-stick injuries in the transmission of hepatitis C virus in hospital personnel. *J Hepatol* 1992; 16: 56-8.
297. Sulkowski MS, Ray SC, Thomas DL. Needlestick transmission of hepatitis C. *JAMA* 2002; 287: 2406-13.
298. Deuffic-Burban S, Abiteboul D, Lot F, Branger M, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Cost and cost-effectiveness of different follow-up schedules for detection of occupational hepatitis C virus infection. *Gut* 2009; 58: 105-10.